



# Acuaporina-4 y el sistema glinfático: claves en el desarrollo del Alzheimer

## Aquaporin-4 and the glymphatic system: key players in the development of Alzheimer's

Emiliano Uziel Ramírez Pulido,<sup>\*,‡</sup> Jorge Luis Hernández López,<sup>\*,§</sup> Mariana López Nuche<sup>\*,¶</sup>

**Citar como:** Ramírez PEU, Hernández L JL, López NM. Acuaporina-4 y el sistema glinfático: claves en el desarrollo del Alzheimer. Acta Med GA. 2026; 24 (4): 427-432. <https://dx.doi.org/10.35366/123506>

### Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) representa la causa más frecuente de demencia a nivel mundial. Existen diversos procesos fisiopatológicos propuestos para el desarrollo de este desorden neurodegenerativo, como la acumulación de depósitos extracelulares de proteínas como la  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) y formas intracelulares hiperfosforiladas de Tau. Este proceso promueve cambios conductuales, así como deterioro cognitivo y funcional progresivo. Recientemente, el sistema glinfático (SG) ha cobrado relevancia debido a la función reguladora de metabolitos cerebrales y a la facilitación de depuración de estos productos neurotóxicos. Es por ello que esta investigación centra su atención en aquellos factores genéticos y físicos que afectan a este sistema para promover el desarrollo de posibles intervenciones terapéuticas y preventivas para el desarrollo de EA.

**Palabras clave:** sistema glinfático, acuaporina 4, enfermedad de Alzheimer, beta-amiloide.

### Abstract

Alzheimer's disease (AD) represents the most frequent cause of dementia worldwide. Various pathophysiological processes have been proposed for the development of this neurodegenerative disorder, such as the accumulation of extracellular deposits of proteins like  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ) and intracellular hyperphosphorylated tau forms. This process promotes behavioral changes as well as progressive cognitive and functional decline. Recently, the glymphatic system (GS) has gained relevance due to its role in regulating cerebral metabolites and facilitating the clearance of these neurotoxic products. Therefore, this research focuses on the genetic and physical factors affecting this system to promote the development of potential therapeutic and preventive interventions for AD.

**Keywords:** glymphatic system, aquaporin 4, Alzheimer's disease, beta-amyloid.

### Abreviaturas:

$A\beta$  =  $\beta$ -amiloide  
ApoE = apolipoproteínas E  
ApoJ = apolipoproteínas J  
APP = proteína precursora amiloide  
AQP4 = acuaporina 4  
EA = enfermedad de Alzheimer  
LCR = líquido cefalorraquídeo  
LEC = líquido extracelular  
NMDA = N-metil-D-aspartato

SG = sistema glinfático  
SNC = sistema nervioso central  
TCE = trauma craneoencefálico

### INTRODUCCIÓN

En la última década, los avances en neurociencia liderados por Iliff y Nedergaard han identificado un componente especializado del sistema nervioso central (SNC), deno-

\* Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. Ciudad de México, México.

‡ Estudiante de quinto semestre. ORCID: 0009-0005-5671-1885

§ Estudiante de séptimo semestre. ORCID: 0009-0004-4837-157X

¶ Médico Internista. Coordinadora Médica de Clínica de Diagnóstico del Hospital Angeles del Pedregal. Profesora de pregrado. ORCID: 0009-0005-2314-6162

### Correspondencia:

Emiliano Uziel Ramírez Pulido  
Correo electrónico: emiuziel@hotmail.com

Recibido: 09-03-2025. Aceptado: 13-07-2025.

[www.medigraphic.com/actamedica](http://www.medigraphic.com/actamedica)



minado sistema glinfático (SG). Este sistema facilita el flujo de líquido cefalorraquídeo (LCR) a través del parénquima cerebral, promoviendo la eliminación de metabolitos y proteínas como la  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), implicada en la fisiopatología de enfermedades neurodegenerativas. Además, se ha evidenciado su conexión funcional con el sistema linfático periférico mediante una red de vasos en la duramadre, lo que subraya la interacción dinámica entre ambos sistemas (Figura 1).<sup>1-4</sup>

