



Alzheimer y nutrición: un enfoque nutrigenómico

DAVID MONTIEL FLORES
RUBICELI MEDINA AGUILAR

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa crónica sin cura hasta el momento, que compromete la calidad de vida de quienes la padecen. Actualmente es considerada un problema de salud pública. La EA es el tipo de demencia más común, que se caracteriza tanto por la reducción de la capacidad de memoria como por el deterioro de habilidades cognitivas como el lenguaje o las habilidades visoespaciales, el razonamiento, el juicio, el comportamiento, la movilidad y la capacidad de resolución de problemas, la regulación de esfínteres, e incluso en etapas avanzadas de la enfermedad, por la incapacidad de comunicación. No obstante, las causas que propician la enfermedad no se han descrito de forma concisa debido al alcance multifactorial que la caracteriza. En el presente trabajo revisamos y describimos los principales mecanismos y predisposición genética que se han propuesto como hipótesis para explicar el proceso fisiopatológico que concierne a la EA para con ello dar fundamento a los indicios clínicos presentes en los pacientes. Además, abordamos el papel de la nutrición en la prevención y terapia de la EA desde una perspectiva nutrigenómica.

PALABRAS CLAVE: Alzheimer, demencia, péptido β A, proteína tau, neurodegeneración

Alzheimer and nutrition: a nutrigenomic approach

Alzheimer's disease (AD) is a chronic neurodegenerative disease with no cure up to the present time, which compromises the quality of life of those who suffer from it. It is currently considered a public health problem. AD is the most common type of dementia, characterized by both, reduced memory capacity and the deterioration of cognitive skills such as language or visuospatial skills, reasoning, judgment, behavior, mobility and problem-solving ability, sphincter regulation, and in advanced stages of the disease, the inability to communicate. However, the causes that lead to the disease have not been concisely described due to the multifactorial scope that characterizes it. In the present work we review and describe the main mechanisms and genetic predisposition that have been proposed as hypotheses to explain the pathophysiological process concerning AD and thereby to give substance to the clinical signs present in patients. In addition, we address the role of nutrition in the prevention and therapy of AD from a nutrigenomic perspective.

Keywords: Alzheimer's disease, dementia, β A peptide, tau protein, neurodegeneration

Introducción

Demencia

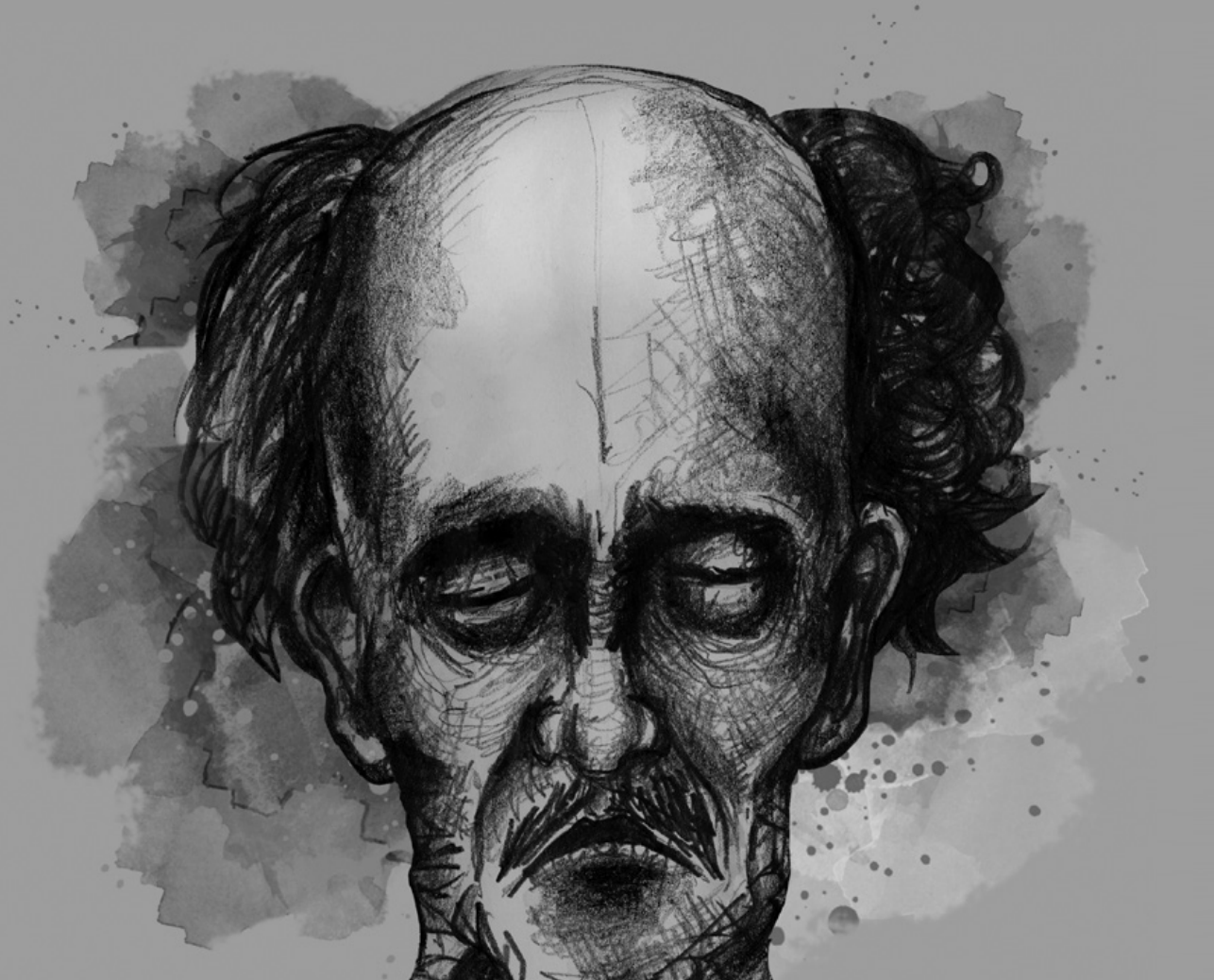
En primera instancia se considera preciso definir a qué se hace referencia con el término demencia: dicho término se refiere a una disminución de la capacidad intelectual con respecto a la capacidad que se tenía en años anteriores de vida, que ocurre de manera progresiva, debido a factores como la edad o alguna enfermedad; se debilitan o incluso se pierden las facultades mentales. Sin embargo, a pesar de lo mencionado con anterioridad la demencia no es una enfermedad, sino que se considera un síndrome bajo la justificación del conjunto de signos y síntomas que se manifiestan en el paciente.

La enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) se puede definir como el envejecimiento que sufre el encéfalo de forma prematura; generalmente se puede hacer presente al llegar a la mitad de la vida adulta y tiene como principal característica su rápida progresión, lo que conlleva a que haya una pérdida de las facultades mentales. En consideración de lo anterior, la EA se toma en cuenta como un tipo de demencia.

En la actualidad, la EA ha tenido gran relevancia debido a que cada vez se presentan más casos de la enfermedad: tan solo en México se tiene una prevalencia de 7.3% y con una incidencia de 27.3%, es decir, aproximadamente 1000 pacientes por año son diagnosticados con enfermedad de Alzheimer de acuerdo con datos recientes del Instituto Nacional de Geriatria y el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN, 2017). Por lo anterior, se tiene gran interés en estudiar la presente enfermedad, ya que se ha estimado que posiblemente en un período de tiempo futuro, aproximadamente en el año 2050 o antes, habrá más de 3.5 millones de personas que padezcan EA en México y en el mundo se prevé una duplicación de los 349 millones actuales a 613 millones, y un tercio de esta población serán adultos mayores. Aunado a lo anterior, es importante considerar la asociación que existe entre las enfermedades de Alzheimer, el sobrepeso u obesidad y la diabetes *mellitus*, enfermedades que en México cada vez se padecen en mayor proporción (Reyna et al., 2014, pp. 9-10).

Con respecto a la etiología de la EA, se han propuesto algunas hipótesis que explican el posible desarrollo del padecimiento, pero aún no se ha establecido de manera exacta la causa de la EA porque se ha relacionado con distintos factores que podrían intervenir en dicha enfermedad; por lo anterior, en el presente trabajo se abordan los mecanismos principales por los cuales se han generado o centrado el proceso fisiopatológico de la EA, la interacción de componentes nutricionales con la regulación de genes de importancia en la EA, el papel de la microbiota intestinal y cómo a partir de un proceso de disbiosis se puede predisponer al organismo a generar determinadas respuestas inflamatorias y su repercusión en la enfermedad.



Desarrollo

Indicios clínicos

En la manifestación de la forma clínica de la presente enfermedad se puede tener tres vertientes: la primera concierne a las manifestaciones primarias que el paciente va desarrollando conforme transcurre la enfermedad y ésta no es intervenida de manera temprana, oportuna o se cree que posiblemente sea “normal” el manifestar ciertos signos como los que se mencionan en el cuadro 1, en el que se presentan los distintos indicios clínicos de acuerdo a la etapa evolutiva de la enfermedad y su respectiva caracterización. Aunado a lo anterior, la segunda vertiente corresponde a las manifestaciones intermedias en las que el paciente comienza a tener una complicación asociada a la EA. Por ejemplo, cambios en su comportamiento, inicio de algunas limitantes en el estilo de la vida, es decir, va desarrollando una incapacidad de efectuar actividades como las que cotidianamente llevaba a cabo. Con respecto a la tercera vertiente, considerada la etapa avanzada, se manifiesta prácticamente una total dependencia de la persona que padece Alzheimer, debido al avance que posiblemente alcanzó la enfermedad y cómo fue la repercusión en el paciente.

