

**EXPRESIÓN MATEMÁTICA PARA CALCULAR LA PROBABILIDAD DE QUE  
UNA PERSONA QUE SUFRE DE ALZHEIMER PRESENTE ALTERACIONES EN  
SU GENOMA**

MANUELA ZAPATA VIDAL

**Asesor:**

ÁNGELA INÉS ARANGO ECHEVERRI

Bióloga - Máster en Educación

COLEGIO MARYMOUNT MEDELLÍN

PROYECTO DE GRADO

Mayo 27, 2022

## Tabla de contenidos

Tabla de Ilustraciones.....	4
Resumen .....	5
Abstract.....	6
Capítulo I: Planteamiento de investigación.....	7
Introducción .....	7
Justificación .....	8
Pregunta de investigación .....	10
Objetivos.....	10
General .....	10
Específicos .....	10
Capítulo II: Antecedentes .....	11
Capítulo III: Marco teórico.....	13
Conceptos básicos.....	13
Enfermedad de Alzheimer .....	15
Factores de riesgo.....	15
Tipos.....	16
Genoma.....	16
Definición y funciones .....	16
Influencia del genoma .....	19
Estudios.....	23
Estudios de ligamiento .....	23

Estudios de asociación .....	24
Estudios de asociación en todo el genoma y nuevos genes de interés .....	25
Las matemáticas en la medicina .....	27
Capítulo IV: Metodología de la investigación.....	29
Capítulo V: Análisis .....	35
Capítulo VI: Conclusiones .....	42
Capítulo VII: Referencias y Bibliografía .....	44

## Tabla de Ilustraciones

Ilustración 1 Estudio de asociación del cromosoma 11.....	24
Ilustración 2 Mapa genético de un paciente de control. ....	35
Ilustración 2 1 Secuenciación del exoma clínico de un paciente de control. ....	35
Ilustración 3 Fragmento de un exoma de un paciente con EA. ....	36
Ilustración 4 Rare and common variants that contribute to Alzheimer's disease risk. ....	37
Ilustración 5 Diagrama de probabilidades del paciente X.....	39
Ilustración 6 Diagrama de probabilidades de que el paciente X presente la EA.....	40

## Resumen

Las demencias, y en específico la enfermedad de Alzheimer (EA), son condiciones que actualmente afectan a un significativo porcentaje de la población global (OMS, 2021). Por años, médicos y especialistas han intentado encontrar curas o tratamientos para esta condición; sin embargo, no ha sido posible siquiera definir un pronóstico preciso para los pacientes que presentan la EA. De ahí que, este proyecto de grado busca analizar e interpretar el genoma de estos pacientes con el fin de poder desarrollar una fórmula matemática que calcule la probabilidad de que el causal de la enfermedad sea una alteración genética. Para esto, se hizo una investigación de índole mixta, empleando el rastreo documental para estudiar la incidencia de cada gen mutado.

A partir del estudio, se confirmó que existen genes cuyas mutaciones tienen importantes implicaciones en la EA, estos incluyen la APOE, el ABCA7, el CLU, el CR1, el PICALM, el PLD3, el TREM2, el SORL1, la APP, la PSEN1 y la PSEN2. Además, usando los teoremas de probabilidad condicional y probabilidad total se obtuvo un método que permite, a partir de la probabilidad total que tiene un paciente de contraer la EA, calcular la posibilidad de que este tenga afecciones y alteraciones en su material genético. La investigación en cuestión deja por fuera factores externos como la edad, sexo, raza o estrato social, enfocándose únicamente en los genomas.

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer (EA), probabilidad total, probabilidad absoluta, genoma, mutación.

## Abstract

Dementia, specifically Alzheimer's disease (AD), is a condition that currently affects a significant percentage of the global population (WHO, 2021). For years, doctors and specialists have tried to find cures or treatments for this condition; however, it has not even been possible to define a precise diagnosis for patients with AD. Therefore, this project seeks to analyze and interpret the genome of these patients to develop a mathematical formula that calculates the probability that the cause of the disease is a genetic mutation. For this purpose, both qualitative and quantitative (mixed) research strategies were implemented, using documentary tracking to study the incidence of each mutated gene.

The study allowed the investigator to confirm the presence and implications of some genes in AD, including APOE, ABCA7, CLU, CR1, PICALM, PLD3, TREM2, SORL1, APP, PSEN1, and PSEN2. In addition, using the theorems of conditional probability and total probability, it was possible to define a formula that, considering the overall chance that a patient has of contracting AD, can calculate the possibility of having affectations and alterations in the genetic material. This research leaves out external factors such as age, sex, race, or social status, focusing only on genetics.

**Key words:** Alzheimer's disease (AD), total probability, conditional probability, genome, mutation.

## Capítulo I: Planteamiento de investigación

### Introducción

La presente investigación se enfoca en los causales de la enfermedad de Alzheimer (EA), específicamente en las mutaciones genéticas asociadas a esta condición. La EA se define como un tipo común de demencia que genera un desgaste de carácter progresivo, alterando algunas neuronas del hipocampo y causando un déficit de memoria, problemas perceptivos, retrasos del lenguaje, entre otros síntomas (Romano, Nissen, Del Huerto Paredes, & Parquet, 2007).

Ahora bien, se entiende por mutación genética un cambio en los genes que se da como resultado de una copia errónea de ADN durante el proceso de división celular (National Human Genome Research Institute, s.f.). Entre los causales de la EA están la edad, la herencia y la genética, aspecto en el que se enfoca este proyecto de grado. Así pues, se busca analizar detalladamente el genoma de los pacientes con este diagnóstico e interpretar la incidencia de cada gen alterado para lograr desarrollar una fórmula matemática que calcule la probabilidad de que el paciente presente mutaciones dado que tiene la EA. Surge un especial interés por este tópico ya que lograr crear esta expresión representa no solo un avance evidente en el ámbito médico que ayudará a tener un mejor entendimiento de esta demencia, sino que también es una posible estrategia para demostrar las aplicaciones de las matemáticas en la medicina y la forma en la que se relacionan todas las ciencias exactas.

Con el fin de obtener toda la información necesaria para el desarrollo del proyecto, se decidió emplear el rastreo documental, estableciendo una investigación mixta que toma en cuenta aspectos cuantificables, como los porcentajes de incidencia de cada gen, y aspectos de carácter cualitativos, como el profundo análisis de cada mapa genético. El investigador tomó la decisión de enfocarse únicamente en la neurogenética del paciente, dejando por fuera otros

aspectos como la raza, sexo o edad. Esto podría llegar a ser un factor limitante y es por esto que, en futuras investigaciones se recomienda aplicar el método empleado en un grupo más grande de pacientes y considerar otras características del paciente que podrían afectar o alterar los resultados obtenidos.

Finalmente, se hace este proyecto con el objetivo de desarrollar una expresión matemática que permita calcular la probabilidad que tiene un paciente con la EA de tener mutaciones genéticas. Si bien la investigación no encontrará una cura para la enfermedad, si podrá identificar su posible causa, abriendo campo para desarrollar un tratamiento que ayude a intervenir y modificar el progreso natural de la enfermedad. El lector podrá encontrar un marco teórico con todos los conceptos que son claves para tener un amplio conocimiento del tema en cuestión, una metodología y análisis donde se estudian los genomas y se desarrolla el prototipo de la fórmula matemática, y por último las conclusiones que se obtuvieron a partir de esta investigación.

### **Justificación**

Por medio de este proyecto de grado se busca analizar la influencia del genoma humano en la manifestación de la enfermedad de Alzheimer (EA) y viceversa. Si bien no existe un pronóstico concreto de la EA, se sabe que existen ciertos genes que aumentan la susceptibilidad del paciente a esta; el objetivo de este proyecto es hacer un minucioso estudio de la relación que existe entre estos genes y la EA, de tal forma que se logre desarrollar una expresión matemática que calcule la probabilidad que tiene un individuo diagnosticado con esta condición de expresar alteraciones genéticas.

Hoy en día, el enfoque profesional del investigador se inclina hacia la medicina; no obstante, siempre ha tenido una gran pasión por los números y las fórmulas, es por esto que, este proyecto busca demostrar esa relación que puede existir entre las matemáticas y la

medicina, pues una puede ser aplicada en la otra para encontrar curas, hacer diagnósticos y prevenir enfermedades más efectivamente. Así pues, se tomó la decisión de hacer este proyecto de grado entorno a una enfermedad como el Alzheimer que, acorde a la OMS (2021), acapara entre un 60% y un 70% de los 50 millones de personas que son afectados actualmente por la demencia, pues esto probaría que los números pueden ser una herramienta más para salvar millones de vidas en el ámbito médico.

Si bien el material genético de cada individuo es diferente y la EA tiene un diagnóstico bastante inconcluso y desconocido, para lograr sacar esa fórmula o expresión que represente la probabilidad de que un paciente con EA tenga alteraciones en su genoma, se comenzará haciendo la debida investigación de aquellos genes, como la APOE4, el CLU y el CR1, cuyas mutaciones incrementan el riesgo de adquisición de la EA. Esto se hará con el fin de determinar su incidencia en el mapa genético de un paciente diagnosticado con EA y así poder desarrollar una fórmula basándose en otros teoremas como los de la probabilidad total y la condicional. Por último, se intentará verificar la efectividad del prototipo por medio de casos hipotéticos, ya que no es posible acceder al historial clínico ni a los exámenes de un paciente debido a la clausula de confidencialidad.

Finalmente, lo que vuelve este proyecto relevante e innovador es el hecho de que busca alcanzar algo que no se ha cuestionado o intentado antes, pues incluso si miles de millones de médicos trabajan día a día buscando curas, diagnósticos, pruebas y tratamientos que lleven al progreso y que ayuden a prevenir y/o sanar enfermedades, no es muy común que las matemáticas hagan parte de las herramientas que se usan en este proceso. Es por esto que, si se logra encontrar un método para calcular esta probabilidad, no solo sería evidencia de que todas las ciencias exactas se complementan entre sí, sino que, además podría ayudar a determinar algunas posibles causas de la enfermedad con tal anterioridad que se pueda dar suficiente tiempo a los médicos y expertos de encontrar algún método para disminuir la

velocidad de deterioro cognitivo o incluso de prevenir el desarrollo y evolución esta enfermedad antes de que se vean afectaciones físicas o psicológicas graves.

### **Pregunta de investigación**

¿Cuál sería la expresión matemática para calcular la probabilidad de que una persona presente alteraciones en su genoma dado que tiene Alzheimer?

### **Objetivos**

#### **General**

Desarrollar una expresión matemática que permita calcular la probabilidad que tiene un paciente con la EA de tener mutaciones genéticas.

#### **Específicos**

Interpretar el genoma de diversos pacientes que sufran actualmente la enfermedad de Alzheimer.

Asociar y relacionar la presencia de ciertos genes con la enfermedad de Alzheimer.

Construir una expresión que calcule la posibilidad de que la causa de la EA sea una mutación genética.

## Capítulo II: Antecedentes

En 1888, el doctor alemán Alois Alzheimer diagnosticó al primer paciente con la EA. Este Dr. Alzheimer buscaba comprobar que, así como había enfermedades que afectaban el cuerpo y los órganos de una persona, también existían aquellas que deterioraban la mente y el cerebro. Cuando Auguste Deter, una paciente cuyos síntomas incluían pérdida de memoria y de comprensión, desorientación, paranoia, alucinaciones, e incapacidad psicosocial, llegó al Hospital Psiquiátrico de Frankfurt, lugar donde trabajaba el Dr. Alzheimer, este tuvo la oportunidad perfecta para comprobar su hipótesis. Él descubrió, a partir de una serie de exámenes, que la causa de su enfermedad era una evidente acumulación de placas y neurofilamentos en la zona cerebral. Así pues, se definió la enfermedad, durante la 37 Conferencia de Psiquiatría del Sur de Alemania, como un tipo de demencia que causaba un deterioro cognitivo con pérdida de memoria, delirios y alucinaciones, y se le dio el nombre de la enfermedad de Alzheimer (BBC, 2018).

