



# **UNIVERSIDAD PERUANA DE CIENCIAS APLICADAS**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**PROGRAMA ACADÉMICO DE MEDICINA**

**Relación entre los genes involucrados en el metabolismo de los lípidos y la Enfermedad de Alzheimer de Inicio Precoz (EAIP). Una revisión sistemática y metaanálisis**

## **TESIS**

**Para optar el título profesional de Médico Cirujano**

### **AUTOR(ES)**

**Apuy Valdivieso, Anthony Renzo  
Badell Dávila, Camila Sofía**

**0000-0002-4233-926X  
0000-0001-9356-4961**

### **ASESOR(ES)**

**Benites-Zapata, Vicente**

**0000-0002-9158-1108**

**Lima, 02 de octubre de 2023**

*DEDICATORIA*

*A nuestros padres por su apoyo incondicional y motivarnos siempre*

*A mis asesores por velar por el buen desarrollo de este proyecto de tesis*

*A aquellas personas que nos apoyaron para hacer este proyecto realidad*

*A nuestros docentes por siempre motivarnos a ser mejores*

*Anthony Renzo Apuy Valdivieso y Camila Sofía Badell Dávila*

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Buleje Sono por su apoyo en el desarrollo del presente proyecto y por brindarnos las recomendaciones necesarias sobre el tema.

# ÍNDICE

RESUMEN	5
ABSTRACT	6
<b>CAPÍTULO I</b>	7
<b>INTRODUCCIÓN</b>	7
1.2. Hipótesis	11
1.3.1. Objetivo General	11
1.3.2. Objetivos Específicos	11
<b>CAPÍTULO II</b>	12
<b>METODOLOGÍA</b>	12
2.1. Diseño de estudio	12
2.2. Criterios de elegibilidad	12
2.2.1. Pregunta clínica contestable (PECO)	12
2.3. Criterios de selección	13
2.4. Estrategia de búsqueda	14
2.5. Selección de estudios	14
2.6. Extracción de datos	15
2.7. Evaluación de calidad y riesgo de sesgo	15
2.8. Análisis de datos	16
<b>CAPÍTULO III</b>	17
<b>RESULTADOS</b>	17
3.1. Búsqueda sistemática	17
3.2. Características de los estudios	17
3.3. Características de los casos y controles	18
3.4. <i>ABCA7</i>	19
3.5. <i>SORLI</i>	20
3.6. <i>APOE</i>	20
3.7. Heterogeneidad	20
<b>CAPÍTULO IV</b>	22
<b>DISCUSIÓN</b>	22
<b>ASPECTOS ÉTICOS</b>	25
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	26
<b>FIGURAS</b>	33
<b>TABLAS</b>	38
<b>ANEXO</b>	43

## RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad de Alzheimer de inicio precoz (EAIP) está asociada a mutaciones en los genes *APP*, *PSEN1* y *PSEN2*, pero pocos estudios han evaluado su relación con mutaciones implicadas en el metabolismo lipídico y la cascada amiloide. Por lo tanto, este estudio pretende determinar la asociación de las mutaciones *ABCA7*, *SORLI* y *APOE* con la EOAD.

**Métodos:** El protocolo se registró en PROSPERO (CRD42022328366). Se incluyeron estudios observacionales comparativos que evaluaran la asociación de las mutaciones de *ABCA7*, *SORLI* y *APOE* con el desarrollo de EAIP en pacientes menores de 65 años. La estrategia de búsqueda se realizó en cinco bases de datos (MEDLINE, Scopus, Web of Science, EMBASE, Opengray) desde su inicio hasta el 7 de mayo 2022. El cribado de resúmenes y textos completos, la extracción de datos y la evaluación del riesgo de sesgo (RoB) se realizaron por duplicado. El riesgo de sesgo se evaluó con la escala de Newcastle-Ottawa. Se realizó un metaanálisis de efectos aleatorios para los resultados dicotómicos mediante el método DerSimonian Laird. Los tamaños del efecto se informaron como odds ratio (OR) con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

**Resultados:** Se identificaron 2191 estudios y se incluyeron siete; de los cuales uno era una cohorte retrospectiva y seis eran estudios de casos y controles. Tres estudios tenían un RoB alto y cuatro un RoB bajo. Tres estudios de casos y controles hallaron una asociación significativa de la mutación *ABCA7* con la EAIP (OR:2,51 IC 95% [1,33-4,73]; tau-cuadrado=0,20, I-cuadrado=66%). Dos estudios de casos y controles (n=3107) hallaron que la mutación *SORLI* no estaba asociada con la EAIP (OR:3,65 IC 95% [0,76-17,49]; cuadrado de tau=1,15; cuadrado de I=89%). Dos estudios de casos y controles y un estudio de cohortes (n=787) hallaron que la mutación de la variante alélica *APOE4* del gen *APOE* tenía una asociación significativa con la EAIP (OR:13,21; IC del 95% [3,81-45,85]; tau-cuadrado=0,90; I-cuadrado= 75%).

**Conclusiones:** A pesar de la alta heterogeneidad en nuestros resultados y el número limitado de estudios, este estudio muestra que las mutaciones *ABCA7* y *APOE* pueden estar asociadas con un mayor riesgo de EAIP. Se necesitan estudios de cohortes más amplios y de alta calidad para abordar esta cuestión de investigación.

**Palabras clave:** *Enfermedad de Alzheimer, Metabolismo lipídico, Genética* (fuente: DeCS BIREME).

## ABSTRACT

**Background:** Early Onset Alzheimer's disease (EOAD) is associated with mutations in *APP*, *PSEN1* and *PSEN 2* genes but few studies have assessed its relationship with mutations involved in lipid metabolism and the amyloid cascade. Therefore, this study seeks to determine the association of *ABCA7*, *SORL1* and *APOE* mutations with EOAD.

**Methods:** The protocol was registered in PROSPERO (CRD42022328366). We included comparative observational studies assessing the association of *ABCA7*, *SORL1* and *APOE* mutations with the development of EOAD in patients younger than 65 years old. The search strategy was performed in five databases (MEDLINE, Scopus, Web of Science, EMBASE, Opengray) from their inception to May 7<sup>th</sup>, 2022. Abstract and full-text screening, data extraction and risk of bias (RoB) assessment were performed in duplicates. RoB was assessed with Newcastle-Ottawa Scale. We performed a random effects meta-analysis for dichotomous outcomes by using the DerSimonian Laird method. Effect sizes were reported as odds ratio (OR) with their corresponding 95% confidence intervals (95%CI).

**Results:** A total of 2191 studies were screened and seven studies were included; one was a retrospective cohort and six were case-control studies. Three studies had high RoB and four had low RoB. Three case-control studies found a significant association of *ABCA7* mutation with EOAD (OR:2.51 95%CI [1.33-4.73]; tau-squared=0.20, I-squared=66%). Two case-control studies (n=3107) found that *SORL1* mutation was not associated with EOAD (OR:3.65 95% CI [0.76-17.49]; tau-squared=1.15, I-squared=89%). Two case-control studies and one cohort study (n=787) found that *APOE4* allelic variant mutation of the *APOE* gene had significant association with EOAD (OR:13.21; 95% CI [3.81-45.85]; tau-squared=0.90, I-squared= 75%).

**Conclusión:** Despite the high heterogeneity in our results and limited number of studies, this study shows that *ABCA7* and *APOE* mutations may be associated with an increased risk of EOAD. Larger high-quality cohort studies are needed to address this research question.

**Keywords:** *Early-onset Alzheimer disease, ABCA7, APOE, SORL1* (source: MeSH NLM).

u201714633\_Apuy Valdivieso, Anthony Renzo\_"Relación entre los genes involucrados en el metabolismo de los lípidos y la Enfermedad de Alzheimer de Inicio Precoz (EAIP). Una revisión sistemática y metaa

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="http://www.crd.york.ac.uk">www.crd.york.ac.uk</a> Fuente de Internet	6%
2	<a href="http://www.alzheimeruniversal.eu">www.alzheimeruniversal.eu</a> Fuente de Internet	1%
3	<a href="http://www.grafiati.com">www.grafiati.com</a> Fuente de Internet	1%
4	<a href="http://repositorio.urp.edu.pe">repositorio.urp.edu.pe</a> Fuente de Internet	1%
5	<a href="http://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> Fuente de Internet	1%
6	<a href="http://www.sap.org.ar">www.sap.org.ar</a> Fuente de Internet	1%
7	<a href="http://repisalud.isciii.es">repisalud.isciii.es</a> Fuente de Internet	<1%
8	E. Beltrán-Zambrano, D. García-Lozada, E. Ibáñez-Pinilla. "Riesgo de catarata en	<1%

# CAPÍTULO I

## INTRODUCCIÓN

Actualmente, el envejecimiento se ha tornado una tendencia mundial afectando de manera variable a todos los países del mundo <sup>1</sup>. En América Latina y el Caribe, los adultos mayores de 60 años corresponden al 11% de la población, similar a lo descrito en la población mundial (12%) y menor a lo reportado en Europa (24%). Para el año 2030, se estima que los adultos mayores representarán el 17% de la población. Esta transición epidemiológica y los cambios en los estilos de vida determinan un aumento de la incidencia y prevalencia de las enfermedades no transmisibles, conllevando a una adaptación de los sistemas de salud para afrontar la creciente demanda de atención a largo plazo <sup>2</sup>. Una de estas enfermedades es la enfermedad de Alzheimer (EA). Entendida como una patología neurodegenerativa de carácter crónico-progresivo, es considerada la principal causa de demencia en el mundo <sup>3</sup>.

Según la Asociación internacional de Alzheimer, en el año 2019, se calculó un estimado de 5,8 millones de estadounidenses conviviendo con esta enfermedad y se estima que para el año 2025 la cifra total de casos de Alzheimer ascenderá a 14 millones. De estos, un 3% de los casos padecen de un subtipo de aparición temprana conocido como la Enfermedad de Alzheimer de Inicio Precoz (EAIP) <sup>4</sup>. Epidemiológicamente, la EAIP es considerada como la principal causa de demencia neurodegenerativa de aparición temprana (< 65 años). El seguimiento en EE. UU describe una incidencia anual de 6 y una prevalencia de 24,2 casos por cada 100,000 habitantes entre los 45 a 64 años <sup>5</sup>. Cabe mencionar que desde el año 1999 hasta el 2010, los informes de mortalidad con relación a la EAIP muestran una elevación de los años de vida potencialmente perdidos (AVPP) producto de la gran cantidad de muertes en adultos entre los 40 y 64 años <sup>6</sup>.