Cuadro 1. Signos y síntomas que se presentan en un paciente de acuerdo a las etapas de la enfermedad de Alzheimer. Es importante mencionar que la duración de las etapas no es regular ni homogénea, es decir, un paciente puede transitar de una etapa a otra de mayor evolución durante algunos años o ir progresando a la siguiente etapa de forma paulatina; el paso de una fase a otra es un hecho claramente definido, marcado y apreciable en un determinado momento.

ESTADIO	CARACTERIZACIÓN	SIGNOS Y SÍNTOMAS
Etapa temprana o primaria	Aparecen indicios de la enfermedad de Alzheimer. Es muy común que entre familia, amigos o conocidos, se interpreten o asocien con algo “normal asociado a la edad” y no a síntomas tempranos de la EA.	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida mínima de memoria, se puede ver reflejada en la dificultad para recordar sucesos que ocurrieron de forma reciente. • Se observa una leve dificultad para comunicarse, por ejemplo: a los pacientes les resulta complicado encontrar las palabras adecuadas. • Se manifiesta dificultad para recordar el día, mes, año, lugar o tiempo en el que se encuentra; en general, comienza la pérdida de la percepción del tiempo y el lugar. • Cambios de humor; comúnmente se presentan enfermedades como ansiedad y depresión. • Los pacientes con EA comienzan a optar por una vida más sedentaria debido a la pérdida de interés por realizar actividades.
Etapa intermedia o secundaria	Conforme transcurre la EA se manifiestan cada vez en mayor proporción los síntomas de la enfermedad, lo que conlleva ciertas limitantes para el paciente, que van generando la incapacidad de llevar a cabo actividades cotidianas.	<ul style="list-style-type: none"> • Necesidad de ayuda para llevar a cabo actividades que impliquen cierta complejidad. • Se tiene desconocimiento de sucesos que ocurrieron recientemente. Incapacidad para vivir solos, debido a la evolución de la enfermedad. Presencia de desorientación cada vez en mayor proporción. • Se comienzan a presentar cambios de comportamiento, insomnio, alucinaciones, ansiedad, aislamiento, depresión, irritabilidad y cuestionamiento repetido. • Mayor presencia de los problemas del habla, es decir, los pacientes presentan cada vez más dificultad para hablar, comprender, leer o escribir.
Etapa avanzada o terciaria	Cuando el paciente ha alcanzado una evolución de la EA considerable, se convierte prácticamente en una persona dependiente, debido a que el deterioro de la memoria ha alcanzado un estadio más grave; además, los trastornos físicos son más visibles y, en general, el estado de salud del paciente se ha deteriorado considerablemente.	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida completa de la percepción del tiempo y el espacio. • Problemas para asociar o comprender lo que ocurre alrededor o el entorno del paciente. • Puede presentarse la incapacidad por parte del paciente para realizar ciertos movimientos, por ejemplo, caminar. • El paciente puede llegar a un estado donde le sea difícil o sea prácticamente incapaz de reconocer a familiares, amigos u objetos asociados a su entorno. • Puede manifestarse incontinencia urinaria. • No se pueden llevar a cabo actividades básicas como el aseo personal, comer, ir al baño, entre otras actividades, sin el apoyo de un familiar o persona que se encuentre a cargo del paciente; por ello se considera una persona dependiente.

Fuente: Elaboración propia en consideración de Mena, et al., 2016 y OMS, 2020.

Causas y mecanismos asociados a la EA

En cuanto a la presente enfermedad han surgido algunas posibles teorías que tratan de explicar y definir de la forma más concreta posible su respectiva etiología; no obstante, para la enfermedad de Alzheimer no se conoce exactamente la causa o posibles causas que conllevan a su desarrollo, pero se han propuesto algunas hipótesis y mecanismos por los cuales se podría comprender el actuar del proceso neurodegenerativo característico de esta enfermedad. Aunado a lo anterior, los estudios realizados acerca de la EA han coincidido en que parte del desarrollo de la enfermedad se podría generar por efecto de la combinación de factores de riesgo modificables y no modificables. Con respecto a los factores modificables se podrían mencionar los que corresponden al “exposoma”, también conocido como las señales del ambiente al que la persona está expuesta. Por mencionar algunas, están el estilo de vida, la dieta, la actividad física, el estado de ánimo, los agentes genotóxicos y no genotóxicos de la dieta, los fármacos consumidos y la contaminación. En cuanto a los factores no modificables asociados al desarrollo de la enfermedad se podrían considerar la genética, la historia familiar, el sexo y la edad.