La acuaporina 4 (AQP4) desempeña un papel fundamental en el flujo de líquido extracelular (LEC) y facilita la depuración de proteínas neurotóxicas como la  $A\beta$ . Investigaciones recientes han profundizado en la relación del sistema glinfático y diversas patologías neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (EA). Iliff y asociados evidenciaron que la deficiencia en la expresión de AQP4 en modelos murinos se asoció con una reducción de hasta el 50% en la depuración de  $A\beta$ , destacando el papel de esta proteína en la fisiopatología de la EA. Este hallazgo no sólo destaca la importancia del sistema en la homeostasis cerebral, sino que también abre la oportunidad para el desarrollo de enfoques terapéuticos dirigidos al tratamiento y prevención de la EA.<sup>4-8</sup>

### FUNCIONES DEL SISTEMA GLINFÁTICO

El SG es crucial para la homeostasis cerebral, ya que su principal función es promover la depuración de productos del metabolismo celular tales como la proteína Tau y la  $A\beta$ , cuya acumulación se ha relacionado con el desarrollo de patologías neurodegenerativas.<sup>9,10</sup>

Asimismo, el sistema glinfático contribuye con la distribución de glucosa y lípidos en el parénquima cerebral, proceso en el cual las apolipoproteínas E (ApoE) y J (ApoJ) participan activamente. La producción de estas lipoproteínas se concentra en los sitios de producción del LCR y sus vías de transporte, lo que respalda la teoría de que la  $A\beta$  es transportada a través de este sistema.<sup>11</sup> Por último, se ha visto que el flujo de la vía glinfática activa mecanorreceptores N-metil-D-aspartato (NMDA), favoreciendo un mayor flujo de calcio y, en consecuencia, una mayor activación glial.<sup>12-14</sup>

### COMPONENTES DEL SISTEMA GLINFÁTICO

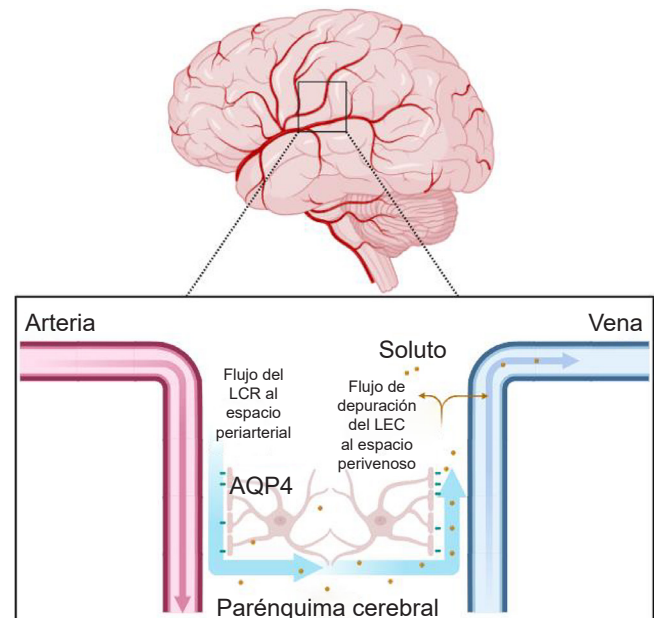
El SG está constituido por dos componentes principales: el espacio perivascular y la barrera glial. El espacio perivascular está conformado por las arteriolas y vénulas que se encuentran en el parénquima cerebral.<sup>15</sup> La barrera glial se compone de los podocitos que se encuentran en contacto con la superficie del músculo liso y los pericitos. Cubre hasta el 99% de la vasculatura cerebral y posee una concentración elevada de AQP4.<sup>16</sup>