Con el transcurso de los años se ha seguido profundizando en esta enfermedad y se le ha dado una definición un poco más precisa. En el 2009, el Dr. Manuel Martín Carrasco, un reconocido psiquiatra español, definió nuevamente la EA como un trastorno progresivo y degenerativo que causa un grave deterioro cognitivo e interrumpe la capacidad de una persona de completar sus actividades cotidianas. De igual manera, él afirmó que, hasta el momento, esta enfermedad es incurable e irreversible.

Asimismo, con el tiempo y los avances tecnológicos de la época se ha podido concretar el cuadro clínico, los síntomas y algunas causas o factores de riesgo de esta enfermedad. Estos incluyen, principalmente, la edad (+65 años), los antecedentes familiares (herencia), y la genética. Esto fue afirmado por la Dra. Marisol Herrera Rivero, la Dra. María Elena Hernández Aguilar, el Dr. Jorge Manzo y el Dr. Gonzalo Emiliano Aranda Abreu en un artículo publicado por ellos en el 2010.

Finalmente, otra herramienta que puede ser de utilidad para evaluar este diagnóstico y sus factores de riesgo es la matemática. Desde los inicios de las matemáticas, aproximadamente en el año 3000 a.C., se han descubierto una gran variedad de aplicaciones que estas pueden tener en la vida cotidiana. En la medicina, el cálculo se ha vuelto un factor determinante que permite obtener algunos datos necesarios para el buen trato del paciente. El Dr. Raúl Ariza Andraca resaltó, en el 2012, la importancia que ha tenido y que sigue teniendo la aplicación de las matemáticas en el ámbito médico, pues gracias a sus contribuciones se han logrado conocer mejor los factores de riesgo y el comportamiento de las enfermedades. El cálculo permite una mejor interpretación de las investigaciones médicas, como ocurre, por ejemplo, en la bioestadística y la epidemiología.

### Capítulo III: Marco teórico

#### Conceptos básicos

Una *demencia* es un deterioro cognitivo que entorpece la capacidad de una persona de completar sus actividades del diario vivir. Algunos ejemplos de demencia incluyen la demencia vascular, la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia frontotemporal, y la *Enfermedad de Alzheimer (EA)*, esta es la forma más común de demencia y genera un desgaste de carácter progresivo que altera algunas neuronas del hipocampo, el área de asociación neurocortical y a otras estructuras límbicas. En adición, la EA se caracteriza por causar un déficit de memoria y problemas perceptivos, del lenguaje, emocionales, de concentración, de la percepción visual y de la función espaciotemporal (Romano, Nissen, Del Huerto Paredes, & Parquet, 2007).

Para poder identificar esta enfermedad y diferenciarla de cualquiera otra, se suele usar un *diagnóstico*, proceso mediante el cual, a partir de un cuadro clínico, se puede definir el tipo de enfermedad que padece cierto paciente. Un *cuadro clínico* se compone de tres factores fundamentales: los síntomas que presenta el paciente, el entorno en el que se desarrolló la enfermedad y el nombre de las posibles condiciones recomendadas por un médico especialista (Capurro & Rada, 2007). Hoy en día, la EA se puede diagnosticar mediante una serie de pruebas que incluyen: un examen médico detallado, pruebas neuropsicológicas, pruebas de sangre completas, electrocardiograma, electroencefalograma y/o tomografía computarizada. Además, en cadáveres se puede hacer un diagnóstico exacto y preciso de esta enfermedad mediante un examen en el tejido del cerebro (Romano, Nissen, Del Huerto Paredes, & Parquet, 2007).

De igual manera, se sabe que la EA es influenciada por un componente genético; la Universidad Clínica de Navarra (2020) define un *gen* como una unidad de herencia

constituida por una secuencia de ADN codificadora de ácidos ribonucleicos funcionales. Los genes pueden definir los rasgos físicos o fisiológicos de una persona y aseguran que las células funcionen adecuadamente, es por esto que las mutaciones en los genes pueden generar enfermedades como, en este caso, la EA. Una *mutación genética* se define por el National Human Genome Research Institute (s.f.) como un cambio genético que se da como resultado de una copia errónea de ADN durante el proceso de división celular.

Los genes pueden ser estudiados mediante *tests genéticos*, un método que analiza el ADN, el ARN, los cromosomas, las proteínas y ciertos metabolitos para detectar genotipos que se relacionen directamente con enfermedades o mutaciones de tipo clínicas (Lagos & Poggi, 2010). Además, es importante resaltar que el proceso mediante el cual la información genética se transmite de padres a hijos toma el nombre de *herencia genética* y a la descripción de la composición genética de un individuo se le llama *genoma* (Asociación Mácula Retina, 2021).

Con base en esto y tomando en cuenta el objetivo del proyecto, es relevante definir una *expresión matemática* como una secuencia de caracteres o símbolos cuya expresión cumple ciertas reglas que permiten hacer una interpretación consistente en alguna área de las matemáticas u otras ciencias (Diccionario sensagent, s.f.). Finalmente, Khan Academy (2022) define la *probabilidad* como el porcentaje de posibilidad de que ocurra algún evento determinado. Más específicamente, se entiende por *probabilidad condicional* el chance de que ocurra un evento, denominado A, como consecuencia de que haya ocurrido otro evento, llamado B (Westreicher, s.f.). A través de esta se pueden relacionar dos eventos en término de causa y efecto, esto es lo que busca esta investigación con respecto al genoma y la EA. Finalmente, el *teorema de la probabilidad total* permite calcular la posibilidad de que ocurra un evento que se puede realizar siguiendo varios caminos (Mate Móvil, s.f.).

## Enfermedad de Alzheimer

### Factores de riesgo

Un *factor de riesgo*, en un contexto clínico, puede definirse como una condición bajo la cual se incrementa la exposición de un paciente a una enfermedad. Si bien todavía no se sabe exactamente qué causa este deterioro cognitivo, se sabe que existen ciertas condiciones que vuelven al paciente más susceptible a la EA, la principal es la edad. Según el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (NIA en inglés) (2017), alrededor de un tercio de los adultos mayores de 85 años contraen esta enfermedad; de hecho, la cantidad de diagnosticados se duplica cada 5 años en la población mayor de 65 años. Igualmente, los cambios o el deterioro natural que sobrelleva el cerebro de un adulto mayor pueden contribuir a esta condición.

Por otro lado, los genes también juegan un rol bastante relevante en cuanto al riesgo de adquisición de la enfermedad. Cada célula humana contiene una serie de instrucciones compuestas por ADN, las cuales se instituyen en estructuras conocidas como *cromosomas*. El ser humano cuenta con 23 pares de cromosomas, compuestos por miles de segmentos llamados *genes*. Como establecido previamente, los genes suelen definir algunos rasgos físicos, como el color de los ojos o del cabello, pero también se encargan de asegurar que las células cumplan sus debidas funciones y se mantengan sanas, por lo que las mutaciones genéticas pueden causar que se desarrollen diversas enfermedades, incluyendo la EA (NIA, 2017). Actualmente y gracias a múltiples estudios, se sabe que existen mutaciones genéticas directamente asociadas a la EA, estas serán especificadas posteriormente.

El Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (2017) expuso la herencia como otro factor de riesgo, pues si un sujeto hereda las mutaciones o condiciones genéticas relacionadas con la EA, lo más probable es que, al igual que el familiar de quien lo heredó, él desarrolle esta enfermedad.

Por último, se han hecho algunas hipótesis sugiriendo que los factores ambientales y el estilo de vida del paciente pueden incrementar la probabilidad que tiene una persona de contraer esta enfermedad. Algunos comportamientos que pueden ayudar a prevenir la EA incluyen tener una buena alimentación, hacer actividad física, mantener una vida social activa y hacer actividades que estimulen la mente (NIA, 2017).

## **Tipos**

La EA puede clasificarse en dos categorías: Alzheimer de inicio precoz y Alzheimer de inicio tardío. La forma más común de la EA es aquella mediante la cuál la enfermedad y el deterioro cognitivo se empieza a hacer evidente después de los 65 años, esta es conocida como *Alzheimer de inicio tardío*. Existe un gen directamente asociado con esta forma de la enfermedad llamado apolipoproteína E (APOE), este suele aparecer de tres formas, APOE e2, APOE e3 y APOE e4.

Por otro lado, el *Alzheimer de inicio precoz* es una forma bastante inusual de la enfermedad y se presenta en aquellas personas cuyos síntomas cognitivos comienzan entre los 30 y los 60 años. Esta variante se relaciona con un factor genético hereditario; de hecho, se han logrado identificar tres mutaciones genéticas asociadas directamente con esta enfermedad, estas son: la proteína precursora del amiloide (APP), la presenilina 1 (PSEN1) y la presenilina 2 (PSEN2).

## **Genoma**

### **Definición y funciones**

Como fue expresado anteriormente, existe un factor genético que afecta e incrementa el chance que tiene un individuo de contraer la EA, este se asocia a la mutación de ciertos genes, incluyendo:

- La *APOE* es una proteína responsable del transporte de lípidos a través del plasma (apolipoproteína) y suele estar asignada en el cromosoma 19. Las diversas mutaciones de este gen pueden causar como resultado el aumento o disminución del colesterol y los triglicéridos, por lo que se asocia a algunas enfermedades como la EA (GeneCards, s.f.).
- El gen *ABCA7*, según GeneCards (s.f.), se encarga de codificar una proteína transportadora de varias moléculas a través de las membranas extra e intracelulares. Los genes de la familia ABC se dividen en siete subfamilias distintas, y el *ABCA7* pertenece a la única subfamilia (*ABC1*) que se encuentra exclusivamente en las eucariotas multicelulares. Incluso si la función exacta de esta proteína es desconocida, diversos estudios genéticos han sugerido que esta juega un importante rol en la homeostasis de los lípidos en las células del sistema inmunológico.
- El gen *CLU* es una proteína secretada que bombea sustancias fuera de las células (glicoproteína multifuncional); además, es responsable del transporte de algunos lípidos y la modulación inmune (Foster, Dangla-Valls, Lovestone, Ribe, & Buckley, 2019). Por último, según GeneCards (s.f.), el *CLU* se ve involucrado en algunos eventos biológicos básicos como la muerte celular, la progresión tumoral y los trastornos neurodegenerativos.
- El gen *Component receptor 1* (en inglés) (*CRI*) es un gen miembro de la familia de receptores de activación del complemento que suele encontrarse en el cromosoma 1. Sus funciones incluyen la codificación de una glucoproteína que se encuentra en algunos eritrocitos, leucocitos, podocitos glomerulares y células dendríticas foliculares esplénicas (GeneCards, s.f.).
- El gen *PICALM*, según GeneCards (s.f.), codifica una proteína de ensamblaje de clatrina que se encarga de reclutar complejo 2 de proteína adaptadora (AP2) a las

membranas celulares. Además, esta proteína participa en la endocitosis mediada por clatrina en la unión neuromuscular. Por último, algunos polimorfismos de este gen se han asociado con la EA.