En cuanto a los mecanismos específicos que se han propuesto para explicar el proceso patológico de la EA se han considerado tanto la formación de placas seniles, como trastornos metabólico-energéticos, la degradación sináptica neuronal, la generación excesiva de radicales libres, alteraciones en los mecanismos de muerte celular programada de las neuronas y, además, el defecto correspondiente a la regulación del calcio en la neurona. Todos estos factores propuestos pueden relacionarse o estar comprendidos en las dos hipótesis acerca del desarrollo de la EA; la primera corresponde a la hipótesis denominada cascada amiloide y la segunda, que concierne a la fosforilación de la proteína tau, mecanismos que se explican a continuación:

- Cascada amiloide: de manera general, la presente hipótesis sugiere que el padecimiento de la EA está asociado o es consecuencia de eventos citotóxicos conllevados por la formación, agregación y depósito de los péptidos β -amiloides (β A). Pero para que ocurran los eventos mencionados se ha descrito el siguiente mecanismo: por medio de la vía metabólica amiloidogénica se llevaría a cabo el procesamiento de la proteína precursora del amiloide (APP), lo que provoca posiblemente que haya una producción en exceso de péptido β A y/o un posible efecto que se encuentre relacionado con la eliminación de este péptido. El péptido β A se sintetiza u obtiene a partir de un proceso catabólico correspondiente a la APP, la cual es una proteína de la membrana plasmática con un solo dominio, es decir, solo una parte intracelular y otra parte extracelular; además, dicha proteína se puede encontrar en distintos tipos celulares, por ejemplo: neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y células gliales.

Desde una perspectiva genética, la APP se encuentra codificada por un gen ubicado en el cromosoma 21, el cual al expresarse da lugar a la síntesis de 8 isoformas que conciernen a la presente proteína, pero en mayor proporción la isoforma APP695 se ubica en el cerebro. Esta proteína es dividida por las enzimas α , β y γ -secretasas, además por un complejo proteico que contiene el gen de la presenilina (PSEN1). Hasta el momento se han mencionado algunas características y generalidades que corresponden a la proteína APP; sin embargo, es necesario explicar dos posibles mecanismos que se suscitan con la presencia de una anomalía con respecto a una situación fisiológica considerada normal. En una situación fisiológica no comprometida y, por tanto, siguiendo la vía no amiloidogénica, la proteína

precursora del amiloide es catabolizada por la α -secretasa, dando lugar a la formación de un fragmento (s) $APP\alpha$ que se mantiene en el espacio extracelular, y un fragmento carboxi-terminal de 83 a.a (c83), el cual permanece anclado a la membrana plasmática. La importancia o funcionalidad del fragmento (s) $APP\alpha$ radica en la regulación de la excitabilidad neuronal, pues contribuye a la mejora de la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria. Además, incrementa la resistencia de las neuronas al estrés oxidativo y metabólico. No obstante, la contraparte, es decir, en una situación neuropatológica, la APP se metaboliza por medio de la vía amiloidogénica, de tal forma que la β -secretasa 1 fragmenta a la proteína por el extremo N-terminal mientras que la γ -secretasa lleva a cabo la fragmentación de la proteína por el extremo C-terminal; a partir del proceso mencionado se obtienen dos fragmentos, de manera específica se obtiene (s) $APP\beta$ y $A\beta_{40/42}$. Dichos fragmentos quedan en el espacio extracelular, y un fragmento C-terminal de 99 a.a (c99), que puede ser transportado en dirección al interior celular y translocado al núcleo, y conlleva a que pueda presentarse la inducción de la expresión de determinados genes que promuevan la muerte neuronal programada, es decir, por medio de un mecanismo apoptótico.

La importancia del correcto desempeño funcional de la proteína precursora del amiloide radica en que dicha proteína regula la supervivencia neuronal, la protección ante estímulos externos tóxicos, el crecimiento de neuritas, la plasticidad sináptica y la adhesión celular. Sin embargo, cuando hay un funcionamiento incorrecto por haberse llevado a cabo la vía donde se obtienen como productos los péptidos $\beta_A 40/42$ se generan una interferencia sináptica, disminución de la plasticidad neuronal, alteraciones del metabolismo energético, inducción del estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, y alteraciones en la homeostasis del calcio celular. (Folch et al., 2015, p. 49).

