



**FACULTAD DE CIENCIAS
PROGRAMA DE MAGÍSTER EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
MENCIÓN NEUROCIENCIA**

**“LA SUPERFAMILIA DE LAS DINAMINAS Y SU POTENCIAL ROL EN
LA PATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER”**

ALEXIS RUBÉN CÉSPED GUERRERO

**Tesis para optar al grado de
Magíster en Ciencias Biológicas Mención Neurociencia**

**Director(a) de Tesis:
ARLEK MARION GONZÁLEZ JAMETT**

Escuela de Química y Farmacia
Facultad de Farmacia
Universidad de Valparaíso

Enero 2025

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi tutora de tesis por su invaluable apoyo, paciencia y orientación a lo largo de este proceso. Su compromiso y dedicación fueron fundamentales para el desarrollo de este trabajo. Gracias por compartir su conocimiento, su confianza y aliento, el cual ha sido esencial para lograr este importante paso en mi formación académica.

ÍNDICE

ABREVIACIONES	4
1. RESUMEN	5
2. ABSTRACT	6
3. INTRODUCCIÓN	7
3.1 EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO	7
3.2 MECANISMOS CELULARES Y MOLECULARES QUE CONTRIBUYEN A LA PATOGÉNESIS DE LA EA	7
EA	8
3.3.1 ACUMULACIÓN DE AGREGADOS DEL PÉPTIDO B-AMILOIDE EN LA	8
3.3.2 ACUMULACIÓN DE TAU HIPERFOSFORILADA EN LA EA	8
3.3.3 DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL EN EL CONTEXTO DE LA EA	10
3.3.4 DEFECTOS EN EL TRÁFICO DE AMPAR EN EL CONTEXTO DE	10
LA EA	
3.3.5 DEFECTOS EN EL CITOESQUELETO NEURONAL	12
3.4 LA SUPERFAMILIA DE LAS DINAMINAS	13
4. HIPÓTESIS Y/O PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	15
5. OBJETIVOS	15
5.1 OBJETIVO GENERAL	15
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
6. MATERIAL Y MÉTODOS	15
6.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS	15
6.2 SELECCIÓN DE ARTÍCULOS CIENTÍFICOS (CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN)	16
6.3 VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ARTÍCULOS CIENTÍFICOS	16
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	18
7.1 DINÁMICA MITOCONDRIAL Y DINAMINAS EN LA EA	18
7.2 ENDOCITOSIS Y EL ROL DE LAS DINAMINAS EN LA ACUMULACIÓN DEL PÉPTIDO AMILOIDE Y EN LA DEPOSICIÓN DE TAU EN EL CONTEXTO DE LA EA.	22
7.3 OTROS MECANISMOS EN LOS CUALES DINAMINA PARTICIPARÍA EN CONTEXTO EA.	24
8. CONCLUSIONES	26
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
10. ANEXOS	37

ABREVIACIONES

A β : Péptido beta amiloide

AMPAR: Receptor ionotrópico de glutamato de tipo ácido α -amino-3-hidroxi5-metil-4-isoxazolpropiónico

APP: Proteína precursora amiloide

BACE: Enzima- β -secretasa

Din-1: Dinamina-1

Din-2: Dinamina-2

Din-3: Dinamina-3

Drp1: Proteína tipo dinamina-1

EA: Enfermedad del Alzheimer

Mfn1: Mitofusina 1

Mfn2: Mitofusina 2

MT: Microtúbulos

NFT: Ovillos neurofibrilares

NMDAR: Receptor ionotrópico de glutamato de tipo N-metil-D-aspartato

Opa1: Atrofia óptica 1

PRDs: Proteínas relacionadas con dinaminas

PSDs: Densidades postsinápticas

PSEN1: Presenilina 1

PSEN2: Presenilina 2

P-TAU: Tau hiperfosforilada

1. RESUMEN

La función cognitiva abarca procesos neurobiológicos esenciales para la atención, el aprendizaje y la memoria. Las alteraciones en estas funciones son frecuentes en enfermedades neurodegenerativas, siendo la enfermedad de Alzheimer (EA) una de las formas más comunes de neurodegeneración. Los marcadores histopatológicos incluyen la agregación aberrante de las proteínas Tau y péptido beta amiloide ($A\beta$) que se observan en etapas avanzadas de la enfermedad. Sin embargo, no se ha establecido una correlación clara entre el inicio del deterioro cognitivo y la formación de estas lesiones. Recientemente, se han identificado otros mecanismos más tempranos que podrían contribuir a la etiología de la EA, incluyendo defectos en la dinámica mitocondrial, alteraciones en el citoesqueleto neuronal y problemas en el tráfico de receptores glutamatérgicos AMPAR. Entre las proteínas implicadas en estos procesos destaca la superfamilia de las dinaminas, GTP-asas ampliamente distribuidas en todos los tejidos que muestran cambios en su expresión y función en modelos animales y en cerebros *postmortem* de pacientes con EA. Esto sugiere la posible contribución de las dinaminas en los mecanismos patológicos de la EA, así como su potencial como diana terapéutica, aunque esta hipótesis aún no ha sido confirmada. La presente tesis abordó la contribución de la superfamilia de las dinaminas en la patología de la EA, centrándose en defectos tempranos a nivel neuronal que incluyen desbalance en la dinámica mitocondrial y citoesquelética y tráfico de receptores glutamatérgicos. La evidencia recopilada muestra un aumento de la fisión mitocondrial causado por un alza en la expresión y actividad de la proteína tipo dinamina-1 (Drp1) y una fusión mitocondrial disminuida causada por una baja expresión y función de las proteínas tipo dinamina mitofusina 1 y 2. Un aumento en la actividad endocítica de las dinaminas clásicas favorecería la internalización del péptido $A\beta$ y de "semillas" de Tau hiperfosforilada, promoviendo la formación de los agregados neurotóxicos característicos de la EA. Interesantemente, dinamina-1 parece unirse de manera aberrante a las redes de microtúbulos neuronales en el contexto de la EA, siendo "secuestrada" e impidiendo su función en el reciclaje endocítico de vesículas sinápticas, afectando la neurotransmisión. Los resultados de esta investigación sugieren un rol clave de las dinaminas en procesos tempranos de la EA, destacando el potencial de las dinaminas como un blanco terapéutico novedoso en la EA.

PALABRAS CLAVES

- *Enfermedad del Alzheimer*
- *Superfamilia de las dinaminas*
- *Placas amiloides*
- *Citoesqueleto neuronal*
- *Tráfico de AMPAR*
- *Dinámica Mitocondrial*

2. ABSTRACT

Cognitive function encompasses neurobiological processes essential for attention, learning and memory. Alterations in these functions are common in neurodegenerative diseases, being Alzheimer's disease (AD) one of the most common forms of neurodegeneration. Histopathological markers in EA include aberrant aggregation of Tau and amyloid beta peptide (A β) that are observed in advanced stages of the disease. However, no clear correlation has been established between the onset of cognitive impairment and the formation of these lesions. Recently, other earlier mechanisms have been identified, that could contribute to the etiology of AD, including defects in mitochondrial dynamics, alterations in the neuronal cytoskeleton, and perturbation in AMPAR glutamatergic receptor trafficking. Among proteins involved in these processes is the dynamin superfamily, GTP-ases widely distributed in all tissues that show changes in expression and function in animal models and in *postmortem* brains of AD patients. This suggests the possible contribution of dynamins in the pathological mechanisms of AD, as well as their potential as a therapeutic target, although this hypothesis has not yet been confirmed. The present thesis addressed the contribution of the dynamin superfamily in the AD pathology, focusing on early neuronal defects including imbalance in mitochondrial and cytoskeleton dynamics, and glutamatergic receptor trafficking. The evidence collected shows increased mitochondrial fission caused by a rise in dynamin-like protein-1 (Drp1) and decreased mitochondrial fusion caused by low expression and function of the dynamin-related proteins mitofusin 1 and 2. Further, an increase in the endocytic activity of classical dynamins seem to favor the internalization of A β peptide and "seeds" of hyperphosphorylated forms of Tau, promoting the formation of the neurotoxic aggregates characteristic of AD. Interestingly, dynamin-1 appears to bind aberrantly to neuronal microtubule networks in the context of AD, being "sequestered" and impeding its function in the endocytic recycling of synaptic vesicles, affecting neurotransmission. Finally, it was not possible to find evidence linking the role of dynamins to the APAR trafficking defects in the context of AD. The results of this research suggest a key role of dynamins in early AD processes, highlighting the potential of dynamins as a novel therapeutic target in AD.

KEYWORDS

- *Alzheimer's Disease*
- *Dynamin Superfamily*
- *Amyloid Plaques*
- *Neuronal cytoskeleton*
- *AMPA Trafficking*
- *Mitochondrial Dynamics*

3. INTRODUCCIÓN

3.1 Epidemiología y factores de riesgo

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo, constituyendo en la actualidad una de las causas más comunes de demencia. Los signos clínicos de la enfermedad se manifiestan con defectos en la memoria espacial y de reconocimiento, los cuales evolucionan progresivamente hacia un deterioro de diversos dominios cognitivo, así como disfunciones en actividades complejas de la vida diaria (Kukull & Bowen, 2002) (Ozben & Ozben, 2019). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2023), más de 55 millones de personas padecen demencia en todo el mundo, y cada año se presentan cerca de diez millones de casos nuevos. En Chile, de acuerdo con el Ministerio de Salud (MINSAL) (2023), se estima que alrededor de 200.000 de personas padecen EA. Este afecta aproximadamente a 6 de cada 10 chilenos y chilenas mayores de 65 años, estimándose 20.000 nuevos casos al año (Hsorient, 2023).

El principal factor de riesgo para el desarrollo de la EA es la edad, siendo este el tipo de demencia más frecuente y común en los adultos mayores (Breijyeh & Karaman, 2020). Alrededor del 95-98% de los pacientes que padecen EA la presentan de manera espontánea lo que se denomina "Alzheimer esporádico". Un porcentaje mínimo de pacientes desarrollan "Alzheimer familiar", el cual se asocia con factores genéticos (Donoso, 2003). La EA familiar, de aparición temprana, es causada por mutaciones en los genes de la proteína precursora amiloide (*APP*) y en las enzimas presenilina1 (*PSEN1*) y presenilina2 (*PSEN2*), componentes del complejo γ -secretasa que escinde la proteína precursora amiloide (*APP*) generando como producto el péptido beta amiloide ($A\beta$) (Selkoe, 2001). La EA familiar es poco frecuente (<0,5%) y se presenta normalmente entre los 30 y 50 años de edad (Bateman et al, 2010). La forma esporádica de la EA es responsable de la mayoría de los casos descritos. Su etiología es variada y multifactorial; no obstante, una característica común de la EA en etapas avanzadas es la acumulación extracelular de placas formada por acúmulos del péptido- $A\beta$ y la acumulación intracelular de ovillos neurofibrilares (NFT) compuestos por formas hiperfosforiladas de la proteína asociada a microtúbulos (MAP) Tau (Serrano-Pozo, 2011).

Además de la edad, se han descrito diversos factores de riesgo que predisponen a la población al desarrollo de EA, tales como la presencia de polimorfismos en uno o ambos alelos del gen de la apolipoproteína E4 (*APOE4*) (Van der Lee et al., 2018), antecedentes familiares de EA (Armstrong, 2019), el sexo biológico (Nebel et al., 2018), obesidad (Silva et al., 2019), antecedentes de enfermedades cardiovasculares (Scheltens et al., 2021), la dieta (Silva et al., 2019) y traumatismos cerebrales, entre otros (Zvěřová, 2019). Sin embargo, a pesar de los diversos factores que se han asociado con el desarrollo de la EA, hasta la fecha no existe claridad de la causa principal de la EA esporádica, lo que complejiza el manejo clínico de esta enfermedad.

3.2 Mecanismos celulares y moleculares que contribuyen a la patología de la EA.

Varias décadas de intensa investigación han revelado que múltiples cambios celulares están implicados en el desarrollo y progresión de la EA, incluyendo daño mitocondrial, disfunción sináptica, formación y acumulación excesiva de fragmentos insolubles del péptido $A\beta$, formación y acumulación de Tau hiperfosforilada (P-Tau), neuroinflamación, daño sináptico y pérdida neuronal, entre otros (Reddy & Oliver, 2019). La Tau hiperfosforilada se agrega formando "ovillos neurofibrilares" en el interior de las neuronas, mientras que los agregados del péptido $A\beta$ se acumulan entre las sinapsis interrumpiendo la transmisión sináptica (Bhatti et al., 2023).

3.3.1 Acumulación de agregados del péptido β -amiloide en la EA.

El péptido β -amiloide ($A\beta$), es un péptido de longitud variable (de 39-43 aminoácidos) y posee un tamaño de 4-6 kDa (Gra, Padrón & Llibre, 2002). El $A\beta$ es el principal componente de las placas amiloides asociadas a la EA, y se produce por la escisión secuencial de la proteína precursora amiloide transmembrana de tipo I (APP) a cargo de proteasas específicas denominadas α -, β - y γ -secretasas. La APP puede sufrir procesamiento proteolítico a través de dos vías: la vía amiloidogénica y la vía no amiloidogénica. En condiciones normales, la APP es procesada predominantemente a través de la vía no amiloidogénica a través de un corte enzimático mediado por la α -secretasa y un segundo corte mediado por la γ -secretasa. La segunda vía de procesamiento corresponde a la vía amiloidogénica, principalmente mediada por la enzima- β -secretasa (BACE) generando fragmentos de 42 residuos del péptido $A\beta$ ($A\beta_{42}$), el cual es altamente neurotóxico (Guo et al., 2020). Se ha demostrado que mutaciones en el gen de la APP tales como la "*Arctic mutation*" (APP_{Arctic}) o la "*Dutch mutation*" aumentan la agregación del péptido $A\beta$, llevando a una forma agresiva y de temprano inicio de la EA. Estas mutaciones en el gen APP causan entre el 10% y el 15% de los casos de EA familiar de aparición temprana (Šerý et al., 2013). Mutaciones en los genes PSEN1 y PSEN2 influyen en el metabolismo de la APP, aumentando la actividad de la γ -secretasa y promoviendo la producción del $A\beta_{42}$ altamente amiloidogénico (Haass et al., 2012; Hefter et al., 2019).

La liberación del péptido $A\beta$ no es intrínsecamente tóxica, e incluso podría tener un importante papel señalizador en la sinapsis, mientras que las placas amiloides, compuestas por una multitud de fibrillas $A\beta$ altamente agregadas (Figura 1), representan una lesión patológica anormal (Gouras, Olsson & Hansson, 2014). En el cerebro de los pacientes con EA se observan tres subtipos morfológicos de depósito amiloide: a) depósitos difusos, en los que el péptido $A\beta$ no está agregado en placas, b) depósitos primitivos, en los que el péptido $A\beta$ está agregado intracelularmente y se asocia a neuritas distróficas y filamentos helicoidales, y c) depósitos clásicos, en los que el $A\beta$ está altamente agregado para formar un "núcleo" amiloide central rodeado por un "anillo" de neuritis distrófica (Armstrong, 2011)

3.3.2 Acumulación de TAU hiperfosforilada en la EA.

Tau es una proteína que está altamente expresada en las neuronas del cerebro de los mamíferos, y predominantemente se localiza en los axones como un importante regulador del transporte axonal (Dixit et al., 2008; Hirokawa et al., 1996; Guo et al., 2020). Normalmente, Tau interviene en el mantenimiento de la estructura de los microtúbulos (MT), el transporte de orgánulos entre el soma y los terminales axonales, el aumento de la capacidad de crecimiento de las neuritas y la interacción entre las membranas neuronales (Bhatti et al., 2023). Sin embargo, una Tau mal plegada y con modificaciones postraduccionales alteradas provoca la desestabilización de los MT, la formación de agregados tóxicos de Tau y, en última instancia, la muerte celular, lo que conduce a la neurodegeneración (Zabik, Imhof & Martic-Milne, 2017).

