

Universidad Internacional de La Rioja

Facultad de Ciencias de la Salud

Máster Universitario en Bioinformática

Desarrollo de código abierto para la detección de enfermedades neurodegenerativas en base a factores genéticos, epigenéticos y ambientales

|  |  |
| --- | --- |
| Trabajo fin de Estudio presentado por: | Antonio Blasco Cuadrado |
| Tipo de trabajo: |  |
| Director/a: | Ricardo Blázquez Encinas |
| Fecha: |  |

Resumen

(Máximo 150 palabras)

El principal objeto de este trabajo es el desarrollo de una herramienta de código abierto para la detección de enfermedades precoz y trastornos neurodegenerativos en base al análisis y escrutinio de factores genéticos, epigenéticos y ambientales, así como los asociados a hábitos y estilo de vida del individuo. Para ello, se realizará, en primer lugar, un análisis de los principales factores de riesgo y marcadores de varias de estas enfermedades, como lo son el Parkinson y el Alzheimer; acompañadas de análisis de datos y estudio de técnicas de machine learning utilizadas en la actualidad.

**Palabras clave:** (Máximo 3 palabras)

Neurodegenerativas, machine learning y detección

Abstract

The objective of this project consists in the development of an open-source tool aimed at the early detection of neurodegenerative diseases based on the analysis of genetic, epigenetic, environmental and lifestyle factors. Taking that into account, eviromental and genetical risks will be researched first place, as will the main markers for these diseases. There will also be studies aimed at machine learning tecniches and de datascience used nowdays in these matters.

**Keywords**:

Índice de contenidos

[1. Marco teórico 6](#_Toc54935078)

[1.1.Introducción a las enfermedades neurodegenerativas…………………………………………………….6](#_Toc54935079)

[1.2. Factores genéticos y ambientales 14](#_Toc54935080)

[1.2.1. Base genética de las enfermedades neurodegenerativas 14](#_Toc54935081)

[1.2.2. Factores ambientales 21](#_Toc54935081)

1.3. Detección y diagnóstico mediante herramientas bioinformáticas………………………………….28

1.4- Estrategias terapéuticas……………………………………………………………………………………………….37

1.4.1- La barrera hematoencefálica…………………………………………………………………………………….37

1.4.2- Terapias actuales……………………………………………………………………………………………………….37

1.4.3- Desafíos y complicaciones de las terapias actuales…………………………………………………….39

1.4.4- Introducción a las nanopartículas……………………………………………………………………………….39

1.4.5- Tipos de nanopartículas…………………………………………………………………………………………….40

[2. Metodología 42](#_Toc54935082)

[3. Resultados 52](#_Toc54935092)

[4. Discusión 54](#_Toc54935093)

[5. Conclusiones ……………………………………………………………………………….62](#_Toc54935094)

[Referencias bibliográficas 63](#_Toc54935102)

# Marco teórico

**1-Introducción a las enfermedades neurodegenerativas**

Actualmente, aproximadamente 50 millones de personas viven con algún tipo de demencia. La mayoría de los casos se dan en torno a los 65 años de vida; no obstante, debido al aumento de la esperanza de vida, las expectativas señalan un aumento significativo de las enfermedades neurodegenerativas en la población mundial, siendo la más prevalente la demencia por alzheimer. [1, 16, 37, 38]

El alzheimer consiste en el tipo de demencia más común en la actualidad. Los individuos afectados sufren un deterioro progresivo de la memoria y capacidad cognitiva, con la consiguiente pérdida de autonomía, presentando cambios comportamentales y de personalidad, e incluso pudiendo llegar a perder la capacidad de comunicarse verbalmente. Por supuesto, otras condiciones asociadas a esta pérdida de capacidades son caídas, infecciones y malnutrición, que conllevan un mayor deterioro de la salud. [37]

Diagrama

Descripción generada automáticamenteUna de las causas más estudiadas por las que esta enfermedad puede desarrollarse es la acumulación proteica. La acumulación de la proteína Tau lleva a la formación de ovillos neurofibrilares, mientras que la acumulación de beta-amiloide resulta en la formación de placas que interrumpen la comunicación sináptica entre las neuronas, desembocando en su disfunción y posterior muerte. Al darse en zonas críticas para la memoria, como lo son el hipocampo (encargado de la memoria a largo plazo) y la corteza cerebral (múltiples funciones, incluyendo comportamiento), las consecuencias son una afectación de la memoria y pérdida de facultades. [1, 16, 37]