- **PROTEÍNA TAU:** La hipótesis establece un posible mecanismo de generación de la enfermedad de Alzheimer; se plantea que a partir de la división por parte de la γ -secretasa se producen distintos péptidos que se han asociado a la interacción de la proteína tau en el organismo humano. Considerando lo anterior, y una vez que se han obtenido los fragmentos peptídicos $\beta_A 40/42$, de los cuales $\beta_A 40$ es la especie predominante, mientras que $\beta_A 42$ es el principal componente de las placas seniles, el péptido $\beta_A 42$ favorece la agregación y neurotoxicidad en comparación a $\beta_A 40$, de tal forma que al momento de llevar a cabo un proceso de oligomerización por parte de $\beta_A 42$ éste se acumula en forma de placas seniles en el sistema límbico y la corteza asociativa, generando efectos tóxicos en las sinapsis neuronales. En una segunda etapa, se produce una respuesta glial, activación de los astrocitos y la microglía circulante, que libera citocinas o componentes que conciernen al complemento para dar lugar a respuestas inflamatorias, un incremento del estrés oxidativo en la neurona que conduce a la ruptura de la homeostasis del calcio que, a su vez, provoca que haya una hiperactivación de las proteínas cinasas y la inactivación de las fosfatasas. Por lo anterior, la proteína tau si se encuentra hiperfosforilada da lugar a la formación de los ovillos neurofibrilares, los cuales se acumulan en las sinapsis y en los cuerpos neuronales y ocasiona la muerte neuronal por apoptosis, pero también un déficit de neurotransmisores asociado a la inhibición sináptica neuronal (Folch et al., 2015, pp. 49-50).

A partir de los mecanismos correspondientes a las proteínas β_A (pero en mayor proporción a la $\beta_A 42$) y a la proteína tau que fueron mencionados anteriormente, se ha descrito el posible mecanismo por el cual se da lugar a la forma de demencia más común entre la población mundial, el Alzheimer. Aunado a lo anterior, puede haber cierta predisposición genética en los individuos para el desarrollo de la presente enfermedad; dicho factor se aborda a continuación.

Genética y EA

Entre los factores no modificables asociados a la enfermedad de Alzheimer y que fueron mencionados anteriormente, se encuentran los factores genéticos. Hablar de genética y su relación con la enfermedad nos lleva casi siempre a plantearnos una pregunta: ¿La EA es heredable o no lo es? Una respuesta exacta no se ha encontrado porque tampoco hay un determinismo genético en la EA. A pesar de que ya se han encontrado genes asociados a este tipo de demencia como los mencionados en el cuadro 2, sabemos que existen factores epigenéticos resultantes de las interacciones del genoma humano con el ambiente y con el microbioma intestinal que podrían estar jugando un papel principal para el desarrollo y la progresión de la enfermedad en personas con predisposición genética para EA.

Cuadro 2. Genes y polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) asociados a la predisposición genética de Alzheimer.

Gen	Locus del gen	Proteína	SNPs y otras mutaciones	Fenotipo
APP	21q21.3–q22.05	Proteína precursora del β-amiloide A4	Diversas mutaciones por cambio de codón	Enfermedad de Alzheimer familiar (autosómica dominante)
PS1	14q24.3	Presenilina 1 (PS1)	Diversas mutaciones por cambio de codón	Enfermedad de Alzheimer familiar (autosómica dominante) con inicio temprano (35 – 55 años de edad)
PS2	1q31–q42	Presenilina 2 (PS2)	Diversas mutaciones por cambio de codón	Enfermedad de Alzheimer familiar (autosómica dominante) en los alemanes de Volga
APOE	19q13.2	Apolipoproteína E	Polimorfismo del alelo APOE4	Mayor susceptibilidad a la enfermedad de Alzheimer
Múltiple	21	Se desconoce	Trisomía 21 o traslocación cromosómica 21–14 o 21–21	Síndrome de Down (enfermedad de Alzheimer de inicio temprano)

Fuente: Elaboración propia en consideración de Simon, et al., 2012 (p.47).

Entre los genes comúnmente asociados a procesos fisiopatológicos del Alzheimer, está el gen de la Proteína Precursora de Amiloide (PPA), gen de la Presenilina 1 (PSEN1), Presenilina 2 (PSEN2) y el gen de la Apolipoproteína E (APOE).

- Gen de la Proteína Precursora de Amiloide (PPA): se han identificado mutaciones localizadas en los exones 16 y 17 y se han relacionado con una mayor producción del péptido β_A 42, el cual, como se había mencionado anteriormente, predomina en la composición de las placas seniles (Fernández et al., 2013, p. 40).

- Gen de la Presenilina 1: las mutaciones que se han encontrado en dicho gen consisten, en su mayoría, en SNPs, es decir, en el cambio de un solo nucleótido en una región específica del gen, pero también se han descrito otro tipo de mutaciones como deleciones o inserciones. Dichas mutaciones tienen gran relevancia debido a que se han relacionado con un aumento en la proporción que concierne a los dos fragmentos peptídicos β_A 40/ β_A 42, ya sea por un aumento en la concentración del péptido β_A 42 o por la disminución del péptido β_A 40. Las mutaciones en este gen pueden conducir a un padecimiento más severo de la EA porque se puede presentar a una corta edad: incluso a partir de los 30 años de edad se podrían tener indicios clínicos asociados a Alzheimer (Fernández et al., 2013, p. 40-41).

- Gen de la Presenilina 2: Se ha observado que este gen tiene efectos muy similares al gen de la Presenilina 1, a partir de mutaciones particulares que han sido identificadas.