### CIRCULACIÓN

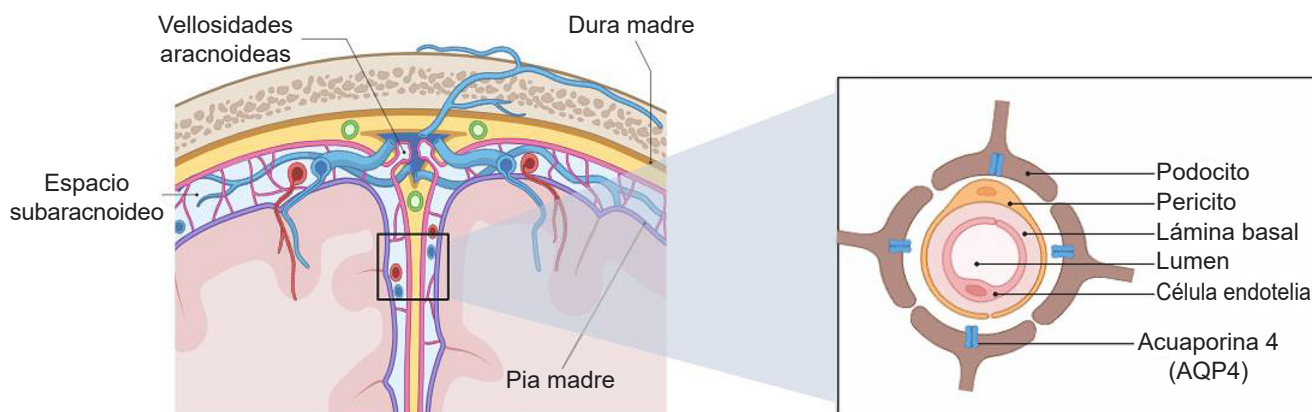
El flujo inicia en las arterias piales que recorren el espacio subaracnoideo y progresan hacia el parénquima cerebral como arterias perforantes, rodeadas por los espacios perivascuales/Virchow-Robin. Estos espacios se encuentran delimitados por la membrana basal laxa y células leptomeníngicas, las cuales fungen como una interfaz entre el LCR y el LEC. El LCR circulante es filtrado hacia el intersticio encefálico a través de las AQP4 presentes en los podocitos astrocíticos. Posteriormente, el LCR es transportado por diversas vías: granulaciones aracnoideas, vía linfática de la mucosa nasal y espacios perineurales de nervios craneales.

Por su parte, Louveau y Aspelund identificaron una red vascular con morfología similar a los vasos linfáticos en la duramadre, los cuales permiten el transporte de LCR hacia los nodos linfáticos cervicales profundos, contribuyendo al drenaje extracerebral (Figura 2).<sup>7,11,13,16,17</sup>

Diversas investigaciones han evidenciado que tanto factores físicos tales como el tabaquismo, trastornos del sueño, el envejecimiento, así como factores genéticos, incluidos polimorfismos asociados a la ApoE y enfermedades crónicas degenerativas (hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus) desempeñan un papel determinante en la regulación del SG (Tablas 1 y 2). Estas alteraciones sugieren un modelo multifactorial en



**Figura 1:** Circulación del sistema glinfático.<sup>16</sup>  
AQP4 = acuaporina 4. LCR = líquido cefalorraquídeo. LER = líquido extracelular.



**Figura 2:** Componentes del sistema glinfático.<sup>11</sup>

**Tabla 1:** Factores de riesgo físicos asociados con el sistema glinfático (SG) para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA).

Factor de riesgo	Implicación con la EA
Privación del sueño	Durante el sueño profundo, particularmente en la fase N3 (sueño profundo), el tono adrenérgico de la norepinefrina en el sistema nervioso central disminuye, lo que permite un aumento en el espacio intersticial y promueve el intercambio del LCR y el LEC. Por otro lado, la vigilia mantiene un tono elevado de manera constante, lo que reduce el espacio intersticial, incrementa la resistencia al movimiento del LCR a través de la AQP4 y limita el intercambio de fluidos y la depuración de A $\beta$ y Tau. <sup>10,16,22</sup> Estos cambios en el SG se reflejan en las concentraciones de lactato, que aumentan durante la vigilia y disminuyen en la etapa nREM, considerándolo como un biomarcador de la integridad funcional de este sistema. <sup>10</sup>
Trauma craneoencefálico	El trauma craneoencefálico (TCE) activa factores proinflamatorios como la proteína de unión al promotor CCAAT beta (CEBP- $\beta$ ) que estimula la $\delta$ -secretasa, la cual realiza una escisión patológica de la proteína precursora amiloide (APP) y de la proteína Tau, promoviendo la formación de placas e hiperfosforilación. <sup>11,20,23,24</sup>
Pulsatilidad arterial	En modelos murinos, la ligadura de la arteria carótida interna disminuyó la pulsatilidad arterial y el intercambio entre el LCR y el LEC en un 50%. <sup>18,25</sup>

AQP4 = acuaporina 4. A $\beta$  =  $\beta$ -amiloide. LCR = líquido cefalorraquídeo. LEC = líquido extracelular.

el que la disfunción de este sistema afecta la capacidad de depuración de proteínas neurotóxicas como A $\beta$  y Tau hiperfosforilada, promoviendo así el deterioro cognitivo y funcional que caracteriza a la EA.<sup>10,11,16,18,19</sup>