La distribución de Tau en las neuronas y su papel en la función sináptica están regulados por modificaciones postraduccionales, como la fosforilación. La hiperfosforilación de Tau puede ser un acontecimiento temprano durante la patogénesis de la EA, ya que se detectan niveles elevados de Tau fosforilada en el líquido cerebroespinal (LCE) de posibles pacientes de EA en fases tempranas de la enfermedad, lo que se ha relacionado con el inicio del deterioro cognitivo en pacientes (Guo et al., 2020). La fosforilación de Tau afecta su unión a los MT, por lo que su hiperfosforilación provoca la disociación de

Tau de los MT y potencia su agregación formando ovillos neurofibrilares (NFTs del inglés *neurofibrillary tangles*) (Guo et al., 2020) (Figura. 1).

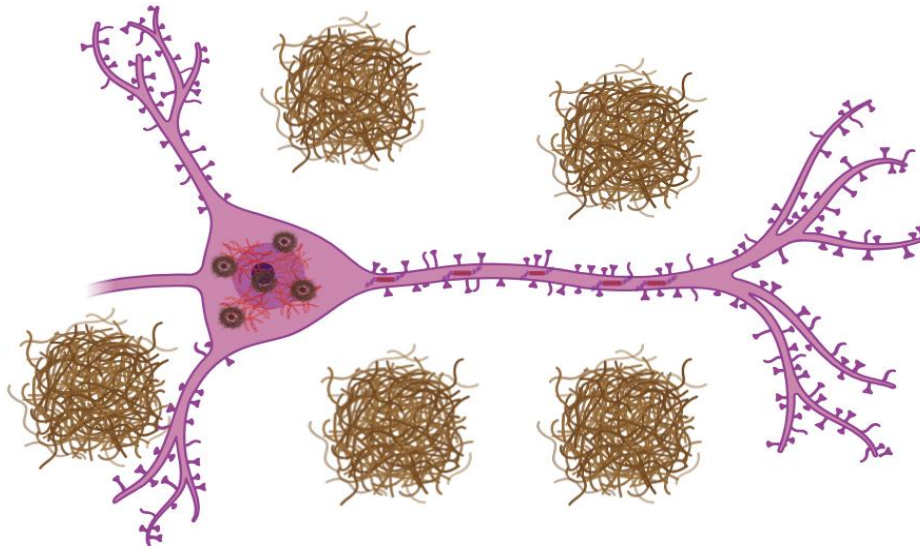


Figura 1. Acumulación de placas amiloides y ovillos neurofibrilares de Tau en la enfermedad del Alzheimer. Se esquematiza una neurona en el contexto de la EA, donde se evidencia la presencia de Tau hiperfosforilada formando ovillos neurofibrilares a nivel intracelular y la acumulación de placas amiloides mayoritariamente a nivel extracelular. Creada en la plataforma BioRender.

Interesantemente, tras el procesamiento aberrante de la APP en el contexto de la EA, los oligómeros de A β 242 neurotóxicos son capaces de inducir la hiperfosforilación de Tau al activar diversas Tau-quinasas como la glucógeno sintasa quinasa-3 β (GSK-3 β), la calmodulina quinasa II α -dependiente de calcio (CaMKII α) y la quinasa 5 dependiente de ciclina (CDK5), las cuales fosforilan de forma directa a la proteína Tau, conduciendo a la producción de formas hiperfosforiladas que disminuyen su solubilidad y favorecen su agregación, causando la disfunción de los MT y la degeneración de las neuritas a nivel neuronal (Zhang et al., 2022).

Aunque las placas amiloides y los NFTs son los marcadores histopatológicos de la EA más importantes, los cuales se acumulan en regiones del cerebro relevantes para la memoria y el aprendizaje contribuyendo al proceso neurodegenerativo, estas "lesiones" se evidencian en etapas avanzadas de la enfermedad, y hasta la fecha no existe una correlación clara entre la aparición de estos agregados proteicos y el déficit cognitivo temprano observado en los pacientes. Otros mecanismos tales como una transmisión colinérgica defectuosa (Ferreira-Vieira et al., 2016), excitotoxicidad mediada por glutamato (Matthew, Heather & Peter, 2004) y neuroinflamación gatillada por oligómeros solubles del péptido-A β (Calsolaro & Edison, 2016) se han identificado en etapas más tempranas de la fisiopatología de la EA y se han planteado como dianas terapéuticas para prevenir la progresión de la enfermedad (Breijyeh & Karaman, 2020). En este sentido, las terapias que actualmente están aprobadas por la FDA (*Food and Drug Administration*) para el tratamiento de los síntomas en pacientes con EA incluyen inhibidores de receptores glutamatérgicos de tipo NMDAR como memantina (Arvanitakis, Shah & Bennett, 2019) e inhibidores de la acetilcolinesterasa para potenciar la señalización colinérgica como la rivastigmina y galantamina (Marucci et al., 2020). Recientemente, y de forma acelerada, la FDA ha aprobado el uso de terapias basadas en el uso de anticuerpos dirigidos contra agregados amiloides neurotóxicos (Cummings et al., 2024), no obstante, la eficacia y seguridad de estos tratamientos está aún en

estudio debido a que no han demostrado modificar los defectos cognitivos, además de causar efectos secundarios graves como hemorragias cerebrales (Soderberg et al., 2023). Teniendo esto en consideración, la comprensión de los mecanismos celulares y moleculares que contribuyen a la etiología de la EA sigue siendo un desafío importante, para encontrar nuevos potenciales blancos terapéuticos.

En este sentido, en los últimos años se han descrito diversos mecanismos que podrían ocurrir en etapas más tempranas de la EA, como la neuroinflamación. El ambiente neurotóxico que promueve el A β es un estímulo para la activación del sistema inmune, lo que conduce a la hiperreactividad de la microglia, que es el sistema inmune residente en el sistema nervioso central (Firdous, Khan & Maity, 2024). La microglia hiperreactiva produce aumento en mediadores inflamatorios como las interleuquinas proinflamatorias, TNFa, IL-6, IL-1 β y especies reactivas del oxígeno conduciendo a un microambiente progresivamente más tóxico (Chen et al., 2024).

Mecanismos menos comprendidos que también ocurrirían en etapas tempranas de la EA producen defectos en la organización y en el remodelamiento del citoesqueleto neuronal (Gao et al., 2018), perturbación del tráfico de receptores glutamatérgicos en sinapsis excitatorias (Lu et al., 2023) y alteraciones en la dinámica mitocondrial (Flannery & Trushina, 2019). **Estos últimos serán el foco de la presente investigación.**

3.3.3 Disfunción Mitocondrial en el contexto de la EA.

Múltiples líneas de evidencia sugieren que la disfunción mitocondrial está implicada en la patología de la EA (Abolhassani et al., 2017). La morfología y función de las mitocondrias se regula a través de un mecanismo conocido como "dinámica mitocondrial", que incluye la fusión, y fisión mitocondrial, así como la autofagia de mitocondrias defectuosas (mitofagia). Diversas proteínas se encargan de "controlar" la dinámica mitocondrial; entre estas la proteína tipo dinamina-1 (Drp1) y el factor de fisión1 (Fis1) modulan la tasa de fragmentación mitocondrial; mitofusinas-1 y -2 (Mfn 1 y Mfn 2) y atrofia óptica 1 (Opa1) participan en la fusión de las mitocondrias (Bhatti et al., 2023). En enfermedades neurodegenerativas, como la EA, Drp1 parece estar desregulada, favoreciendo la maquinaria de fisión mitocondrial (Singh, Jadhav & Bhatt, 2016). Más aún, el péptido A β ₄₂ neurotóxico se acumula en las mitocondrias neuronales, conduciendo a una estructura mitocondrial alterada, una disminución de la función respiratoria mitocondrial y consecuentemente a una disminución en la producción de ATP, y aumento del estrés oxidativo en el contexto de la EA (Guo et al., 2020). A medida que persiste la disfunción mitocondrial, disminuye la biogénesis mitocondrial, lo que reduce el ATP, que proporciona energía para que las vesículas sinápticas liberen neurotransmisores a la sinapsis, lo cual contribuye a la disfunción sináptica en la EA (Sheng & Cai, 2016). Parece ser que existe un aumento en la fragmentación mitocondrial en el contexto de la EA (Shoshan-Barmatz et al., 2018), aunque los mecanismos que la gatillan no están del todo claros.

3.3.4 Defectos en el tráfico de AMPAR en el contexto de la EA.

La transmisión sináptica excitadora rápida en el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos está mediada principalmente por receptores ionotrópicos de glutamato de tipo ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4 isoxazolpropiónico (AMPA) y N-metil-D-aspartato (NMDA), que se coexpresan en muchas sinapsis excitatorias, cumplen distintas funciones fisiológicas en la transmisión sináptica (Hollmann & Heinemann, 1994; Seeburg, 1993; Carroll et al., 1999) y tienen un papel clave en la plasticidad neuronal. Al unirse a su ligando (glutamato), estos receptores permiten la entrada de Na⁺ y de Ca²⁺ al interior neuronal, gatillando potenciales postsinápticos excitatorios (PPEs) que modulan la

excitabilidad y la actividad neuronal. Cambios en la actividad neuronal determinan cambios en la "fuerza" y en la "eficacia" de la neurotransmisión, un fenómeno que se conoce como plasticidad sináptica (Anggono et al., 2012). Bliss & Lomo (1973), fueron los primeros en acuñar el término "plasticidad sináptica", cuando establecieron que la activación repetida y sincrónica de las neuronas pre y postsinápticas producía un aumento de la "fuerza" o "eficacia" de la transmisión sináptica, sólo en las conexiones estimuladas. La potenciación a largo plazo (LTP, del inglés *long term potentiation*) y la depresión a largo plazo (LTD, del inglés *long term depression*), son las formas más comprendidas y mejor caracterizadas de plasticidad sináptica en los cerebros mamíferos (Diering & Huganir, 2018). La LTP es un aumento duradero de la fuerza sináptica inducido por el aprendizaje, o experimentalmente por la actividad repetitiva neuronal (Alkadhi, 2021) inducida, por ejemplo, con protocolos de estimulación eléctrica breves y de alta frecuencia (Baltaci, Mogulkoc & Baltaci, 2018). Por el contrario, la LTD corresponde a la disminución de la eficacia de la transmisión sináptica, la que se produce después de una estimulación repetitiva de baja frecuencia (Bramham & Srebro, 1987). Estas modificaciones en la eficacia sináptica responden a cambios dinámicos en la estructura y en la función sináptica, los cuales son considerados como las bases moleculares de los procesos de aprendizaje y memoria (Okamoto et al., 2009; Nicoll, 2017).

La inducción de LTP o LTD en las sinapsis excitatorias está determinada por el patrón de actividad de las neuronas presinápticas y por las cascadas de señalización postsinápticas, mediadas por receptores glutamatérgicos NMDARs y AMPARs que producen transiciones en las concentraciones de Ca^{2+} intracelular en las neuronas postsinápticas, con cinética y magnitud variable. La activación de AMPAR gatilla los PPEs que despolarizan el potencial de membrana post-sináptico y permiten la activación de NMDARs a través de los cuales se produce un influjo masivo de Ca^{2+} . Diferentes patrones de transición de Ca^{2+} dentro de las neuronas postsinápticas activan diferentes cascadas de señalización intracelular que modulan selectivamente la direccionalidad de la plasticidad sináptica. La activación de quinasas y fosfatasa dependientes de Ca^{2+} determina la fosforilación/desfosforilación de diversas moléculas que participan en la inducción y mantención de la plasticidad sináptica (Anggono et al., 2012). Con respecto a esto, AMPAR es un sustrato clave, en el que su fosforilación es una señal que favorece el tráfico de estos receptores hacia las membranas superficiales y un aumento en la densidad de AMPAR en las densidades postsinápticas (PSDs), generando un cambio en la eficacia sináptica, lo que conduce a la potenciación de dichas sinapsis. En cambio, la desfosforilación de AMPAR favorece su internalización y consecuentemente conduce a la depresión de la fuerza sináptica (Ashby et al., 2004). Se ha descrito que niveles excesivos de $A\beta$ neurotóxico pueden alterar la transmisión sináptica excitadora y la plasticidad sináptica a través de la desregulación del tráfico de AMPAR y NMDAR hacia y desde las sinapsis (Guntupalli, Widagdo & Anggono, 2016). Defectos en la endocitosis y en las vías de tráfico de AMPAR contribuyen significativamente a la patogénesis de la EA (Pimplikar et al., 2010); congruentemente, la sobreexpresión de APP y una alta concentración de oligómeros solubles del péptido $A\beta$ -parecen inducir la eliminación de AMPAR desde las membranas superficiales en las sinapsis, lo que lleva a la depresión sináptica y a la inhibición de la LTP (Guntupalli, Widagdo & Anggono, 2016). En este sentido se ha descrito un desbalance en la LTD/LTP, así como pérdida de la flexibilidad de la memoria espacial en ratones modelo de la EA, lo que sugiere que **la pérdida de AMPAR en las sinapsis excitatorias es un determinante crítico de la pérdida de la función sináptica y del deterioro cognitivo en el contexto de esta enfermedad** (Chang et al., 2006).

Por lo tanto, es factible suponer que una intervención terapéutica que sea capaz de modular el tráfico de AMPAR favoreciendo su disponibilidad en las sinapsis, podría tener un impacto positivo en el contexto de la EA. Sin embargo, hasta la fecha se desconocen muchos aspectos de los mecanismos moleculares que regulan el tráfico y la disponibilidad de AMPAR en las sinapsis excitatorias, por lo que no existen intervenciones terapéuticas conducentes a revertir la pérdida sináptica de AMPAR en la EA.

3.3.5 Defectos en el citoesqueleto neuronal.

La formación de sistemas nerviosos complejos requiere de una apropiada organización y remodelamiento constante del citoesqueleto neuronal, lo que coordina la proliferación, migración y diferenciación de las neuronas en etapas tempranas (Kapitein & Hoogenraad, 2015). En estadios iniciales del neurodesarrollo las células neuronales experimentan importantes cambios a medida que migran, desarrollan axones y dendritas y establecen conexiones sinápticas, donde la organización estructural y la remodelación dinámica del citoesqueleto neuronal contribuyen a todos estos cambios morfológicos y funcionales de las neuronas (Kapitein & Hoogenraad, 2015). En neuronas diferenciadas, el remodelamiento del neurocitoesqueleto es clave para permitir la plasticidad sináptica estructural y funcional, desempeñando un papel clave en el desarrollo de nuevos circuitos (Citri & Malenka, 2007).

El citoesqueleto neuronal es el "esqueleto" proteico de las neuronas, el cual se distribuye por todo el citoplasma y proporciona resistencia mecánica, contribuye a la compleja morfología, y al transporte de orgánulos, vesículas y otros elementos celulares en las neuronas (Anand, Bammidi & Bali, 2014). Este se conforma de tres polímeros fibrosos; MT, filamentos intermedios y microfilamentos de actina (F-actina). Los filamentos intermedios se conforman por distintas proteínas y su rol principal es conferir resistencia mecánica y mantener la forma e integridad de la célula (Hohmann & Dehghani, 2019). Los MT se forman a partir de heterodímeros de α y β tubulina, siendo claves para la mantención de la estructura y funcionamiento de las neuronas (Hohmann & Dehghani, 2019). Los microfilamentos se forman a partir de la polimerización de monómeros de actina globulares y constituyen los polímeros más dinámicos del citoesqueleto al ser filamentos semiflexibles capaces de realizar grandes cambios estructurales en minutos, siendo una de sus funciones principales junto al movimiento celular (Hohmann & Dehghani, 2019).