En el Perú, no existen registros epidemiológicos sobre la prevalencia e incidencia de la EAIP. Sin embargo, existen ciertos estudios y reportes de casos describiendo aspectos sobre le EA en nuestro país. En el año 2008, Custodio *et al.* reportó una prevalencia de demencia del 6,85% en una población de 1532 personas mayores de 65 años, siendo el principal diagnóstico la enfermedad de Alzheimer <sup>7</sup>. Posteriormente, una investigación realizada en el año 2015 por Alva C *et al.* encontró que, la Enfermedad de Alzheimer y otras demencias, fueron parte de las principales patologías de carácter neurológico reportadas en el país. Con respecto al año 1990, estas afecciones presentaron un incremento del 157% con relación a los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) <sup>8</sup>. En el año 2014, Cornejo M *et al.* reportó el caso de una familia peruana con Enfermedad de Alzheimer de Inicio Precoz Severo asociado a una mutación del gen *PSENI*. A través del secuenciamiento de los exones y la amplificación de los fragmentos por reacción en cadena de polimerasa (PCR), se identificó una mutación missense (p.L153V) en el dominio transmembrana. Esta misma mutación estaba presente en 4 de los 5 hermanos <sup>9</sup>. En el presente año (2023), durante el desarrollo del congreso internacional organizado por la asociación de Alzheimer, Castro S *et al.* presentó un análisis del perfil clínico de 20 pacientes peruanos con la EAIP. La mayoría de los participantes eran mujeres (65%) con una edad de inicio de  $55 \pm 7,5$  años. Se determinó que los síntomas neuropsiquiátricos más frecuentes fueron irritabilidad (62%), depresión (53%) y actividad motora anormal (39%) <sup>10</sup>.

El diagnóstico neuropatológico de la enfermedad de Alzheimer requiere la presencia de placas extracelulares de proteína beta amiloide ( $A\beta$ ) y agregados de proteína tau los cuales forman ovillos neurofibrilares – **Figura 1**. Si bien los monómeros de  $A\beta$  ( $A\beta_{40}$  &  $A\beta_{42}$ ), provenientes de la escisión enzimática de la proteína precursora amiloide (*APP*), han demostrado ser neuroprotectores cuando se encuentran en concentraciones fisiológicas; estos se agregan formando oligómeros solubles neurotóxicos y posteriormente placas amiloides insolubles cuando existe una eliminación deficiente. La neurotoxicidad de los oligómeros  $A\beta$  esta mediada por la formación de poros de canales iónicos en la membrana los cuales alteran la homeostasis del calcio intracelular provocando disfunción mitocondrial y formación de ROS. En estudios a nivel del hipocampo, se ha determinado que estos agregados bloquean directamente la potenciación a largo plazo (LTP) lo cual afecta la memoria y el aprendizaje. En adición, los oligómeros se unen a los receptores celulares de la proteína priónica (PrPC) y a los receptores metabotrópicos e inotrópicos de glutamato lo cual resulta en la hiperfosforilación de la proteína tau, estrés oxidativo y pérdida sináptica. Esto provoca una

pérdida progresiva de la memoria, deterioro del lenguaje, cambios en el comportamiento, cambios en el contenido del pensamiento y otras funciones superiores <sup>11,12</sup>.

La genética de la enfermedad de Alzheimer es un campo ampliamente estudiado, pero poco profundizado. En el año 1990 se identificó que las mutaciones de los genes *APP*, *PSEN1* y *PSEN2* originan formas autosómico dominante de la EAIP. No obstante, esto ocurre solo en el 10% de los casos. Los estudios proponen que existen mutaciones de novo en otros genes los cuales muy probablemente están involucrados en el determinismo genético esporádico de la EAIP <sup>13,14</sup>. En el año 2017, Medina M *et al.* publica una revisión en la cual promueve la exploración de nuevas teorías, basándose en los hallazgos de múltiples estudios como los genome-wide association studies (GWAS) los cuales han identificado genes moduladores de la síntesis, el transporte y la captación de los lípidos neuronales (*SORL1*, *ABCA7*, *CLU* & *APOE*) asociados con la EA <sup>15</sup>. En el año 2019, Von Van Giau *et al.* realizó un análisis poligénico por medio de la tecnología de secuenciación de próxima generación (NGS) en 8 pacientes tailandeses diagnosticados con EAIP a través de los criterios de la guía NINCDS-ADRDA. Este proyecto identificó un total de 63 mutaciones en 23 genes (*APP*, *PSEN1*, *CR1*, *TREM2*, *CTNNA3*, *DNMBP*, *SORL1*, *BACE1*, *LRP6*, *ABCA7*, *CD33*, *PINK1*, *PARK2*, *LRRK2*, *SIGMAR1*, *MAPT*, *ALS2*, *FIG4*, *OPTN*, *SPG11*, *CSF1R*, *NOTCH3* y *PRNP*) los cuales han sido propuestos como agentes causales. Asimismo, en este estudio se realizó una red de interacción por medio de la herramienta ClueGO Cytoscape en el cual se elaboró un modelo explicativo de la interacción de los genes en diferentes vías fisiológicas. En la **Figura 2** podemos identificar a los genes involucrados en el metabolismo lipídico neuronal (*ABCA7* & *SORL1*) en relación con la EAIP <sup>16</sup>.

El gen *ABCA7* codifica una proteína transportadora transmembrana la cual media el ensamblaje de lípidos a las apolipoproteínas intercambiables, como *APOE*, en partículas de HDL; especialmente a nivel de la corteza entorrinal (Unión entre neocórtex y el hipocampo). En base al estudio realizado por Arne De Roeck *et al.* (2019), al presentar mutaciones en su codificación se estaría favoreciendo el mayor depósito de la proteína beta amiloide aunado a cambios morfológicos cerebrales. Se plantea que la proteína *ABCA7* regula el acúmulo de especies de fosfatidilinositol (lípidos neurodegenerativo) a nivel intraneuronal exportándolos hacia el medio extracelular. Cuando existen mutaciones y *ABCA7* pierde su capacidad fisiológica, las membranas celulares enriquecidas en lípidos catalizan la agregación de proteína A $\beta$  lo cual

estimula la agregación de la proteína tau. Este evento origina daño a nivel de membrana y se activa la vía medida por la proteína MLKL la cual conduce a la destrucción de las neuronas por medio de la necroptosis. Por lo descrito, *ABCA7* juega un papel importante. Sin embargo, mutaciones en otros genes como *APP*, *PSEN1* & *PSEN2*, condicionan un ambiente en el que se suprime la capacidad neuroprotectora de *ABCA7* por lo que la neurona afectada sufrirá los cambios anteriormente descritos <sup>17,18</sup>– **Figura 3**.

El gen *SORLI* codifica una proteína transmembrana implicada ampliamente en el transporte endolisosomal a nivel neuronal y que, además actúa como receptor de la proteína APP (Proteína precursora de Amiloide). Debido a esta fuerte interacción, se han identificados tres vías protectoras por parte de *SORLI*: (1) Existe una recuperación retrógrada de la proteína *APP* al endosoma evitando la formación de proteínas A $\beta$ , (2) *SORLI* ralentiza la salida de moléculas de *APP* del complejo de Golgi y evita de esta forma el procesamiento amiloidogénico y (3) Permite la degradación lisosomal de las proteínas A $\beta$ . Por tanto, todas las mutaciones que supriman total o parcialmente la función de la proteína *SORLI* permiten el desarrollo progresivo de la enfermedad <sup>19,20,21</sup> – **Figura 4**.

El gen *APOE* codifica una proteína de unión a lípidos encargada del transporte intercelular de los mismos. Se conoce que los portadores homocigotos del alelo E4 tiene 10 a 30 veces más probabilidades de desarrollar la EAIP en comparación con los individuos que expresan la variante alélica *APOE3/3*. *APOE4* forma complejos al unirse fuertemente con la proteína beta amiloide. Sin embargo, los enlaces de unión son inestables por lo que en estas condiciones existe una disminución importante de la tasa de eliminación de los complejos *APOE*/ab y, por ende, esto permite una mayor formación de placas insolubles neurotóxicas. Asimismo, *APOE4* afecta la capacidad fagocítica de las microglías lo que condiciona una menor eliminación de las placas <sup>22</sup> – **Figura 5**.

El objetivo del presente estudio fue recopilar de forma sistemática la información actual con la finalidad de identificar la relación entre los genes *ABCA7*, *SORLI* & *APOE* y la EAIP.

## **1.2. HIPÓTESIS**

Los genes *ABCA7*, *SORLI* y *APOE*, involucrados en el metabolismo lipídico neuronal, están relacionados fisiopatológicamente con la Enfermedad de Alzheimer de Inicio Precoz (EAIP)

## **1.3. OBJETIVOS**

### **1.3.1. Objetivo General:**

- Analizar los estudios observacionales para determinar la relación entre los genes *ABCA7*, *SORLI* y *APOE* y el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer de Inicio Precoz (EAIP)

### **1.3.2. Objetivos Específicos:**

- Identificar la relación de los genes *ABCA7*, *SORLI* y *APOE* y el desarrollo de Enfermedad de Alzheimer de Inicio Precoz (EAIP) a través de un metaanálisis.
- Realizar un análisis por subgrupos tomando en cuenta las siguientes variables: sexo, IMC, diseño de estudio, área geográfica y riesgo de sesgo.

# CAPÍTULO II

## METODOLOGÍA

### 2.1. DISEÑO DE ESTUDIO

Se desarrolló una revisión sistemática y metaanálisis, de estudios observacionales analíticos, de acuerdo con las pautas del Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis (PRISMA) <sup>23</sup>. La revisión fue registrada en PROSPERO (CRD42022328366)

### 2.2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

#### 2.2.1. Pregunta clínica contestable (PECO)

¿Cuál es la relación entre la presencia de mutaciones o variantes alélicas en los genes *ABCA7*, *SORL1* y *APOE*, involucrados en el metabolismo lipídico neuronal, sobre el riesgo de desarrollar la Enfermedad de Alzheimer de Inicio Precoz (EAIP)?

Los elementos de las preguntas son los siguientes:

**Población:** Pacientes con EAIP

**Exposición:** Mutaciones o variantes alélicas en los genes *ABCA7*, *SORL1* y *APOE*

**Comparación:** Ciudadanos sin manifestaciones clínicas de EAIP con o sin presentación de mutaciones o variantes alélicas en los genes *ABCA7*, *SORL1* y *APOE*

**Outcome:** Riesgo de desarrollar EAIP

## 2.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

En la revisión se incluyeron artículos que tuvieran información sobre la relación entre uno de los genes estudiados (*ABCA7* o *APOE* o *SORL1*) y la Enfermedad de Alzheimer de Inicio Precoz (EAIP). Se elaboró un modelo de búsqueda base para MEDLINE utilizando términos libres y términos MeSH, a partir de la cual se crearon estrategias de búsqueda para las otras bases mencionadas. Las búsquedas incluyeron combinaciones de los siguientes operadores booleanos: [ABCA7 protein, human OR Apolipoprotein E OR Apoprotein E OR APOE Isoproteins OR SORL1 protein, human OR SORLA OR LR11 OR SORLA-1 OR “Lipid Metabolism Genes” OR Genetics] AND [“Early Onset Dementia” OR “Early Onset Alzheimer's Disease” OR “Early Onset Sporadic Alzheimer's Disease” OR “Early Onset, Autosomal Dominant Alzheimer's Disease” OR “Young Onset Alzheimer's Disease”] y se realizaron en las nueve bases de datos. Asimismo, se consideró el uso de las siguientes palabras clave: *ABCA7*, *APOE* y *SORL1* en las bases de datos que no utilizan los términos MeSH. Cabe mencionar que se simplificó la estrategia de búsqueda [ABCA7 OR APOE OR SORL1] AND [“Early Onset Alzheimer 's Disease”] para la base de datos de literatura gris. Los criterios de exclusión fueron: (1) Estudios no observacionales, Estudios sobre enfermedades con demencia de inicio temprano de etiología diferente (e.g., degeneración lobar frontotemporal o demencia vascular), estudios que revisaron solamente Enfermedad de Alzheimer de Inicio Tardío (EAIT), (2) Estudios únicamente en modelos animales, técnicas in vitro y genotipificación, (3) Cartas al editor, resúmenes de conferencias y revisiones de la literatura. Todas las estrategias fueron elaboradas en conjunto con un asesor bibliotecólogo experto en gestión de información y conocimiento.