Figura 1- Representación de cerebro sano frente a cerebro afectado por alzheimer. (Tenchov R, Sasso J. 2024)

A pesar de que el conocimiento general es que el alzherimer viene dado por una acumulación de beta-amiloide, esta enfermedad ha probado ser más heterogénea. Mediante estudios proteómicos, se ha demostrado que tan solo una tercera parte de los afectados presentan un alzheimer clásico, conocido como “tipo C”. El alzheimer clásico muestra fuertes sistemas regulatorios para la eliminación de beta-amiloide, formación de fibrillas y receptores scavenger, además de mostrar mayor frecuencia del alelo APOE e4. El alzheimer tipo A (atípico) mostraría sobrerregulación en vías relacionadas con la producción de proteína tau y con vías de degradación proteica (muestra menores frecuencias del gen MAPT y menos presencia de ovillos neurofibrilares que el clásico). Existe un tercer tipo, llamado B, que es intermedio entre ambos y tan solo muestra la sobrerregulación de vías relacionadas con la proteína tau. [22, 37]

Por otro lado, el parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más prevalente, solo por detrás del alzheimer. Originalmente se creía que su origen era totalmente ambiental o por exposición a tóxicos, sin embargo, diversos estudios sugieren que podría existir una interacción genética subyacente. Al igual que el alzheimer, su incidencia aumenta a partir de los 60 años y afecta a entre un 1-2% de la población mayor de 65 años. La afectación, además, resulta mayor en zonas altamente industrializadas, como pueden ser Europa y Norte América. Su fisiopatología consiste en alteraciones del movimiento causadas por la pérdida gradual de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. La dopamina es un neurotransmisor que forma parte del sistema de recompensa cerebral (ubicado en el núcleo accumbens); no obstante, también posee funciones a nivel de coordinación motora. El déficit dopaminérgico conlleva a rigidez muscular, inestabilidad de la postura y temblores. A pesar de ello, los síntomas no se limitan al movimiento, sino que puede llegarse al deterioro cognitivo, depresión y perturbación del sueño REM. [16 ,37]

AL igual que los síntomas, la fisiopatología del parkinson es variada, incluyendo atrofia del córtex frontal, ensanchamiento de los ventrículos, la ya mencionada pérdida neuronal en la sustancia negra. La pérdida neuronal se da también en los núcleos basales de Meynert, el núcleo del rafe, locus coeruleus y el núcleo motor dorsal del nervio vago, así como en el bulbo olfatorio, dando lugar a los síntomas no motores de la enfermedad. Varios mecanismos han sido identificados como responsables del mal plegamiento de la alfa sinucleina y su agregación dentro de los somas neuronales, la disfunción mitocondrial y la falta de limpieza proteica; así como la autofagia y la neuroinflamación. [16]

Además, también se advierte la presencia de cuerpos de Lewy (depósitos citoplasmáticos anormales con capacidad inmunorreactiva para la alfa-sinucleina). Los cuerpos de Lewy pueden fosforilarse y migrar a otras partes del sistema nervioso central. También existe mal plegamiento de proteína tau. En algunos grupos de pacientes de parkinson se ha hallado también agregación de beta-amiloide y ovillos neurofibrilares, como sucede en alzheimer. [16]

**1.1- Caracterización de las enfermedades neurodegenerativas**

Las enfermedades neurodegenerativas son heterogéneas, incluso dentro de cada enfermedad concreta. No obstante, existen ciertos síntomas o procesos que resultan comunes, en su mayoría, a todas ellas. Entre ellos se encuentra la agregación de proteínas patológicas, una disfunción de la sinapsis y de las redes neuronales, proteostasis u homeostasis proteica alterada, anomalías citoesqueléticas en las neuronas o células de la glía, alteraciones del metabolismo energético, defectos en el material genético, inflamación encefálica y la posterior muerte celular de las neuronas, que termina desembocando en la neurodegeneración, y, por ende, en la pérdida de funciones de la zona cerebral afectada. [16, 37]

Como ya se ha mencionado, microglía podría encontrarse afectada en las enfermedades neurodegenerativas. Shahhidepour et al. Realizaron un ensayo con el fin de probar que la distrofia de la microglía aumentaba con la edad, siendo el envejecimiento el principal causante de estas alteraciones. La microglía se presentó de tres formas: ramificada, hipertrofiada y distrófica. A pesar de ello, no se demostró que el envejecimiento causara un aumento de la glía distrófica con relación al volumen glial total, pero la distrofia sí se encontró aumentada en individuos con enfermedades neurodegenerativas. En concreto, esta microglía afectada presentaba alteraciones en la homeostasis del hierro. De esta forma la glía alterada podría considerarse como un marcador adecuado para el diagnóstico precoz de enfermedades neurodegenerativas. [22]