- Gen de la Apolipoproteína E: en el caso de este gen, existen distintos alelos de riesgo asociados a APOE 4. De forma específica, el alelo de riesgo que se ha asociado a la susceptibilidad de padecer la EA es ϵ -4; no obstante, aún no se ha determinado exactamente cómo dicho alelo de riesgo puede generar la susceptibilidad mencionada. Por el momento, se ha propuesto como hipótesis que la apolipoproteína E produ-

cida por los astrocitos posiblemente sea absorbida por las neuronas, donde a partir de ese proceso comienza a interactuar de forma anormal con proteínas que están asociadas a los microtúbulos, por ejemplo, la proteína tau, de tal forma que pueda generar pares de filamentos helicoidales dando lugar a los ovillos neurofibrilares (Simon et al., 2012, p. 47).

Nutrigenómica y EA

La nutrigenómica es una ciencia que basa su enfoque de estudio en la expresión génica y en la predisposición genética que puede influir en el desarrollo de enfermedades y en la diversidad de respuestas favorables o no a la ingesta del conjunto de nutrientes (nutriomas) presentes en los alimentos en interacción con otros factores del estilo de vida, y cuyo impacto puede favorecer o retrasar el desarrollo de Alzheimer. Conocer el campo de la nutrigenómica puede influir de forma considerable para llevar a cabo la formulación de recomendaciones y estrategias dietéticas basadas y evidenciadas en las posibles afecciones y cómo a partir de la expresión génica mediada por los compuestos de los alimentos, fitoquímicos, los nutrientes en general y la microbiota, se puede hacer frente a la enfermedad en la prevención y como soporte terapéutico adyuvante.

La investigación en genómica nutricional de la EA ha propuesto algunas estrategias nutrigenómicas para combatir los posibles mecanismos etiológicos de la enfermedad, por ejemplo: a partir de la ingesta de micronutrientes y antioxidantes provenientes de la dieta se puede contribuir a una mejor salud cerebral; asimismo, se han considerado los hidratos de carbono porque son la principal fuente de energía

del cerebro. Por otra parte, algunos aminoácidos (a.a.) obtenidos principalmente por medio de alimentos proteicos pueden contribuir al funcionamiento cerebral, ya que algunos a.a. esenciales son empleados para la conformación de neuromoduladores y neurotransmisores. Respecto a los ácidos grasos, específicamente, los omega-3 resultan ser esenciales por su contribución a formar parte de la estructura lipídica (Mena et al., 2016, p. 3).

Debido a que las propiedades y características de los nutrientes tienen relación y efecto en la función del cerebro, se han considerado algunas estrategias dietarias que favorecen la regulación y homeostasis de genes que mantienen la integridad de las células cerebrales. Por mencionar solo algunas de las que hemos identificado evidencia reciente, se encuentran el ácido docosahexaenoico (DHA), flavonoides y polifenoles presentes en frutos, vegetales y especias, además de la dieta que promueva la eubiosis, es decir, el equilibrio en la microbiota intestinal.

- **Ácido docosahexaenoico (DHA) y EA:** las concentraciones de DHA en los seres humanos se encuentran en mayor proporción en el cerebro y en la retina; no obstante, con el transcurrir del envejecimiento y el deterioro neuronal la concentración de DHA presente en los fosfolípidos de la corteza cerebral frontal comienza a reducirse en personas que padecen Alzheimer. Por lo tanto, una estrategia nutrigenómica que se ha propuesto radica en la implementación de una dieta rica en ácido graso docosahexaenoico, después de los resultados obtenidos en un estudio realizado con un modelo de Alzheimer utilizando ratones transgénicos, en el que se observó

una reducción de aproximadamente 70% de la carga total del péptido β A en el cerebro, lo que mostró la importancia de disminuir la carga porcentual en la que se encuentra presente el péptido β A, pues esto podría llevar a una disminución de la formación de las placas seniles y, por tanto, generar un progreso o evolución retardada de la enfermedad (Román et al., 2019, p. 4).

- **Flavonoides, polifenoles y EA:** debido a que el cerebro es particularmente sensible al daño oxidativo asociado al envejecimiento y las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, el actuar de los flavonoides es de suma importancia porque dentro de sus efectos potencialmente benéficos se encuentran la capacidad de eliminar radicales libres, además de ejercer efectos antiinflamatorios y proteger contra alguna posible neurotoxicidad asociada al péptido β A. Por otro lado, se ha encontrado que los efectos terapéuticos potenciales de los polifenoles en el Alzheimer radican en la inhibición de la oligomerización del péptido β A tóxico a partir de la mejora de la eliminación del monómero β A 42. Asimismo, la evidencia muestra que los polifenoles pueden modular la hiperfosforilación de la proteína tau e inhibir la formación de láminas B correspondientes a dicha proteína (Román et al., 2019, pp. 6-7).