- El gen *PLD3* codifica un miembro de la familia de enzimas fosfolipasa D (PLD), encargadas de catalizar tanto la hidrólisis de los fosfolípidos de membrana como las proteínas de membrana de tipo II que influyen en el procesamiento de la proteína precursora beta amiloide, asociada con la EA (GeneCards, s.f.).
- El gen *TREM2* codifica, acorde a GeneCards (s.f.), una proteína de membrana que forma un complejo de señalización del receptor que influye en la respuesta inmune y puede desencadenar la producción de citosinas inflamatorias constitutivas.
- El *SORL1* es un gen que codifica una proteína que pertenece a la familia de receptores de proteínas vacuolares 10 (VPS10) y a la familia de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDLR). Esta proteína juega un rol relevante durante la endocitosis y la clasificación, y algunas de sus mutaciones se relacionan con la EA (GeneCards, s.f.).
- La *Proteína Precursora Amiloide (APP)* es un gen ubicado en el cromosoma 21 y, acorde a GeneCards (s.f.), codifica un receptor de superficie celular y una proteína precursora transmembrana denominada proteína precursora del amiloide. Esta proteína puede encontrarse en una gran serie de tejidos y órganos, y es escindida (dividida) por secretasas para formar varios péptidos que pueden unirse para promover la activación transcripcional o para formar la base proteica de unas placas amiloides que suelen encontrarse en el cerebro de los pacientes con EA. Además, se cree que otra de sus funciones es unirse a otras proteínas en la superficie celular o ayudar a que otras se unan entre sí. De igual manera, estudios han hecho creer que esta tiene propiedades que promueven el crecimiento y desempeñan un papel

fundamental en la formación de las neuronas. Hasta el día de hoy, se han asociado alrededor de 50 mutaciones del gen APP con la EA de inicio precoz (ivami.com, s.f.).

- La *Presenilina 1 (PSEN1)*, situada en el cromosoma 14, y la *Presenilina 2 (PSEN2)*, ubicada en cromosoma 1, son genes que codifican proteínas de presenilina cuyas mutaciones causan una mayor producción de beta amiloide, por esto son estrechamente relacionadas con la EA. Las presenilinas se encargan de regular el procesamiento de la APP en el momento en el que se escinde (divide) por medio de la gamma-secretasa. De igual manera, estas se encuentran implicadas en la división del receptor Notch y otras proteínas en péptidos (GeneCards, s.f.). Hasta el momento se han identificado más de 150 mutaciones genéticas de PSEN1 y alrededor de 11 alteraciones del PSEN2 que se relacionan con la EA, de ahí que, se consideran la causa más frecuente de Alzheimer de inicio precoz (ivami.com, s.f.).

## **Influencia del genoma**

### **Alzheimer de inicio precoz**

De los genes descritos en la sección anterior, el APP, la PSEN1 y la PSEN2 son aquellos cuyas mutaciones se asocian de forma directa al Alzheimer de inicio temprano debido a que suelen ser los responsables de una producción excesiva de beta amiloide. Esta es un fragmento de proteína tóxica que suele acumularse en el cerebro y formar depósitos denominados placas amiloides, causando la muerte de las células nerviosas y desencadenando los síntomas característicos de la EA.

En primer lugar, se conocen entre 28 y 50 mutaciones del APP o Proteína Precursora Amiloide, consecuencia de las alteraciones anormales del cromosoma 21; estas son responsables de aproximadamente el 8% de los casos de Alzheimer de inicio temprano, predominando en pacientes diagnosticados cerca de los 49 años (Aguilar Barberá, y otros,

2009). La división de este gen, participe del proceso de crecimiento y formación de las neuronas, genera péptidos, por esto, cuando estos genes mutan y producen proteína de forma excesiva, se vuelven tóxicos y crean placas que alteran el funcionamiento nervioso, llevando a diversas enfermedades como la EA (ivami.com, s.f.).

En segundo lugar, la PSEN1, con entre 120 y 150 mutaciones identificadas, se considera el principal causante de la enfermedad del Alzheimer de inicio precoz, representando del 18% al 50% de los casos en adultos de aproximadamente 44 años (Aguilar Barberá, y otros, 2009). De acuerdo con ivami.com (s.f.), este gen es responsable de escindir, a través del complejo  $\gamma$ -secretasa (ubicado en la membrana que rodea las células), proteínas en péptidos, abriendo paso a una vía de señalización química entre el exterior de la célula y el núcleo. Cuando la presenilina 1 es alterada, puede bloquear o interferir con el funcionamiento adecuado del complejo  $\gamma$ -secretasa, lo que altera el procesamiento de APP y genera una sobreproducción de péptido tóxico ( $\beta$ -amiloide). Como ya se mencionó, esta sobrecarga de péptidos genera placas amiloides; en este caso, estas placas pueden acumularse en el cerebro y formar ovillos neurofibrilares que interfieren directamente en las funciones cerebrales y causan síntomas como el déficit de memoria.

Por último, la PSEN2, cuyas funciones son bastante semejantes a las de la PSEN1, cuenta con 11 mutaciones vinculadas a la EA. Algunas de estas alteraciones del gen traen como consecuencia un cambio en los aminoácidos que codifican las proteínas de la presenilina, reemplazando, por ejemplo, el aminoácido asparagina por el aminoácido isoleucina en la posición 141 (ivami.com, s.f.). Estos cambios impiden que el APP funcione adecuadamente, desencadenando efectos como los mencionados anteriormente.

### **Alzheimer de inicio tardío**

Al igual que con el Alzheimer de inicio precoz, existen ciertos genes cuyas

alteraciones causan efectos neurológicos negativos que ocasionan la expresión de la EA después de los 65 años. Acorde a Miguel Aguilar Barberá y otros (2009), desde 1993 hasta el momento, la APOE es el único gen cuya influencia en el riesgo de desarrollar la EA es indiscutible (se sabe que afecta pero no se sabe con que proporción). Dentro de las mutaciones de la apolipoproteína E, la que se vincula principalmente con el Alzheimer de inicio tardío es la APOE e4, un conjunto de marcadores genéticos, incluyendo rs429358-C y rs7412-C, que tienden a heredarse juntos (un haplotipo) y que componen una proteína encargada de transportar residuos de arginina. Cada sujeto tiene dos copias del gen APOE, uno heredado de la madre y otro del padre; “tener al menos un gen APOE e4 aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer de dos a tres veces. Sin embargo, tener dos genes APOE e4 incrementa el riesgo de ocho a doce veces” (Mayo Clinic, 2019). De igual manera, unos estudios hechos por la Asociación de Alzheimer (s.f.), mostraron que esta mutación se hace presente en el genoma de entre el 40% y el 65% de los pacientes con EA.

Adicionalmente, se han encontrado otros genes que también pueden causar el desarrollo del Alzheimer de inicio tardío. Uno de estos es el ABCA7, cuya influencia en el metabolismo del colesterol lo vuelve un factor riesgo cuando se ve alterado o modificado. De hecho, se ha comprobado que puede incrementar la probabilidad de padecer esta enfermedad hasta en un 20% (Staff, R., s.f.).

Además, debido a que el gen CLU ayuda a regular la eliminación de beta amiloide, cuando este muta, se puede producir un desequilibrio entre la producción y eliminación de esta proteína, llevando a una sobrecarga y aumentando el riesgo de desarrollar la EA. Cuando este gen funciona adecuadamente, puede reducirse la susceptibilidad del paciente a la EA hasta en un 15%, pero cuando su funcionamiento no es adecuado, el riesgo puede incrementar en esta misma proporción (Setó-Salvia, N. & Clarimón, J., 2021).

Asimismo, el gen CR1 se encarga de producir una proteína cuya deficiencia puede generar una inflamación crónica del cerebro. De acuerdo con Kucukkilic y otros (2018), el CR1 también es responsable de la unión del fragmento C3b al fragmento C4b, lo que permite la adecuada eliminación de complejos antígenos inmunes de la circulación sanguínea. De ahí que, la asociación entre el gen y la EA es consecuencia de un alelo de duplicación (CR1-B) de una repetición de baja copia (Low Copy Repeat, LCR, en inglés) dentro del gen CR1; esta mutación aumenta el número de sitios de unión del complemento C3b/C4b en el receptor maduro, interfiriendo con las otras funciones de este gen. Existen cuatro alelos para este gen (CR1-A, CR1-B, CR1-C y CR1.D), de los cuales, el CR1-B se presenta con una frecuencia de 0.11, es decir en 11% de los portadores del gen tienen esta mutación y como se afirma en el artículo, “los portadores de CR1-B muestran un mayor riesgo de Alzheimer de inicio tardío” (Kucukkilic, y otros, 2018).

Adicionalmente, el PICALM, PLD3, TREM2 y SORL 1 son algunos genes cuyas mutaciones se han empezado a estudiar bajo la hipótesis de que sus mutaciones también pueden incrementar el riesgo de expresar la EA. Mayo Clinic (2019) explicó que el gen PICALM está ligado al proceso de comunicación de las neuronas, lo que permite el funcionamiento y formación de la memoria. Se ha demostrado que este gen también juega un rol importante en la endocitosis del APP, es decir, ante un exceso de PICALM, se genera también un exceso de péptido amiloide, ligándolo directamente a la EA (Xu, Tan, Jin-Tai Yu, & Yu, 2014). Por último, en cuanto al PLD3, el TREM2 y el SORL 1, no se tiene mucho conocimiento frente a sus funciones exactas, pero se sabe que sus alteraciones pueden generar inflamaciones cerebrales peligrosas que pueden volver al paciente más susceptible a este deterioro neurológico. De hecho, estudios revelaron que por cada 18 pacientes, 5 tienen el PLD3 o el TREM2 alterado ( $5/18 = 27.78\%$ ) (Mayo Clinic, 2019).

## Estudios

### Estudios de ligamiento

Un *estudio o análisis de ligamiento* se define, según el Instituto Nacional de Cáncer (s.f.), como un método en el que, a partir del estudio de la distribución de una enfermedad en los miembros de una misma familia y la identificación de los marcadores genéticos con ubicación cromosómica hereditaria, se detectan los posibles genes causales de la respectiva enfermedad.

Estos estudios se basan en el análisis de los marcadores polimórficos presentes en el genoma humano y se realizan usualmente en familias con formas mendelianas (dominantes, recesivas o ligadas al cromosoma X) de la enfermedad. El análisis del genoma mediante estos marcadores permite distinguir las *zonas cromosómicas o loci*, regiones cuya alta probabilidad de contener el gen responsable de la enfermedad las vuelve estrechamente ligadas a esta. Además, es importante recalcar que estos estudios suelen ser más efectivos en poblaciones genéticamente homogéneas que tienen una menor variabilidad genética intrapoblacional (Aguilar Barberá, y otros, 2009).

Específicamente en la EA, los estudios de ligamiento suelen hacerse por grupos de hermanos; por ejemplo, el Dr. Patrick Gavin Kehoe, miembro del *Dementia Research Group* (en inglés), analizó 292 pares de hermanos diagnosticados con EA en 1999, hallando una región cromosómica donde se encuentra el gen APOE. Desde entonces, otros grupos de investigación, como el *National Institute of Mental Health Genetics Initiative for Alzheimer's Disease* o el *National Cell Repository, en el National Institute on Aging* (en inglés), han repetido estudios similares, descubriendo otros genes del cromosoma 9, 10 y 19 cuyas mutaciones son un riesgo para la EA (Aguilar Barberá, y otros, 2009).

Según Hamshere y otros (2007), en un estudio más reciente se combinaron los datos previamente encontrados y se analizaron 723 pares de familiares. A partir de esta

investigación se pudo concluir que existe un evidente ligamiento en el cromosoma 1 (1q21), en el cromosoma 3 (3q22-24), en el cromosoma 19 (19q13.32), en el brazo largo del cromosoma 10 (10q21.2), y en el cromosoma 11 (11q25).