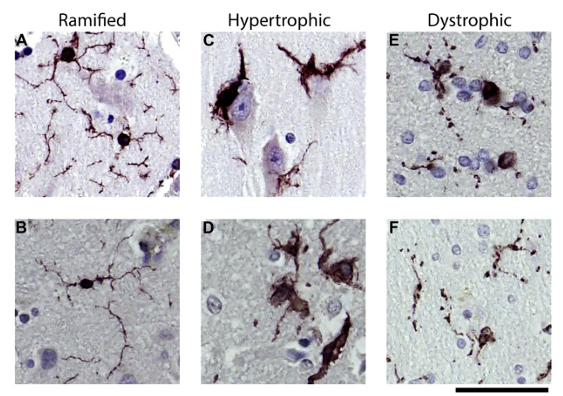


Figura 2: Formas patológicas de neuronas (Crary et al. 2022)

Otro posible marcador presente en varias demencias es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG). El VEGF posee un papel en la angiogénesis en situaciones de hipoxia, y en su familia se encuentran varios genes que pueden desencadenar procesos como apoptosis, neurogénesis, protección neuronal, inflamación y proliferación celular. Varios estudios vinculan la presencia aumentada de VEFG con enfermedades neurodegenerativas. Recientemente se han hallado evidencias de que una alteración en la vía de estos procesos podría estar profundamente relacionada con el desarrollo de estas enfermedades, En concreto, cuatro componentes de estas vías, llamadas VEFGB, FLT4, FLT1 Y PGF, están relacionados con un incremento de la proteína tau y beta-amiloide en el cerebro. A pesar de ello, aún se requieren más pruebas para asegurarlo. [22]

Por otro lado, la alfa-sinucleina puede promover la liberación de factores neurotóxicos por parte de la microglía. Esto resulta especialmente prevalente en el caso del Parkinson, donde existen indicios de que la enfermedad de la alfa-sinucleina podría comenzar en el sistema nervioso entérico. [22, 37]

La agregación proteica está estrechamente relacionada con la progresión de los síntomas, pero también lo están sus intermediarios. Se han propuesto ensamblajes oligoméricos intermedios, que resultan no ser proteínas completas, como posibles factores neurotóxicos. [22]

Otro caso relacionado sería el de los ictus o accidentes cerebrovasculares, que, a pesar de no venir precedidos por acumulación de proteínas, sí que las presentan tras sufrirse el choque, lo que conlleva un agravamiento de la condición. [22]

Diagrama

Descripción generada automáticamente

Figura 3- Desarrollo molecular del alzheimer (Lampety et al. 2022)

Otro factor presente en las enfermedades neurodegenerativas es la presencia de una sinapsis alterada. La función sináptica es dependiente de neurotransmisores, citoesqueleto neuronal, dinámica de vesículas presinápticas y equilibrio iónico y del calcio (para ello se requiere de una función mitocondrial adecuada). La glía y los astrocitos también juegan un papel en la homeostasis energética y en la estabilización de la sinapsis, por lo que su alteración conllevaría disfunción sináptica. A nivel de neurotransmisores, un exceso de activación por glutamato puede llevar a excitotoxicidad debido a una entrada excesiva de calcio, llegando a una disfunción mitocondrial, agotamiento energético y activación de enzimas degradadoras de proteínas y lípidos, alterando así las funciones fisiológicas y llevando a la muerte celular (esto es especialmente relevante en enfermedades como el ELA). En la enfermedad de Parkinson varios genes como SNCA, SYNJ1, DNAJC6 y DNAJC13 y APP en alzheimer están relacionados con este suceso. [22, 37, 41]

Por otro lado, la proteostasis alterada también podría jugar un papel en la neurodegeneración. Esta homeostasis depende principalmente del sistema ubiquitina-proteasoma (UPS) y la vía autofágica lisosomal (ALP); el primero se encarga de la degradación de porteínas marcadas y el segundo de eliminar agregados proteicos y orgánulos defectuosos, como las mitocondrias. Al encargarse de degradar estos componentes, se obtiene energía para sintetizar nuevas macromoléculas, es por ello por lo que su mayor activación se produce en periodos de estrés o desnutrición. La ALP también actúa a nivel axonal y sináptico, donde contribuye a la homeostasis proteica local, lo que resulta crucial para la función sináptica, al impedir que se acumulen orgánulos y proteínas dañadas. [41]