Por lo anterior, resulta fundamental resaltar que los flavonoides y polifenoles se pueden obtener de verduras, cereales, frutas, aceite de oliva e incluso algunas bebidas que podrían proveer de propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, por ejemplo: vino tinto, té, chocolate, café, por mencionar algunos.

Microbiota intestinal y EA

En el apartado anterior se abordó el papel de la nutrición como estrategia nutricional para combatir el Alzheimer, la cual permite ralentizar la evolución de la enfermedad y, por tanto, las complicaciones que esta conlleva. A partir de estudios realizados se ha demostrado que los alimentos ingeridos influyen en la composición microbiana intestinal, participando en el proceso fisiopatológico en la EA. Se ha descrito una relación estrecha entre el intestino y el cerebro (eje intestino-cerebro) que podría participar en el avance o la reducción de la neurodegeneración, es decir, la afectación progresiva de las neuronas hasta llegar a la muerte neuronal que genera atrofia. Se ha observado que la atrofia en la región del cerebro correspondiente al hipocampo está relacionada de forma positiva con *Akkermansia muciniphila*, lo cual indica que una posible disbiosis puede ser un indicador para la susceptibilidad al Alzheimer. Asimismo, se ha visto que la inflamación y la producción de péptido β A es derivada de la disbiosis característica del crecimiento de microorganismos patógenos, entre los que se encuentran *B. subtilis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium* spp., *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* spp. (Zhang et al., 2020, p. 7).

Hablando de los microorganismos participantes o comunes en personas que padecen EA podemos mencionar al *Helicobacter pylori*, una bacteria que nos resulta familiar pues es característica de enfermedades gástricas. Sin embargo, también se ha establecido una relación con la EA debido a que “se ha encontrado asociación de peores resultados en el *Mini mental state exam*, en memoria verbal o en test de aprendizaje de series de dígitos entre los hospederos

humanos de esta bacteria, en los que se encuentran implícitos mecanismos de inflamación e incluso de hiperfosforilación de tau ocasionada por la bacteria”. (Castillo y Marzo, 2019, p. 4).

Es importante mencionar que parte de la disbiosis puede deberse a un factor dietario. Existe evidencia de que una dieta occidental caracterizada por el alto consumo de carnes rojas, grasas saturadas, alimentos procesados, azúcares, embutidos, entre otros alimentos, está relacionada con un incremento en la abundancia de *Flectobacillus*, *Flavobacterium* y *Runella*, las cuales tienen la capacidad de activar respuestas inflamatorias a partir de la regulación de IL-1 β y el factor NF- κ B. (Zhang et al., 2020, p. 14).

Con tan solo unos pocos ejemplos, como los que aquí hemos mencionado, se puede comprobar que la dieta, sus componentes y la microbiota están regulando constantemente la actividad de genes de importancia en la enfermedad de Alzheimer. Resulta prometedor, sobre todo, para aquellas personas que padecen la enfermedad encontrar estrategias dietarias de impacto genómico-nutricional que puedan reducir la progresión de la enfermedad a un estadio más grave.

Conclusión

El presente trabajo describe la relación que existe entre la predisposición genética y los mecanismos correspondientes a la cascada amiloide y a la formación de ovillos neurofibrilares asociados a la proteína tau, los cuales pueden propiciar un estadio mayormente degenerativo asociado a la enfermedad de Alzheimer. Asimismo, la composición de la dieta y su relación con la microbiota influyen en las respuestas

del organismo asociadas de forma directa en el proceso patológico de la EA. Sin embargo, el campo de la nutrigenómica ha brindado estudios que han permitido comprender algunos de los procesos por los cuales las alteraciones en la expresión de genes importantes en EA pueden ser moduladas a partir de los alimentos y sus compuestos. Se mencionan algunas de las estrategias nutrigenómicas basadas en recomendaciones que son posibles de implementar para contrarrestar los efectos derivados de la patología, como la inclusión de flavonoides y polifenoles en la dieta debido a su potencial antiinflamatorio y su capacidad de disminuir el estrés oxidativo; por otra parte, los ácidos grasos omega-3 relacionados con respuestas antiinflamatorias y, de manera más específica, a la capacidad que tiene el DHA para contrarrestar en más del 50% la acumulación del péptido β -amiloide. Por tanto, parte del posible tratamiento para el control de la EA y su posible evolución tardía podría radicar en la implementación e intervención nutrigenómica. Además, la importancia de dicha intervención no está basada únicamente en el control de las enfermedades, sino también en la prevención de las mismas. A continuación, en la figura 1 se muestran todos aquellos factores de riesgo que fueron tratados en el presente trabajo y su posible modulación a partir de la dieta.