Las redes citoesqueletales en las neuronas son la base estructural de las sinapsis, entendidas como los sitios de contacto entre neuronas pre y postsinápticas (Shin et al., 2019). Particularmente, el remodelamiento del citoesqueleto neuronal permite la formación de protrusiones dendríticas conocidas como "espinas dendríticas", estructuras especializadas de las neuronas postsinápticas, en las que tiene lugar la mayoría de los contactos sinápticos excitatorios (Dorostkar et al., 2015). Las espinas dendríticas se componen de una "cabeza" y un cuello delgado (Chidambaram et al., 2019) y son esenciales para la mantención y modificación de la fuerza sináptica y por consiguiente para una correcta función neuronal (Walker & Herskowitz, 2021). En la cabeza de las espinas dendríticas se alojan las PSDs, compartimentos celulares submicrométricos, enriquecidos en proteínas sinápticas como los receptores AMPAR y NMDAR (Zeng et al., 2016). En este sentido, el número y el tamaño de las espinas dendríticas determinan la "fuerza" de la transmisión sináptica al limitar el número de receptores en las sinapsis (Chidambaram et al., 2019). Es así como, durante una LTP, se produce un aumento en el número, tamaño y estabilidad de las espinas dendríticas de un modo dependiente del remodelamiento de F-actina y MT (Okamoto et al., 2009). Por el contrario, durante una

LTD las espinas dendríticas disminuyen en número y tamaño (Bassi et al., 2019), asociado a una despolimerización de F-actina.

En el contexto de la EA, la dinámica del citoesqueleto neuronal y los fenómenos de plasticidad que dependen de estos están afectados (Tönnies & Trushina, 2017). En este sentido, se ha descrito que, previo a la aparición de las lesiones histopatológicas asociadas a la amiloidosis y a la hiperfosforilación de Tau, ocurre pérdida de sinapsis y pérdida de espinas dendríticas, lo que se correlaciona con la aparición del deterioro cognitivo característico en la EA (Tönnies & Trushina, 2017; Walker & Herskowitz, 2021; Pelucchi et al., 2020). Congruentemente, las proteínas capaces de modular al citoesqueleto neuronal se han propuesto en los últimos años como potenciales blancos para la intervención de los defectos sinápticos en la EA.

Un grupo de proteínas poco estudiadas en el contexto de la EA, que poseen demostrada actividad como moduladores del citoesqueleto en diversos tipos celulares es la **superfamilia de las dinaminas**. Interesantemente, además de ser moduladoras del remodelamiento de actina (Ramachandran & Schmid, 2018) e inestabilidad dinámica de MT (Ramachandran, 2018), estas también se han descrito como moduladores relevantes de la dinámica mitocondrial (Ramachandran & Schmid, 2018) y del tráfico de receptores en la sinapsis (Arriagada-Díaz et al., 2020). Además, se ha descrito que estas proteínas juegan un rol importante en la endocitosis de APP desde las superficies celulares, por lo que su actividad podría regular la liberación del péptido-A β hacia el medio extracelular (Jonathan et al., 2023). Por lo tanto, es factible suponer que esta familia de proteínas podría participar de alguno o todos los mecanismos de la EA descritos anteriormente, aunque hasta la fecha esto no ha sido demostrado.

3.4 La Superfamilia de las Dinaminas.

La superfamilia de las dinaminas comprende una gran variedad de GTPasas multidominio, presentes desde las bacterias hasta el ser humano, que se distinguen de las GTPasas típicas de las familias Ras, Rab y de la proteína G por su estructura modular, su tamaño relativamente grande (>70 kDa) y su escasa afinidad por los nucleótidos de guanina (Ramachandran & Schmid, 2018).

La superfamilia de las dinaminas incluye dinaminas clásicas y las proteínas relacionadas con dinamina (PRDs). Las dinaminas clásicas incluyen 3 isoformas, la Dinamina-1 (Din-1), la Dinamina-2 (Din-2) y la Dinamina-3 (Din-3) (Singh, Jadhav & Bhatt, 2016). La Din-1 se expresa casi exclusivamente en las terminales presinápticas y, por lo general, no está presente en los tejidos no neuronales (Cao, Garcia & McNiven, 1998; Ferguson et al., 2007). La Din-2 se encuentra de forma ubicua en todos los tejidos, expresándose en la presinapsis y postsinapsis (Ferguson et al., 2007; Cook, Urrutia & McNiven, 1994; Cao, Garcia & McNiven, 1998; Arriagada-Díaz et al., 2020). La Din-3 se encuentra predominantemente en el cerebro (a niveles mucho más bajos que la Din-1) y se expresa en la postsinapsis (Cao, Garcia & McNiven, 1998; Ferguson et al., 2007; Cao, Garcia & McNiven, 1998; Arriagada-Díaz et al., 2020). En los compartimentos presinápticos, Din-1, Din-2 y Din-3 regulan el reciclaje endocítico de las vesículas sinápticas, ejerciendo papeles diferenciales dependiendo de la actividad neuronal (Tanifuji et al., 2013). A nivel postsináptico, Din-2 y Din-3 actúan como importantes reguladores de la disponibilidad en la superficie de la membrana de los receptores de neurotransmisores, modulando su inserción y extracción hacia y desde las densidades postsinápticas (Arriagada-Díaz et al., 2020).

Por otro lado, la superfamilia de las dinaminas incluye a las "proteínas relacionadas con dinamina" (PRDs) (Ramachandran & Schmid, 2018). Estas actúan en diversos procesos y contextos biológicos tales como la endocitosis mediada por clatrina (dinamina), la fisión mitocondrial y peroxisomal (Drp1 y Dnm1), la fusión mitocondrial y peroxisomal (OPA1, Mgm1 y mitofusinas), dinámica vacuolar y regulación de endosomas (Vps1), restricción viral inducida por interferón (Mx), citocinesis de células vegetales y fisión de membranas

(DRPs de Arabidopsis), y unión y fijación de membranas (Praefcke & McMahon, 2004; Jimah & Hinshaw, 2019; Ford & Chappie, 2019), entre otras.

Los antecedentes sugieren que **la superfamilia de las dinaminas participa en varios de los procesos celulares que están afectados en el contexto de la EA (Figura 2)**. Sin embargo, aún es poco comprendido si estas proteínas tienen participación en la patología de la EA y mucho menos su potencial como blanco terapéutico en este contexto. Interesantemente, evidencia desde tejido cerebral *postmortem* de pacientes con EA muestra que las dinaminas clásicas Din-1 y Din-2 (Kelly et al 2005; Kamagata, 2009; Aidaralieva, 2009) y la PRD Drp1 (Jiang et al., 2019) disminuyen su expresión, lo que sugiere que cambios en la funcionalidad de la superfamilia de las dinaminas podrían contribuir a la patología de la EA, sin embargo, esto aún permanece sin clarificarse. **Esto constituye el principal foco de investigación en esta tesis.**

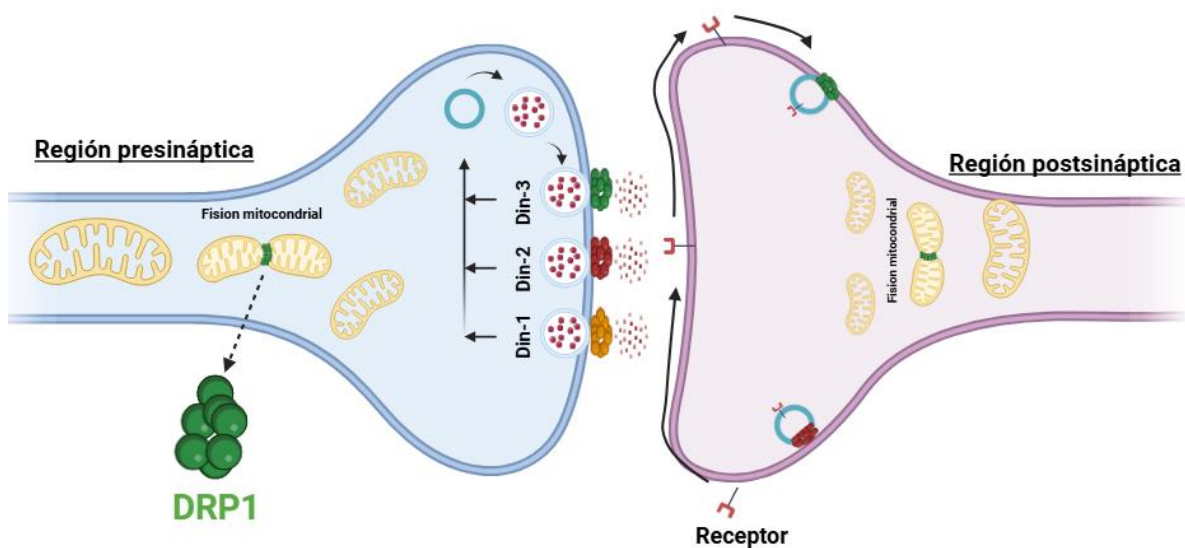


Figura 2. Esquema de las potenciales funciones de los miembros de la superfamilia de las dinaminas en la pre y post sinapsis. Las tres isoformas de dinamina clásicas (Din-1, Din-2 y Din-3) participan en el reciclaje de vesículas sinápticas en la presinapsis, y en la postsinapsis, particularmente Din-2 y Din-3, participan en el reciclaje de receptores para neurotransmisores. La proteína tipo dinamina Drp1 cumple un rol fundamental en la fisión mitocondrial en la pre y postsinapsis. Creada en la Plataforma BioRender.

4. HIPÓTESIS Y/O PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Pregunta de Investigación: ¿Existe evidencia de que cambios en la expresión y/o en la función de miembros de la superfamilia de las dinaminas contribuyen a la patología de la enfermedad de Alzheimer, favoreciendo la acumulación del péptido beta amiloide y defectos neuronales en el citoesqueleto, tráfico de receptores y dinámica mitocondrial?

Hipótesis: "Cambios en la expresión y/o en la función de miembros de la superfamilia de las dinaminas contribuyen a la patología de la enfermedad de Alzheimer, favoreciendo la agregación del péptido beta amiloide y defectos neuronales en el citoesqueleto, tráfico de receptores y dinámica mitocondrial".

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la evidencia que sustente la contribución de la superfamilia de las dinaminas en la patología de la enfermedad del Alzheimer.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS (OE)

- OE1: Evaluar si cambios en la expresión y/o en la función de miembros de la superfamilia de las dinaminas contribuyen a la acumulación del péptido beta amiloide en la enfermedad de Alzheimer.
- OE2: Evaluar si cambios en la expresión y/o en la función de miembros de la superfamilia de las dinaminas contribuyen a los defectos del citoesqueleto neuronal en la enfermedad de Alzheimer.
- OE3: Evaluar si cambios en la expresión y/o en la función de miembros de la superfamilia de las dinaminas contribuyen a los defectos en el tráfico de receptores en la enfermedad de Alzheimer.
- OE4: Evaluar si cambios en la expresión y/o en la función de miembros de la superfamilia de las dinaminas contribuyen a los defectos en la dinámica mitocondrial en la enfermedad de Alzheimer.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Estrategia de búsqueda de artículos.

Para responder la pregunta de investigación se desarrolló una búsqueda bibliográfica utilizando la base de datos Pubmed.

Las palabras clave definidas para realizar la búsqueda bibliográfica fueron las siguientes, las cuales se utilizaron en distintas combinaciones:

- *Alzheimer's Disease*
- *Dynamin Superfamily*
- *Amyloid Plaques*
- *Neuronal cytoskeleton*
- *AMPA Trafficking*
- *Mitochondrial Dynamics*

6.2 Selección de artículos científicos (Criterios de inclusión y exclusión)

6.2.1 Los criterios de Inclusión para seleccionar los artículos científicos que se utilizaron

para dar respuesta a la pregunta de investigación fueron:

- Artículos primarios (no revisiones).
- 15 años de antigüedad (2010-2025).
- Trabajos *in vivo* e *in vitro* en la EA.
- Reportes clínicos con datos obtenidos a partir de muestras humanas
- Idioma inglés
- Texto completo gratis.

6.2.2 Los criterios de exclusión para descartar artículos científicos fueron:

- Artículos de investigación secundaria (revisiones).
- Pre-prints (no revisados por pares)
- Más de 16 años de antigüedad (desde el 2009 hacia atrás).
- Idioma distinto del inglés
- Texto completo por pagar.
- Artículos retractados.
- Artículos que no se refieran a la enfermedad de Alzheimer.

6.3 Valoración de la calidad de los artículos científicos.

Como parte de la metodología en esta revisión se realizó una valoración de la "calidad" de los artículos preseleccionados Analizando la integridad, confiabilidad y relevancia de la investigación científica y confiabilidad de los resultados de los trabajos, utilizando una adaptación de la Guía SQUIRE 2.0 (*Standards for Quality Improvement Reporting Excellence*). La aplicación de esta guía busca promover avances en el conocimiento, facilitar la revisión y publicación de los trabajos científicos, garantizar la transparencia, aumentar el impacto y mantener la ética en investigación.

Los criterios a valorar siguiendo esta guía fueron los siguientes, donde cada artículo recibió un puntaje del 1 a 5, donde el valor 5 fue el máximo:

- *Título:* Se evaluó que los trabajos presentaran un título informativo, incluyendo los detalles de las intervenciones específicas, con un máximo de 25 palabras.
- *Resumen:* Se evaluó que los trabajos proporcionaran información adecuada (introducción, metodología, resultados, discusiones y conclusiones)
- *Introducción:* Se evaluó que los trabajos describan claramente el problema, modelos, la intervención y razones por las cuales se esperaba que la intervención(es) funcionaran, además de objetivos.
- *Metodología:* Se evaluó que los trabajos describan claramente el diseño experimental, la metodología usada, los controles y los reactivos e insumos usados (marcas); los equipamientos utilizados para obtener los datos. Además, se evaluó que los artículos describieran el análisis estadístico aplicado a los datos obtenidos y que declaren lineamientos éticos/bioéticos para el uso de animales y/o humanos como sujetos de investigación.
- *Resultados:* Se evaluó que los trabajos describan claramente las variables medidas y los detalles de la forma de obtención de los datos colectados; que expliciten los valores numéricos para las variables de interés con sus estadísticos de dispersión (desviación o error estándar)
- *Discusión:* Se evaluó que los trabajos ofrecieran una interpretación explícita de los resultados y que presentaran una comparación de resultados con hallazgos de otras publicaciones.
- *Conclusión:* Se evaluó que los trabajos expliciten el "valor" potencial de sus resultados, las implicaciones para la práctica y para futuros estudios en el campo.

La Tabla 1 en Anexos muestra la puntuación obtenida por cada artículo seleccionado, considerando un valor de al menos 30 puntos para que el artículo fuera incluido en el estudio (Tabla 1).

El diagrama de flujo tipo PRISMA (del inglés *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) de la figura 3 esquematiza la ruta para la aplicación de la metodología que se utilizó en esta investigación (Fig. 3).