Gráfico, Gráfico radial

Descripción generada automáticamenteLa acumulación de proteínas dañadas o citotóxicas afecta a varios niveles, como lo puede ser a nivel del citoesqueleto. Los daños al nivel del citoesqueleto neuronal pueden desembocar en daños axonales, afectando a la transmisión sináptica como consecuencia. Genes como el NEFL o el MAPT (responsable de la acumulación de tau en varias taupatías) evidencian la importancia del transporte axonal y las consecuencias que su disrupción puede presentar. Los daños axonales han sido asociados con procesos como la isquemia o la excitotoxicidad. Además, se ha demostrado que la disrupción del citoesqueleto puede afectar al metabolismo energético neuronal y la consiguiente muerte celular. Del mismo modo, la degeneración del citoesqueleto puede liberar proteínas que contribuyan a la respuesta inflamatoria, también característica de las enfermedades neurodegenerativas. [22, 41]

Figura 4- Proteínas agregadas características de enfermedades neurodegenerativas (Yuan et al. 2022)

Los orgánulos también contribuyen a la multifactorialidad que presentan las enfermedades neurodegenerativas. Un caso clave es el de las mitocondrias, fundamentales en el mantenimiento de las neuronas, al ser células demandantes energéticamente y su disfunción ha sido detectada en tejidos de pacientes de alzheimer, Huntington y esclerosis lateral amiotrófica. Loa agregados proteicos como beta-amiloide y alfa sinucleina afectan a la fisión mitocondrial. A pesar de ello, se desconocen los mecanismos por los que sucede, pero los daños causados afectan a la homeostasis del calcio, elevándolos y afectando a los procesos dependientes del mismo, así como a la degradación de proteína, lípidos y material genético. Además, la disfunción mitocondrial parece inducir un estado de estrés oxidativo en las neuronas. [41]

El material genético también está estrechamente relacionado con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, débase su alteración a factores ambientales, exposición a tóxicos o mera herencia genética. Muchas enfermedades neurodegenerativas, como el parkinson o el alzheimer, muestran elevados niveles de daño en ADN debido a exposición a especies reactivas de oxígeno (ROS). Por otro lado, mutaciones como las de genes encargados de codificar para romper la doble hebra de ADN pueden llevar a enfermedades neurodegenerativas raras y atrofia cerebral. Existen mutaciones, como las de los genes encargados de la reparación de roturas en cadenas de ADN (SSBs) que pueden activar vías de muerte celular y causar la muerte prematura de las neuronas. Un ejemplo serían TDP-43 y FUS que afecta al empalme del ARN, cuyo daño puede desembocar en disfunciones metabólicas. El daño genético puede desembocar en la formación de gránulos de estrés (complejos de ribonucleoproteínas de alta densidad que almacenan ARN mensajero) que, por la disfunción del sistema de eliminación y degradación ubiquitina-proteasoma (UPS), contribuyen a la acumulación de proteínas ubiquitinadas en su interior, evidenciando alteración de la proteostasis y sirviendo como marcador de la misma. [16, 41]

Interfaz de usuario gráfica, Texto, Aplicación, Chat o mensaje de texto

Descripción generada automáticamente

Figura 5

Por último, cabe destacar el papel de la inflamación y la vulnerabilidad neuronal en el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas. La neuroinflamación se encuentra presenta en todas las enfermedades neurodegenerativas y sus principales responsables son la microglía y los astrocitos. La activación excesiva de la microglía (común en enfermedades neurodegenerativas) debido a la presencia de señales de daño como proteínas mal plegadas, especies reactivas de oxígeno o complejos proteicos puede llevar a una inflamación crónica. Un ejemplo sería el beta- amiloide, cuya presencia activaría a la microglía, que, en respuesta, produce citoquinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno. A pesar de las señales de peligro que se dan en enfermedades de este tipo, la microglía también puede estar afectada por factores genéticos, como sucede en la mutación del gen receptor TREM2, que al interactuar con APOE, contribuye a un mayor riesgo de alzheimer; este gen regula la activación de la microglía en reacción a agregados proteicos. [41]

Los astrocitos, por su lado, se encargan de la homeostasis energética y sináptica. En respuesta al daño, los astrocitos liberan citoquinas y quimiocinas, que contribuye a la generación de cicatrices gliales, que fomentan la neurodegeneración. Además, los astrocitos juegan un papel en la activación de la microglía y viceversa, llevando a una retroalimentación que aumenta la inflamación y la vuelve crónica. [41]