## **2.4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

Se realizaron búsquedas independientes de artículos publicados sin restricción de fecha, utilizando 4 bases de datos científicas importantes: MEDLINE, SCOPUS, Web of Science y EMBASE. Además, se hizo una búsqueda y revisión de literatura gris en Opengray. No hubo restricciones por el idioma, y las listas de referencias de los artículos incluidos fueron revisadas. Ambos tesisistas verificaron independientemente los artículos recopilados un total de 3 veces.

La visualización de las estrategias de búsqueda desarrolladas para las bases de datos MEDLINE, SCOPUS, Web of Science y EMBASE se encuentra disponible en el **Anexo 1**. Cabe mencionar que se realizaron ciertas modificaciones en las formulaciones de las estrategias de búsqueda de cada una de las bases tomando como referencia la estrategia de búsqueda para la base MEDLINE.

## **2.5. SELECCIÓN DE ESTUDIOS**

Se agruparon en varios archivos RIS los artículos encontrados en los diferentes buscadores. Estos archivos fueron subidos a la plataforma Rayyan QCRI® en la cual ambos investigadores eliminaron de forma independiente los duplicados y aplicaron los criterios de elegibilidad a los distintos artículos. A continuación, los estudios fueron evaluados a partir de la lectura del texto completo y los artículos seleccionados fueron archivados en una carpeta en Google Drive®.

Tras la extracción de datos (Punto 2.6.), se compararon las bases de datos de ambos investigadores. No hubo ningún tipo de conflicto. No obstante, si esto hubiera ocurrido, los investigadores estaban sujetos a llegar a un consenso. Durante la evaluación de los artículos se contactó con el autor correspondiente de uno de estos artículos con la finalidad de solicitar información deseada. El proceso de contacto fue por medio del correo electrónico de referencia y se esperó un total de dos semanas. No se obtuvo respuesta alguna por parte del investigador. Se procedió a contactar con los siguientes autores del artículo en cuestión, según el orden de aparición en el mismo. Finalmente, al no obtener respuestas, se consideró como dato perdido dentro del presente estudio.

## 2.6. EXTRACCIÓN DE DATOS

En aquellos artículos que cumplieron con los criterios de elegibilidad ambos revisores procedieron a sustraer, de manera independiente y utilizando un formato en Microsoft Excel los siguientes datos: autor (año), país, diseño del estudio, tamaño de la muestra, edad, sexo, método, guía diagnóstico, variables de ajuste, relación y outcome con su respectivo p-value e intervalos de confianza (IC 95%).

## 2.7. EVALUACIÓN DE CALIDAD Y RIESGO DE SESGO

Para evaluar la calidad de los estudios de cohortes y de casos y controles incluidos se utilizó la guía de la escala de Newcastle-Ottawa (NOS) <sup>24</sup>.

- Formulario de evaluación de los estudios de cohortes: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov > bin > appe-fm3](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/bin/appe-fm3)
- Formulario de evaluación de estudios de casos y controles: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov > bin > appb-fm4](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/bin/appb-fm4)

Para evaluar la calidad de los estudios transversales incluidos se utilizó la herramienta de evaluación de la calidad de los NIH.

- Formulario de evaluación de estudios transversales: [https://www.mdpi.com > ...](https://www.mdpi.com)

Ambos investigadores, con un previo entrenamiento, evaluaron de forma independiente cada artículo utilizando la herramienta antes mencionada. Se procedió a comparar los resultados individuales y se llegó a un consenso.



## 2.8. ANÁLISIS DE DATOS

El grado de relación se describió como odds ratio (OR) con un intervalo de confianza del 95% (IC) para los estudios de casos y controles y, como riesgo relativo (RR), para los estudios de cohortes. Se tomaron las siguientes consideraciones en base al el Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones <sup>25</sup>: (1) Las medidas de asociación y sus IC 95% se combinaron mediante el modelo de efectos aleatorios (método de DerSimonian-Laird) utilizando el método del inverso de la varianza. (2) Aunque el riesgo relativo es una medida de asociación con una mayor facilidad a la hora de ser interpretado, existe un punto clave a tener en cuenta en su análisis. La diferencia entre la probabilidad (OR) y el riesgo (RR) es pequeña cuando el “Evento es raro”, como en el caso de la enfermedad estudiada (EAIP). Cuando hay una posibilidad reducida de eventos, la OR tiende a ser menor que el RR, por lo que se recomienda utilizar la OR para no tener una sobreestimación. Los análisis se estratificaron para cada gen específico y se realizaron en la herramienta Review Manager 5.4.1 (RevMan, Cochrane Collaboration). Se observó y evaluó los datos obtenidos de los gráficos Forest plot. Entre los estudios recopilados se evidenció la falta de datos compatibles por lo que no se realizaron los análisis por subgrupos planteados.

# CAPÍTULO III

## RESULTADOS

### 3.1. BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Por un lado, la búsqueda en las siguientes bases de datos: MEDLINE, SCOPUS, Web of Science y EMBASE identificó un total de 2191 estudios (*Scopus*=1498, *Embase* = 281, *Pubmed* = 174 & *Web of Science* = 238); de estos se eliminaron 424 duplicados. En el proceso de revisión de títulos y resúmenes se eliminaron 1724 estudios, quedando 43 estudios para la revisión del texto completo. No se logró recuperar 1 de los estudios. Por otro lado, en la búsqueda por citas se identificaron otros 654 estudios. En el proceso de revisión de títulos y resúmenes se eliminaron 624 estudios, quedando 30 estudios para su recuperación. Asimismo, en este proceso 1 de los estudios no logró ser recuperado. En total se revisaron 71 estudios a texto completo. Se excluyeron 62 estudios debido a que no cumplieron los criterios de inclusión. Finalmente, 9 estudios se incluyeron para la revisión sistemática y 7 para el metaanálisis. La **Figura 6** resume el proceso de selección de estudios.

### 3.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Los estudios incluidos en el metaanálisis fueron elaborados entre los años 1994 y 2021. Se obtuvieron 6 estudios casos y controles y 1 de cohortes de un total de 9 estudios incluidos <sup>26 - 34</sup>. De estos, 3 estudios analizaron *APOE4* <sup>26,28,30</sup>, 2 estudios analizaron *ABCA7* <sup>31,32</sup> y 1 estudio, *SORLI* <sup>33</sup>. Uno de los estudios analizó a dos de los genes de interés (*ABCA7* y *SORLI*) <sup>29</sup>. Las características de los estudios pueden ser revisadas en la **Tabla 1**. En adición, en la **Tabla 2** se muestran los artículos revisados a texto completo y los motivos de exclusión de forma individualizada. En la evaluación de control de calidad y riesgo de sesgo de los artículos incluidos, se utilizó la Escala Newcastle-Ottawa (NOS). Se identificaron 4 estudios con un alto riesgo de sesgo y, 5 estudios, con un bajo riesgo – **Tabla 3 & 4**.

### 3.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS Y CONTROLES

El estudio realizado por Dai X *et al.* (Japón) tuvo un total de 88 casos de EA diagnosticados clínica y radiológicamente en base a los criterios del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA). De estos, un total de 29 pacientes (13 hombres y 16 mujeres) fueron diagnosticados con EAIP. Los pacientes que tenían familiares de primer grado con demencia fueron excluidos. Los controles consistieron en 93 voluntarios sin evidencia de demencia con una edad media de 33.9 años ( $DE \pm 17.1$ ) <sup>26</sup>. El resto de los estudios incluidos en los metaanálisis fueron realizados utilizando poblaciones de diferentes países del continente europeo. Van Duijn C *et al.* reunió pacientes con EAIP diagnosticados en base a NINCDS-ADRDA. Estos provenían de 4 cuatro provincias y el área metropolitana de Rotterdam (Holanda). Se extrajeron controles de forma aleatoria tomando en cuenta el sexo y el área geográfica en la que vivían los pacientes en el momento del diagnóstico. Los 532 controles fueron sometidos a pruebas cognitivas y no demostraban síntomas de demencia <sup>28</sup>. Bellenguez C *et al.* utilizó 852 pacientes franceses diagnosticados con EAIP con la guía NINCDS-ADRDA y el DSM-III-R. El 61,38% de los casos eran del género femenino (523). La edad media era de 56.1 años ( $DE \pm 5.32$ ). Ninguno de los casos presentaba mutaciones en los genes *APP*, *PSENI* y *PSEN2*. Se obtuvieron 1273 controles. De estos, 1045 tenían una edad rondando los 50 años. Todos demostraron una función cognitiva conservada al realizar el mini mental test (MMSE). Se identificó el status de la variante alélica *APOE4* del gen *APOE* tanto en los casos como los controles; se identificó la presencia de la variable homocigota *E4E4* en el 9,8% de los casos y el 1,2% de los controles <sup>29</sup>. Chartier M *et al.* analizó un total de 34 pacientes británicos con EAIP de presentación esporádica con una media de edad en los 57 años ( $DE \pm 5$ ). los controles fueron 36 seleccionados de forma aleatoria con una edad media de 55 años ( $DE \pm 7.5$ ) <sup>30</sup>. Guennec L *et al.* utilizó a los pacientes diagnósticos con EAIP mediante la guía NINCDS-ADRDA provenientes del French National CNR-MAJ consortium (Total = 484). No obstante, se excluyeron a 14 pacientes por presentar biomarcadores en LCR no compatibles con EA. Los pacientes con mutaciones en los genes *APP*, *PSENI* y *PSEN2* también fueron excluidos. Un 53% de los casos tenían la variante alélica *APOE4+*. Los controles fueron 595 franceses. Un total de 396 controles tenían una edad > 50 años y tuvieron un resultado conservado en el MMSE. Sin embargo, todos eran individuos sanos. La edad media fue de 66.4 años ( $DE \pm 17.5$ ). 138 controles (23%) tenían la variante alélica *APOE4+*

<sup>31</sup>. Asimismo, el estudio publicado por Nicolas G *et al.* también utilizó a los casos diagnósticos con EAIP mediante la guía NINCDS-ADRDA provenientes del French National CNR-MAJ consortium (Total = 484). Los pacientes con mutaciones en los genes *APP*, *PSEN1* y *PSEN2* fueron excluidos. El 52.9% tenían una edad de inicio de la enfermedad < 55 años y, en total, había 196 hombres (40,5%) y 288 mujeres (59,5%). Se reclutaron un total de 498 controles con ascendencia francesa 301 tenían una puntuación normal en el MMSSE acorde a la edad y el nivel de estudios. Los controles restantes eran individuos sanos <sup>33</sup>. De Roeck A *et al.* tuvo un total de 928 casos diagnósticos con EAIP mediante la guía NINCDS-ADRDA y NIA-AA provenientes del European Early Onset Dementia (EU EOD) consortium [60,2% (558/927) mujeres, 51,2% (391/763) APOE4+]. Los pacientes provenían de España, Italia, Suecia, Alemania, Portugal y República Checa. 17 pacientes con EAIP presentaban una mutación patogénica conocida en los genes *APP*, *PSEN1* y *PSEN2*. Los controles fueron 980 individuos sanos con una edad media de inclusión de 63.9 (DE ± 7.7) provenientes de los países mencionados <sup>32</sup>.