## CONCLUSIONES

En 2015, México reportó una prevalencia considerable de EA (7.3%), lo que subraya la importancia de la implementación y desarrollo de estrategias diagnósticas basadas en biomarcadores (A $\beta$ 1-42, Tau total y neurofilamento) y el uso de herramientas cognitivas estandarizadas (*Mini-Mental State Examination* [MMSE], *Montreal Cognitive Assessment* [MoCA], *Self-Administered Gerocognitive Exam* [SAGE],

*Brief Cognitive Screening Battery* [BCSB] y la escala ROSA [*Relevant Outcome Scale for Alzheimer's Disease*]). Además, la estimación global anual de nuevos casos es de 10 millones, donde la EA representó entre el 60-70% de éstos, lo que evidencia la importancia de optimizar estrategias de prevención y tratamiento oportuno. En este contexto, la investigación centrada en el sistema glinfático ofrece perspectivas prometedoras para el desarrollo de intervenciones terapéuticas personalizadas que mitiguen el deterioro cognitivo progresivo asociado a esta patología.<sup>20,21</sup>

Finalmente, un enfoque integral que priorice la identificación y modificación de factores de riesgo resulta crucial para optimizar la eficacia de las intervenciones clínicas y consolidar el control de esta patología.

**Tabla 2:** Factores de riesgo genéticos asociados con el sistema glinfático (SG) para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA).

Presencia del alelo 4 en la ApoE	<p>La presencia del alelo ε4 en el gen <i>APOE</i> codifica la isoforma APOE4, la cual se ha asociado con un riesgo significativamente mayor de desarrollar EA en comparación con otras isoformas como ApoE2 y ApoE3.</p> <p>Aunque los mecanismos moleculares precisos aún no están completamente dilucidados, se han propuesto diversas hipótesis que podrían explicar cómo la ApoE4 contribuye a una disfunción en el metabolismo y aclaramiento de Aβ y Tau. Por ejemplo, Yu-Ying Sun y colaboradores, describieron que esta isoforma tiende a crear puentes salinos, como el Arg-Glu 255, lo cual conduce a una reorganización estructural conocida como “<i>molten globule</i>”, la cual favorece la formación de complejos ApoE4–Aβ con baja eficiencia de depuración, favoreciendo la formación de placas amiloides.<sup>26</sup></p> <p>Asimismo, se ha planteado que una mutación de nucleótido único (Ala/Lys-Arg 112) sería menos susceptible a formar dichos complejos, resultando ser un factor protector para EA. Además de estos cambios estructurales, también parece intervenir con rutas intracelulares de depuración, ya que Alen Zollo y asociados demostraron que, en células madre neuronales humanas derivadas de pacientes con EA portadores de ApoE4, existe una disminución del receptor de sortilina 1 (SORL1), una proteína fundamental para el transporte de Aβ hacia los lisosomas para su degradación.<sup>27</sup></p> <p>Por otro lado, Tachibana y su equipo, reportaron que ApoE4 presenta una mayor afinidad al receptor de lipoproteínas de baja densidad tipo 1 (LRP1), lo que favorece el transporte endosomal de la APP y su posterior procesamiento por la β y γ secretasas, incrementando la producción de Aβ. Dicho hallazgo fue confirmado en análisis postmortem de tejido cerebral de pacientes con EA, donde se observaron concentraciones más elevadas de oligómeros de Aβ en portadores ApoE4 en comparación con otras isoformas.<sup>11,26,28-32</sup></p>
Deficiencia del gen AQP4	<p>La ausencia de AQP4, resultante de la delección o disfunción del gen que la codifica, no afecta directamente la síntesis de β-amiloide (Aβ), pero limita significativamente su depuración, ya que AQP4 es la principal proteína encargada de regular el funcionamiento del SG en el SNC. Estudios recientes han demostrado que AQP4 no sólo facilita el intercambio de solutos en este sistema, sino que también inhibe la agregación de oligómeros de Aβ, promoviendo así su eliminación. Además, su presencia contribuye a mantener la estructura helicoidal de Aβ, una conformación que es más hidrosoluble, y facilita su aclaramiento.<sup>15,33-35</sup></p>
Mutación del gen <i>APP</i> , <i>PS1</i> y <i>PS2</i>	<p>Se han identificado cerca de 250 mutaciones en el gen <i>PSEN1</i>, 35 en el gen <i>APP</i> y 20 en el <i>PSEN2</i>, las cuales representan cerca del 10% de los casos de EA de inicio precoz y, en su mayoría, presentan un patrón de herencia autosómica dominante. Dichas mutaciones alteran el procesamiento de APP y la función de la β y γ secretasas, favoreciendo la formación de péptidos Aβ menos hidrosolubles y que tienden a formar más placas amiloides.</p> <p>En una cohorte china de 148 familias se reportó que variantes en el gen <i>APP</i> como Val717Ile y Glu693Lys están fuertemente vinculadas con el desarrollo de EA, y esta última con angiopatía amiloide cerebral.</p> <p>En el gen <i>PSEN1</i> se encontraron las mutaciones Met146Val, Pro264Leu, Leu226Arg y Ala431Glu, mientras que en <i>PSEN2</i> se identificaron Asp141Ile, Arg62His y Val214Leu. Además, en otra cohorte de EA de inicio temprano, Van Giau y colaboradores describieron cómo cinco mutaciones adicionales en el gen <i>APP</i> (Val669Leu/Seoul APP, Val604Met, Val25Ala, Pro484Ser y Thr297Met) están íntimamente relacionadas con un mayor impacto funcional.<sup>15,19,36-43</sup></p> <p>Además, se ha reportado que los pacientes con trisomía 21 presentan un riesgo elevado de desarrollar EA, debido a la presencia de tres copias del gen <i>APP</i>, ubicado en el brazo largo del cromosoma 21. Esta triplicación génica incrementa la expresión de la APP, lo que favorece su metabolismo y, en consecuencia, una mayor producción del péptido β-amiloide.<sup>19</sup></p> <p>Si bien estas mutaciones fueron encontradas en población asiática, es importante mencionar que no se descarta por completo la posibilidad de encontrarlas en población latinoamericana, ya sea en mutaciones distintas e incluso similares.</p>

## AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su agradecimiento a la Universidad La Salle por proporcionar las herramientas necesarias para la investigación y el desarrollo de este trabajo. Asimismo, agradecemos el apoyo brindado en la revisión del manuscrito, lo que contribuyó a mejorar la calidad del presente artículo.

## REFERENCIAS

- Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2018; 17 (11): 1016-1024. doi: 10.1016/s1474-4422(18)30318-1.
- Benveniste H, Liu X, Koundal S, Sanggaard S, Lee H, Wardlaw J. The glymphatic system and waste clearance with brain aging: a review. *Gerontology.* 2019; 65 (2): 106-119. doi: 10.1159/000490349
- Chong PLH, Garic D, Shen MD, Lundgaard I, Schwichtenberg AJ. Sleep, cerebrospinal fluid, and the glymphatic system: a systematic review. *Sleep Med Rev.* 2022; 61: 101572. doi: 10.1016/j.smrv.2021.101572.
- Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015; 523 (7560): 337-341. doi: 10.1038/nature14432.
- Gao Y, Liu K, Zhu J. Glymphatic system: an emerging therapeutic approach for neurological disorders. *Front Mol Neurosci.* 2023; 16: 1138769. doi: 10.3389/fnmol.2023.1138769.
- Silverthorn DU. *Fisiología Humana Integrada.* 8va. Ed. Panamericana; 2019. p. 294.
- Aspelund A, Antila S, Proulx ST, Karlsen TV, Karaman S, Detmar M et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med.* 2015; 212 (7): 991-999. doi: 10.1084/jem.20142290.
- Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plog BA, Peng W, Gundersen GA et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$ . *Sci Transl Med.* 2012; 4 (147): 147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748.
- Hablitz LM, Nedergaard M. The glymphatic system: a novel component of fundamental neurobiology. *J Neurosci.* 2021; 41 (37): 7698-7711. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0619-21.2021.
- Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013; 342 (6156): 373-377. doi: 10.1126/science.1241224.
- Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, Nedergaard M. The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochem Res.* 2015; 40 (12): 2583-2599. doi: 10.1007/s11064-015-1581-6.
- Benveniste H, Heerdt PM, Fontes M, Rothman DL, Volkow ND. Glymphatic system function in relation to anesthesia and sleep states. *Anesth Analg.* 2019; 128 (4): 747-758. doi: 10.1213/ane.0000000000004069.
- Thrane VR, Thrane AS, Plog BA, Thiyagarajan M, Iliff JJ, Deane R et al. Paravascular microcirculation facilitates rapid lipid transport and astrocyte signaling in the brain. *Sci Rep.* 2013; 3: 2582. doi: 10.1038/srep02582.
- Maneshi MM, Maki B, Gnanasambandam R, Belin S, Popescu GK, Sachs F, et al. Mechanical stress activates NMDA receptors in the absence of agonists. *Sci Rep.* 2017; 7: 39610. doi: 10.1038/srep39610.
- Xu Z, Xiao N, Chen Y, Huang H, Marshall C, Gao J et al. Deletion of aquaporin-4 in APP/PS1 mice exacerbates brain A $\beta$  accumulation and memory deficits. *Mol Neurodegener.* 2015; 10: 58. doi: 10.1186/s13024-015-0056-1.
- Martínez-Cogollo JA, García-Ávila CA, Sobrino-Mejía FE. Sistema glinfático: aspectos anatómicos, fisiológicos e implicaciones clínicas. *Acta Neurol Colomb.* 2023; 39 (2). doi: 10.22379/anc.v39i2.835.
- Raper D, Louveau A, Kipnis J. How do meningeal lymphatic vessels drain the CNS? *Trends Neurosci.* 2016; 39 (9): 581-586. doi: 10.1016/j.tins.2016.07.001.