### Estudios de asociación

Un *estudio de asociación* es una investigación basada en la comparación de frecuencias alélicas, genotípicas o haplotípicas entre enfermos (casos) y no enfermos (controles) que permite evidenciar las variantes genéticas que se encuentran estadísticamente, asociando la presencia de ciertos genes a un riesgo genético de la enfermedad. No obstante, esta metodología solo permite analizar unos pocos genes que deben ser predeterminados antes de iniciar el estudio, es decir, se sesga al interés del investigador que escoge cuáles genes deben incluirse (Aguilar Barberá, y otros, 2009).

Aguilar Barberá y otros (2009) afirmaron que hasta el momento se han hecho múltiples estudios de asociación con el fin de analizar el componente genético de la EA. A partir de estos se ha encontrado una clara asociación con genes como, por ejemplo, el APOE e4, cuya frecuencia entre los casos con respecto a los controles es significativamente más alta en los enfermos, y se asocia con un incremento en el riesgo de portar la enfermedad de hasta cuatro veces superior en comparación a la población general.

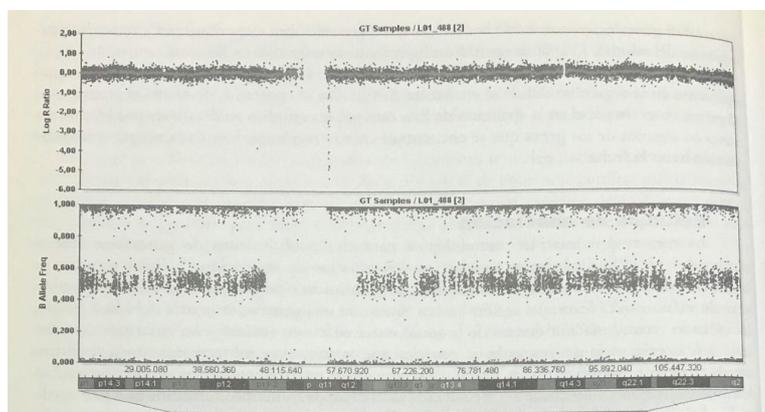


Ilustración 1 Estudio de asociación del cromosoma 11.

Tomado de *Alzheimer 2008: el delta del alzheimer: caudal de ciencia y sedimento clínico* (p.06), escrito por M. Aguilar et al, 2009, España: Aula médica ediciones. Derechos de autor 2009 por Aula médica ediciones.

La figura 1 muestra el resultado de un estudio de asociación del cromosoma 11 de un paciente sano. El panel de la parte superior muestra los resultados de dosis génica y en la parte inferior está genotipado del cromosoma 11. En los resultados de dosis génica, los puntos representan la intensidad de señal con respecto al promedio y la línea central indica la media de intensidad de varios marcadores adyacentes. Cuando los valores se marcan entre -1 y +1, no hay ninguna alteración de dosis génica, pero cuando los valores superan +1 existe una duplicación genómica, y cuando es inferior a -1, se indica la presencia de deleciones. Por el contrario, en el panel inferior cada punto representa un genotipo en una variante bialélica (SNP) concreta. En este panel, los puntos de arriba indican homocigosidad para el alelo B, los de abajo inferior indican homocigosidad para el otro alelo y la parte media muestra los polimorfismos heterocigotos (Aguilar Barberá, y otros, 2009).

### **Estudios de asociación en todo el genoma y nuevos genes de interés**

El Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (2019) define un *estudio de asociación en todo el genoma* como un método de escaneo o búsqueda rápida de marcadores en los conjuntos completos de ADN, con el fin de encontrar variaciones genéticas asociadas a una enfermedad específica.

Anteriormente, en un estudio realizado en 405 pacientes diagnosticados con la EA y 195 sujetos sanos (controles), se encontró una variante genética significativamente incrementada en la región del gen APOE, detectando su inmediata implicación en la enfermedad. De igual manera, se repitió un estudio similar en Canadá (753 pacientes y 736 controles), y otro en el Reino Unido (418 pacientes y 249 controles), corroborando la relación con el gen APOE y la EA, y localizando otros posibles ligamientos en genes como el APOC1, el GOLPH2, GALP y el ATP8B4 (Aguilar Barberá, y otros, 2009).

No obstante, como expuesto por Aguilar Barberá y otros (2009), los avances que han podido traer estos estudios son limitados por su carencia de soporte biológico, es decir, los datos genéticos expuestos no contienen los suficientes datos experimentales para justificar las funciones e implicaciones de las proteínas codificadas por estos genes a nivel celular. Es por esto que se empezó a analizar el genoma no sólo desde el punto de vista genético, sino desde la biología celular, considerando los posibles mecanismos moleculares en los que cada gen contribuye la enfermedad.

Un ejemplo de esto sería el estudio que hicieron Reiman y cols. en el 2007 mediante tres cohortes: en la primera, conformada por 446 pacientes y 290 controles, todos los estudiados tenían una confirmación neuropatológica; la segunda estaba compuesta por 197 pacientes y 114 controles con un diagnóstico definitivo; finalmente, en la tercera los 218 pacientes y 146 controles estaban diagnosticados clínicamente. Posteriormente, se dividió la muestra entre aquellos sujetos portadores y no portadores del gen APOE e4, descubriendo seis variantes genéticas ubicadas en el cromosoma 11q14.1 (gen GAB2) para los portadores (Aguilar Barberá, y otros, 2009).

Por último, en el 2007, Rogaeva y cols. realizaron otro estudio del genoma en el que analizaron, en 1.500 individuos, siete genes en seis cohortes independientes, de las cuales, dos se caracterizaban por tener orígenes ancestrales restringidos y, por ende, una menor variabilidad genética. A partir del estudio, se pudo asociar el gen SORL1 (cromosoma 11q23-q24) con riesgo de EA debido a su importante papel en el procesamiento y la producción de la proteína APP. Gracias a estos avances investigativos se han logrado publicar los primeros estudios de epidemiología genética en todo el genoma, y se han podido asociar genes como GALP, TNK1, PCK1, SERPINA13, GOLPH2 y ATP8B4 con la aparición de la EA (Aguilar Barberá, y otros, 2009).

## Las matemáticas en la medicina

La matemática se define, acorde a la RAE (2001), como la ciencia encargada del estudio de las propiedades de los números, las figuras geométricas, los símbolos y sus relaciones. Sin embargo, esta no solo nos permite hacer cálculos o hallar probabilidades, sino que, gracias a que potencia el razonamiento lógico y nos da herramientas para solucionar problemas, se ha vuelto una herramienta clave para la cotidianidad del ser humano. Pagar cuentas, tener una buena administración del dinero, hacer inversiones provechosas, calcular la inflación y analizar tendencias son algunos ejemplos de actos cotidianos que hacen uso de las matemáticas para ser efectivos (Conogasi, 2018).

Asimismo, se ha ido descubriendo que las matemáticas también son de gran uso en el ámbito médico, pues estas permiten un estudio más a fondo de las poblaciones afectadas por una enfermedad, del número de contagios, de la tasa de mortalidad, de los factores de riesgo, de los grupos más susceptibles a una condición específica, entre otros. El cálculo ha permitido, por ejemplo, el desarrollo de la epidemiología, una rama de la medicina que se encarga de aplicar el método científico en un grupo específico de personas (las cuales deben tener un factor o característica común) para describir y explicar la dinámica de la salud poblacional, permitiendo la creación de estrategias para contener o prevenir diversas enfermedades. Esto se ve ejemplificado con la pandemia del COVID-19, durante la cual los epidemiólogos definieron que cuando la tasa de contagio y mortalidad subía, se aislaba a la población con el objetivo de prevenir más infecciones, y a medida que se desarrolló la vacuna y se disminuyeron los contagios, se pudieron resumir las actividades en espacios públicos (SANCOR, 2010).

Así pues, las matemáticas ayudan en muchas ocasiones a hacer diagnósticos más precisos basados en el análisis de varios factores del entorno del paciente (edad, genética, condiciones crónicas, etc.), lo que permite tener un punto de vista más amplio y, por ende,

más objetivo. De igual forma, permite prevenir la transmisión en masa de las enfermedades ya que ayuda a analizar la población afectada por cierta condición con respecto a su ubicación geográfica, el tiempo de incubación del virus, la tasa de contagios, la mortalidad, las edades más susceptibles, entre muchos (Rodríguez, 2011). Finalmente, como expuesto por el Dr. Raúl Ariza Andraca (2012), esta ayuda a determinar ciertos factores de riesgo que pueden incrementar la probabilidad de un individuo a expresar una enfermedad, razón por la cual, las matemáticas son un factor tan determinante para el adecuado desarrollo de este proyecto de grado.

## Capítulo IV: Metodología de la investigación

La investigación presentada por este proyecto de grado se categoriza como mixta, es decir, una mezcla de lo cuantitativo y cualitativo. Una investigación es de carácter cuantitativa cuando se basa en datos cuantificables que se obtienen por medio de observaciones y mediciones. Este tipo de metodología usa cálculos estadísticos, identificación de variables y patrones constantes para analizar datos, a partir de los cuales, se elaboran algunas conclusiones. Por otro lado, una investigación se considera cualitativa cuando se basa en temas que no pueden contarse ni expresarse con cifras; los datos se obtienen, por ejemplo, a partir de la observación directa, las entrevistas y los grupos focales, aplicando procedimientos interpretativos y analíticos. Si bien esta investigación se basa en datos exactos como los mapas genéticos de pacientes con Alzheimer, lo que busca es analizar e interpretar estos datos para poder desarrollar una fórmula matemática, es decir, depende de la identificación de variables y patrones, pero siempre desde el análisis y la observación directa de los datos, considerándose como una investigación mixta.

De esta forma, se buscan alcanzar los objetivos planteados por la pregunta inicial de la investigación a través del rastreo documental y el estudio minucioso de algunos mapas genéticos. Se hará un análisis mediante el cual se pueda identificar la presencia de algunos genes mutados en la información genética de pacientes diagnosticados con EA, comparado con individuos sin ninguna implicación neurodegenerativa (población de control). De ahí que, este proyecto se enfocará únicamente en la neurogenética y no tomará en cuenta el estrato social, la edad, el sexo ni la raza de la persona.

Así pues, se estudiará y se investigará la incidencia (en porcentaje) de cada alteración en la presencia de EA. Posteriormente, se usará el teorema de probabilidad total para hallar la probabilidad de que un paciente contraiga la EA y se aplicará la probabilidad condicional

para revertir la ecuación, descubriendo cuál es la posibilidad de que tenga un gen en específico mutado dado que tiene Alzheimer.