### 3.4. ABCA7

La asociación se evaluó en 3 estudios de casos y controles. En el metaanálisis, encontramos que los pacientes con mutaciones del gen *ABCA7* (PTV: Variantes de Proteínas Truncadas; SD: Variantes de Sentido Erróneo Estrictamente Perjudiciales; BD: Variantes de Sentido Erróneo Ampliamente Perjudicial) tenían un mayor riesgo de padecer de la Enfermedad de Alzheimer de Inicio Precoz (OR: 2,51; IC 95% [1,33 - 4,73]; p = 0,05; tau2 = 0.20, I<sup>2</sup> = 66%) – **Figura 7**. Se logró realizar un análisis de sensibilidad utilizando solo los estudios con bajo riesgo de sesgo <sup>29,31</sup>. el resultado mantuvo una asociación estadísticamente significativa (OR: 2.08; IC 95% [1,14 - 3,81]; p = 0,09; I<sup>2</sup> = 66%).

### 3.5. SORL1

La relación se evaluó en 2 estudios casos y controles. Solo se incluyeron dos estudios en el metaanálisis. El estudio de Anita Korpioja *et al.* no fue incluido debido a que informaba el resultado de las relaciones entre las mutaciones del gen *SORL1* y el EAIP de forma independiente (Ejem: p. Phe1099Leu (missense variant) vs EAIP). En el metaanálisis, encontramos que los pacientes con mutaciones a nivel del gen *SORL1* (PTV: Variantes de Proteínas Truncadas; SD: Variantes de Sentido Erróneo Estrictamente Perjudiciales; BD: Variantes de Sentido Erróneo Ampliamente Perjudicial) tenían un mayor riesgo de padecer de la Enfermedad de Alzheimer de Inicio Precoz (OR: 3,65; IC 95% [0,76 - 17,49];  $p = 0,002$ ;  $\tau^2 = 1.15$ ,  $I^2 = 89\%$ ) – **Figura 8**.

### 3.6. APOE

La relación se evaluó en 2 estudios casos y controles y 1 estudio de cohortes. En el metaanálisis, encontramos que los pacientes con la variante alélica *APOE4* del gen *APOE* tenían un mayor riesgo de padecer la Enfermedad de Alzheimer de Inicio Precoz (OR: 13,21; IC 95% [3,81 - 45,85];  $p = 0,02$ ;  $\tau^2 = 0.90$ ,  $I^2 = 75\%$ ) – **Figura 9**.

### 3.7. HETEROGENEIDAD

El grado de heterogeneidad estadística se evaluó mediante la prueba estadística chi-cuadrado y la métrica de inconsistencia  $I^2$ . Se tomó en cuenta la presencia de heterogeneidad cuando el valor  $P$  de chi-cuadrado fue  $< 0,1$ . Se utilizó como referencia el valor  $p < 0,1$  en lugar de  $< 0,05$  como punto de corte en base a las recomendaciones del Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones<sup>25</sup>. Mediante la métrica  $I^2$  se consideró una heterogeneidad no importante cuando el valor estuvo entre 0 a 30%, moderada de 30 a 60%, significativa de 50 a 90% y considerable de 75 a 100%<sup>25</sup>. Los metaanálisis realizados mostraron un nivel significativo de heterogeneidad. Esto es explicado debido a la diversidad clínica encontrada entre los estudios. Diferentes técnicas de análisis genético fueron utilizadas para el secuenciamiento e identificación mutacional de los genes; desde el uso de la genotipificación mediante el método Wenham y la secuenciación sanger para evaluar uno o pocos genes, hasta las tecnologías que permiten el estudio del genoma completo (WGS) o una región codificante

(WES). Asimismo, se describen el uso de distintas enzimas para la digestión de fragmentos (como CfoI y HhaI) y distintos tipos de gel utilizados en la electroforesis (como los geles de poliacrilamida o gel agarosa) – **Tabla 5**. Sumándole a esto, entre los artículos revisados se encontró que los investigadores utilizaron diferentes herramientas para lograr el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer. Si bien en la mayoría de los estudios incluidos utilizaron los criterios NINCDS-ADRDA, muchos de ellos ampliaron sus protocolos utilizando imágenes o biomarcadores en el LCR lo cual supone una mayor rigurosidad en el diagnóstico. Además, se identificó una gran diversidad de las mutaciones entre los estudios. Algunas de estas fueron mutaciones de novo.

## CAPÍTULO IV

### DISCUSIÓN

En la actualidad se conocen un total de 330 mutaciones encontradas en los genes *APP*, *PSENI* y *PSEN2*. Sin embargo, solo un 10 a 15% de los casos de la EAIP pueden ser explicados por estos hallazgos. Por tanto, existe un gran número de pacientes que muestran un patrón de herencia esporádico lo que sugiere que existen otros genes implicados y otros mecanismos fisiopatológicos por descubrir <sup>35</sup>. Al desarrollar este estudio encontramos que los pacientes con mutaciones en el gen *ABCA7* y los que presentaban la variante alélica *APOE4* del gen *APOE* presentaron un mayor riesgo de desarrollar la EAIP, mientras que los hallazgos estadísticos en el gen *SORLI* reportaron una relación causal no estadísticamente significativa.

Estos resultados coinciden con otros estudios observacionales y experimentales en torno a la temática estudiada. El estudio de Guennec L *et al.* (2016) presentó un metaanálisis realizado en base a los datos publicados en Francia y Bélgica en relación con el gen *ABCA7* y su implicancia en la EAIP. La muestra recolectada ascendía a un total de 1256 pacientes y 1347 controles. Los investigadores determinaron que para los portadores de variantes del gen que condicionan pérdida de función (LOF) y variantes estrictamente dañinas, existe un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad (OR: 2,81; IC 95% [1,89 - 4,20];  $p = 3.60 \times 10^{-7}$ ) <sup>31</sup>.

Asimismo, en el caso del gen *APOE*, una revisión sistemática y metaanálisis elaborada por Qin W *et al.* (2021) reportó que el riesgo de padecer EA en los pacientes que presentaban la variante alélica *APOE4* era mayor a aquellos pacientes sin esta variante (OR: 3,77; IC 95% [3,52 - 4,03]). Este análisis se realizó en diversos grupos étnicos clasificados en base a la "Distribución de las razas primarias" de Lothrop Stoddardy; y se encontró que todas las razas tienen un mayor riesgo de desarrollar EA al portar la variante *APOE4* <sup>36</sup>. Esto último es consistente a lo encontrado por Kwon, et al. En el año 2010 realizó un estudio epidemiológico en el que se demostró que la presencia de la variante alélica *APOE4* (Homocigota y Heterocigota) se asocia a un inicio temprano de la EA sobre todo en los siguientes grupos étnicos: Caucásicos ( $p < 0.0001$ ) y Afroamericanos ( $p < 0.05$ ) <sup>37</sup>. En cuanto al gen *SORLI*, el estudio realizado por Korpioja A *et al.* (2021) en Finlandia con 115 pacientes con EAIP, detectó 8 variantes missense asociadas a un mayor riesgo en el desarrollo de esta enfermedad. Las variantes más representativas fueron: **p. Arg866Gln** (OR: 26; IC95% [1,0 - 236,8];  $p = 0.0498$ ), p.

**Arg1470Le** (OR=9.7; IC95% [0.4 - 62.0], p = 0.1098), **p. Ala789Val** (OR=6.3 IC95% [1.1 - 24.8], p=0.0457) y **p. Lys80Arg** (OR=5.4 IC95% [0.8 - 24.0], p=0.0731) <sup>34</sup>.

Otras revisiones sobre la temática resaltan descubrimientos importantes en estudios experimentales. Una revisión publicada por Namasivayam V *et al.* (2021) establece que los inhibidores del transportador pan-ABC en recientes estudios han demostrado efectos prometedores. Inesperadamente, en su mayoría, los inhibidores multitarget de este transportador son fármacos y candidatos a fármacos conocidos desde hace varios años <sup>38</sup>. Entre estos, uno de los más relevantes es el Imatinib; un inhibidor de la proteína tirosina kinasa utilizado como fármaco de primera línea en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica con alteración del cromosoma Filadelfia <sup>39</sup>. En el año 2019 Kumar *et al.* recopiló en su revisión estudios que habían demostrado beneficios de este fármaco sobre la enfermedad de Alzheimer <sup>40</sup>. Dos de estos estudios utilizaron en diferentes tiempos la administración intraperitoneal del agente en ratones transgénicos en los cuales se indujo neuroinflamación. Se demostró que en ambos casos hubo una disminución de los niveles de la proteína beta amiloide a nivel del hipocampo <sup>41,42</sup>. Asimismo, en la revisión realizada por Troutwine B (2021) se menciona que existen enfoques terapéuticos en torno a la síntesis y los niveles de expresión de la proteína APOE. Para lograr ello se han desarrollado pequeñas moléculas que modulan cambios en la expresión en ensayos clínicos y modelos animales. Entre estos mediadores, GW3965 ha demostrado aumentar los niveles de APOE y ABCA1 mejorando la eliminación de las proteínas A $\beta$  junto con beneficios cognitivos en ratones. En adición, se ha ensayado la interacción de los dominios de la proteína APOE4 en modelos animales. Por un lado, CB9032258 y PH-002 han demostrado restaurar la función mitocondrial neuronal al tiempo que funcionaban como correctores estructurales de las proteínas APOE4 lo cual favorece el crecimiento neurítico. Por otro lado, CS-6253 en modelos con ratones ha demostrado amplificar la activación de la proteína ABCA1 e incrementa la lipidación de APOE lo que conlleva a la reducción de los efectos perjudiciales inducidos por la proteína beta amiloide y la proteína tau <sup>22</sup>.



Este estudio tiene limitaciones las cuales deben ser subrayadas. En primer lugar, la principal limitación al desarrollar este estudio fue la gran brecha temporal y el limitado número de artículos sobre los genes *ABCA7*, *SORL1* y *APOE* y su implicancia genómica con la EAIP por lo que se recomienda que para futuras investigaciones se amplíe de forma activa la búsqueda de artículos, además de realizar estudios en poblaciones con perfiles genéticos diferentes, ya que estos hallazgos pueden influenciar en el entendimiento de la relación de los genes estudiados en la EAIP. En segundo lugar, existieron estudios que no fueron elegibles para los metaanálisis a pesar de cumplir con los criterios de inclusión. Se recomienda ajustar estos criterios teniendo en cuenta los utilizados en la presente revisión. Por último, la heterogeneidad entre los estudios supuso como interrogante la factibilidad a la hora de realizar los metaanálisis. Sin embargo, esto fue manejado utilizando el modelo de efectos aleatorios. A pesar de las limitaciones, a nuestro conocimiento, está es la primera revisión sistemática y metaanálisis que propone a los genes *ABCA7*, *SORL1* y *APOE*, implicados en el metabolismo lípido neuronal, como determinantes genómicos de la EAIP.