- Kiviniemi V, Wang X, Korhonen V, Keinänen T, Tuovinen T, Autio J et al. Ultra-fast magnetic resonance encephalography of physiological brain activity - Glymphatic pulsation mechanisms? *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016; 36 (6): 1033-1045. doi: 10.1177/0271678X15622047.
- Armstrong RA. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol.* 2019; 57 (2): 87-105. doi: 10.5114/fn.2019.85929.
- Wu Z, Wang ZH, Liu X, Zhang Z, Gu X, Yu SP et al. Traumatic brain injury triggers APP and Tau cleavage by delta-secretase, mediating Alzheimer's disease pathology. *Prog Neurobiol.* 2020; 185 (101730): 101730. doi: 10.1016/j.pneurobio.2019.101730.
- Gómez-Virgilio L, Reyes-Gutiérrez GS, Silva-Lucero M del C, López-Toledo G, Cárdenas-Aguayo M del C. Etiología, factores de riesgo, tratamientos y situación actual de la enfermedad de Alzheimer en México. *Gac Med Mex.* 2022; 158 (4): 235-241. doi: 10.24875/gmm.22000023.
- Gottesman RF, Lutsey PL, Benveniste H, Brown DL, Full KM, Lee J-M et al. Impact of sleep disorders and disturbed sleep on brain health: A scientific statement from the American heart association. *Stroke.* 2024; 55 (3): e61-e76. doi: 10.1161/STR.0000000000000453.
- Wu Z, Chen C, Kang SS, Liu X, Gu X, Yu SP et al. Neurotrophic signaling deficiency exacerbates environmental risks for Alzheimer's disease pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021; 118 (25): e2100986118. doi: 10.1073/pnas.2100986118.
- Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, Zeppenfeld DM, Soltero M, Yang L et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J Neurosci.* 2014; 34 (49): 16180-16193. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014.
- Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, Deane, Rashid. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain. *J Neurosci.* 2013; 33 (46): 18190-18199.
- Sun YY, Wang Z, Huang HC. Roles of ApoE4 on the pathogenesis in Alzheimer's disease and the potential therapeutic approaches. *Cell Mol Neurobiol.* 2023; 43 (7): 3115-3136. doi: 10.1007/s10571-023-01365-1.
- Zollo A, Allen Z, Rasmussen HF, Iannuzzi F, Shi Y, Larsen A, Maier TJ, Matrone C. Sortilin-Related Receptor Expression in Human Neural Stem Cells Derived from Alzheimer's Disease Patients Carrying the APOE Epsilon 4 Allele. *Neural Plast.* 2017; 2017: 1892612. doi: 10.1155/2017/1892612.
- Raulin AC, Doss SV, Trottier ZA, Ikezu TC, Bu G, Liu CC. ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies. *Mol Neurodegener.* 2022; 17 (1): 72. doi: 10.1186/s13024-022-00574-4.
- Bentley NM, Ladu MJ, Rajan C, Getz GS, Reardon CA. Apolipoprotein E structural requirements for the formation of SDS-stable complexes with beta-amyloid-(1-40): the role of salt bridges. *Biochem J.* 2002; 366 (Pt 1): 273-279. doi: 10.1042/BJ20020207.
- Tachibana M, Holm M-L, Liu C-C, Shinohara M, Aikawa T, Oue H et al. APOE4-mediated amyloid- $\beta$  pathology depends on its neuronal receptor LRP1. *J Clin Invest.* 2019; 129 (3): 1272-1277. doi: 10.1172/JCI124853.
- Kara E, Marks JD, Roe AD, Commins C, Fan Z, Calvo-Rodriguez M et al. A flow cytometry-based *in vitro* assay reveals that formation of apolipoprotein E (ApoE)-amyloid beta complexes depends on ApoE isoform and cell type. *J Biol Chem.* 2018; 293 (34): 13247-13256. doi: 10.1074/jbc.RA117.001388.
- Hashimoto T, Serrano-Pozo A, Hori Y, Adams KW, Takeda S, Banerji AO et al. Apolipoprotein E, especially apolipoprotein E4, increases