<b>Título</b>	<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Enlace</b>
Introducción a la estadística matemática	Felipe Robledo Vázquez, Alberto Castillo Morales, H. D. Brunk.	1979	Físico
Basic statistics and pharmaceutical statistical applications	Shein- Chung Chow, Jen-pei Liu, James E. De Muth, Dibakd A. Berry, Dalene K. Stangl, Dipak K. Dey, Sujit K. Ghosh, Bani K. Mallick, Lemuel A. Moyé, Asha Seth Kapadia, Abhaya Indrayan, Sanjeev B. Sarmukaddam, Mark X. Norleans, Mikel Aickin, Jun Shao, Hansheng Wang, Daryl S. Paulson, Nancy L. Geller, Ralph Buncher,	2006	Físico

	Jia- Yeong Tsay, David B. Allsion, Grier P. Page, T. Mark Beasley, Jode W. Edwards.		
Alzheimer 2008: el delta del alzheimer: caudal de ciencia y sedimento clínico	Aguilar Barberá, M. Boada Rovira, M. Castellanos Pinedo, F. Clarimón, J. Fortea Ormaechea, J. Hernández Ruiz, I. Molinuevo Guix, J. L. Rami González, L. Sánchez del Valle Díaz, R.	2009	Físico
Mapa genético	Belén Hurle del <i>National Human Genome Research Institute</i> (en inglés)	s.f.	<a href="https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Mapa-genetico">https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Mapa-genetico</a>
El exoma y su papel en el diagnóstico de errores congénitos del metabolismo	Hospital Sant Joan de Déu Barcelona	2014	<a href="https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/noticia/exoma-su-papel-diagnostico-errores-congenitos-metabolismo">https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/noticia/exoma-su-papel-diagnostico-errores-congenitos-metabolismo</a>
UCSC Genome Browser on Human (GRCh38/hg38)	s.a.	s.f.	<a href="https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg38&amp;lastVirtModeType=default&amp;lastVirtModeExtraState=&amp;virtModeType=default&amp;virtMo">https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg38&amp;lastVirtModeType=default&amp;lastVirtModeExtraState=&amp;virtModeType=default&amp;virtMo</a>

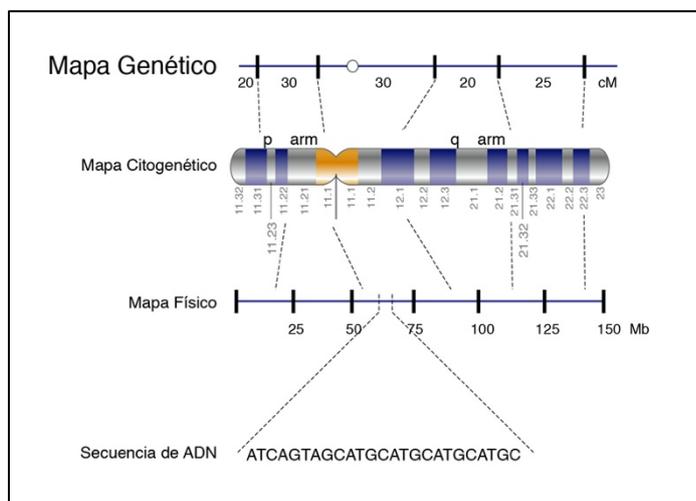
			<a href="#">de=0&amp;nonVirtPosition=&amp;position=chr14%3A73136507%2D73223691&amp;hg_sid=1340208325_sxiat0PEDXy0UTA_AWYpCBQ5TdfIR</a>
Alzheimer's Disease Risk Genes and Mechanisms of Disease Pathogenesis	Celeste M. Karch, Alison M. Goate.	2015	PDF
New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias	Céline Bellenguez, Fahri Küçükali, Iris E. Jansen, Luca Klei, Sonia Moreno-Grau, Najaf Amin, Adam C. Naj, Rafael Campos-Martin, Benjamin Grenier-Boley, Victor Andrade, Peter A. Holmans, Anne Boland, Vincent Damotte, Sven J. van der Lee, Marcos R. Costa, Teemu Kuulasmaa, Qiong Yang, Itziar de Rojas, Joshua C. Bis, Amber Yaqub, Ivana Prokic, Julien Chapuis, Shahzad Ahmad, Vilmantas Giedraitis, Dag Aarsland, Pablo Garcia-Gonzalez, Carla Abdelnour, Emilio Alarcón-Martín, Daniel Alcolea, Montserrat Alegret, Ignacio Alvarez, Victoria Álvarez, Nicola J. Armstrong, Anthoula Tsolaki, Carmen Antúnez, Ildebrando Appollonio, Marina Arcaro, Silvana Archetti, Alfonso Arias Pastor, Beatrice Arosio, Lavinia Athanasiu, Henri Bailly, Nerisa Banaj, Miquel Baquero, Sandra Barral, Alexa Beiser, Ana Belén Pastor, Jennifer E. Below, Penelope Bencheq, Luisa Benussi, Claudine Berr, Céline Besse, Valentina Bessi, Giuliano Binetti, Alessandra Bizarro, Rafael Blesa, Mercè Boada, Eric Boerwinkle, Barbara Borroni, Silvia Boschi, Paola Bossù, Geir Bråthen, Jan Bressler, Catherine Bresner, Henry Brodaty, Keeley J. Brookes, Luis Ignacio Brusco, Dolores Buiza-Rueda, Katharina Bürger, Vanessa Burholt, William S. Bush, Miguel Calero, Laura B. Cantwell, Geneviève Chene, Jaeyoon Chung, Michael L. Cuccaro, Ángel Carracedo, Roberta Cecchetti, Laura Cervera-Carles, Camille Charbonnier, Hung-Hsin Chen, Caterina Chillotti, Simona Ciccone, Jurgen A. H. R. Claassen, Christopher Clark, Elisa Conti, Anaïs Corma-Gómez, Emanuele Costantini, Carlo Custodero, Delphine Daian, Maria Carolina Dalmaso, Antonio Daniele, Efthimios Dardiotis, Jean-François Dartigues, Peter Paul de Deyn, Katia de Paiva Lopes, Lot D. de Witte, Stéphanie Debette, Jürgen Deckert, Teodoro del Ser, Nicola Denning, Anita DeStefano, Martin Dichgans, Janine Diehl-Schmid, Mónica Díez-Fairen, Paolo Dionigi Rossi, Srdjan Djurovic, Emmanuelle Duron, Emrah Düzel, Carole Dufouil, Gudny Eiriksdottir, Sebastiaan Engelborghs, Valentina Escott-Price, Ana Espinosa, Michael Ewers, Kelley M. Faber, Tagliavini Fabrizio, Sune Fallgaard Nielsen, David W. Fardo, Lucia Farotti, Chiara	2022	<a href="https://www.nature.com/articles/s41588-022-01024-z">https://www.nature.com/articles/s41588-022-01024-z</a>

	<p>Fenoglio, Marta Fernández-Fuertes, Raffaele Ferrari, Catarina B. Ferreira, Evelyn Ferri, Bertrand Fin, Peter Fischer, Tormod Fladby, Klaus Flielbach, Bernard Fongang, Myriam Fornage, Juan Fortea, Tatiana M. Foroud, Silvia Fostinelli, Nick C. Fox, Emilio Franco-Macias, María J. Bullido, Ana Frank-García, Lutz Froelich, Brian Fulton-Howard, Daniela Galimberti, Jose Maria García-Alberca, Pablo García-González, Sebastian Garcia-Madrona, Guillermo Garcia-Ribas, Roberta Ghidoni, Ina Giegling, Giaccone Giorgio, Alison M. Goate, Oliver Goldhardt, Duber Gomez-Fonseca, Antonio González-Pérez, Caroline Graff, Giulia Grande, Emma Green, Timo Grimmer, Edna Grünblatt, Michelle Grunin, Vilmundur Gudnason, Tamar Guetta-Baranes, Annakaisa Haapasalo, Georgios Hadjigeorgiou, Jonathan L. Haines, Kara L. Hamilton-Nelson, Harald Hampel, Olivier Hanon, John Hardy, Annette M. Hartmann, Lucrezia Hausner, Janet Harwood, Stefanie Heilmann-Heimbach, Seppo Helisalmi, Michael T. Heneka, Isabel Hernández, Martin J. Herrmann, Per Hoffmann, Clive Holmes, Henne Holstege, Raquel Huerto Vilas, Marc Hulsman, Jack Humphrey, Geert Jan Biessels, Xueqiu Jian, Charlotte Johansson, Gyungah R. Jun, Yuriko Kastumata, John Kauwe, Patrick G. Kehoe, Lena Kilander, Anne Kinhult Ståhlbom, Miia Kivipelto, Anne Koivisto, Johannes Kornhuber, Mary H. Kosmidis, Walter A. Kukull, Pavel P. Kuksa, Brian W. Kunkle, Amanda B. Kuzma, Carmen Lage, Erika J. Laukka, Lenore Launer, Alessandra Lauria, Chien-Yueh Lee, Jenni Lehtisalo, Ondrej Lerch, Alberto Lleó, William Longstreth Jr, Oscar Lopez, Adolfo Lopez de Munain, Seth Love, Malin Löwemark, Lauren Luckcuck, Kathryn L. Lunetta, Yiyi Ma, Juan Macias, Catherine A. MacLeod, Wolfgang Maier, Francesca Mangialasche, Marco Spallazzi, Marta Marquié, Rachel Marshall, Eden R. Martin, Angel Martín Montes, Carmen Martínez Rodríguez, Carlo Masullo, Richard Mayeux, Simon Mead, Patrizia Mecocci, Miguel Medina, Alun Meggy, Shima Mehrabian, Silvia Mendoza, Manuel Menéndez-González, Pablo Mir, Susanne Moebus, Merel Mol, Laura Molina-Porcel, Laura Montreal, Laura Morelli, Fermin Moreno, Kevin Morgan, Thomas Mosley, Markus M. Nöthen, Carolina Muchnik, Shubhabrata Mukherjee, Benedetta Nacmias, Tiia Ngandu, Gael Nicolas, Borge G. Nordestgaard, Robert Olaso, Adelina Orellana, Michela Orsini, Gemma Ortega, Alessandro Padovani, Caffarra Paolo, Goran Papenberg, Lucilla Parnetti, Florence Pasquier, Pau Pastor, Gina Peloso, Alba Pérez-Cordón, Jordi Pérez-Tur, Pierre Pericard, Oliver Peters, Yolande A. L. Pijnenburg, Juan A. Pineda, Gerard Piñol-Ripoll, Claudia Pisanu, Thomas Polak, Julius Popp, Danielle Posthuma, Josef Priller, Raquel Puerta, Olivier Quenez, Inés Quintela, Jesper Qvist Thomassen, Alberto Rábano, Innocenzo Rainero, Farid Rajabli, Inez Ramakers, Luis M. Real, Marcel J. T. Reinders, Christiane Reitz, Dolly Reyes-Dumeyer, Perry Ridge, Steffi Riedel-Heller, Peter Riederer, Natalia Roberto, Eloy Rodriguez-Rodriguez, Arvid Rongve, Irene Rosas</p>		
--	---	--	--

	<p>Allende, Maitée Rosende-Roca, Jose Luis Royo, Elisa Rubino, Dan Rujescu, Maria Eugenia Sáez, Paraskevi Sakka, Ingvild Saltvedt, Ángela Sanabria, María Bernal Sánchez-Arjona, Florentino Sanchez-Garcia, Pascual Sánchez Juan, Raquel Sánchez-Valle, Sigrid B. Sando, Chloé Sarnowski, Claudia L. Satizabal, Michela Scamosci, Nikolaos Scarmeas, Elio Scarpini, Philip Schellens, Norbert Scherbaum, Martin Scherer, Matthias Schmid, Anja Schneider, Jonathan M. Schott, Geir Selbæk, Davide Scripa, Manuel Serrano, Jin Sha, Alexey A. Shadrin, Olivia Skrobot, Susan Slifer, Gijsje J. L. Snijders, Hilkka Soininen, Vincenzo Solfrizzi, Alina Solomon, Yeunjo Song, Sandro Sorbi, Oscar Sotolongo-Grau, Gianfranco Spalletta, Annika Spotke, Alessio Squassina, Eystein Stordal, Juan Pablo Tartan, Lluís Tàrraga, Niccolò Tesi, Anbupalam Thalamuthu, Tegos Thomas, Giuseppe Tosto, Latchezar Traykov, Lucio Tremolizzo, Anne Tybjærg-Hansen, Andre Uitterlinden, Abbe Ullgren, Ingun Ulstein, Sergi Valero, Otto Valladares, Christine Van Broeckhoven, Jeffery Vance, Badri N. Vardarajan, Aad van der Lugt, Jasper Van Dongen, Jeroen van Rooij, John van Swieten, Rik Vandenbergh, Frans Verhey, Jean-Sébastien Vidal, Jonathan Vogelgsang, Martin Vyhalek, Michael Wagner, David Wallon, Li-San Wang, Ruiqi Wang, Leonie Weinhold, Jens Wiltfang, Gill Windle, Bob Woods, Mary Yannakoulia, Habil Zare, Yi Zhao, Xiaoling Zhang, Congcong Zhu, Miren Zulaica, EADB, GR@ACE, DEGESCO, EADI, GERAD, Demgene, FinnGen, ADGC, CHARGE, Lindsay A. Farrer, Bruce M. Psaty, Mohsen Ghanbari, Towfique Raj, Perminder Sachdev, Karen Mather, Frank Jessen, M. Arfan Ikram, Alexandre de Mendonça, Jakub Hort, Magda Tsolaki, Margaret A. Pericak-Vance, Philippe Amouyel, Julie Williams, Ruth Frikke-Schmidt, Jordi Clarimon, Jean-François Deleuze, Giacomina Rossi, Sudha Seshadri, Ole A. Andreassen, Martin Ingelsson, Mikko Hiltunen, Kristel Sleggers, Gerard D. Schellenberg, Cornelia M. van Duijn, Rebecca Sims, Wiesje M. van der Flier, Agustín Ruiz, Alfredo Ramirez, Jean-Charles Lambert.</p>		
<p>Polygenic risk scores</p>	<p>National Human Genome Research Institute</p>	<p>2022</p>	<p><a href="https://www.genome.gov/Health/Genomics-and-Medicine/Polygenic-risk-scores">https://www.genome.gov/Health/Genomics-and-Medicine/Polygenic-risk-scores</a></p>