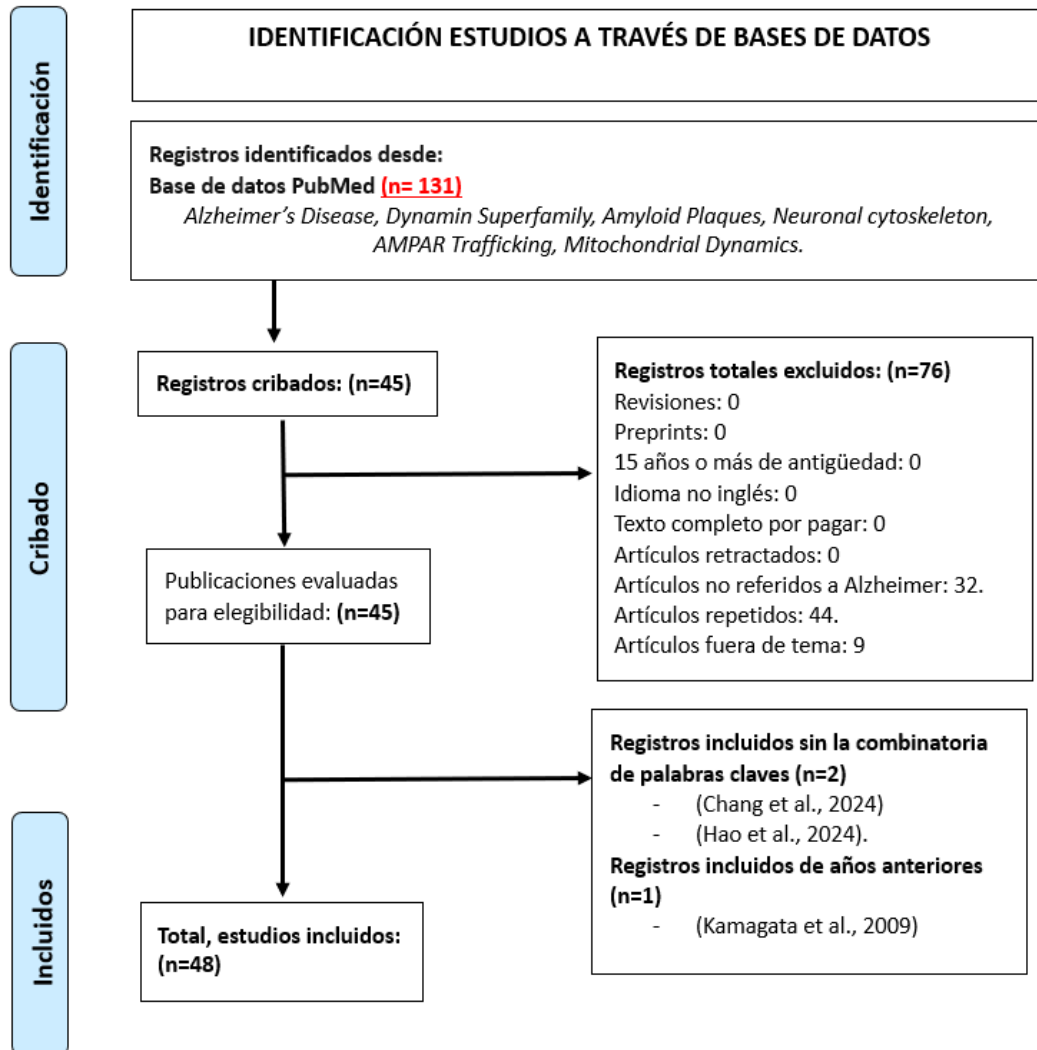


Figura 3. Diagrama flujo tipo PRISMA. Se esquematiza la metodología utilizada para la selección de los artículos científicos que se utilizaron para responder la pregunta de investigación en la presente revisión sistemática.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1 Dinámica mitocondrial y dinaminas en la EA

Evidencia creciente ha mostrado que la disfunción mitocondrial es un evento temprano en la patología de la EA (Reddy & Shirendeb, 2012; Kandimalla et al., 2022). La dinámica mitocondrial es fundamental para mantener la homeostasis de las mitocondrias, incluida la regulación de su morfología y localización subcelular de acuerdo con las necesidades metabólicas de las células (Jiang et al., 2019). Un desequilibrio en la dinámica mitocondrial conduce a la acumulación de mitocondrias fragmentadas, con menor eficiencia metabólica y pérdida de función (Kim et al. 2016).

En este sentido, **la proteína tipo dinamina 1 (Drp1)**, así como otras proteínas de fisión mitocondrial, parecen estar reguladas al alza en el contexto de la EA, contribuyendo a un aumento en la fragmentación mitocondrial y a un defecto en la bioenergética neuronal (Yu et al., 2018). Manczak y colaboradores en el año 2018 reportaron un aumento significativo en los niveles de las proteínas de fisión mitocondrial, Drp1 y Fis1, y una disminución en los niveles de las proteínas de fusión Mfn1, Mfn2 y Opa1, así como una disminución de los factores transcripcionales involucrados en la biogénesis mitocondrial como PGC1 α , NRF1, NRF2 y TFAM en el cerebro de ratones transgénicos *APP* de 12 meses de edad, modelo murino de la EA (Manczak et al., 2018). En este mismo trabajo, proteínas moduladoras de la autofagia y mitofagia como ATG5, LC3BI, LC3BII, PINK1 y TERT se encontraron disminuidas en tejido cerebral del modelo de EA, evidenciándose además en estos ratones una disminución de marcadores sinápticos como la proteína vesicular sinaptofisina (SYP), el marcador de densidades postsinápticas PSD95 y la proteína de asociación a MT (MAP2), la cual normalmente se encuentra enriquecida en dendritas neuronales (Manczak et al., 2018). En este estudio, los ratones *APP* mostraron, además, pérdida de espinas dendríticas y un deterioro significativo en los procesos de aprendizaje y memoria en comparación a su contraparte silvestre, sugiriendo una asociación entre la pérdida sináptica causada por el mal procesamiento de *APP*, el deterioro cognitivo y el aumento en la fragmentación mitocondrial en el contexto de la EA. Trabajo previo de los mismos autores demostró que algo similar ocurre en tejido *postmortem* de pacientes con EA, en los que el aumento en la producción de A β neurotóxico promueve una desregulación en la expresión de Drp1, conduciendo a un aumento en la fragmentación y una disminución del ATP mitocondrial (Manczak et al., 2011). Manczak y colaboradores evidenciaron además un aumento de la interacción entre A β y Drp1 y un deterioro del transporte axonal de mitocondrias en el contexto de la EA, sugiriendo que la **neurotoxicidad del péptido A β puede subyacer a un desbalance en la dinámica y función mitocondrial** (Manczak & Reddy, 2012). En este sentido, una investigación utilizando cultivos primarios de neuronas corticales de ratón mostró que la inducción con péptido **A β -42 neurotóxico produce un aumento significativo en la expresión de Drp1, y concomitantemente una disminución en los niveles de Opa-1 y Mfn1/2**, promoviendo la fisión, disminuyendo la fusión mitocondrial y aumentando la apoptosis neuronal (Han et al., 2017). En la misma línea, resultados de Djordjevic y colaboradores (2020) evidenciaron una disminución de Mfn2 y un aumento en Drp1 en el hipocampo y la corteza de ratones triple transgénicos (3xTg), modelo de EA. Interesantemente, estos cambios fueron significativos solo en hembras, lo que podría sugerir un factor dimórfico asociado al sexo en los mecanismos que conducen al desbalance mitocondrial en la EA (Djordjevic et al., 2020).

En 2020, Li y colaboradores reportaron la caracterización de una línea de células madre pluripotentes inducibles (iPSC), obtenidas a partir de tejido de un paciente portador de la mutación S170F en el gen de presenilina 1 (*PS1*); los autores demostraron que neuronas derivadas de los iPSCs *PS1*-S170F exhiben una disminución significativa de Mfn1 y un aumento de la expresión de Drp1, soportando la idea de que la dinámica

mitocondrial se desbalancea, favoreciendo la fragmentación mitocondrial en el contexto de la EA (Li et al., 2020). **En este sentido, inhibir la fisión mitocondrial podría ser una alternativa terapéutica factible, para prevenir la disfunción mitocondrial y neuronal que ocurre en la EA.** En el 2016 Manczak y colaboradores demostraron que la **reducción parcial de Drp1 ejerce un efecto neuroprotector contra la disfunción mitocondrial en el contexto de la EA.** Estos autores cruzaron ratones Drp1+/- con ratones transgénicos modelo de EA que expresan la mutación P301L en el gen *TAU*, creando ratones doble mutantes (TauXDrp1+/-) con hiperfosforilación de Tau, y reducida expresión de Drp1. Los autores reportaron que los ratones TauXDrp1+/- exhiben un aumento significativo en los niveles de proteínas involucradas en la biogénesis y fusión mitocondrial, además de una mejora en la función mitocondrial y una reducción en los niveles de Tau fosforilada en comparación con los ratones mutantes para Tau, sugiriendo un efecto neuroprotector al disminuir parcialmente la expresión de Drp1 (Manczak et al., 2016). La **reducción parcial de la expresión de Drp1** también se ha asociado con una disminución en la producción de A β , aumento de la biogénesis mitocondrial y de la mitofagia de mitocondrias defectuosas, lo que se correlaciona con una **mejora en las funciones cognitivas en ratones transgénicos modelo de EA** (Kandimalla et al., 2016; Bell et al., 2018; Kandimalla et al., 2022). En la misma línea, Baek y colaboradores (2017) demostraron que la **interrupción farmacológica de la división mitocondrial**, utilizando la **droga inhibidora de Drp1 Mdivi-1**, alivia la pérdida de potencial de membrana mitocondrial, la producción de ROS, la reducción de ATP y la depresión sináptica en neuronas tratadas con el péptido A β , además de mejorar significativamente el aprendizaje y la memoria en ratones APP/PS1 modelo de EA (Baek et al., 2017). Del mismo modo, en un estudio conducido por Reddy y colaboradores, neuronas tratadas con el péptido A β en presencia de Mdivi-1 mostraron una mejora en la biogénesis y función mitocondrial, aumento en la viabilidad celular y consecuentemente una mejora en la actividad sináptica, en comparación a lo observado en neuronas que solo fueron tratadas con el péptido A β (Reddy et al., 2017). La evidencia sugiere que la sobre-activación de Drp1 es un blanco terapéutico prometedor para intervenir el desbalance en la dinámica mitocondrial. Aunque no es del todo claro el mecanismo a través del cual Drp1 aumenta su actividad en el contexto de la EA, parece ser que **esta proteína tipo dinamina se asocia de manera aberrante con el péptido A β y con p-Tau, ganando una función** que desbalancea la dinámica mitocondrial hacia una mayor fragmentación (Fig. 4).; esto se correlaciona con pérdida de la función sináptica y deterioro del aprendizaje y memoria en la EA (Kandimalla et al., 2022).

Se han descrito diversas modificaciones postraduccionales que modulan la actividad GTP-asa de Drp1, así como de las otras proteínas tipo dinamina que controlan la dinámica mitocondrial. En este sentido, Drp1 es susceptible de **fosforilación** (Guo et al., 2018), **nitrosilación** (Bossy et al., 2010), **sumoilación** (Baek et al., 2017), **ubiquitinación** (Baek et al., 2017) y **GlcNAcilación** (Park et al., 2021). Las proteínas de fusión Opa1 y Mfn1/2 sufren también de ubiquitinación o fosforilación modulando su actividad GTP-asa y regulando el balance en la dinámica mitocondrial (Cho et al., 2010; Cho et al., 2013; Baek et al., 2017).

La fosforilación es la modificación postraducciona l más común que regula la actividad catalítica de Drp1 (Lv et al., 2017). La **fosforilación de Drp1 estaría a cargo de diversas quinasas que se desregulan en el contexto de la EA.** En este sentido, la quinasa **Akt** aumenta su actividad de un modo dependiente de A β , fosforilando y activando directamente a Drp1 (Kim et al., 2016). En el estudio de Zhou y colaboradores en 2017, evidenció que la quinasa **c-Abl** fosforila a Drp1 en las tirosinas 266, 368 y 449, tanto *in vitro* como *in vivo*, lo que aumenta su actividad y promueve la fragmentación mitocondrial mediada por Drp1 (Zhou et al., 2017). Por otro lado, la quinasa **GSK3 β** parece interactuar físicamente con Drp1 para inducir su fosforilación, conduciendo al

aumento en la fragmentación mitocondrial en la EA (Rockenstein et al., 2014; Kandimalla & Reddy, 2016; Yan et al., 2015; Rui & Zheng, 2016). En 2020, Park y colaboradores (2020) demostraron que la activación temprana de la quinasa **CDK5** inducida por el compuesto diabetogénico estreptozotocina (STZ), el cual también se utiliza como un inductor farmacológico de neurodegeneración, se relaciona con un aumento en la fosforilación de Drp1 y consecuentemente con la fragmentación mitocondrial dependiente de Drp1 en la línea celular hipocampal HT22 (Park et al., 2020). Del mismo modo, otros investigadores han reportado que la fosforilación de Drp1 mediada por CDK5 en el residuo Ser579 está involucrada en la fisión mitocondrial y en la apoptosis neuronal inducida por A β -42 (Guo et al., 2018; Xu et al., 2021). Interesantemente, la inhibición de la fosforilación de Drp1 por la expresión lentiviral de una mutante de Drp1 no fosforilable en el residuo 579 (Drp1-S579A) demostró ser efectiva en atenuar la pérdida de sinapsis y la apoptosis neuronal inducida por A β -42 (Xu et al., 2021).

Un factor de riesgo conocido en la EA es la hipoxia cerebral; Yuan y colaboradores (2021) demostraron que la hipoxia activa la quinasa regulada por señales extracelulares **ERK**, la **cual fosforila a Drp1 en la serina 616** (Yuan et al., 2021; Das & Chakrabarti, 2024). Congruentemente, la inhibición de ERK parece atenuar, no sólo los cambios en la morfología y en la función mitocondrial, sino que también restaura el equilibrio entre la fisión y fusión mitocondrial (Gan et al., 2014).

La quinasa **AMPK** también parece modular la activación de Drp1 vía fosforilación en el contexto de la EA. En este sentido, Hao y colaboradores mostraron recientemente que la inhibición de la vía AMPK/Drp1 a través de un análogo de la colecistoquinina (CCK) suprime la fisión y promueve la fusión mitocondrial, atenuando el déficit cognitivo en ratones APP/PS1, modelo de EA (Hao et al., 2024).

Interesantemente, aunque la mayoría de la evidencia muestra que la fosforilación de Drp1 aumenta su función conduciendo a defectos en la dinámica mitocondrial, esta modificación también se ha asociado con efectos neuroprotectores. Banerjee y colaboradores en el 2021, observaron que la fosforilación de Drp1 mediada por **PKA** estaba disminuida, acompañada de una mayor expresión de Drp1 y un aumento de la fisión mitocondrial en tejido cerebral *postmortem* de pacientes con EA y en modelos de cultivo celular e *in vivo* de EA, sugiriendo que la fosforilación de Drp1 mediada por PKA reprime su rol fragmentador de las mitocondrias (Banerjee et al., 2021). De hecho, una disminución en la señalización de PKA contribuye a la fragmentación mitocondrial y a la neurodegeneración. Al asociarse con la proteína de anclaje de doble especificidad 1 (D-AKAP1), la PKA se dirige a las mitocondrias para promover la fusión mitocondrial mediante la fosforilación de Drp1. Estos autores demostraron que los niveles de expresión de D-AKAP1 se reducen significativamente en neuronas primarias tratadas con el péptido A β 42 y en el hipocampo y la corteza de ratones 5X-FAD, sugiriendo que la pérdida del eje D-AKAP1/PKA contribuye a la patología mitocondrial y la neurodegeneración en el contexto de la EA (Banerjee et al., 2021).