En conclusión, encontramos que los genes estudiados están relacionados íntimamente con la EAIP. Se espera poder seguir profundizando en el campo genético de la EA a través del análisis de futuras investigaciones.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

La presente investigación, al ser una revisión sistemática y metaanálisis, no implica intervención y análisis directo sobre sujetos humanos por lo que podemos afirmar que cumple con las bases éticas y legales. Habiendo revisado la declaración de Helsinki <sup>43</sup>, se verifico que todos los estudios observacionales incluidos estén debidamente registrados. El protocolo de este proyecto fue presentado al Comité de Ética de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC).

# BIBLIOGRAFÍA

1. Dugarova. E. Envejecimiento, personas mayores y Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible. CEPAL; 2018. Disponible en: <https://www.cepal.org/es/publicaciones/44369-envejecimiento-personas-mayores-agenda-2030-desarrollo-sostenible-perspectiva>
2. Aranco N, Stampini M, Ibararán P, Medellín N. Panorama de envejecimiento y dependencia en América Latina y el Caribe. BID [Internet]; 2018 [Citado el 14 de octubre 2023]. Disponible en: <https://publications.iadb.org/es/panorama-de-envejecimiento-y-dependencia-en-america-latina-y-el-caribe>
3. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. JAMA-J Am Med Assoc [Internet]. 2019 [Citado el 14 de octubre 2023];322(16):1589–99. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7462122/pdf/nihms-1622652.pdf>
4. Association A. Early Signs and Symptoms of Alzheimer's. Alzheimer's Dement [Internet].2019 [Citado el 14 de octubre 2023];1–88. Available from: <https://www.alz.org/media/documents/alzheimers-facts-and-figures-2019-r.pdf>
5. Renvoize E, Hanson M, Dale M. Prevalence and causes of young onset dementia in an English health district Things to watch out for when using the Montreal cognitive assessment (MoCA). Int J Geriatr Psychiatry [Internet]. 2011 [Citado el 14 de octubre 2023]; 2004:106–7. Dsiponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21157856/>
6. Moschetti K, Basurto R, Sorvillo F, Kuo T, Barragan N. Mortality and Productivity Losses from Alzheimer Disease Among US Adults Aged 40 to 64 Years, 1999 to 2010. Alzheimer Dis Assoc Disord [Internet].2015 [Citado el 14 de octubre 2023] ;29(2):165–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24445567/>
7. Custodio N, García A, Montesinos R, Escobar J, Bendezú L. Prevalencia de demencia en una población urbana de Lima-Perú: estudio puerta a puerta. An la Fac Med

- [Internet].2008 [Citado el 14 de octubre 2023];69(1):17–21. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v69n4/a03v69n4.pdf>
8. Alva C, Huerta A, Pacheco K, Molina R, Navarro A, Aguirre W, et al. Neurological diseases in Perú: A systematic analysis of the global burden disease study: Enfermedades neurológicas en el Perú: Un análisis sistemático del global burden disease study. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2020 [Citado el 14 de octubre 2023];78(5):282–9. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/anp/a/n9yq5ymTbp5dN5LvzYyNVgL/?lang=en>
  9. Cornejo M, Mazzeti P, Meza M, Lindo-Samanamud S, Chang Y, Bird T, et al. Clinical and molecular studies reveal a PSEN1 mutation (L153V) in a Peruvian family with early-onset Alzheimer’s disease. *Neurosci Lett* [Internet]. 2014 [Citado el 14 de octubre 2023];563:140–143. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3984905/pdf/nihms-564535.pdf>
  10. Castro S, Cornejo M, Meza M, Guevara E, Alvarez K, Caparo C. Clinical profile of Early-Onset Alzheimer’s disease in Peru: Case Series from a Neurological Care Center. *Alzheimer's & Dementia* [Internet]. AAIC; 2023 [Citado el 14 de octubre 2023]. Disponible en: <https://alz.confex.com/alz/2023/meetingapp.cgi/Paper/79308>
  11. Tolar M, Hey J, Power A, Abushakra S. Neurotoxic Soluble Amyloid Oligomers Drive Alzheimer’s Pathogenesis and Represent a Clinically Validated Target for Slowing Disease Progression. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2021 [Citado el 14 de octubre 2023];22(12):6355. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8231952/pdf/ijms-22-06355.pdf>
  12. Pereira C, Santos A, Moreira P, Pereira A, Sousa F, Cardoso S, et al. Is Alzheimer ‘s disease an inflammasomopathy?. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2019 [Citado el 14 de octubre 2023]; 56:100-966. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31577960/>
  13. Mendez M. Early-Onset Alzheimer Disease. *Neurol Clin* [Internet]. 2017 [Citado el 14 de octubre 2023]; 35(2):263–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2017.01.005>

14. Wallon D, Rovelet A, Richard A, Pasquier F, Lacour M, Rollin A, et al. APP, PSEN1 and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases. *PLoS Med* [Internet]. 2017 [Citado el 14 de octubre 2023];1:1–16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5370101/pdf/pmed.1002270.pdf>
15. Medina M, Rossor M, Cedazo A, Khachaturian Z, Avila J. Toward common mechanisms for risk factors in Alzheimer's syndrome. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* [Internet]. 2017 [Citado el 14 de octubre 2023];3(4):571–8. Available from: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.trci.2017.08.009>
16. Giau V, Senanarong V, Bagyinszky E, An S, Kim S. Analysis of 50 Neurodegenerative Genes in Clinically Diagnosed Early-Onset Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2019 [Citado el 14 de octubre 2023];20(6):1514. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/6/1514>
17. De Roeck A, Van Broeckhoven C & Sleegers K (2019). The role of ABCA7 in Alzheimer's disease: evidence from genomics, transcriptomics and methylomics. *Acta Neuropathologica* [Internet]. 2019 [Citado el 14 de octubre 2023];138(2), 201–220. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00401-019-01994-1>
18. Lyssenko N, Praticò D. ABCA7 and the altered lipidostasis hypothesis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* [Internet]. 2020 [Citado el 14 de octubre 2023];17(2):164–74. Disponible en: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/alz.12220>
19. Champion D, Charbonnier C & Nicolas G (2019). SORL1 genetic variants and Alzheimer disease risk: a literature review and meta-analysis of sequencing data. *Acta Neuropathologica* [Internet]. 2019 [Citado el 14 de octubre 2023]; 138(2):173–186. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30911827/>
20. Mishra S, Knupp A, Szabo M, Williams C, Kinoshita C, Hailey D, et al. The Alzheimer's gene SORL1 is a regulator of endosomal traffic and recycling in human neurons. *Cellular and Molecular Life Sciences* [Internet]. 2022 [Citado el 14 de octubre 2023];79(3). Disponible en:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8885486/pdf/18\\_2022\\_Article\\_4182.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8885486/pdf/18_2022_Article_4182.pdf)

21. Kunkle B, Vardarajan B, Naj A, Whitehead P, Rolati S, Slifer S, et al. Early-onset Alzheimer disease and candidate risk genes involved in endolysosomal transport. *JAMA Neurol* [Internet]. 2017 [Citado el 14 de octubre 2023];74(9):1113–22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5691589/>
22. Troutwine B, Hamid L, Lysaker CR, Strobe TA, Wilkins HM. Apolipoprotein E and Alzheimer 's disease. *Acta Pharmaceutica Sinica B* [Internet]. 2022 [Citado el 12 de Marzo del 2022];12(2):496–510. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8897057/>
23. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *British Medical Journal* [Internet]. 2021 [Citado el 14 de octubre 2023] 29;372(71). Disponible en: <https://www.bmj.com/content/bmj/372/bmj.n71.full.pdf>
24. Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. Ohri.ca; 2021 [Citado el 19 de Abril 2022]. Disponible en: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
25. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0* [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012 [Citado el 14 de octubre 2023]. Disponible en: [https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/Manual\\_Cochrane\\_510\\_red\\_uit.pdf](https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/Manual_Cochrane_510_red_uit.pdf)
26. Dai X, Nanko S, Hattori M, Fukuda R, Nagata K, Isse K, et al. Association of apolipoprotein E4 with sporadic Alzheimer's disease is more pronounced in early onset type. *Neurosci Lett* [Internet]. 1994 [Citado el 14 de octubre 2023];175(1-2):74-76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7970216/>
27. Roks G, Cruts M, Bullido M, Backhovens H, Artiga M, Hofman A, et al. The -491 A/T polymorphism in the regulatory region of the Apolipoprotein E gene and early-

onset Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* [Internet]. 1998 [Citado el 14 de octubre 2023];258(2):65-68. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9875528/>

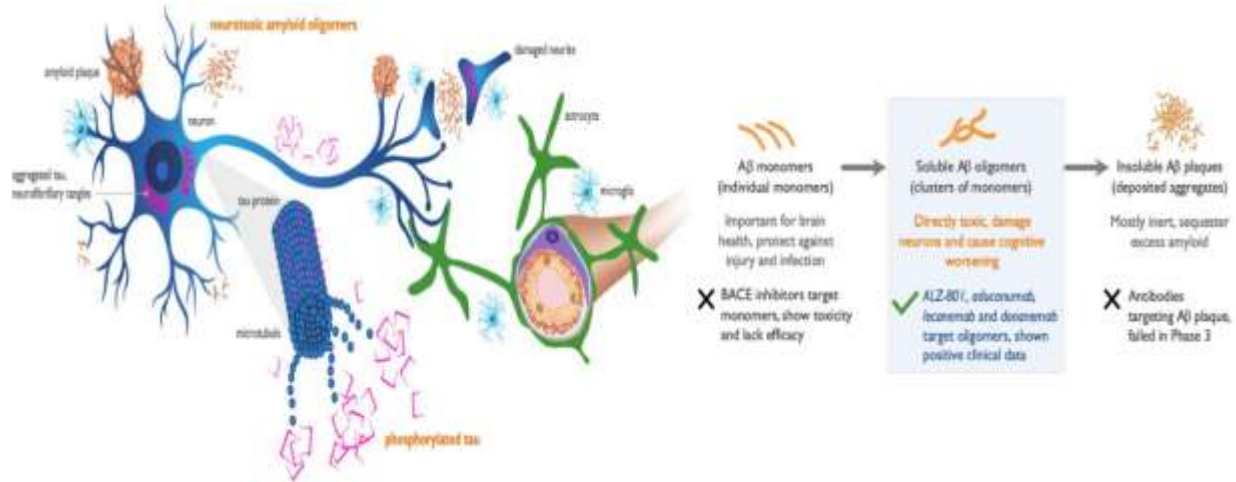
28. Van D, De Knijff P, Wehnert A, De Voecht J, Bronzova J, Havekes L, Hofman A, et al. The apolipoprotein E epsilon 2 allele is associated with an increased risk of early-onset Alzheimer 's disease and a reduced survival. *Ann. Neurol* [Internet]. 1995 [Citado el 14 de octubre 2023]; 605– 610. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7755355/>
29. Bellenguez C, Charbonnier C, Grenier-Boley B, Quenez O, Le Guennec K, Nicolas G, et al. Contribution to Alzheimer 's disease risk of rare variants in TREM2, SORL1, and ABCA7 in 1779 cases and 1273 controls. *Neurobiology of Aging* [Internet]. 2017 Nov [Citado el 21 de Junio 2022]; 59:220.e1–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28789839/>
30. Chartier M, Parfitt M, Legrain S, Pérez-tur J, Brousseau T, Evans A, et al. Apolipoprotein ε4 allele as a major risk factor for sporadic early and late-onset forms of alzheimer's disease: Analysis of the 19q13.2 chromosomal region. *Hum Mol Genet* [Internet]. 1994 [Citado el 14 de octubre 2023];3(4):569-574. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8069300/>
31. Le Guennec K, Nicolas G, Guenez O, Charbonnier C, Wallon D, Bellenguez C, et al. ABCA7 rare variants and Alzheimer disease risk. *Neurology* [Internet]. 2016 [Citado el 14 de octubre 2023];86(23):2134-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27037229/>
32. De Roeck A, Van den Bossche T, van der Zee J, Verheijen J, De Coster W, Van Dongen J, et al. Deleterious ABCA7 mutations and transcript rescue mechanisms in early onset Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2017 [Citado el 14 de octubre 2023];134(3):475-487. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28447221/>
33. Nicolas G, Charbonnier C, Wallon D, Quenez O, Bellenguez C, Grenier-Boley B, et al. SORL1 rare variants: A major risk factor for familial early-onset Alzheimer 's disease. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2016 [Citado el 14 de octubre 2023];21(6):831–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26303663/>