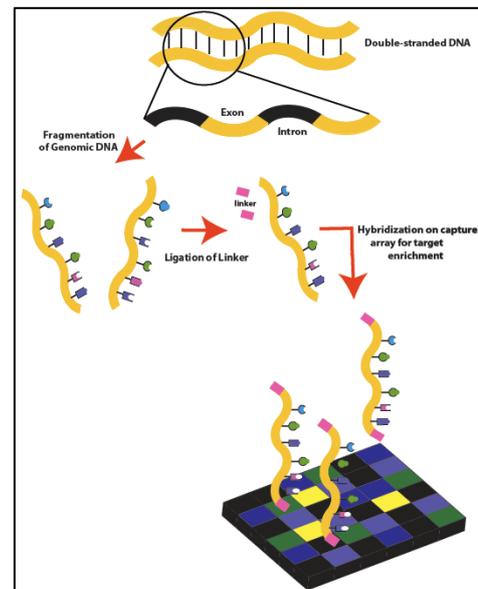
## Capítulo V: Análisis

Belén Hurle (s.f.), investigadora del *National Human Genome Research Institute* (en inglés), define un mapa genético como “un tipo de mapa cromosómico que muestra la ubicación relativa de los genes y otras características importantes.” Considerando que la distancia entre dos genes es inversamente proporcional a la probabilidad de que estos se hereden juntos, el mapa genético permite seguir los patrones de herencia y establecer la ubicación de los genes en el cromosoma.



*Ilustración 2 Mapa genético de un paciente de control.*

Tomado de *Mapa genético* (online), escrito por Belén Hurle, s.f.  
Derechos de autor: Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano, s.f.



*Ilustración 2 1 Secuenciación del exoma clínico de un paciente de control.*

Tomado de *Guía metabólica* (online), escrito por Hospital Sant Joan De Déu Barcelona, 2015.

La ilustración 2 muestra el mapa genético de un paciente sin ninguna condición clínica ni presencia de mutaciones en sus genes, en este caso, un sujeto no diagnosticado para la EA (paciente de control). A partir de la imagen, se puede evidenciar una secuencia de nucleótidos que, unidos en codones, codifican amino ácidos cuyas funciones son fundamentales para el adecuado desarrollo humano. Estos mapas permiten también observar el material de ambos padres para hacer un seguimiento de los cromosomas, genes y condiciones recesivas y dominantes. Por otro lado, un exoma (figura 2.1) se define como “la fracción de ADN del genoma que codifica la producción de proteínas. El exoma clínico se refiere al estudio de las variantes genéticas de los genes con implicación clínica actual (genes

OMIM) de un individuo” (quirónsalud, 2015). Normalmente, un exoma estudia alrededor de 4.500 genes de donde se obtienen entre 3.000 y 4.000 variantes en las bases. Además, se considera hoy en día como el método con mayor rendimiento en el diagnóstico de enfermedades genéticas. Específicamente, la imagen muestra la secuenciación del exoma, una técnica que permite identificar cómo se ordenan las bases en la cadena de DNA (quirónsalud, 2015).

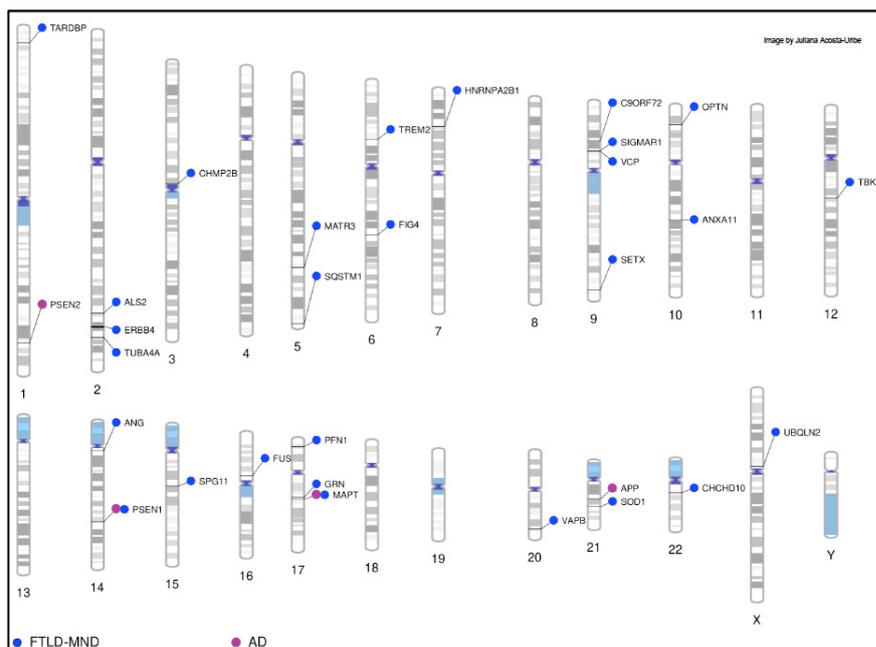


Ilustración 3 Fragmento de un exoma de un paciente con EA.

Tomado de registros Hospital Pablo Tobón Uribe (online), escrito por Juliana Acosta Uribe, s.f. Derechos de autor: Juliana Acosta Uribe, s.f.

Así pues, la figura 3 representa un fragmento de un exoma de un paciente con la EA. Este muestra los cromosomas de un paciente masculino (XY) en el que se hacen presentes varios de los genes expuestos en el marco teórico, por ejemplo el APP (cromosoma 21), PSEN 1 (cromosoma 14), PSEN 2 (cromosoma 1) y TREM2 (cromosoma 6). Aquellos genes marcados con un indicador de color azul presentan mutaciones relacionadas directamente con una degeneración lobular frontotemporal con enfermedad de la moto neurona (FTLD/MND), condición responsable de desencadenar eventualmente una serie de demencias, incluyendo la EA. Estos genes presentan un riesgo para el paciente, incrementando su probabilidad de contraer la enfermedad y reafirmando lo investigado en el capítulo anterior. Por otro lado, las

alteraciones indicadas de color morado son causales directos del Alzheimer (AD, en inglés), representando un 100% más de susceptibilidad a esta enfermedad. En tal caso de que se buscara comparar este exoma con el de un paciente de control, se encontraría que estas mutaciones son consecuencia de pequeños cambios o alteraciones en las cadenas de aminoácidos, codificando proteínas con funciones diferentes que pueden generar desordenes o, en este caso, una demencia.

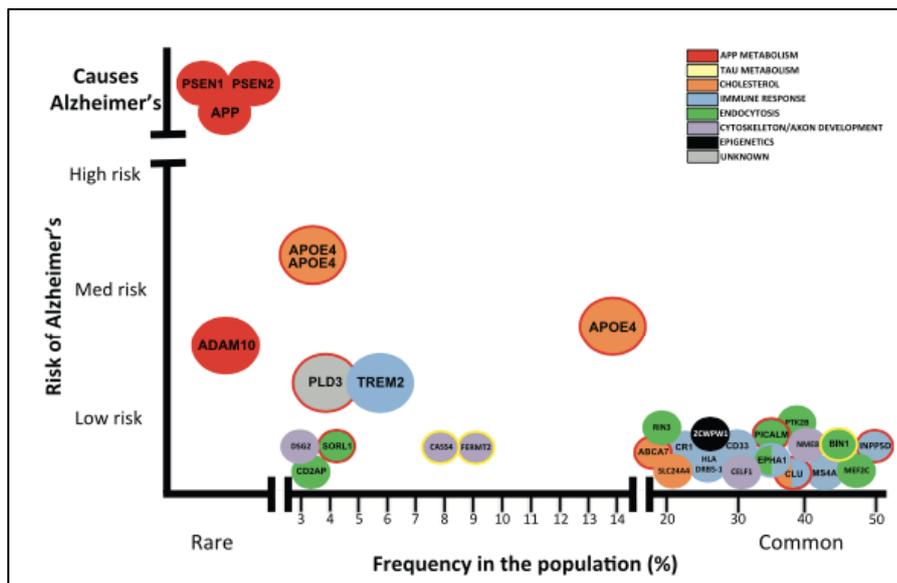


Ilustración 4 Rare and common variants that contribute to Alzheimer's disease risk.

Tomado de *Society of Biological Psychiatry Uribe* (online), escrito por Celeste Karch y Alison Goate, 2015. Derechos de autor: Celeste Karch y Alison Goate, 2015.

Tomando en consideración lo expuesto anteriormente, se buscará desarrollar un prototipo de ecuación que permita calcular la probabilidad que tiene un individuo de presentar mutaciones genéticas dado que tiene la EA. Existen muchos genes cuyas mutaciones se han intentado asociar con la EA, algunos son más comunes en la población y pueden variar entre un riesgo alto, medio o bajo. A partir de la ilustración 4, se puede afirmar que los genes más influyentes en esta condición son PSEN1, PSEN2, APP Y APOE 4. Además, otros genes como el PLD3, TREM2 y ADAM10 implican un riesgo medio. Se puede ver también que los genes más frecuentes presentan todos un muy bajo riesgo, afectando entre un 1% y un 10% de los ciudadanos.

Así pues, estas cifras serán tomadas en cuenta para la formación de la ecuación con base en unas fórmulas matemáticas y estadísticas existentes, incluyendo la probabilidad condicional, el teorema de bayes y la probabilidad total. La siguiente tabla resume y organiza la información recolectada por medio del proyecto para que sea implementada en la etapa matemática de esta investigación (no todos los genes asociados con la EA son tomados en cuenta, se usarán los más comunes).

<b>Nombre</b>	<b>Localización cromosómica</b>	<b>Riesgo</b>	<b>Riesgo (%)</b>
APOE	19q13.32	Alto	53%
ABCA7	19p13.3	Bajo	20%
CLU	8p21.1	Bajo	15%
CR1	1q32.2	Bajo	11%
PICALM	11q14.2	Bajo	No se han hecho estudios que determinen un porcentaje exacto.
PLD3	19q13.2	Medio	27,78%
TREM2	6p21.1	Medio	27,78%
SORL1	11q24.1	Bajo	No se han hecho estudios que determinen un porcentaje exacto.
APP	21q21.3	Causal directo	100%
PSEN1	14q24.2	Causal directo	100%
PSEN 2	1q42.13	Causal directo	100%

Los causales directos relacionados con la EA de inicio precoz (herencia autosómica dominante), no se tomarán en cuenta para la fórmula puesto que el riesgo en este tipo de

mutaciones ya está establecido. Además, como mediante el rastreo documental no se encontró ningún estudio médico que haya determinado una incidencia específica de los genes PICALM y SORL1, estos también se dejarán como variables para futuras investigaciones.