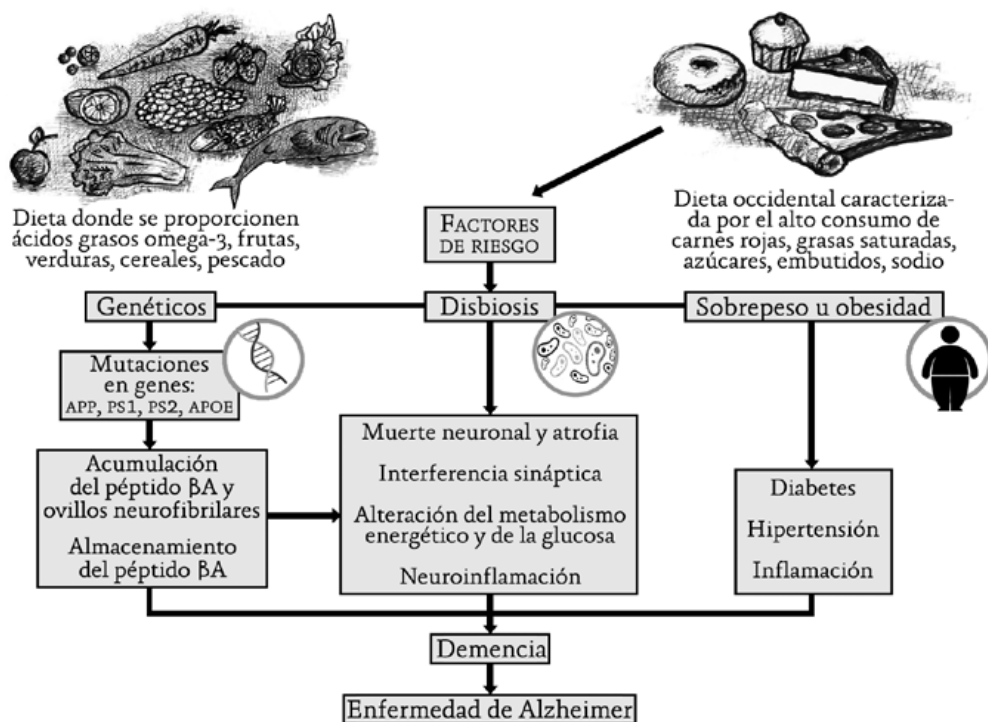


Figura 1. Representación del impacto correspondiente a la estrategia nutrigenómica y cómo se podrían modular, a partir de dicha estrategia, los factores de riesgo y mecanismos asociados al posible desarrollo y padecimiento de la enfermedad de Alzheimer. Fuente: Elaboración propia en consideración de Folch et al., 2015 y Zhang et al., 2020.



Referencias

Arata, G., & Bellabarba, A. M. (2015). Genómica nutricional y enfermedad de Alzheimer. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab.*, 13(1), 1-3.

Castillo, F., y Marzo, M. E. (2019). Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de diferentes enfermedades neurológicas. *Rev. Neurología*, 1-7, <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.017>

Fernández, C., Rodríguez, E., Combarros, O., y Crespo, D. (2013). Genética y enfermedad de Alzheimer: población de riesgo. *Rev. Española de Geriatria y Gerontología*, 48(1), 39-44, <https://doi.org/10.1016/j.regg.2012.03.004>

Folch, J., Ettcheto, M., Petrov, D., Abad, S., Pedrós, I., Marin, M., Olloquequi, J., & Gamins, A. (2015). Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β -amiloide. *Rev. Neurología*, 33(1), 47-58.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (2017). Enfermedad de Alzheimer, <http://www.innn.salud.gob.mx/interna/medica/padecimientos/alzheimer.html>

Mena, M. L., Sánchez, M. F., Torres, L. A., Torres, J., Rodarte, A. (2016). Nutrición personalizada para pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Rev. Entre textos*, 7(21).

Organización Mundial de la Salud (2020). Demencia. OMS, <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

Reyna, M. L., González, M. V., López, F. J., y González, G. R. (2014). Demencias: Una visión panorámica. Universidad Autónoma de San Luis Potosí, <http://www.geriatria.salud.gob.mx/descargas/publicaciones/Demencia.pdf>

Román, G. C., Jackson, R. E., Gadhia, R., Román, A. N., y Reis, J. 2019. Mediterranean diet: The role of long-chain ω -3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease. *Rev. Neurologique*, (1-18), <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.08.005>

Simon, R. P., Greenberg, D., y Aminoff, M. J. (2012). *Neurología clínica*. Mc Graw Hill.

Steele, M., Stuchbury, G., y Munch, G. (2006). The molecular basis of the prevention of Alzheimer's disease through healthy nutrition. *Rev. Experimental Gerontology*, 42, 28-36, <https://doi.org/10.1016/j.exger.2006.06.002>

Zhang, M., Zhao, D., Zhou, G., y Li, C. (2020). Dietary pattern, Gut microbiota and Alzheimer's disease. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1-37, <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b08309>