34. Korpioja A, Krüger J, Koivuluoma S, Pylkäs K, Moilanen V, Helisalmi S, et al. Novel Rare SORL1 Variants in Early-Onset Dementia. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2021 [Citado el 14 de octubre 2023];82(2):761-770. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34092641/>
35. Ayodele T, Rogaeva E, Kurup JT, Beecham G, Reitz C. Early-Onset Alzheimer's Disease: What Is Missing in Research?. *Current Neurology and Neuroscience Reports* [Internet]. 2021 [Citado el 14 de octubre 2023];21(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7815616/>
36. Qin W, Li W, Wang Q, Gong M, Li T, Shi Y, et al. Race-Related Association between APOE Genotype and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease* [Internet]. 2021 [Citado el 14 de octubre 2023]; 83(2):897-906. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34334408/>
37. Kwon OD, Khaleeq A, Chan W, Pavlik VN, Doody RS. Apolipoprotein E polymorphism and age at onset 675 of Alzheimer's disease in a quadriethnic sample. *Dement and Geriatric Cognitive Disorder* [Internet]. 2010 [Citado el 14 de octubre 2023];30(6):486-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21252542/>
38. Namasivayam V, Stefan K, Pahnke J, Stefan SM. Binding mode analysis of ABCA7 for the prediction of novel Alzheimer's disease therapeutics. *Computational and Structural Biotechnology Journal* [Internet]. 2021 [Citado el 14 de octubre 2023]; 19:6490–504. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8666613/pdf/main.pdf>
39. Cruz J, Garrido O, Anguiano L, Rodríguez U, Pérez E, Sánchez J, et al. Imatinib: farmacocinética. *Rev Hosp Jua Mex* [Internet]. 2013 [Citado el 14 de octubre 2023]; 80(1): 67-72. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2013/ju131k.pdf>
40. Kumar M, Kulshrestha R, Singh N, Jaggi AS. Expanding spectrum of anticancer drug, imatinib, in the disorders affecting brain and spinal cord. *Pharmacological Research* [Internet]. 2019 [Citado el 14 de octubre 2023];143:86–96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30902661/>

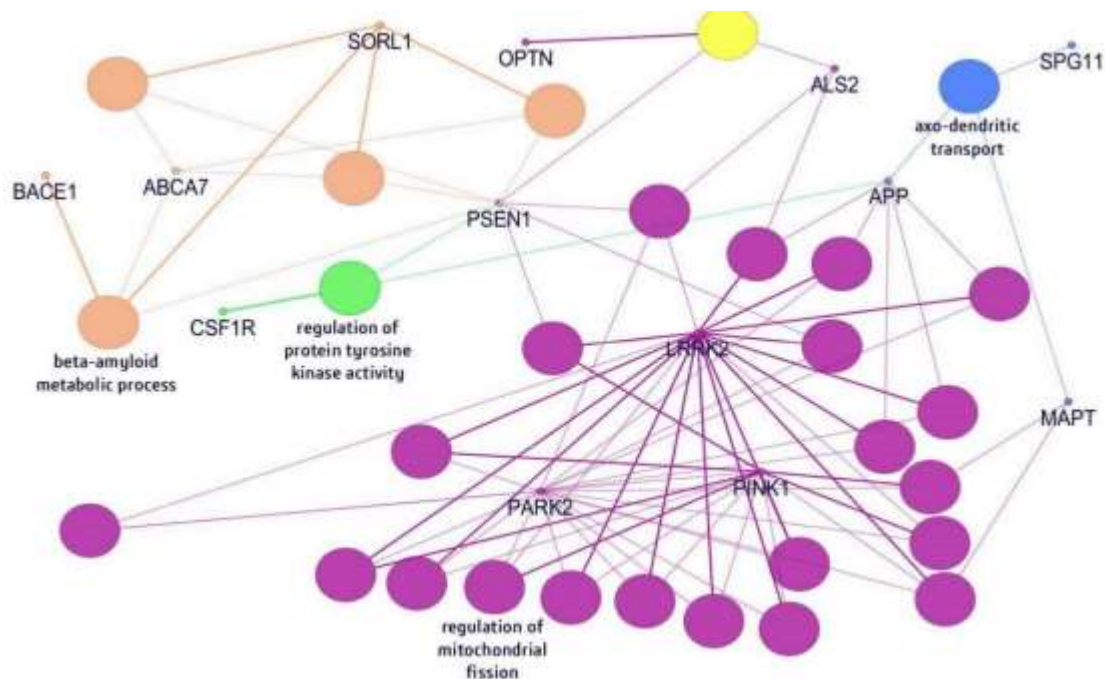


41. Weintraub M, Bisson C, Nouri J, Vinson B, Eimerbrink M, Kranjac D, et al. Imatinib methanesulfonate reduces hippocampal amyloid- $\beta$  and restores cognitive function following repeated endotoxin exposure. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2013 [Citado el 14 de octubre 2023]; 33:24-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23665252/>
42. Cancino G, Perez de Arce K, Castro P, Toledo E, Von Bernhardt R, Alvarez A. c-Abl tyrosine kinase modulates tau pathology and Cdk5 phosphorylation in AD transgenic mice. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2011 [Citado el 14 de octubre 2023]; 32(7): 1249-61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19700222/>
43. Manzini J. Declaración De Helsinki: Principios Éticos Para La Investigación Médica Sobre Sujetos Humanos [Internet]. *Acta Bioeth*; 2000 [Citado el 14 de octubre 2023]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

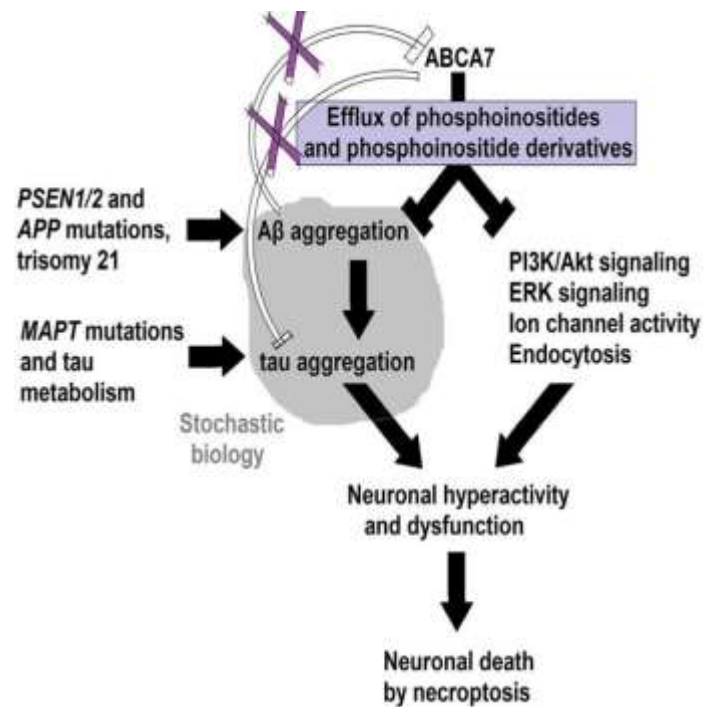
# FIGURAS



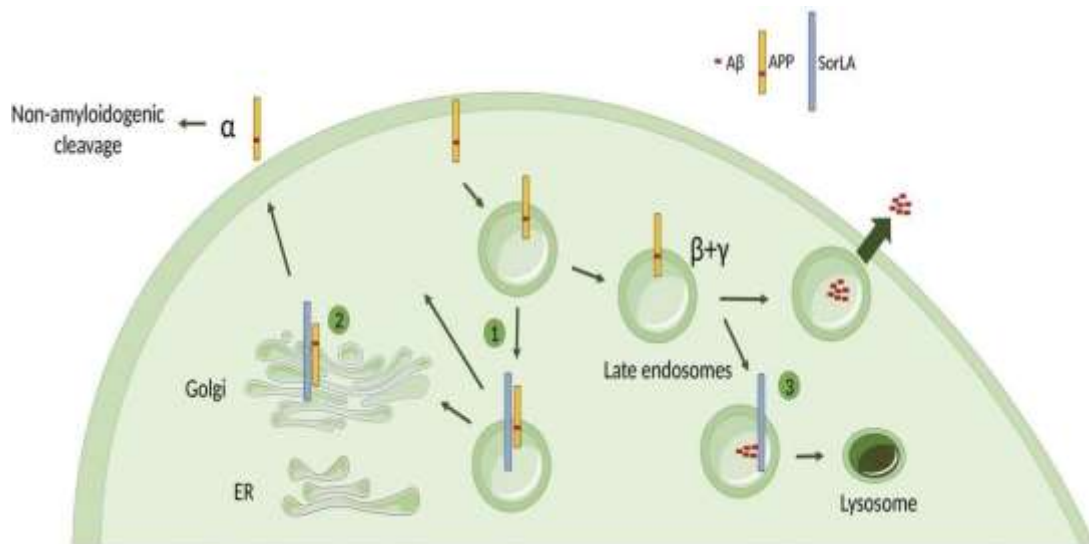
**Figura 1.** Determinantes neuropatológicos de la enfermedad de Alzheimer. Adaptado de Tolar M *et al* (2021). doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22126355>