Así pues, se propondrá una fórmula para un caso hipotético tomando en cuenta las mutaciones en los genes APOE (A), ABCA7 (B), CLU (C), CR1 (D), PLD3 (E) y TREM2 (F). La variable G representará el caso en el que el paciente no presente ninguno de estos genes; según Mayo Clinic (2019), el material genético incide en el riesgo, pero no es una causa, pues existen otros factores genéticos y ambientales relativos al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, lo que supone un 50% de riesgo de adquisición. Así pues, haciendo uso del concepto de probabilidad total, se hizo el siguiente diagrama de ramas (figura 5) en el que se especifica la probabilidad de que un paciente X tenga o no esos genes alterados y, en tal caso de tenerlos, si contraerá o no la EA.

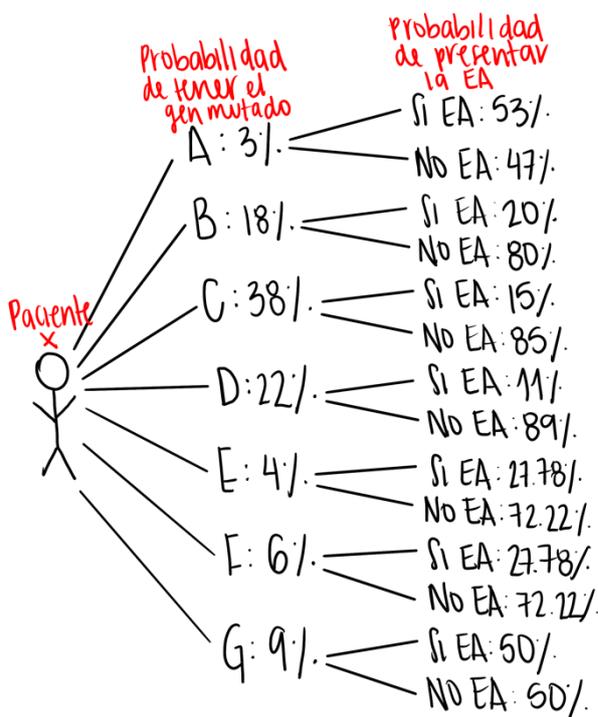


Ilustración 5 Diagrama de probabilidades del paciente X.

En primer lugar, se encontrará la probabilidad total de que el paciente X contraiga la EA. Para esto se sumará el producto de las probabilidades de tener alteraciones genéticas y de presentar la enfermedad, como resultado en la ilustración 6.

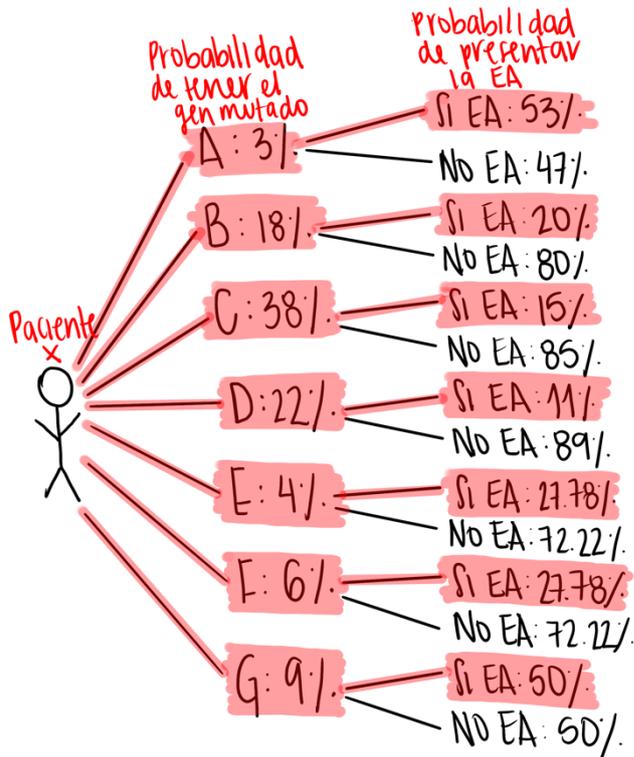


Ilustración 6 Diagrama de probabilidades de que el paciente X presente la EA.

La fórmula se expresa de la siguiente manera:

$$p(EA) = (0,03 * 0,53) + (0,18 * 0,20) + (0,38 * 0,15) + (0,22 * 0,11) + (0,04 * 0,2778) + (0,06 * 0,2778) + (0,09 * 0,5)$$

$$p(EA) = (0,0159) + (0,036) + (0,057) + (0,0242) + (0,011112) + (0,016668) + (0,045)$$

$$p(EA) = 0,20588 = 20,588\%$$

Así pues, con base en el diagrama, se sabe que la probabilidad total de que el paciente X contraiga la EA es del 0,20588 o el 20,59%. Una vez se tiene conocimiento de este dato, se implementa la probabilidad condicional en la que se dice, por ejemplo, dado que el paciente tiene la EA, cuáles son sus posibilidades de tener el gen D mutado. La fórmula es la siguiente:

$$p(D/EA) = \frac{p(D \cap EA)}{p(EA)}$$

$$p(D/EA) = \frac{(0,22 \cap 0,11)}{0,20588}$$

$$p(D/EA) = \frac{0,0242}{0,20588}$$

$$p(D/EA) = 0,1175 = 11,75\%$$

Este paciente tiene un 11,75% de chance de tener mutaciones en el gen D. En otro caso en el que, por ejemplo, se quiera encontrar la probabilidad de que un paciente con la EA tenga el gen B alterado, se expresaría así:

$$p(B/EA) = \frac{p(B \cap EA)}{p(EA)}$$

$$p(B/EA) = \frac{(0,18 \cap 0,20)}{0,20588}$$

$$p(B/EA) = \frac{0,036}{0,20588}$$

$$p(B/EA) = 0,1748 = 17,48\%$$

Concluyendo que el paciente X tiene un 17,48% de posibilidades de tener el gen B mutado dado que sufre de la EA.

## Capítulo VI: Conclusiones

Tras completar la investigación, se logró hacer una interpretación del genoma de pacientes con la enfermedad Alzheimer. Para esto se tuvo que recurrir a estudios hechos previamente por otras grandes industrias farmacéuticas y grupos de investigación, como los citados en los estudios de ligamiento y asociación del capítulo III, concluyendo que los pacientes con este diagnóstico pueden llegar a presentar mutaciones en genes como la *APOE*, el *ABCA7*, el *CLU*, el *CRI*, el *PICALM*, el *PLD3*, el *TREM2*, el *SORL1*, la *APP*, la *PSEN1* y la *PSEN2*.

Cada uno de estos genes implica un riesgo diferente para el paciente de desarrollar esta condición. Con ayuda del rastreo documental se pudieron asociar algunas mutaciones con la enfermedad. No obstante, para que los datos del proyecto de grado fueran más asertivos y precisos, se debería coger un grupo extenso de pacientes diagnosticados con EA y un grupo de control, y se debería estudiar detalladamente el exoma de cada uno de ellos. De ahí que, se asociaría la presencia de cada gen con la enfermedad y se podría sacar porcentajes de riesgo más efectivos y confiables. Para lograr un estudio más profundo, el investigador debería tener estudios de base (pregrado en medicina) y acceso a los historiales médicos de estos sujetos (ejercer como profesional y tener acceso a la base de datos del hospital).

Para una próxima investigación, se recomienda enfocar el estudio únicamente en uno de los tipos de la EA. Inicialmente, el proyecto en cuestión no especificaba si la expresión sería usada para el Alzheimer de inicio precoz o inicio tardío; sin embargo, con el rastreo documental y el análisis, el investigador descubrió que los genes de inicio precoz son causales directos de la enfermedad y, por ende, no pudieron ser incluidos en la fórmula.

En adición, usando bases estadísticas y matemáticas, se logró desarrollar una expresión matemática que pueda llegar calcular la probabilidad que tiene un individuo

con EA de contraer mutaciones en su genoma. No obstante, este proyecto de grado propone únicamente un prototipo de ecuación que tendrá que ser aplicado en múltiples pacientes para así ser modificada y eventualmente implementada, pues hasta el momento no se puede decir que la fórmula ha sido comprobada (no es posible que un ente externo acceda a los casos clínicos de un hospital). Se recomienda que para futuras investigaciones se estudie la incidencia exacta de cada gen en esta enfermedad para completar la tabla propuesta en el análisis y posteriormente se evalúe la efectividad de la ecuación, aplicándola en una amplia cantidad de sujetos con y sin Alzheimer.

Finalmente, la probabilidad y la genética son dos campos muy amplios en los cuales se deben considerar múltiples aspectos para indagar. Para que este prototipo llegue a ser práctico, se debe tomar en cuenta no solo los genes expuestos en el trabajo, sino todos los otros genes involucrados con la EA. Además, en futuras ocasiones se podría estudiar también la edad y el sexo del paciente. Este proyecto de grado es nada más que un análisis superficial de neurogenética y estadística, si se contará con más tiempo y conocimientos previos, se podría hacer una investigación mucho más profunda y completa.

## Capítulo VII: Referencias y Bibliografía

Aguilar Barberá, M., Boada Rovira, M., Castellanos Pinedo, F., Clarimon, J., Fortea Ormaechea, J., Hernandez Ruiz, I., . . . Sanchez del Valle Diaz, R. (2009). *Alzheimer 2008: el delta del alzheimer: caudal de ciencia y sedimento clínico*. España: Aula médica ediciones.

Alzheimer's association . (s.f.). *Causas y factores de riesgo*. Obtenido de alz.org:

<https://www.alz.org/alzheimer-demencia/causas-y-factores-de-riesgo?lang=es-MX>

Alzheimer's association. (s.f.). *Is Alzheimer's Genetic?* Obtenido de alz.org:

<https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers/causes-and-risk-factors/genetics>

*Alzheimer familiar precoz* . (s.f.). Obtenido de ivami.com:

<https://www.ivami.com/es/pruebas-geneticas-mutaciones-de-genes-humanos-enfermedades-neoplasias-y-farmacogenetica/1837-pruebas-geneticas-alzheimer-familiar-precoz-enfermedad-de-genes-app-psen1-psen2>

BBC News Mundo. (24 de junio de 2018). *Auguste Deter, el ama de casa alemana que se convirtió en el primer paciente de Alzheimer del mundo*. Obtenido de bbc.com:

<https://www.bbc.com/mundo/noticias-44483590>

Capurro, D., & Rada, G. (abril de 2007). *El proceso diagnóstico*. Obtenido de

scielo.conicyt.cl: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=s0034-98872007000400018&script=sci\\_arttext&tlng=en](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=s0034-98872007000400018&script=sci_arttext&tlng=en)

Carrasco, M. (2009). *Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer: definición, significación diagnóstica y utilidad clínica*. Obtenido de viguera.com:  
[https://www.viguera.com/sepg/pdf/revista/0102/0102\\_101\\_114.pdf](https://www.viguera.com/sepg/pdf/revista/0102/0102_101_114.pdf)

Carvajal, C. C. (15 de julio de 2016). *Biología molecular de la enfermedad de Alzheimer*. Obtenido de scielo.sa.cr:  
[https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-00152016000200104](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152016000200104)

Clínica Universidad de Navarra. (s.f.). *Gen*. Obtenido de cun.es:  
<https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/gen>

El Instituto Nacional Sobre el Envejecimiento . (22 de mayo de 2017). *¿Qué causa la enfermedad de Alzheimer?* Obtenido de nia.nih.gov:  
<https://www.nia.nih.gov/espanol/causa-enfermedad-alzheimer>

Escalante, J. (21 de septiembre de 2018). *Aplicación de las matemáticas en la vida cotidiana* . Obtenido de conogasi.org: <https://conogasi.org/articulos/aplicacion-de-las-matematicas-en-la-vida-cotidiana/>

Fernández-Viadero, C., Rodríguez, E., Combarros Pascual, O., & Crespo , D. (febrero de 2013). *Genética y enfermedad de Alzheimer: población en riesgo*. Obtenido de elsevier.es: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-genetica-enfermedad-alzheimer-poblacion-riesgo-S0211139X1200090X>

Foster, E. M., Dangla-Valls, A., Lovestone, S., Ribe, E. M., & Buckley, N. J. (28 de febrero de 2019). *Clusterin in Alzheimer's Disease: Mechanisms, Genetics, and Lessons*

*From Other Pathologies*. Obtenido de frontiersin.org:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2019.00164/full>

GeneCards. (2008). *ABCA7 Gene - ATP Binding Cassette Subfamily A Member 7*. Obtenido

de genecards.org: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ABCA7>

GeneCards. (2008). *PSEN1 Gene - Presenilin 1*. Obtenido de genecards.org:

<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PSEN1>

GeneCards. (2011). *CLU Gene - Clusterin*. Obtenido de genecards.org:

<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CLU&keywords=CLU>

GeneCards. (2011). *PICALM Gene - Phosphatidylinositol Binding Clathrin Assembly*

*Protein*. Obtenido de genecards.org: <https://www.genecards.org/cgi->

[bin/carddisp.pl?gene=PICALM](https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PICALM)

GeneCards. (2012). *TREM2 Gene - Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells*.