Otras modificaciones postraduccionales de Drp1 parecen influenciar su rol en la patología de la EA. En este sentido, Park y colaboradores reportaron que la O-GlcNAcilación de Drp1 está regulada al alza en cerebros de ratones modelo de EA (Park et al., 2021). Del mismo modo, se ha demostrado que los niveles de S-nitrosilación en Drp1 aumentan significativamente en el cerebro de pacientes *postmortem* con EA (Cho et al., 2009; Rui & Zhang, 2016). Congruentemente, la inhibición de la S-nitrosilación de Drp1 suprime la fisión mitocondrial, la pérdida sináptica y el daño neuronal gatillados por formas neurotóxicas del péptido A β (Cho et al., 2009; Rui & Zhang, 2016). Adicionalmente, Akhtar y colaboradores (2016) mostraron que altos niveles de glucosa y de A β favorecen la neurotoxicidad al promover la S-nitrosilación de Drp1, excesiva fragmentación mitocondrial y subsecuentemente alterando la bioenergética neuronal y la función sináptica (Akhtar et al., 2016). Utilizando cultivos primarios de neuronas corticales de

rata, Molokanova y colaboradores en 2014 demostraron que el péptido A β ₄₂ gatilla un aumento significativo en los niveles de óxido nítrico (NO), favoreciendo la S-nitrosilación de Drp1 y promoviendo la fisión mitocondrial (Molokanova et al., 2014). No obstante, esta evidencia, Mandón y colaboradores previamente mostraron que la S-nitrosilación de Drp1 no aumenta su actividad, sugiriendo que el mecanismo subyacente a la fragmentación mitocondrial inducida por estrés nitrosativo en la EA no es la S-nitrosilación de Drp1 (Mandón et al., 2010). Considerando que el aumento en NO inducido por A β ₄₂ también modula la actividad de la quinasa CDK5 por S-nitrosilación (Molokanova et al., 2014), es factible suponer que el aumento en la fragmentación mitocondrial no se deba a cambios en los niveles de S-nitrosilación de Drp1, sino que de su fosforilación mediada por CDK5.

Recientemente Das y Chakrabarti (2024) identificaron una nueva modificación post-traducciona en Drp1 por asociación con ISG15, una proteína similar a la ubiquitina. La ISGilación ocurriría en la Drp1 fosforilada en el residuo S616, favoreciendo la llegada de la Drp1 activa a las mitocondrias. La **ISGilación de p-Drp1** estaría mediada por **HERC5, una ligasa de tipo E3**, promoviendo la fisión mitocondrial, mientras que la **de-ISGilación de Drp1 conduciría a la hiperfusión mitocondrial** al favorecer su ubiquitilación y consecuente degradación por proteosoma. Interesantemente, se ha observado que la **ISGilación de Drp1 es menor en el contexto de la EA**, generando mitocondrias filamentosas (Das y Chakrabarti, 2024) y sugiriendo que la disminución de la ISGilación podría ser uno de los factores que contribuyen a la funcionalidad de Drp1 y a la dinámica mitocondrial en la EA (Das y Chakrabarti, 2024).

A pesar de que la mayoría de la evidencia analizada sugiere una sobre-expresión y/o sobreactivación de Drp1 y otras dinaminas que participan en la fragmentación mitocondrial en el contexto de la EA, algunos reportes sugieren datos que se contraponen a esta idea. Zheng y colaboradores en el año 2020 demostraron que en las neuronas hipocampales de un ratón transgénico modelo de tauopatía (THY-Tau22-Tg), el nivel de Drp1 estaba reducido significativamente, junto con una mayor "elongación" de la red mitocondrial (Zheng et al., 2020). En la misma línea, Shields y colaboradores reportaron que una pérdida en los niveles de Drp1 a nivel hipocampal compromete la función intrínseca de las mitocondrias, causando déficits significativos en su capacidad para mantener niveles normales de ATP y la bioenergética necesaria para mantener activo el ciclo de las vesículas sinápticas (Shields et al., 2015). Asimismo, la pérdida de Drp1 en la región CA1 hipocampal y otras zonas del cerebro anterior interrumpe significativamente el aprendizaje y la memoria en ratones modelo de EA que expresan la proteína precursora amiloide humana mutante (hAPP) (Shields et al., 2021). Además, estudios realizados por Zhang y colaboradores (2016) sugieren que la alteración de la morfología mitocondrial, y con ello la formación de "mitocondrias en cuerda" o MOAS (del inglés *mitochondria-on-a-string*) puede estar relacionado con una actividad reducida de la Drp1. Incluso, los resultados del estudio de Lv y colaboradores (2017) sugieren que la expresión exógena de Drp1 puede tener un efecto neuroprotector contra la neurotoxicidad inducida por el péptido A β ₄₂, previniendo la degeneración neuronal en modelos de *Drosophila* con sobreexpresión del péptido A β ₄₂ (Lv et al., 2017)

Una de las posibles causas de las discrepancias en la literatura sobre la participación de Drp1 en la patología de la EA puede estar relacionada con la edad de los individuos o modelos experimentales a la cual se realizan los análisis. El trabajo de Xu y colaboradores (2017) evaluó la relación entre proteínas estructurales mitocondriales y la progresión de la EA. En ratones APP/PS1 de 3 meses de edad, tanto las proteínas de fisión (Drp1 y Fis1) como las proteínas de fusión (Mfn2 y Opa1) aumentaron significativamente sus niveles de expresión. En estadios más avanzados de la enfermedad, los niveles de Drp1, Fis1 y Opa1 disminuyeron, mientras que los niveles de Mfn2 aumentaron en los ratones APP/PS1 en comparación con ratones wildtype C57BL6 a los 6 meses de edad. Finalmente, los niveles de Drp1, Fis1, Mfn2 y Opa1

aumentaron significativa y progresivamente en ratones APP/PS1 a los 9 y 12 meses en comparación con los controles (pero no Fis1 a los 9 meses) (Xu et al., 2017). **La alta variabilidad en los niveles de expresión de estas proteínas tipo dinamina en distintos estadios de la patología sugiere un escenario más complejo en el que los cambios en la dinámica mitocondrial contribuyen de manera diferencial a la patología dependiendo de la etapa de la EA que esté cursando.**

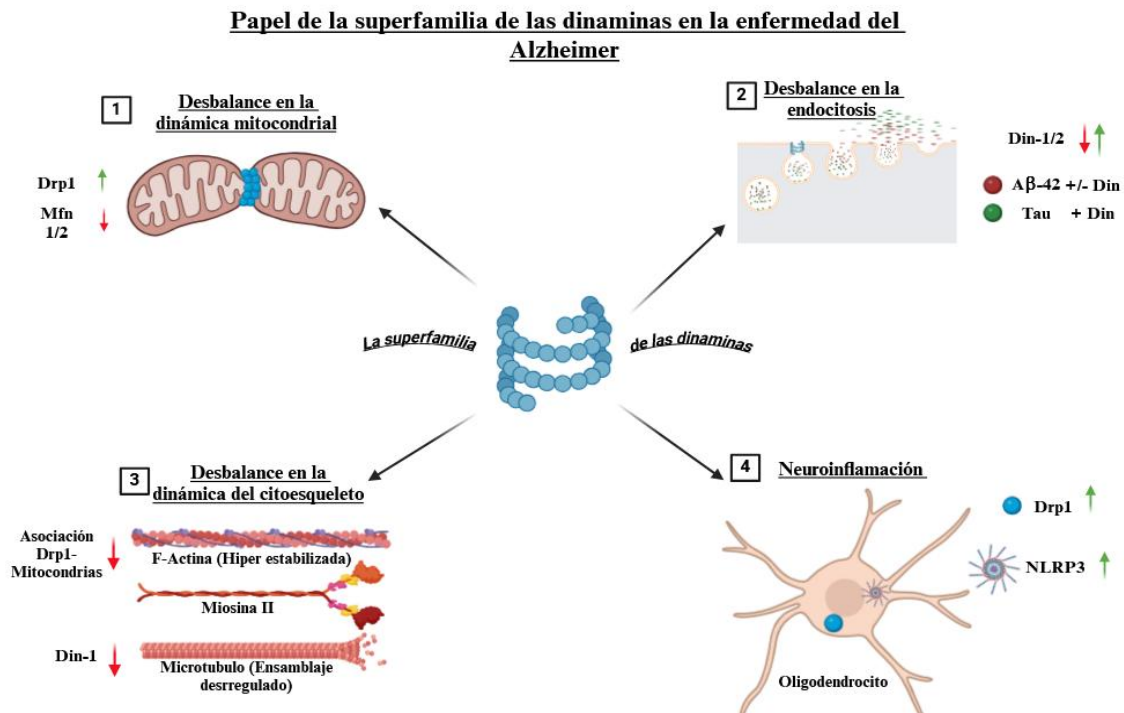


Figura 4. Papel de la superfamilia de las dinaminas en la EA. Se esquematiza el rol de las dinaminas en diversos procesos alterados en etapas tempranas de la EA. (1) Dinámica mitocondrial: Se evidencia un aumento de la actividad de la Drp1 y disminución de la actividad de Mfn 1 y 2. (2) Endocitosis: Existe una disminución de las dinaminas clásicas 1 y 2 en la EA. La endocitosis de A β puede estar mediada por dinaminas favoreciendo la agregación amiloide intracelular. La endocitosis de "semillas" de Tau está mediada por dinaminas clásicas pudiendo ser un mecanismo que favorece la formación de ovillos neurofibrilares. (3) Dinámica del citoesqueleto: El exceso de estabilización de F-actina inhibe la asociación de Drp1 con las mitocondrias conduciendo a la elongación aberrante de estas y su posterior neurotoxicidad. El ensamble desregulado de los microtúbulos "secuestra" a Din-1 en los microtúbulos, conduciendo a la disminución del reciclaje endocítico de vesículas sinápticas. (4) Neuroinflamación: La hiperactividad de Drp1 activa una cascada de señalización que favorece el ensamblaje del inflamosoma NLRP3 en células neurogliales. Creada en la plataforma BioRender.

7.2 Endocitosis y el rol de las dinaminas en la acumulación del péptido amiloide y en la deposición de Tau en el contexto de la EA.

Uno de los roles más descritos de las dinaminas clásicas es como parte de la maquinaria de endocitosis (Perrais, 2022). La endocitosis es un mecanismo altamente conservado entre las células eucariotas que permite la internalización desde el medio extracelular o el reciclaje de biomoléculas desde la membrana plasmática a través de la formación de vesículas membranosas; la endocitosis es un mecanismo esencial para la homeostasis y la comunicación intra y entre células (Zadka et al., 2024). El rol de las dinaminas en la endocitosis está bien documentado (Perrais, 2022), sin embargo, la investigación de la endocitosis dependiente de dinamina en el contexto de la EA aún es limitada. Estudios

pioneros demostraron que las isoformas 1 (Cao et al., 2010) y 2 (Aidaraliev et al., 2008, Kamagata et al., 2009) de las dinaminas clásicas exhiben una disminución significativa en cerebros con EA, en comparación a controles sanos. Interesantemente, esta disminución parece influir en la acumulación extracelular del péptido A β , al inhibir la internalización de la APP, aumentando su procesamiento por la ruta amiloidogénica a nivel de las membranas superficiales (Kamagata et al., 2009). Interesantemente, también se ha evidenciado que la formación de A β ₄₂, la forma amiloide más neurotóxica, aumenta cuando APP es endocitada y posteriormente procesada por una vía endolisosomal en las neuronas (Selkoe y Hardy, 2016). A este respecto, Yu y colaboradores en 2010 reportaron que la endocitosis mediada por dinaminas clásicas y regulada por la Rho-GTP-asa pequeña RhoA, es una etapa clave para la acumulación intraneuronal y la neurotoxicidad inducida por A β ₄₂ (Yu et al., 2010). En esta misma línea, Omitri y colaboradores en 2012 demostraron que el A β ₄₂, pero no su forma menos tóxica (A β ₄₀), es internalizado por las neuronas a través de una endocitosis dependiente de dinamina (Omitri et al., 2012). En contraste, estudios más recientes indican que tanto A β ₄₀ como A β ₄₂ se internalizan en las neuronas a través de una endocitosis predominantemente independiente de clatrina y dinamina, a través de rutas que son consistentes con macropinocitosis (Wesén et al., 2017; Wesén et al., 2020).

Además, de tener un rol clave en la internalización de A β a nivel neuronal (Fig. 4), las dinaminas también serían moduladoras de su producción al regular la actividad de la enzima BACE-1 y consecuentemente el procesamiento amiloidogénico de la APP. En este sentido, Zhu y colaboradores en 2012 reportaron que al disminuir la expresión de Din-1, a través de aproximaciones genéticas, disminuyen los niveles de A β secretado, así como el A β acumulado intracelularmente, evidenciando una reducción significativa en los productos de escisión de BACE-1 (sAPP β y β CTF) en modelos *in vitro* de EA (Zhu et al., 2012).

Además, de la acumulación intracelular de formas neurotóxicas del péptido A β , así como la formación de placas amiloides extracelulares (Xu et al., 2021), otro marcador característico de la EA es la deposición de agregados de Tau hiperfosforilada formando "ovillos neurofibrilares" (Guo et al., 2020). Evidencia creciente sugiere que agregados de la proteína Tau hiperfosforilada forman "semillas" al interior neuronal capaces de propagarse por el tejido cerebral siguiendo un patrón temporal y espacial, a través de un mecanismo de "propagación trans-sináptica" (Hu et al., 2022). Las "semillas" de Tau pueden ser internalizadas por neuronas conectadas a la neurona de origen, promoviendo la agregación de monómeros de Tau y formando deposiciones de Tau en la nueva neurona (Hu et al., 2022). Las "semillas" de Tau pueden internalizarse mediante endocitosis, a través de un proceso críticamente dependiente de Din-1 y actina (Evans et al., 2018). Soares y colaboradores en 2021, demostraron que la internalización de "semillas" de Tau por las neuronas constituye un mecanismo de endocitosis dependiente de Din-1 y de la pequeña Rho-GTPasa Rac1, pero independiente de clatrina (Soares et al., 2021). En el contexto de la EA la acumulación de Tau a nivel presináptico promueve el excesivo ensamblaje de MT afectando el reciclaje endocítico de vesículas sinápticas y consecuentemente afectando la transmisión sináptica excitatoria en las sinapsis *Calyx of Held* en el sistema nervioso auditivo (Hori et al., 2016). Este ensamblaje desregulado de MT sería dependiente del "secuestro" de Din-1 en la red microtubular, lo que afectaría de este modo su función en el reciclaje endocítico de vesículas sinápticas (Hori et al., 2016) (Figura 4).

La evidencia sugiere que el rol canónico de las dinaminas en la endocitosis forma parte de los mecanismos patológicos de la EA; tanto por ganancia de función al favorecer la internalización de A β y Tau neurotóxicos, como por pérdida de su función en el reciclaje endocítico de vesículas, las dinaminas parecen contribuir a la patogénesis de la EA por esta ruta.

7.3 Otros mecanismos en los cuales la superfamilia de las dinaminas participaría en contexto EA: citoesqueleto y neuroinflamación.

El citoesqueleto, en particular los MT y la actina, permiten el crecimiento de los procesos neuronales y mantiene la morfología altamente polarizada de las neuronas, por lo que una dinámica anormal del citoesqueleto es responsable de la alteración de diversos procesos neuronales, tal como el crecimiento de neuritas, sinaptogénesis y regeneración axonal (Blanquie & Bradke, 2018), afectando la plasticidad y transmisión sináptica. Si bien, la evidencia sobre el rol de las dinaminas en el remodelamiento del citoesqueleto en la EA es escasa, el estudio realizado por DuBoff y colaboradores en 2012 reveló que el rol de Drp1 en la fisión mitocondrial es regulado por la estabilización de filamentos de actina (F-actina) y por la actividad de miosina-II. Según los autores la excesiva estabilización de F-actina inhibe la asociación de Drp1 con las mitocondrias, lo que conduce a una elongación mitocondrial aberrante y consecuente neurotoxicidad en un modelo de tauopatía en *Drosophila* (DuBoff et al., 2012).