- the oligomerization of amyloid  $\beta$  peptide. *J Neurosci.* 2012; 32 (43): 15181-15192. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1542-12.2012.
33. Maroli N. Aquaporin-4 mediated aggregation of Alzheimer's amyloid  $\beta$ -peptide. *ACS Chem Neurosci.* 2023; 14 (15): 2683-2698. doi: 10.1021/acscchemneuro.3c00233.
  34. Rosu GC, Catalin B, Balseanu TA, Laurentiu M, Claudiu M, Kumar-Singh S et al. Inhibition of aquaporin 4 decreases amyloid A $\beta$ 40 drainage around cerebral vessels. *Mol Neurobiol.* 2020; 57 (11): 4720-4734. doi: 10.1007/s12035-020-02044-8.
  35. Manescu MD, Catalin B, Baldea I, Mateescu VO, Rosu GC, Boboc IKS et al. Aquaporin 4 modulation drives amyloid burden and cognitive abilities in an APPPS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2025; 21 (5): e70164. doi: 10.1002/alz.70164.
  36. Saito T, Matsuba Y, Mihira N, Takano J, Nilsson P, Itohara S, et al. Single App knock-in mouse models of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci.* 2014; 17 (5): 661-663. doi: 10.1038/nn.3697.
  37. Van Giau V, Bagyinszky E, Youn YC, An SSA, Kim S. *APP*, *PSEN1*, and *PSEN2* mutations in Asian patients with early-onset Alzheimer disease. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (19): 4757. doi: 10.3390/ijms20194757.
  38. Gao Y, Ren R-J, Zhong Z-L, Dammer E, Zhao Q-H, Shan S et al. Mutation profile of *APP*, *PSEN1*, and *PSEN2* in Chinese familial Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2019; 77: 154-157. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.01.018.
  39. Wolfe MS. Presenilin,  $\gamma$ -secretase, and the search for pathogenic triggers of Alzheimer's disease. *Biochemistry.* 2025; 64 (8): 1662-1672. doi: 10.1021/acs.biochem.4c00830.
  40. Trambauer J, Fukumori A, Steiner H. Pathogenic A $\beta$  generation in familial Alzheimer's disease: novel mechanistic insights and therapeutic implications. *Curr Opin Neurobiol.* 2020; 61: 73-81. doi: 10.1016/j.conb.2020.01.011.
  41. Mehra R, Kepp KP. Computational analysis of Alzheimer-causing mutations in amyloid precursor protein and presenilin 1. *Arch Biochem Biophys.* 2019; 678: 108168. doi: 10.1016/j.abb.2019.108168.
  42. Fernandez MA, Klutkowski JA, Freret T, Wolfe MS. Alzheimer presenilin-1 mutations dramatically reduce trimming of long amyloid  $\beta$ -peptides (A $\beta$ ) by  $\gamma$ -secretase to increase 42-to-40-residue A $\beta$ . *J Biol Chem.* 2014; 289 (45): 31043-31052. doi: 10.1074/jbc.M114.581165.
  43. Kabir MT, Uddin MS, Setu JR, Ashraf GM, Bin-Jumah MN, Abdel-Daim MM. Exploring the role of PSEN mutations in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurotox Res.* 2020; 38 (4): 833-849. doi: 10.1007/s12640-020-00232-x.

Si desea consultar los datos complementarios de este artículo, favor de dirigirse a [editorial.actamedica@saludangeles.mx](mailto:editorial.actamedica@saludangeles.mx)