Obtenido de genecards.org: <https://www.genecards.org/cgi->

[bin/carddisp.pl?gene=TREM2](https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TREM2)

GeneCards. (2014). *APP Gene - Amyloid Beta Precursor Protein*. Obtenido de

genecards.org: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=APP>

GeneCards. (2016). *APOE Gene - Apolipoprotein E*. Obtenido de genecards.org:

<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=APOE>

GeneCards. (2016). *SORL1 Gene - Sortilin Related Receptor 1*. Obtenido de genecards.org:

<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SORL1>

GeneCards. (2017). *PLD3 Gene - Phospholipase D Family Member*. Obtenido de

genecards.org: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PLD3>

GeneCards. (2020). *CR1 Gene - Complement C3b/C4b Receptor 1*. Obtenido de

genecards.org: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CR1>

Hamshere, M. L., Holmans, P. A., Avramopoulos, D., Bassett, S., Blacker, D., Bertram, L., . .

. Myers, A. (15 de noviembre de 2007). *Genome-wide linkage analysis of 723 affected relative pairs with late-onset Alzheimer's disease*. Obtenido de academic.oup.com:

<https://academic.oup.com/hmg/article/16/22/2703/582021>

Harold, D., Abraham, R., Hollingworth, P., Sims, R., Gerrish, A., Moskvina, V., . . . Holmes,

C. (6 de septiembre de 2009). *Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease*. Obtenido de nature.com:

<https://www.nature.com/articles/ng.440?message=remove&lang=en>

Herrera-Rivero, M., Hernández-Aguilar, M. E., Manzo, J., & Aranda-Abreu, G. E. (30 de

noviembre de 2009). *Enfermedad de Alzheimer: inmunidad y diagnóstico*. Obtenido

de researchgate.net: <https://www.researchgate.net/profile/Marisol-Herrera->

[Rivero/publication/45276395\\_Alzheimer%27s\\_disease\\_Immunity\\_and\\_diagnosis/link/s/0912f50e5aaae958fd000000/Alzheimers-disease-Immunity-and-diagnosis.pdf](https://rivero/publication/45276395_Alzheimer%27s_disease_Immunity_and_diagnosis/link/s/0912f50e5aaae958fd000000/Alzheimers-disease-Immunity-and-diagnosis.pdf)

Hospital Sant Joan De Déu Barcelona. (11 de noviembre de 2014). *El exoma y su papel en el diagnóstico de errores congénitos del metabolismo*. Obtenido de [metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org](https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org):

<https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/noticia/exoma-su-papel-diagnostico-errores-congenitos-metabolismo>

*Importancia de la Matemática*. (s.f.). Obtenido de [importancia.org](https://www.importancia.org):

<https://www.importancia.org/matematica.php>

Instituto Nacional del Cáncer . (s.f.). *Análisis de ligamiento* . Obtenido de [cancer.gov](https://www.cancer.gov):

<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-genetica/def/analisis-de-ligamiento>

Khan Academy. (s.f.). *Probabilidad: conceptos básicos*. Obtenido de [es.khanacademy.org](https://es.khanacademy.org):

<https://es.khanacademy.org/math/statistics-probability/probability-library/basic-theoretical-probability/a/probability-the-basics>

Kucukkilic, E., Brookes, K., Barber, I., Guetta-Baranes, T., Morgan, K., & Hollox , E. (19 de abril de 2018). *Complement receptor 1 gene (CRI) intragenic duplication and risk of Alzheimer's disease*. Obtenido de [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov):

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29675612/>

Lagos, M., & Poggi, H. (enero de 2010). *Tests genéticos: Definición, métodos, validación y*

*utilidad clínica*. Obtenido de scielo.conicyt.cl:

[https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0034-98872010000100019&script=sci\\_arttext&tlng=e](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0034-98872010000100019&script=sci_arttext&tlng=e)

Lambert, J.-C., Heath, S., Even, G., Campion, D., Sleegers, K., Hiltunen, M., . . . Fiévet, N.

(6 de septiembre de 2009). *Genome-wide association study identifies variants at CLU and CRI associated with Alzheimer's disease*. Obtenido de nature.com:

<https://www.nature.com/articles/ng.439>

Liu, G., Zhang, S., Cai, Z., Ma, G., Zhang, L., Jiang, Y., . . . Li, K. (10 de abril de 2013).

*PICALM Gene rs3851179 Polymorphism Contributes to Alzheimer's Disease in an Asian Population*. Obtenido de link.springer.com:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12017-013-8225-2?noAccess=true>

Mate Movil . (s.f.). Teorema de la probabilidad total. Obtenido de matemovil.com:

<https://matemovil.com/teorema-de-la-probabilidad-total/>

Mayo Clinic. (6 de mayo de 2021). *Alzheimer's genes: Are you at risk?* . Obtenido de

mayoclinic.org: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/alzheimers-disease/in-depth/alzheimers-genes/art-20046552>

National Human Genome Research Institute. (s.f.). *Estudios de asociación en todo el genoma*. Obtenido de genome.gov: <https://www.genome.gov/es/about-genomics/factsheets/Estudios-de-asociacion-en-todo-el-genoma>

National Human Genome Research Institute. (s.f.). *Mutación*. Obtenido de genome.gov: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Mutacion>

NCBI. (25 de enero de 2022). *ABCA7 ATP binding cassette subfamily A member 7*. Obtenido de ncbi.nlm.nih.gov: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10347>

Pei-LungChen, Avramopoulos, D., Lasseter, V. K., McGrath, J. J., Fallin, D., Liang, K.-Y., . . . Valle, D. (31 de diciembre de 2008). *Fine Mapping on Chromosome 10q22-q23 Implicates Neuregulin 3 in Schizophrenia*. Obtenido de sciencedirect.com: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929708006265#>

¿*Qué es la herencia genética?* (16 de diciembre de 2021). Obtenido de macula-retina.es: <https://www.macula-retina.es/que-es-la-herencia-genetica/>

Quirónsalud. (2022). *Exoma Clínico dirigido a Sintomatología*. Obtenido de quironsalud.es: <https://www.quironsalud.es/genetica/es/pruebas-geneticas/exoma-clinico-dirigido-sintomatologia>

Real Academia Española. (2001). *Matemática*. Obtenido de rae.es: <https://www.rae.es/drae2001/matematica>

Roeck, A. D., Van Broeckhoven, C., & Sleegers, K. (22 de marzo de 2019). *The role of ABCA7 in Alzheimer's disease: evidence from genomics, transcriptomics and*

*methylomics*. Obtenido de [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/):

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30903345/>

Romano, M. F., Nissen, M. D., Del Huerto Paredes, N. M., & Parquet, C. A. (noviembre de 2007). *ENFERMEDAD DE ALZHEIMER*. Obtenido de [med.unne.edu.ar](https://med.unne.edu.ar/):

[https://med.unne.edu.ar/revistas/revista175/3\\_175.pdf](https://med.unne.edu.ar/revistas/revista175/3_175.pdf)

SANCOR seguros. (s.f.). *¿Qué es la Epidemiología?* Obtenido de

[web.gruposancorseguros.com](http://web.gruposancorseguros.com):

<https://web.gruposancorseguros.com/ar/es/novedades/que-es-la-epidemiologia>

Setó-Salvia, N., & Clarimón, J. (15 de febrero de 2022). *Genética y enfermedad de*

*Alzheimer*. Obtenido de [hipocampo.org](http://hipocampo.org):

<https://www.hipocampo.org/originales/original0008.asp>

Staff, R. (10 de abril de 2013). *Un estudio halla que un gen podría elevar el riesgo de*

*Alzheimer*. Obtenido de [reuters.com](https://www.reuters.com/article/oesen-eeuu-alzheimer-negros-idESMAE93901P20130410): [https://www.reuters.com/article/oesen-eeuu-](https://www.reuters.com/article/oesen-eeuu-alzheimer-negros-idESMAE93901P20130410)

[alzheimer-negros-idESMAE93901P20130410](https://www.reuters.com/article/oesen-eeuu-alzheimer-negros-idESMAE93901P20130410)

Universidad de los Andes. (25 de mayo de 2014). *La matemática y su relación con las*

*ciencias como recurso pedagógico*. Obtenido de [funes.uniandes.edu.co](https://funes.uniandes.edu.co/):

<http://funes.uniandes.edu.co/3583/>

W.Beecham, G., Martin, E. R., Li, Y.-J., Slifer, M. A., Gilbert, J. R., Haines, J. L., & Pericak-

Vance, M. A. (31 de diciembre de 2008). *Genome-wide Association Study Implicates*

*a Chromosome 12 Risk Locus for Late-Onset Alzheimer Disease*. Obtenido de sciencedirect.com:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929708006290>

Westreicher, G. (12 de marzo de 2021). Probabilidad condicional. Obtenido de economipedia.com: <https://economipedia.com/definiciones/probabilidad-condicional.html>

Winter, F., Bludszuweit-Philipp, C., & Wolkenhauer, O. (2017). *Mathematical analysis of the influence of brain metabolism on the BOLD signal in Alzheimer's disease*. Obtenido de journals.sagepub.com: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0271678X17693024>

Wyngaerd, A. V., & Vanmechelen, E. (2003). *The Changing Face of Dementia*. Bélgica: Innogenetics N.V.

Xu, W., Tan, L., & Yu, J.-T. (4 de septiembre de 2014). *The Role of PICALM in Alzheimer's Disease*. Obtenido de pubmed.ncbi.nlm.nih.gov: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25186232/>

Zhang, Q., Sidorenko, J., Couvy-Duchesne, B., Marioni, R. E., Wright, M. J., Goate, A. M., . . . Thalamuthu, A. (23 de septiembre de 2020). *Risk prediction of late-onset Alzheimer's disease implies an oligogenic architecture*. Obtenido de nature.com: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-18534-1>

Zhu, X.-C., Yu, J.-T., Jiang, T., Wang, P., Cao , L., & Tan, L. (4 de mayo de 2014). *CRI in Alzheimer's disease*. Obtenido de pubmed.ncbi.nlm.nih.gov:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24794147/>