Tal como se mencionó en el capítulo anterior, existe evidencia de que, en el contexto de la EA, Din-1 es "secuestrada" por una red de MT desregulada por hiperfosforilación de Tau (Hori et al., 2016). Esto conduciría a pérdida del reciclaje endocítico de vesículas sinápticas (Figura 4) y consecuente deterioro de la neurotransmisión y pérdida de funciones cognitivas en modelos preclínicos de la EA (Hori et al., 2016). En base a estos antecedentes, recientemente Chang y colaboradores en 2024 demostraron que la pérdida de memoria espacial en ratones Tau609 y 3xTg-AD modelo de EA puede ser prevenida al inhibir la interacción entre Din-1 y MT. Los autores diseñaron y sintetizaron un dodecapéptido sintético (PHDP5) que interfiere con la unión de Din-1 a MT. El tratamiento vía intranasal de los modelos de ratones EA (Tau609) machos de 6 meses de edad a 2 mg/kg del péptido, una vez al día, 5 días a la semana, durante 4 semanas, produjo una mejora notable en el aprendizaje espacial y la retención de la memoria, reduciendo las disfunciones sinápticas asociadas a la hiperfosforilación y agregación de Tau (Chang et al., 2024).

Aunque, la neuroinflamación es un mecanismo temprano en la EA (Firdous, Khan & Maity, 2024), su asociación con procesos dependientes de dinaminas es prácticamente desconocida. Interesantemente, al aplicar la metodología de búsqueda bibliográfica, uno de los artículos seleccionados muestra evidencia de sobreactivación de Drp1 en células no neuronales en el contexto de la EA. Zhang y colaboradores en 2020, evidenciaron que Drp1 estaba hiperactiva en los oligodendrocitos tanto en pacientes como en un modelo de ratón con EA (Zhang et al., 2020). Los oligodendrocitos son células gliales encargadas de la producción de mielina en el SNC, un aspecto crítico para una eficiente transmisión del impulso nervioso. La hiperactividad de Drp1 activaría un eje de señalización Drp1-hexoquinasa (HK)1-NLRP3. NLRP3 es un inflamosoma que forma parte de la inflamación inespecífica dada por la activación inmunitaria en respuesta al reconocimiento de patrones de daño, como la acumulación del péptido A β (Fu & Wu, 2023). Considerando que la inflamación afecta el microambiente en el que se encuentran las neuronas, esta podría contribuir importantemente al desarrollo de estrés oxidativo, apoptosis neuronal y eventualmente a la aparición de los síntomas de la EA (Fakhoury, 2020). Por lo tanto, la desregulación de Drp1 podría contribuir a la neuroinflamación en la EA al promover el ensamblaje del inflamosoma NLRP3 en células neurogliales (Figura 4), aunque la evidencia es aún muy limitada en este sentido y es necesario realizar más investigaciones

Finalmente, al aplicar la metodología de búsqueda bibliográfica no se encontró evidencia sobre el rol de las dinaminas en la pérdida de AMPAR en sinapsis excitatorias en el

contexto de EA, por lo que esta es un área que requiere de atención en el futuro.

La Tabla 2 resume los resultados más relevantes de la investigación bibliográfica realizada a lo largo de esta tesis. Todos juntos, los resultados sugieren que las dinaminas participan de diversos mecanismos que contribuyen a la patología de la EA, sugiriendo potencial como diana terapéutica en esta patología. No obstante, es necesario considerar que, dadas las múltiples funciones y amplia expresión de las dinaminas en diversos tejidos, no es claro si la modulación debe enfocarse en inhibir o aumentar su actividad; por ende, más estudios son necesarios para comprender su potencial. Más aún, debido a la importancia funcional de las dinaminas en el tejido cerebral como en otros tejidos del cuerpo humano, se hace necesario investigar los potenciales efectos secundarios que se podrían originar al modular la actividad de las dinaminas como alternativa terapéutica en la EA. En este sentido, es imprescindible investigar el papel de las dinaminas en diversos estadios de la EA, al igual que en diversos contextos, considerando edad, sexo biológico y comorbilidades.

Tabla 2. Participación de la superfamilia de las dinaminas en mecanismos patológicos en la enfermedad del Alzheimer.

<i>Tabla 2. Participación de la superfamilia de las dinaminas en mecanismos patológicos en la enfermedad del Alzheimer</i>			
	Mecanismos	Dinamina involucrada	Referencias
1	↑ Fragmentación mitocondrial	↑ Drp1 ↓ Mfn 1 y 2	(Yu et al., 2018). (Manczak et al., 2018) (Djordjevic et al., 2020) (Li et al., 2020)
2	↑ Endocitosis A β ↑ Endocitosis Tau	Dinaminas clásicas Dinamina-1	(Yu et al., 2010) (Omitri et al., 2012) (Evans et al., 2018)
3	Excesiva estabilización F-actina Desregulación microtúbulos	Drp-1 Dinamina-1	(DuBoff et al., 2012) (Hori et al., 2016) (Chang et al., 2024)
4	Inflamación neuroglial	↑ Drp-1	(Zhang et al., 2020).

8. CONCLUSIONES

La EA es una de las principales causas de demencia. Si bien, es un foco de estudio conocido, presenta poca investigación en etapas tempranas. Algunos de los mecanismos tempranos en la EA se asocian con alteraciones en la dinámica mitocondrial, pérdida de sinapsis dependiente de citoesqueleto, defectos en tráfico de AMPAR y alteraciones endocíticas. Potencialmente, la superfamilia de las dinaminas podría participar de estos procesos contribuyendo a los mecanismos tempranos en la EA. A lo largo de esta revisión, se analizó la evidencia que liga a las dinaminas a estos procesos. Los resultados de este análisis muestran que existe un aumento de la fisión mitocondrial causada por una regulación al alza de la proteína tipo dinamina 1 (Drp1) y una fusión mitocondrial disminuida causada por una regulación a la baja de Mfn1 y Mfn2. Un aumento en la actividad endocítica de las dinaminas clásicas favorecería la internalización del péptido A β y "semillas" de Tau hiperfosforilada, promoviendo la formación de agregados neurotóxicos. Interesantemente, dinamina-1 parece unirse de manera aberrante a las redes de microtúbulos neuronales en el contexto de la EA, siendo "secuestrada" e impidiendo su función en el reciclaje endocítico de vesículas sinápticas, afectando la transmisión sináptica. Novedosamente, el potencial rol de Drp1 en el ensamblaje del inflammasoma NLRP3 en células neurogliales en el contexto de la EA, abre la posibilidad de investigar el rol de las dinaminas en la neuroinflamación que ocurre tempranamente en la EA, un mecanismo muy poco comprendido. Estos mecanismos podrían demostrar que las dinaminas son un factor importante contribuyendo a la patología de la EA y que, potencialmente, son blancos terapéuticos para considerar en el futuro.

Financiamiento: Este trabajo fue financiado por el proyecto Fondecyt Regular 1231511 de la Dra. Arlek González Jamett.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abolhassani, N., et al. (2017). Molecular pathophysiology of impaired glucose metabolism, mitochondrial dysfunction, and oxidative DNA damage in Alzheimer's disease brain. *Mech Ageing Dev.*, 161(Pt A), 95–104.7.
- Aidaralieva, N. J., Kamino, K., Kimura, R., Yamamoto, M., Morihara, T., Kazui, H., et al. (2008). Dynamin 2 gene is a novel susceptibility gene for late-onset Alzheimer disease in non-APOE- ϵ 4 carriers. *J. Hum. Genet.* 53, 296–302. doi: 10.1007/s10038-008-0251-9.
- Akhtar, M. W., Sanz-Blasco, S., Dolatabadi, N., Parker, J., Chon, K., Lee, M. S., & Lipton, S. A. (2016). Elevated glucose and oligomeric β -amyloid disrupt synapses via a common pathway of aberrant protein S-nitrosylation. *Nature Communications*, 7, 10242. doi:10.1038/ncomms10242.
- Alkadhi, K. A. (2021). NMDA receptor-independent LTP in mammalian nervous system. *Progress in Neurobiology*, 200, 101986. doi: 10.1016/j.pneurobio.2020.101986
- Anand, A., Bammidi, S., & Bali, P. (2014). Cytoskeleton Dynamics in the Retina. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 24(3), 255–268. doi:10.1615/critreueukaryotge.
- Anggono, V., & Huganir, R. (2012). Regulation of AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Current Opinion in Neurobiology*, 22(3), 461–469.
- Arriagada-Diaz, J., Prado-Vega, L., Cárdenas Díaz, A. M., Ardiles, A. O., & Gonzalez-Jamett, A. M. (2020). Dynamin Superfamily at Pre- and Postsynapses: Master Regulators of Synaptic Transmission and Plasticity in Health and Disease. *The Neuroscientist*, 107385842097431. doi:10.1177/1073858420974313.
- Armstrong, R. (2019). Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathologica*. doi:10.5114/fn.2019.85929
- Armstrong, R. (2011). Spatial patterns of β -amyloid (A β) deposits in familial and sporadic Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol*, 49, 153-161.
- Arvanitakis, Z., Shah, R. C., & Bennett, D. A. (2019). Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA*, 322(16), 1589. doi:10.1001/jama.2019.4782.
- Baek, S. H., Park, S. J., Jeong, J. I., Kim, S. H., Han, J., Kyung, J. W., & Jo, D.-G. (2017). Inhibition of Drp1 Ameliorates Synaptic Depression, A β Deposition, and Cognitive Impairment in an Alzheimer's Disease Model. *The Journal of Neuroscience*, 37(20), 5099–5110. doi:10.1523/jneurosci.2385-16.2017.
- Baltaci, S. B., Mogulkoc, R., & Baltaci, A. K. (2018). Molecular Mechanisms of Early and Late LTP. *Neurochemical Research*. doi:10.1007/s11064-018-2695-4.
- Banerjee, T. D., Reihl, K., Swain, M., Torres, M., & Dagda, R. K. (2021). Mitochondrial PKA Is Neuroprotective in a Cell Culture Model of Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*. doi:10.1007/s12035-021-02333-w.
- Bateman, R., Aisen, P., De Strooper B, et al. (2010). Autosomal dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 3,1.
- Bell, S. M., Barnes, K., Clemmens, H., Al-Rafiah, A. R., Al-ofi Ebtisam A., Leech, V., & Mortiboys, H. (2018). Ursodeoxycholic Acid Improves Mitochondrial Function and Redistributes Drp1 in Fibroblasts from Patients with either Sporadic or Familial Alzheimer's Disease. *Journal of Molecular Biology*. doi:10.1016/j.jmb.2018.08.019.
- Bhatti, J., Kaur, S., Mishra, J., Dibbanti, H., Singh, A., Reddy, A., Bhatti, G., & Reddy, P. (2023). Targeting dynamin-related protein-1 as a potential therapeutic

- approach for mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1869(7), 166798. doi: 10.1016/j.bbadis.2023.166798.
- Blanquie, O., & Bradke, F. (2018). Cytoskeleton dynamics in axon regeneration. *Current Opinion in Neurobiology*, 51, 60–69. doi:10.1016/j.conb.2018.02.024.
 - Bliss, T., & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.* 232(2), 331–356.
 - Bossy, B., Petrilli, A., Klinglmayr, E., Chen, J., Lütz-Meindl, U., Knott, A. B., & Bossy-Wetzel, E. (2010). S-Nitrosylation of DRP1 Does Not Affect Enzymatic Activity and is Not Specific to Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20(s2), S513–S526. doi:10.3233/jad-2010-100552.
 - Bramham, C., & Srebro, B. (1987). Induction of long-term depression and potentiation by low- and high-frequency stimulation in the dentate area of the anesthetized rat: Magnitude, time course and EEG. *Brain Res*, 405, 100-7.
 - Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*, 25(24), 5789. doi:10.3390/molecules25245789
 - Calsolaro, V., & Edison, P. (2016). Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Alzheimer's & Dementia*, 12(6), 719–732. doi:10.1016/j.jalz.2016.02.010.
 - Cao, H., Garcia, F. & McNiven, M. A. (1998). Differential distribution of dynamin isoforms in mammalian cells. *Mol. Biol. Cell*, 9, 2595–2609.
 - Cao, Y., Xiao, Y., Ravid, R., and Guan, Z. Z. (2010). Changed clathrin regulatory proteins in the brains of Alzheimer's disease patients and animal models. *J. Alzheimers Dis.* 22, 329–342. doi: 10.3233/JAD-2010-100162.
 - Carroll, R. C., Beattie, E. C., Xia, H., Luscher, C., Altschuler, Y., Nicoll, R. A., ... von Zastrow, M. (1999). Dynamin-dependent endocytosis of ionotropic glutamate receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(24), 14112–14117. doi:10.1073/pnas.96.24.14112.
 - Chang, C., Taoufiq, Z., Yamada, H., Takei, K., Tomiyama, T., Umeda, T., Hori, T., & Takahashi, T. (2024). The microtubule-dynamin binding inhibitor peptide PHDP5 rescues spatial learning and memory deficits in Alzheimer's disease model mice. *Brain Research*, 1838, 148987. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.148987>
 - Chen, H., Zeng, Y., Wang, D., Li, Y., Xing, J., Zeng, Y., Liu, Z., Zhou, X., Fan, H. (2024) Neuroinflammation of Microglial Regulation in Alzheimer's Disease: Therapeutic Approaches. *Molecules*, 29(7), 1478. doi: 10.3390/molecules29071478.
 - Cho, B., Choi, S. Y., Cho, H. M., Kim, H. J., & Sun, W. (2013). Physiological and Pathological Significance of Dynamin-Related Protein 1 (Drp1)-Dependent Mitochondrial Fission in the Nervous System. *Experimental Neurobiology*, 22(3), 149. doi:10.5607/en.2013.22.3.149.
 - Cho, D., Nakamura, T., Fang J., Cieplak, P., Godzik, A., et al. (2009). S-nitrosylation of Drp1 mediates beta-amyloid-related mitochondrial fission and neuronal injury. *Science*, 324, 102–5. DOI: 10.1126/ciencia.1171091.
 - Cho, D.-H., Nakamura, T., & Lipton, S. A. (2010). Mitochondrial dynamics in cell death and neurodegeneration. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 67(20), 3435–3447. doi:10.1007/s00018-010-0435-2.
 - Cook, T. A., Urrutia, R. & McNiven, M. A. (1994). Identification of dynamin 2, an isoform ubiquitously expressed in rat tissues. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 91, 644–648.