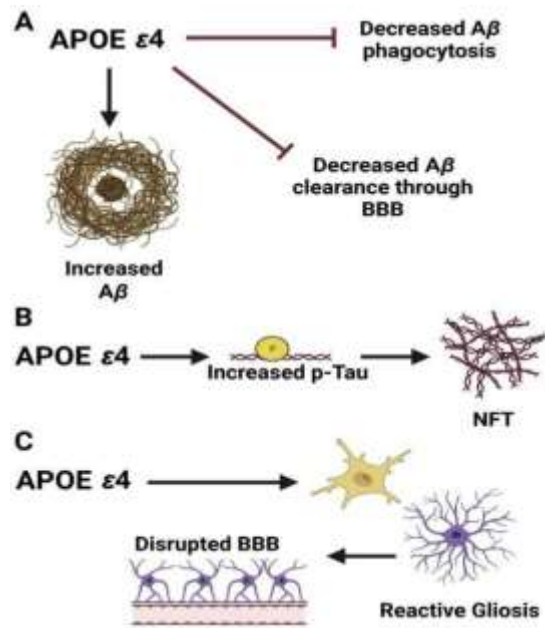
**Figura 2.** Visualización de 23 genes y los procesos biológicos en los que se involucran. Extraído de Vo Van Giau *et al* (2019). doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20061514>



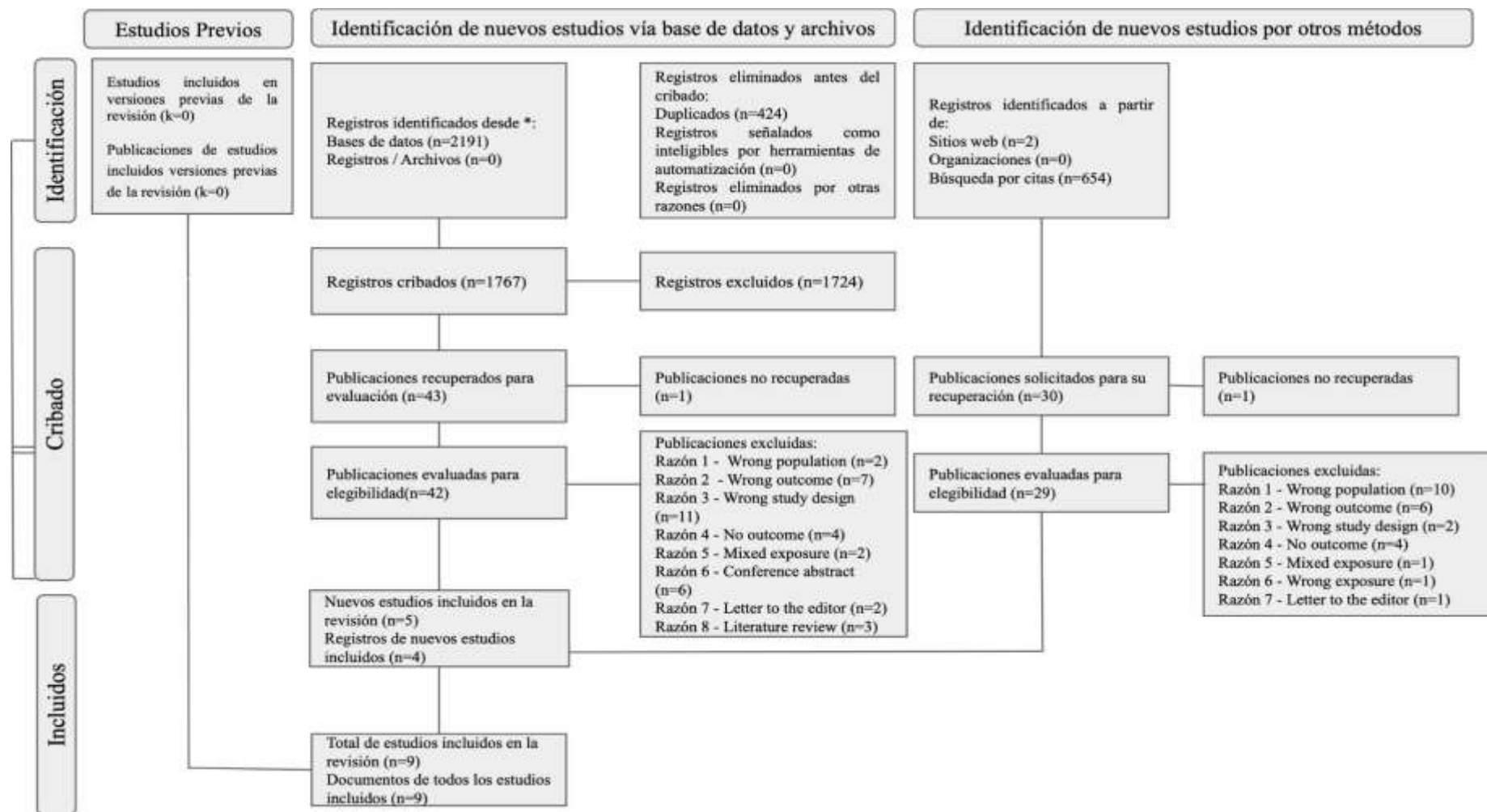
**Figura 3.** Implicancia fisiopatológica del gen *ABCA7* en la EA. Adaptado de Lyssenko N *et al* (2020). doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12220>



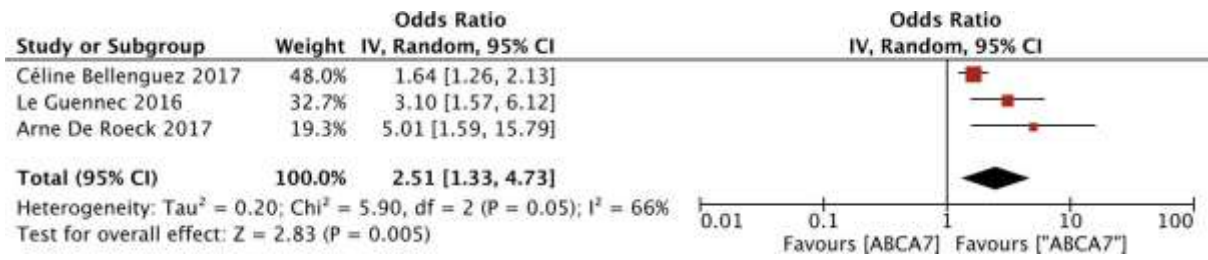
**Figura 4.** Implicancia fisiopatológica del gen *SORL1* en la EA. Extraído de Campion D *et al* (2019). doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-019-01991-4>



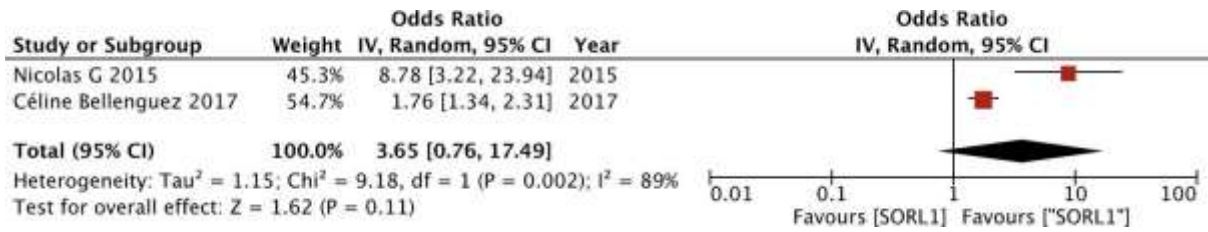
**Figura 5.** Implicancia fisiopatológica de la variante alélica *APOE4* del gen *APOE* en la EA. Extraído de Troutwine B *et al* (2022). doi: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.10.002>



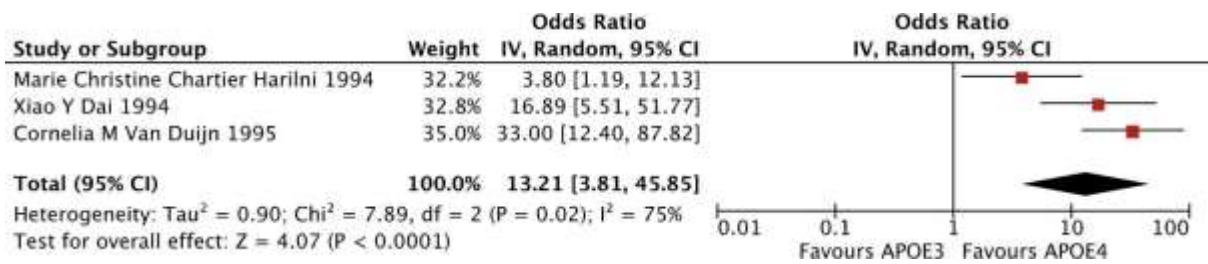
**Figura 6.** Flujo de selección de artículos