- Cuestas Torres, D. M., & Cardenas, F. P. (2020). Synaptic plasticity in Alzheimer's disease and healthy aging. *Reviews in the Neurosciences*, 31(3), 245–268. doi:10.1515/revneuro-2019-0058.
- Cummings, J., Leisgang, A., Cammann, D., Powell, J., Chen, J. (2024). Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies for the Treatment of Alzheimer's Disease. *BioDrugs*, 38, 5–22. <https://doi.org/10.1007/s40259-023-00633-2>.
- Das, P., & Chakrabarti, O. (2024). ISGylation of DRP1 closely balances other post-translational modifications to mediate mitochondrial fission. *Cell Death Dis*, 15, 84. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06543-7>.
- Dekosky, S.T. and Scheff, S.W. (1990). Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann. Neurol.* 27, 457–464.
- Demencia. Sitio web mundial: Organización Mundial de la Salud; 2023. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Diering, G. H., & Huganir, R. L. (2018). The AMPA Receptor Code of Synaptic Plasticity. *Neuron*, 100(2), 314–329. doi:10.1016/j.neuron.2018.10.
- Djordjevic, J., Roy Chowdhury, S., Snow, W., Perez, C., Cadonic, C., Fernyhough, P., & Albeni, B. (2020). Early Onset of Sex-Dependent Mitochondrial Deficits in the Cortex of 3xTg Alzheimer's Mice. *Cells*, 9(6):1541. doi: 10.3390/cells9061541. PMID: 32599904; PMCID: PMC7349170.
- Dixit, R., et al. (2008). Differential regulation of dynein and kinesin motor proteins by tau. *Science*, 319(5866):1086–9.
- Donoso, Archibaldo. (2003). La enfermedad de Alzheimer. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 41(Supl. 2), 13-22. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272003041200003>
- Dorostkar, M. M., Zou, C., Blazquez-Llorca, L., & Herms, J. (2015). Analyzing dendritic spine pathology in Alzheimer's disease: problems and opportunities. *Acta Neuropathologica*, 130(1), 1–19. doi:10.1007/s00401-015-1449-5.
- DuBoff, B., Götz, J., & Feany, M. (2012). Tau Promotes Neurodegeneration via DRP1 Mislocalization In Vivo. *Neuron*, 75(4), 618–632. doi:10.1016/j.neuron.2012.06.026.
- Evans, L. D., Wassmer, T., Fraser, G., Smith, J., Perkinson, M., Billinton, A., & Livesey, F. J. (2018). Extracellular Monomeric and Aggregated Tau Efficiently Enter Human Neurons through Overlapping but Distinct Pathways. *Cell Reports*, 22(13), 3612–3624. doi:10.1016/j.celrep.2018.03.021.
- Fakhoury, M. (2020). Inflammation in Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.*, 17, 959–961. DOI: 10.2174/156720501711210101110513.
- Ferguson, S. M. et al. (2007). A selective activity-dependent requirement for dynamin 1 in synaptic vesicle endocytosis. *Science* 316, 570–574.
- Ferreira-Vieira, T., Guimaraes, I., Silva, F., & Ribeiro, F. (2016). Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Current Neuropharmacology*, 14(1), 101–115. doi:10.2174/1570159x13666150716165726.
- Firdous, S., Khan, S., Maity, A. (2024). Oxidative stress-mediated neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 397(11), 8189-8209. doi: 10.1007/s00210-024-03188-3.
- Flannery, P. J., & Trushina, E. (2019). Mitochondrial dynamics and transport in Alzheimer's disease. *Molecular and Cellular Neuroscience*. doi:10.1016/j.mcn.2019.06.009
- Ford, M., & Chappie, J. (2019). The Structural Biology of the Dynamin-Related Proteins: New Insights into a Diverse, Multi-Talented Family. *Traffic*. doi:10.1111/tra.12676.
- Fu, J., & Wu, H. (2023). Structural Mechanisms of NLRP3 Inflammasome

- Assembly and Activation. *Annu Rev Immunol*, 41, 301-316. doi: 10.1146/annurev-immunol-081022-021207.
- Fu, M., & Zuo, Y. (2011). Experience-dependent structural plasticity in the cortex. *Trends Neurosci*, 34, 177-187.
 - Fujimura, R. K., Reiner, T., Ma, F., Phillips, V., de las Pozas, A., Dickson, D. W., & Perez-Stable, C. (2010). Changes in the Expression of Genes Associated with Intraneuronal Amyloid- β and Tau in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19(1), 97-109. doi:10.3233/jad-2010-1216.
 - Gan, X., Huang, S., Wu, L., Wang, Y., Hu, G., Li, G., & Yan, S. S. (2014). Inhibition of ERK-DLP1 signaling and mitochondrial division alleviates mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease cybrid cell. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1842(2), 220-231. doi:10.1016/j.bbadis.2013.11.009.
 - Gao, Y., Tan, L., Yu, Jin-Tai, & Tan, L. (2018). Tau in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Current Alzheimer Research*, 15(3). doi:10.2174/1567205014666170417111859.
 - Gouras, G. K., Olsson, T. T., & Hansson, O. (2014). β -amyloid Peptides and Amyloid Plaques in Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics*, 12(1), 3-11. doi:10.1007/s13311-014-0313-y.
 - Gra, S., Padrón, N., & Llibre, J. (2002). Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 21(4), 253-261.
 - Gulisano W, Maugeri D, Baltrons MA, Fà M, Amato A, Palmeri A, D'Adamio L, Grassi C, Devanand DP, Honig LS, Puzzo D, Arancio O. Role of Amyloid- β and Tau Proteins in Alzheimer's Disease: Confuting the Amyloid Cascade. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(s1):S611-S631. doi: 10.3233/JAD-179935. Erratum in: *J Alzheimers Dis*. 2019;68(1):415. doi: 10.3233/JAD-189015. PMID: 29865055; PMCID: PMC8371153.
 - Guntupalli, S., Widagdo, J., & Anggono, V. (2016). Amyloid- β -Induced Dysregulation of AMPA Receptor Trafficking. *Neural Plasticity*, 1-12. doi:10.1155/2016/3204519.
 - Guo, M., Shang, L., Hu, Y., Jiang, L., Wan, Y., Zhou, Q., Zhang, K., Liao, H., Yi, J., & Han, X. (2018). The role of Cdk5-mediated Drp1 phosphorylation in $A\beta_{1-42}$ induced mitochondrial fission and neuronal apoptosis. *J Cell Biochem*, 119, 4815-4825. doi:10.1002/jcb.26680.
 - Guo, T., Zhang, D., Zeng, Y., Huang, T. Y., Xu, H., & Zhao, Y. (2020). Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 15(1). doi:10.1186/s13024-020-00391-7.
 - Haass, C., Kaether, C., Thinakaran, G., & Sisodia, S. (2012). Trafficking and proteolytic processing of APP. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2(5), a006270.
 - Han, X.-J., Hu, Y.-Y., Yang, Z.-J., Jiang, L.-P., Shi, S.-L., Li, Y.-R., & Wan, Y.-Y. (2017). Amyloid β -42 induces neuronal apoptosis by targeting mitochondria. *Molecular Medicine Reports*, 16(4), 4521-4528. doi:10.3892/mmr.2017.7203.
 - Hansen, D. V., Hanson, J. E., & Sheng, M. (2017). Microglia in Alzheimer's disease. *The Journal of Cell Biology*, 217(2), 459-472. doi:10.1083/jcb.201709069.
 - Hao, L., Shi, M., Ma, J., Shao, S., Yuan, Y., Liu, J., Yu, Z., Zhang, Z., Hölscher, C., & Zhang Z (2024). A Cholecystokinin Analogue Ameliorates Cognitive Deficits and Regulates Mitochondrial Dynamics via the AMPK/Drp1 Pathway in APP/PS1 Mice. *J Prev Alzheimers Dis*, 11(2), 382-401. doi: 10.14283/jpad.2024.6.
 - Hefter, D., Ludewig, S., Draguhn, A., & Korte, M. (2019). Amyloid, APP, and Electrical Activity of the Brain. *The Neuroscientist*, 107385841988261. doi:10.1177/1073858419882619

- Hirokawa, N., et al. (1996). Selective stabilization of tau in axons and microtubule-associated protein 2C in cell bodies and dendrites contributes to polarized localization of cytoskeletal proteins in mature neurons. *J Cell Biol*, 132(4):667–79.
- Hollmann, M. & Heinemann, S. (1994) *Annu. Rev. Neurosci.* 17, 31–108.
- Hori, T., Eguchi, K., Wang, H., Miyasaka, T., Guillaud, L., Taoufiq, Z., Mahapatra, S., Yamada, H., Takei, K., & Takahashi, T. (2022). Microtubule assembly by tau impairs endocytosis and neurotransmission via dynamin sequestration in Alzheimer's disease synapse model. *eLife*, 11, e73542. <https://doi.org/10.7554/eLife.73542>.
- Hospital Santiago Oriente (Hsoriente). (22 de Septiembre de 2023). Alzheimer en Chile: Un desafío cada vez más grande. Hospital Santiago Oriente. <https://www.hsoriente.cl/alzheimer-en-chile-un-desafio-cada-vez-mas-grande/>.
- Hu, W., Liu, F., Gong, CX. et al. (2022) Does proteopathic tau propagate trans-synaptically in the brain?. *Mol Neurodegeneration* 17, 21. <https://doi.org/10.1186/s13024-022-00527-x>
- Jiang S, Shao C, Tang F, Wang W, Zhu X. (2019). Dynamin-like protein 1 cleavage by calpain in Alzheimer's disease. *Aging Cell*, 18(3):e12912. doi: 10.1111/ace1.12912.
- Jimah, J., & Hinshaw, J. (2019). Structural insights into the mechanism of dynamin superfamily proteins. *Trends Cell Biol.*, 29(3), 257-273.
- Jonathan, Aow., Tzu-Rung, Huang., Yeek, Teck Goh., Alfred, Xuyang Sun., Gopal, Thinakaran., & Edward H. Koo. (2023). Evidence for a clathrin-independent endocytic pathway for APP internalization in the neuronal somatodendritic compartment. *Cell Reports*, 42, 112774. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112774>.
- Kamagata, E., Kudo, T., Kimura, R., Tanimukai, H., Morihara, T., Sadik, MG., Kamino, K., Takeda, M. (2009). Decrease of dynamin 2 levels in late-onset Alzheimer's disease alters Abeta metabolism. *Biochem Biophys Res Commun*, 379(3):691-5. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.12.147.
- Kandimalla, R., Manczak, M., Adi, J., Morton, H., & Reddy, P. (2022). A partial reduction of Drp1 improves cognitive behavior and enhances mitophagy, autophagy and dendritic spines in a transgenic Tau mouse model of Alzheimer disease. *Human Molecular Genetics*, 31(11), 1788–1805. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddab360>.
- Kandimalla, R., Manczak, M., Fry, D., Suneetha, Y., Sesaki, H., & Reddy, P. H. (2016). Reduced dynamin-related protein 1 protects against phosphorylated Tau-induced mitochondrial dysfunction and synaptic damage in Alzheimer's disease. *Human Molecular Genetics*, ddw312. doi:10.1093/hmg/ddw312.
- Kandimalla, R., & Reddy, P. (2016). Multiple faces of dynamin-related protein 1 and its role in Alzheimer's disease pathogenesis. *Biochim Biophys Acta*, 1862, 814–28. DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.12.018
- Kapitein, L. C., & Hoogenraad, C. C. (2015). Building the Neuronal Microtubule Cytoskeleton. *Neuron*, 87(3), 492–506. doi:10.1016/j.neuron.2015.05.046.
- Kim, D. I., Lee, K. H., Gabr, A. A., Choi, G. E., Kim, J. S., Ko, S. H., & Han, H. J. (2016). Aβ-Induced Drp1 phosphorylation through Akt activation promotes excessive mitochondrial fission leading to neuronal apoptosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1863(11), 2820–2834. doi:10.1016/j.bbamcr.2016.09.003.

- Kukull, W., & Bowen, J. (2002). Dementia epidemiology. *Med Clin North Am*, 86, 573-590.
- Li, L., Kim, H. J., Roh, J. H., Kim, M., Koh, W., Kim, Y., & Song, J. (2020). Pathological manifestation of the induced pluripotent stem cell-derived cortical neurons from an early-onset Alzheimer's disease patient carrying a presenilin-1 mutation (S170F). *Cell Proliferation*, e12798. doi:10.1111/cpr.12798.
- Lu, K., Li, C., Liu, J., Wang, J., Li, Y., He, B., Li, J., Zhang, X., Wei, M., Tian, Y., Zhang, R., Zhang, C., & Zhang, Y. (2023). Impairments in endogenous AMPA receptor dynamics correlates with learning deficits in Alzheimer's disease model mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 120(40):e2303878120. doi: 10.1073/pnas.2303878120.
- Lv, F., Yang, X., Cui, C., & Su, C. (2017). Exogenous expression of Drp1 plays neuroprotective roles in the Alzheimer's disease in the A β 42 transgenic Drosophila model. *PLOS ONE*, 12(5), e0176183. doi:10.1371/journal.pone.0176183.
- Manczak, M., Calkins, M., & Reddy, P. (2011). Impaired mitochondrial dynamics and abnormal interaction of amyloid beta with mitochondrial protein Drp1 in neurons from patients with Alzheimer's disease: implications for neuronal damage. *Human Molecular Genetics*, 20(13), 2495-2509. doi:10.1093/hmg/ddr139.
- Manczak, M., Kandimalla, R., Fry, D., Sesaki, H., & Reddy, P. H. (2016). Protective effects of reduced dynamin-related protein 1 against amyloid beta-induced mitochondrial dysfunction and synaptic damage in Alzheimer's disease. *Human Molecular Genetics*, ddw330. doi:10.1093/hmg/ddw330.
- Manczak, M., Kandimalla, R., Yin, X., & Reddy, P. H. (2018). Hippocampal mutant APP and amyloid beta-induced cognitive decline, dendritic spine loss, defective autophagy, mitophagy and mitochondrial abnormalities in a mouse model of Alzheimer's disease. *Human Molecular Genetics*, 27(8), 1332-1342. doi:10.1093/hmg/ddy042.
- Marucci, G., Buccioni, M., Ben, D. D., Lambertucci, C., Volpini, R., & Amenta, F. (2020). Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 108352. doi:10.1016/j.neuropharm.2020.108352
- Matthew, H., Heather, S., & Peter, D. (2004). Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochemistry International*, 45(5), 583-595. doi:10.1016/j.neuint.2004.03.007
- Medala, V. K., Gollapelli, B., Dewanjee, S., Ogunmokun, G., Kandimalla, R., & Vallamkondu, J. (2021). Mitochondrial dysfunction, mitophagy, and role of dynamin-related protein 1 in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience Research*, 99(4), 1120-1135. doi:10.1002/jnr.24781.
- Molokanova, E., Akhtar, M. W., Sanz-Blasco, S., Tu, S., Pina-Crespo, J. C., McKercher, S. R., & Lipton, S. A. (2014). Differential Effects of Synaptic and Extrasynaptic NMDA Receptors on A β -Induced Nitric Oxide Production in Cerebrocortical Neurons. *Journal of Neuroscience*, 34(14), 5023-5028. doi:10.1523/jneurosci.2907-13.2014.
- Nebel, R. A., Aggarwal, N. T., Barnes, L. L., Gallagher, A., Goldstein, J. M., Kantarci, K., & Mielke, M. M. (2018). Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: A call to action. *Alzheimer's & Dementia*. doi:10.1016/j.jalz.2018.04.008
- Nicoll, R. (2017). A Brief History of Long-Term Potentiation. *Neuron*, 93(2), 281-290. doi:10.1016/j.neuron.2016.12.015.
- Omtri, R. S., Davidson, M. W., Arumugam, B., Poduslo, J. F., & Kandimalla, K. K. (2012). Differences in the Cellular Uptake and Intracellular Itineraries of Amyloid

- Beta Proteins 40 and 42: Ramifications for the Alzheimer's Drug Discovery. *Molecular Pharmaceutics*, 9(7), 1887–1897. doi:10.1021/mp200530q.
- Ozben, T., & Ozben, S. (2019). Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease. *Clinical Biochemistry*. doi:10.1016/j.clinbiochem.2019.04.001.
 - Park, J., Won, J., Seo, J., Yeo, H.-G., Kim, K., Kim, Y. G., ... Lee, Y. (2020). Streptozotocin Induces Alzheimer's Disease-Like Pathology in Hippocampal Neuronal Cells via CDK5/Drp1-Mediated Mitochondrial Fragmentation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14. doi:10.3389/fncel.2020.00235.
 - Park, S. J., Bae, J.-E., Jo, D. S., Kim, J. B., Park, N. Y., Fang, J., & Cho, D.-H. (2021). Increased O-GlcNAcylation of Drp1 by amyloid-beta promotes mitochondrial fission and dysfunction in neuronal cells. *Molecular Brain*, 14(1). doi:10.1186/s13041-020-00727-w.
 - Pelucchi, S., Stringhi, R., & Marcello, E. (2020). Dendritic spines in alzheimer's disease: How the actin cytoskeleton contributes to synaptic failure. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 3, p. 908). <https://doi.org/10.3390/ijms21030908>.
 - Perrais, D. (2022). Cellular and structural insight into dynamin function during endocytic vesicle formation: a tale of 50 years of investigation. *Biosci Rep*, 42(11), BSR20211227. doi: 10.1042/BSR20211227.
 - Pimplikar, S., Nixon, R., Robakis, N., Shen, J., & Tsai, L. (2010). Amyloid-independent mechanisms in Alzheimer's disease pathogenesis. *The Journal of Neuroscience*, 30(45), 14946–14954.
 - Praefcke, G., & McMahon, H. (2004). The dynamin superfamily: universal membrane tubulation and fission molecules?. *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 5(2), 133–147.
 - Ramachandran, R. (2018). Mitochondrial dynamics: The dynamin superfamily and execution by collusion. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 76, 201–212. doi:10.1016/j.semcdb.2017.07.039
 - Ramachandran, R., & Schmid, S. L. (2018). The dynamin superfamily. *Current Biology*, 28(8), R411–R416. doi:10.1016/j.cub.2017.12.013.
 - Reddy, P. H., Manczak, M., & Yin, X. (2017). Mitochondria-Division Inhibitor 1 Protects Against Amyloid- β induced Mitochondrial Fragmentation and Synaptic Damage in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 58(1), 147–162. doi:10.3233/jad-170051.
 - Reddy, P. H., & Oliver, D. M. (2019). Amyloid Beta and Phosphorylated Tau-Induced Defective Autophagy and Mitophagy in Alzheimer's Disease. *Cells*, 8(5), 488. doi:10.3390/cells8050488.
 - Reddy, P. H., & Shirendeb, U. P. (2012). Mutant huntingtin, abnormal mitochondrial dynamics, defective axonal transport of mitochondria, and selective synaptic degeneration in Huntington's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1822(2), 101–110. doi:10.1016/j.bbadis.2011.10.016.
 - Rockenstein, E., Ubhi, K., Trejo, M., Mante, M., Patrick, C., Adame, A., & Masliah, E. (2014). Cerebrolysin™ efficacy in a transgenic model of tauopathy: role in regulation of mitochondrial structure. *BMC Neuroscience*, 15(1), 90. doi:10.1186/1471-2202-15-90.
 - Rui, Y., & Zheng, J. Q. (2016). Amyloid β oligomers elicit mitochondrial transport defects and fragmentation in a time-dependent and pathway-specific manner. *Molecular Brain*, 9(1). doi:10.1186/s13041-016-0261-z.
 - Scheff, S.W. and Price, D.A. (2003). Synaptic pathology in Alzheimer's disease: a review of ultrastructural studies. *Neurobiol. Aging* 24, 1029–1046.

- Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., & van der Flier, W. M. (2021). *Alzheimer's disease. The Lancet*, 397(10284), 1577–1590. doi:10.1016/s0140-6736(20)32205-4
- Seeburg, P. (1993). *Trends Neurosci.* 16, 359–365.
- Selkoe, D. J., and Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol. Med.* 8, 595–608. doi: 10.15252/emmm.201606210
- Sheng, Z., & Cai, Q. (2016). Mitochondrial transport in neurons: Impact on synaptic homeostasis and neurodegeneration. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 77–93.
- Shields, L. Y., Kim, H., Zhu, L., Haddad, D., Berthet, A., Pathak, D., & Nakamura, K. (2015). Dynamin-related protein 1 is required for normal mitochondrial bioenergetic and synaptic function in CA1 hippocampal neurons. *Cell Death & Disease*, 6(4), e1725–e1725. doi:10.1038/cddis.2015.94.
- Shields, L. Y., Li, H., Nguyen, K., Kim, H., Doric, Z., Garcia, J. H., & Nakamura, K. (2021). Mitochondrial fission is a critical modulator of mutant APP-induced neural toxicity. *Journal of Biological Chemistry*, 296, 100469. doi:10.1016/j.jbc.2021.100469.
- Shin, M., Wang, Y., Borgus, J. R., & Venton, B. J. (2019). Electrochemistry at the Synapse. *Annual Review of Analytical Chemistry*, 12(1). doi:10.1146/annurev-anchem-061318-115434.
- Singh, M., Jadhav, H. R., & Bhatt, T. (2016). *Dynamin Functions and Ligands: Classical Mechanisms Behind. Molecular Pharmacology*, 91(2), 123–134. doi:10.1124/mol.116.105064.
- Selkoe, D. J. (2001). Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev* 81, 741-766.
- Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E. & Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 1, a006189, doi:10.1101/cshperspect.a006189.
- Šerý, O., Povová, J., Míšek, I., Pešák, L., & Janout, V. (2013). Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: a review. *Folia Neuropathologica*, 1, 1–9. doi:10.5114/fn.2013.34190.
- Shoshan-Barmatz, V., Nahon-Crystal, E., Shteinfer-Kuzmine, A., & Gupta, R. (2018). VDAC1, mitochondrial dysfunction, and Alzheimer's disease. *Pharmacological Research*, 131, 87–101. doi:10.1016/j.phrs.2018.03.010
- Silva, M. V. F., Loures, C. de M. G., Alves, L. C. V., de Souza, L. C., Borges, K. B. G., & Carvalho, M. das G. (2019). Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *Journal of Biomedical Science*, 26(1). doi:10.1186/s12929-019-0524-y.
- Soares, A. C., Ferreira, A., Mariën, J., Delay, C., Lee, E., Trojanowski, J. Q., ... De Munnck, L. (2021). PIKfyve activity is required for lysosomal trafficking of tau aggregates and tau seeding. *Journal of Biological Chemistry*, 296, 100636. doi:10.1016/j.jbc.2021.100636.
- Soderberg, L., Johannesson, M., Nygren, P., Laudon, H., Eriksson, F., Osswald, G., et al. (2023). Lecanemab, aducanumab, and gantenerumab— binding profiles to different forms of amyloid-beta might explain efficacy and side effects in clinical trials for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*, 20(1):195–206. DOI:10.1007/s13311-022-01308-6
- Tanifuji, S., Funakoshi-Tago, M., Ueda, F., Kasahara, T., & Mochida, S. (2013). Dynamin Isoforms Decode Action Potential Firing for Synaptic Vesicle Recycling. *Journal of Biological Chemistry*, 288(26), 19050–19059. doi:10.1074/jbc.m112.445874

- Terry, R.D., Masliah, E., Salmon, D.P., Butters, N., Deteresa, R., Hill, R., and Katzman, R. (1991). Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann. Neurol.* *30*, 572–580.
- Tönnies, E., & Trushina, E. (2017). Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. In *Journal of Alzheimer's Disease* (Vol. 57, Issue 4, pp. 1105– 1121). <https://doi.org/10.3233/JAD-161088>
- Van der Lee, S. J., Wolters, F. J., Ikram, M. K., Hofman, A., Ikram, M. A., Amin, N., & van Duijn, C. M. (2018). The effect of APOE and other common genetic variants on the onset of Alzheimer's disease and dementia: a community-based cohort study. *The Lancet Neurology*, *17*(5), 434–444. doi:10.1016/s1474-4422(18)30053-x
- Walker, C. K., & Herskowitz, J. H. (2021). Dendritic Spines: Mediators of Cognitive Resilience in Aging and Alzheimer's Disease. In *Neuroscientist* (Vol. 27, Issue 5, pp. 487–505). <https://doi.org/10.1177/1073858420945964>.
- Wesén, E., Jeffries, G. D. M., Matson Dzebo, M., & Esbjörner, E. K. (2017). Endocytic uptake of monomeric amyloid- β peptides is clathrin- and dynamin-independent and results in selective accumulation of A β (1–42) compared to A β (1–40). *Scientific Reports*, *7*(1). doi:10.1038/s41598-017-02227-9.
- Wesén, E., Lundmark, R., & Esbjörner, E. K. (2020). Role of Membrane Tension Sensitive Endocytosis and Rho GTPases in the Uptake of the Alzheimer's Disease Peptide A β (1-42). *ACS Chemical Neuroscience*. doi:10.1021/acscchemneuro.0c00053.
- Xu, D., Yang, P., Yang, Z., Li, Q., Ouyang, Y., Yu, T., Shangguan, J., Wan, Y., Jiang, L., Qu, X., Han, X. (2021). Blockage of Drp1 phosphorylation at Ser579 protects neurons against A β 1-42-induced degeneration. *Mol Med Rep*, *24*(3), 657. doi: 10.3892/mmr.2021.12296.
- Xu, L.-L., Shen, Y., Wang, X., Wei, L.-F., Wang, P., Yang, H., & Bi, J.-Z. (2017). Mitochondrial dynamics changes with age in an APPsw/PS1dE9 mouse model of Alzheimer's disease. *NeuroReport*, *1*. doi:10.1097/wnr.0000000000000739.
- Yan, J., Liu, X., Han, M., Wang, Y., Sun, X., et al. (2015). Blockage of GSK3 β -mediated Drp1 phosphorylation provides neuroprotection in neuronal and mouse models of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.*, *36*, 211–27. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.08.005.
- Yu, C., Nwabuisi-Heath, E., Laxton, K., & LaDu, M. J. (2010). Endocytic pathways mediating oligomeric A β 42 neurotoxicity. *Molecular Neurodegeneration*, *5*(1), 19. doi:10.1186/1750-1326-5-19.
- Yu, H., Lin, X., Wang, D., Zhang, Z., Guo, Y., Ren, X., & Yang, X. (2018). Mitochondrial Molecular Abnormalities Revealed by Proteomic Analysis of Hippocampal Organelles of Mice Triple Transgenic for Alzheimer Disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *11*. doi:10.3389/fnmol.2018.00074.
- Yuan, Y., Chen, J., Ge, X., Deng, J., Xu, X., Zhao, Y., & Wang, H. (2021). Activation of ERK–Drp1 signaling promotes hypoxia-induced A β accumulation by upregulating mitochondrial fission and BACE1 activity. *FEBS Open Bio*. doi:10.1002/2211-5463.13273.
- Zabik, N. L., Imhof, M. M., & Martic-Milne, S. (2017). Structural evaluations of tau protein conformation: methodologies and approaches. *Biochemistry and Cell Biology*, *95*(3), 338–349. doi:10.1139/bcb-2016-0227.
- Zadka, Ł., Sochocka, M., Hachiya, N., Chojdak-Łukasiewicz, J., Dzięgiel, P., Piasecki, E., Leszek, J. (2024). Endocytosis and Alzheimer's disease. *Geroscience*,

- 46(1), 71-85. doi: 10.1007/s11357-023-00923-1.
- Zheng, J., Akbari, M., Schirmer, C., Reynaert, M.-L., Loyens, A., Lefebvre, B., & Bohr, V. A. (2020). Hippocampal tau oligomerization early in tau pathology coincides with a transient alteration of mitochondrial homeostasis and DNA repair in a mouse model of tauopathy. *Acta Neuropathologica Communications*, 8(1). doi:10.1186/s40478-020-00896-8.
 - Zheng, M., Shang, Y., Araki, Y., Guo, T., Haganir, R. L., & Zhang, M. (2016). Phase Transition in Postsynaptic Densities Underlies Formation of Synaptic Complexes and Synaptic Plasticity. *Cell*, 166(5), 1163–1175.e12. doi:10.1016/j.cell.2016.07.008.
 - Zhang, T., Xia, Y., Hu, L., Chen, D., Gan, C. L., Wang, L., Mei, Y., Lan, G., Shui, X., Tian, Y., Li, R., Zhang, M., & Lee, T. H. (2022). Death-associated protein kinase 1 mediates A β 42 aggregation-induced neuronal apoptosis and tau dysregulation in Alzheimer's disease. *International Journal of Biological Sciences*, 18(2), 693–706. <https://doi.org/10.7150/ijbs.66760>.
 - Zhang, X., Wang, R., Hu, D., Sun, X., Fujioka, H., Lundberg, K., & Qi, X. (2020). Oligodendroglial glycolytic stress triggers inflammasome activation and neuropathology in Alzheimer's disease. *Science Advances*, 6(49), eabb8680. doi:10.1126/sciadv.abb8680.
 - Zvěřová, M. (2019). *Clinical aspects of Alzheimer's disease*. *Clinical Biochemistry*, 72, 3–6. doi:10.1016/j.clinbiochem.2019.04.015.

10. ANEXOS

1. Tabla 1. Puntuación obtenida por los artículos científicos preseleccionados para la valoración de la "calidad" según criterios de la Guía SQUIRE 2.0.

Artículos	Título	Resumen	Introducción	Metodología	Resultados	Discusión	Conclusión	Puntaje
1 (Yu et al., 2018)	5	5	5	5	5	5	5	35
2 (Manczak et al., 2018)	5	5	5	5	5	5	5	35
3 (Manczak et al., 2011)	5	5	5	5	5	5	5	35
4 (Manczak & Reddy, 2012)	5	5	5	5	5	5	5	35
5 (Han et al., 2017)	5	5	5	5	5	5	5	35
6 (Djordjevic et al., 2020)	5	5	5	5	5	5	5	35
7 (Li et al., 2020)	5	5	5	5	5	5	5	35
8 (Manczak et al., 2016)	5	5	5	5	5	5	5	35
9 (Kandillama et al., 2016)	5	5	5	5	5	5	5	35
10 (Bell et al., 2018)	5	5	5	5	5	5	5	35
11 (Kandimalla et al., 2022)	5	5	5	5	5	5	5	35
12 (Baek et al., 2017)	5	5	5	5	5	5	5	35
13 (Reddy et al., 2017)	5	5	5	5	5	5	5	35
14 (Shields et al., 2021)	5	5	5	5	5	5	5	35
15 (Wesén et al., 2020)	5	5	5	5	5	5	5	35
16 (Lv et al., 2017)	5	5	5	5	5	5	5	35
17 (Kim et al., 2016).	5	5	5	5	5	5	5	35
18 (Zhou et al., 2017)	5	5	5	5	5	5	5	35
19 (Kandillama & Reddy, 2016)	5	5	5	5	5	5	5	35
20 (Rui & Zheng, 2016)	5	5	5	5	5	5	5	35
21 (Park et al., 2020)	5	5	5	5	5	5	5	35
22 (Guo et al., 2018)	5	5	5	5	5	5	5	35
23 (Xu et al., 2021)	5	5	5	5	5	5	5	35
24 (Yuan et al., 2021)	5	5	5	5	5	5	5	35
25 (Gan et al., 2014)	5	5	5	5	5	5	5	35
26 (Banerjee et al., 2021)	5	5	5	5	5	5	5	35
27 (Park et al., 2021)	5	5	5	5	5	5	5	35
28 (Akhtar et al., 2016)	5	5	5	5	5	5	5	35
29 (Molonkova et al., 2014)	5	5	5	5	5	5	5	35
30 (Mandón et al., 2010)	5	5	5	5	5	5	5	35
31 (Das & Chakrabarti, 2024).	5	5	5	5	5	5	5	35
32 (Zheng et al., 2020)	5	5	5	5	5	5	5	35
33 (Shields et al., 2015)	5	5	5	5	5	5	5	35
34 (Zhang et al., 2016)	5	5	5	5	5	5	5	35
35 (Xu et al., 2017)	5	5	5	5	5	5	5	35
36 (Kamagata et al., 2009)	5	5	5	5	5	5	5	35
37 (Yu et al., 2010)	5	5	5	5	5	5	5	35
38 (Omitri et al., 2012)	5	5	5	5	5	5	5	35
39 (Zhu et al., 2012)	5	5	5	5	5	5	5	35
40 (Guo et al., 2020)	5	5	5	5	5	5	5	35
41 (Hu et al., 2022)	5	5	5	5	5	5	5	35
42 (Evans et al., 2022)	5	5	5	5	5	5	5	35
43 (Soares et al., 2021)	5	5	5	5	5	5	5	35
44 (Hori et al., 2016)	5	5	5	5	5	5	5	35
45 (DuBoff, Götz & Feanyen, 2012)	5	5	5	5	5	5	5	35
46 (Zhang et al., 2020)	5	5	5	5	5	5	5	35
47 (Hao et al., 2024)	5	5	5	5	5	5	5	35
48 (Chang et al., 2024)	5	5	5	5	5	5	5	35