**Figura 7.** Forest Plot de la relación entre las mutaciones del gen *ABCA7* ["*ABCA7*"] y la EAIP.



**Figura 8.** Forest Plot de la relación entre las mutaciones del gen *SORL1* ["*SORL1*"] y la EAIP.



**Figura 9.** Forest Plot de la relación entre la variante *APOE4* del gen *APOE* y la EAIP.

ARTICULOS INCLUIDOS Y EXCLUIDOS

Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos

Autor (años)	País	Diseño del estudio	Tamaño de muestra	Edad	Sexo	Método	Guía diagnóstica	Variables de ajuste	Relación	Outcome	IC 95%, p-value
Dai X et al. (1994)	Japón	Cohortes	Japoneses: 29	< 65 años	55% Mujeres (16)	RR	NINCDS-ADRD	NR	APOE4 & EAIP	11.7	(4.9 - 28.3), p < 0.001
									APOE4E4 & EAIP	14.7	(2.5 - 85.1), p < 0.005
Roks G et al. (1998)	Europa	Casos y controles	Holandeses: 178	57 (DE = 5.0)	NR	OR	NINCDS-ADRD	NR	APOE -491A/T (rs449647) & APOE4 (H)	TT	p = 0.85
			Españoles: 130	57 (DE = 5.8)	NR				APOE -491A/T (rs449647) & APOE4 (E)	TT	p = 0.15
Duijn C et al. (1995)	Holanda	Casos y controles	Holandeses: 63	NR	NR	OR	NINCDS-ADRD	Historia familiar & Sexo	APOE2E2 & EAIP	2.2	(0.5 - 9.0), p < 0.05
									APOE2E3 & EAIP	1.4	(0.8 - 2.5), p < 0.05
									APOE2E3 & EAIP	0.4	(0.1 - 3.0), p < 0.05
									APOE3E3 & EAIP	1	Reference
									APOE3E4 & EAIP	2.0	(1.3 - 3.1), p < 0.05
									APOE4E4 & EAIP	16.6	(6.9 - 40.0), p < 0.05
Bellenguez C et al. (2017)	Francia	Casos y controles	Finnoes: 852	56.18 (DE = 5.32)	61.38% mujeres (523)	OR	DSM-III-R & NINCDS-ADRD	PTV/SD/BD	ABCA7 (PTV + SD + BD) & EAIP	1.64	(1.26 - 2.13), p < 0.00158
									SORL1 (PTV + SD + BD) & EAIP	1.76	(1.34 - 2.30), p < 0.000379
Chartier M et al. (1994)	Europa (UK)	Casos y controles	Británicos: 34	57 (DE = 5)	NR	OR	NR	NR	APOE4 & EAIP	3.80	(1.19 - 12.06), no p-value
Gurnoe L et al. (2016)	Francia	Casos y controles	Franceses: 471	< 65 años	NR	OR	NINCDS-ADRD	APOE4+	APOE2 & EAIP	0.09	(0.01 - 0.85), no p-value
De Rooek A et al. (2017)	Europa	Casos y controles	Europeos: 928	57.4 (DE = 5.6)	60.2% mujeres (558)	OR	NINCDS-ADRD & NIA-AA	APOE	ABCA7 (LOF + SD) & EAIP	3.1	(1.57 - 6.48), p = 0.0016
Nicolas G et al. (2015)	Francia	Casos y controles	Franceses: 485	< 65 años	59.5% mujeres (288)	OR	NINCDS-ADRD	Historia familiar & APOE4+	ABCA7 (PTC) & EAIP	05.01	(1.59 - 15.72), p = 0.001
									SORL1 (Disruptive + SD) & EAIP	05.03	(2.02 - 14.99), p = 0.000749
									SORL1/APOE4+ & EAIP	8.78	(3.22 - 23.93), p = 0.000219
									SORL1 (Historia familiar) & EAIP	9.69	(3.27 - 32.24), p = 0.0000655
Koppija A et al. (2021)	Finlandia	Casos y controles	Finlandeses: 115	58.3 (Rango: 46 - 65)	59% mujeres (68)	OR	NIA-AA	NR	SORL1 (p.Lys80Arg) & EAIP	5.4	(0.8 - 24), p = 0.0731
									SORL1 (p.Asp734Asn) & EAIP	1.2	(0.2 - 4.4), p = 0.6819
									SORL1 (p.Ala789Val) & EAIP	6.3	(1.1 - 24.8), p = 0.0457
									SORL1 (p.Arg866Gln) & EAIP	26	(1.0 - 236.8), p = 0.0498
									SORL1 (p.Phe1099Leu) & EAIP	0.6	(0.1 - 2.3), p = 0.7772
									SORL1 (p.Arg1470Leu) & EAIP	9.7	(0.4 - 62.0), p = 0.1098
									SORL1 (p.Asn1809Ser) & EAIP	4.7	(0.8 - 17.9), p = 0.0727
									SORL1 (p.His1813Gln) & EAIP	1.4	(0.1 - 8.5), p = 0.5053

**Abreviaturas.** EAIP: Enfermedad de Alzheimer de Inicio Precoz Esporádico, PTV: Variantes de proteínas truncadas, BD: Variante missense ampliamente perjudicial, SD: Variante missense estrictamente perjudicial, PTC: Codón de terminación prematura & LOF: Pérdida de función

Tabla 2. Resumen de los estudios excluidos

Autor	
Cao L <i>et al.</i>	Early-onset
Uddin S <i>et al.</i>	
Qiu G <i>et al.</i>	
Zhang W <i>et al.</i>	
Bonvicini C <i>et al.</i>	
Slegers K <i>et al.</i>	
De Roeck A <i>et al.</i>	T
Campion D <i>et al.</i>	SOB
Yamazaki Y <i>et al.</i>	
Vo Van Giau <i>et al.</i>	
Senanarong V <i>et al.</i>	Pheno
Fernandez V <i>et al.</i>	
Funnell C <i>et al.</i>	
El Bitar F <i>et al.</i>	
Abolfazli R <i>et al.</i>	The role of ApoE gen
Van den Bossche T <i>et al.</i>	C
Gomez-Tortosa E <i>et al.</i>	
Zhuo G <i>et al.</i>	AT
Kunkle B <i>et al.</i>	
Holstege H <i>et al.</i>	Characterizati
Liu G <i>et al.</i>	S
Lanoiselee H <i>et al.</i>	APP, PSEN1
Louwersheimera E <i>et al.</i>	Rare genetic variant in SC
Thonberg H <i>et al.</i>	Identificat
Verheijen J <i>et al.</i>	A compe
Swerdlow R	
Cuccaro M <i>et al.</i>	
Van den Bossche T <i>et al.</i>	
Cuyvers E <i>et al.</i>	Gene
Cukier H <i>et al.</i>	
Cacace R <i>et al.</i>	
Nicolas G <i>et al.</i>	Scre
Young J <i>et al.</i>	Elucidating molecu
Cuyvers E <i>et al.</i>	N
Badri N <i>et al.</i>	
Anna I <i>et al.</i>	T
Wingo T <i>et al.</i>	
Pottier C <i>et al.</i>	High f
Roses A	
Willnow T <i>et al.</i>	
Cellini E <i>et al.</i>	
Shibata N <i>et al.</i>	G
Baki M	



Rogaeva E <i>et al.</i>	
Rademakers R <i>et al.</i>	
Engelborghs S <i>et al.</i>	
Whalley L	
Dominique C <i>et al.</i>	Early-O
Tol J <i>et al.</i>	
Lambert J <i>et al.</i>	
Roses A	
Harrington C <i>et al.</i>	Guest Editorial
Shimada K <i>et al.</i>	Apolipo
Forleo P <i>et al.</i>	
Sorbi S <i>et al.</i>	
Okuizumi K <i>et al.</i>	Molecul
Sorbi S <i>et al.</i>	
Lannfelt L <i>et al.</i>	
Van Duijn C <i>et al.</i>	
Poirier J <i>et al.</i>	
Anwar N <i>et al.</i>	
Noguchi S <i>et al.</i>	

## ANÁLISIS DE CALIDAD Y RIESGO DE SESGO

Tabla 3. Descripción del diseño de los estudios

ID	Autor	Diseño
MCCH	Chartier M et al.	Casos y controles
CMVD	Duijn C et al.	Casos y controles
GR	Roks G et al.	Casos y controles
NG	Nicolas G et al.	Casos y controles
CB	Bellenguez C et al.	Casos y controles
ADR	De Roeck A et al	Casos y controles
AK	Korpioja A et al.	Casos y controles
LG	Guenec L et al.	Casos y controles
XYD	Dai X et al.	Cohortes

Tabla 4. Resumen del análisis de calidad y riesgo de sesgo de los estudios

Estudios	Selección	Comparabilidad	Exposición	Conclusión
MCCH	★★★	★	★★	Alto Riesgo
CMVD	★★★★★	★★	★★	Bajo Riesgo
GR	★★★★★	★	★★	Bajo Riesgo
NG	★★★★★	★	★★	Bajo Riesgo
CB	★★★★★	★★	★★	Bajo Riesgo
ADR	★★★	★	★★	Alto Riesgo
AK	★★		★	Alto Riesgo
LG	★★★★★	★	★★	Bajo Riesgo
XYD	★★★	★	★	Alto Riesgo

## TÉCNICAS DE SECUENCIAMIENTO GENÉTICO

Tabla 5. Técnicas de secuenciamiento genético

ID	Técnica
MCCH	Genotyping w/polymerase chain amplification in a Perkin Elmer Cetus thermal cycler
CMVD	Genotyping (Wenham method) & PCR w/ HhaI enzyme & electrophoresis (agarose gel)
GR	Genotyping (Wenham method) & PCR w/ CfoI enzyme & electrophoresis (polyacrylamide gel)
NG	Sanger sequencing & whole exome sequencing (WES) w/Agilent SureSelect Human All Exon kits
CB	whole exome sequencing (WES) & whole genome sequencing (WGS) w/ e TruSeq DNA PCR-Free Library Preparation Kit
ADR	Genotyping (GenomiPhi v2) & PCR
AK	whole exome sequencing (WES)
LG	Sanger sequencing & whole exome sequencing (WES) w/Agilent SureSelect Human All Exon kits
XYD	Genotyping (Wenham method) & PCR w/ CfoI enzyme & electrophoresis (polyacrylamide gel)

## 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

### A. PUBMED

("ABCA7 protein, human" [Supplementary Concept] OR ATP-binding cassette [TIAB] OR ABCX protein [TIAB] OR "Apolipoproteins E"[Mesh] OR ApoE [TIAB] OR "Apo E" [TIAB] OR Apo-E [TIAB] OR "Apoproteins E" [TIAB] OR "Apoprotein (E)" [TIAB] OR "SORL1 protein, human" [Supplementary Concept] OR "LR11 protein" [TIAB] OR "SorLA-1 protein" [TIAB] OR "sortilin-related receptor" [TIAB] OR "sLR11 protein" [TIAB] OR "SorLa protein" [TIAB]) AND ("Alzheimer Disease"[Mesh] OR "Alzheimer Dementia"[TIAB] OR "Alzheimer's Diseases"[TIAB] OR "Early Onset Alzheimer Disease"[TIAB]) AND ("Polymorphism, Genetic"[Mesh] OR "Gene Polymorphism"[TIAB] OR "Genetic Polymorphism" [TIAB] OR "Mutation"[Mesh])

### B. SCOPUS

( TITLE-ABS-KEY ( ( "ABCA7" OR "ATP-binding cassette" OR abcx OR "Apolipoproteins E" OR apoe OR "Apo E" OR apo-e OR "Apoproteins E" OR "Apoprotein (E)" OR "SORL1" OR "LR11" OR "SorLA-1" OR "sortilin-related receptor" OR "sLR11" OR "SorLa" ) ) AND TITLE-ABS-KEY ( ( "Alzheimer Disease" OR "Alzheimer Dementia" OR "Alzheimer's Diseases" OR "Early Onset Alzheimer Disease" ) ) AND TITLE-ABS-KEY ( ( "Polymorphism" OR "Gene Polymorphism" OR "Genetic Polymorphism" OR "Mutation" ) ) )

### C. EMBASE

(abca7:ab,ti OR 'atp-binding cassette':ab,ti OR abcx:ab,ti OR 'apolipoproteins e':ab,ti OR apoe:ab,ti OR 'apo e':ab,ti OR 'apoproteins e':ab,ti OR 'apoprotein e':ab,ti OR sorl1:ab,ti OR lr11:ab,ti OR 'sorla 1':ab,ti OR 'sortilin-related receptor':ab,ti OR slr11:ab,ti OR sorla:ab,ti) AND ('alzheimer disease':ab,ti OR 'alzheimer dementia':ab,ti OR 'alzheimer's diseases':ab,ti OR 'early onset alzheimer disease':ab,ti) AND (polymorphism:ab,ti OR 'gene polymorphism':ab,ti OR 'genetic polymorphism':ab,ti OR mutation:ab,ti)

*D. WEB OF SCIENCE*

("ABCA7" OR "ATP-binding cassette" OR ABCX OR "Apolipoproteins E" OR ApoE OR "Apo E" OR Apo-E OR "Apoproteins E" OR "Apoprotein (E)" OR "SORL1" OR "LR11" OR "SorLA-1" OR "sortilin-related receptor" OR "sLR11" OR "SorLa") AND ("Alzheimer Disease" OR "Alzheimer Dementia" OR "Alzheimer's Diseases" OR "Early Onset Alzheimer Disease") AND ("Polymorphism" OR "Gene Polymorphism" OR "Genetic Polymorphism" OR "Mutation")