La vulnerabilidad neuronal es clave en las enfermedades neurodegenerativas y sucede debido a varios factores. Las neuronas tienden a acumular daños y requieren grandes cantidades de energía para mantener la función sináptica, lo que aumenta la presencia de ROS y el riesgo de daño oxidativo. Además, su dependencia de las células gliales contribuye su vulnerabilidad. [41]

Por último, cabe destacar los mecanismos de muerte celular que pueden darse en enfermedades neurodegenerativas. La excitotoxicidad por calcio conlleva la apertura de poros mitocondriales y activa las calpaínas, desencadenando una cadena que lleva a la necrosis o apoptosis, dependiendo del caso. La sobreexcitación por glutamato puede llevar al agotamiento energético por pérdida excesiva de ATP. Por otro lado, la disfunción mitocondrial desencadena la muerte celular al liberar el citocromo c, que forma un apoptosoma con la caspasa 9 y apaf-1. Los lisosomas pueden producir muerte celular al romperse y liberar enzimas sobre los componentes celulares. Los fagocitos también jugarían un papel; las neuronas apoptóticas presentan fosfatidilserina en su superficie para marcarse para fagocitosis. No obstante, las neuronas rodeadas por agregados de proteína tau también la presentan, por lo que podría convertirse en objetivo de los fagocitos a pesar de no estar en apoptosis o muerte celular. [41]

Es por esta gran interconexión de factores que las terapias futuras deberían centrarse en múltiples dianas en lugar de una sola. En caso de seguir tratando tan solo uno de los factores relacionados con la enfermedad, el resto podría impulsar la neurodegeneración por otra vía.

**1.2-Factores genéticos y ambientales**

**1.2.1- Base genética de las enfermedades neurodegenerativas.**

Ya ha quedado demostrado que, a pesar de que las enfermedades neurodegenerativas son multifactoriales y heterogéneas, muchas muestran, en varios casos, una fuerte influencia genética y hereditaria.

En el caso del azlheimer existen estudios que se remontan hasta la década de los 90, en la que se descubrieron mutaciones patogénicas en los genes APP, PSEN1 y PSEN2. Este descubrimiento acarreó gran influencia a lo largo de las tres décadas posteriores, dando lugar a la teoría de la cascada amiloidea, que defiende que el beta-amiloide y su acumulación son la piedra sobre la que se cimientan en el resto de los síntomas asociados a la neurodegeneración por alzheimer. No obstante, la gran prevalencia de casos de alzheimer esporádicos y estudios posteriores han dejado esta teoría obsoleta debido a su simplicidad.

En el año 1993 se descubrió que APOE estaba relacionado con un incremento del riesgo de alzheimer; un año después APOE 2 también fue incluido en este grupo. A lo largo de la última década, varios candidatos a genes de riesgo han ido emergiendo. A pesar de ello, tan solo los genes SORL1 Y ACE fueron considerados candidatos sólidos. [2, 16, 17]

No obstante, en los últimos tiempos, los estudios de asociación de genoma completo han permitido la identificación de varios loci más, como CLU, CR1 y PICALM. En la actualidad, el catálogo de loci de riesgo ha aumentado, consistiendo en 75, de los cuales 42 eran nuevos y siendo 27 considerados como fuertemente asociados con alzheimer. [2,16, 17]

A pesar del éxito y el avance que suponen los estudios metagenómicos, cabe destacar que la mayoría de estos estudios han sido realizados en personas caucásicas y europeas, por lo que estas asociaciones y factores de riesgo podrían no resultar válidos para poblaciones de etnias diferentes. Un ejemplo sería el del gen ABCA7, que se asocia con riesgo de alzheimer en poblaciones afroamericanas. [2]

Los estudios de secuenciación de próxima generación han permitido la identificación de nuevos genes como factor de riesgo, como TREM2. [2]

Los estudios a lo largo de los años han puesto el foco sobre el fen APOE, que aumenta considerablemente el riesgo de sufrir la demencia por alzheimer en individuos portadores del alelo ε4. A pesar de esta fuerte asociación, vale la pena recordar que el alzheimer es una enfermedad multifactorial en la que se hallan involucrada la genética, el metabolismo proteíco y lipídico y la disfunción sináptica. [2, 16, 17]

Dentro del contexto de la herencia de la enfermedad se encuentran los distintos tipos de alzheimer: el familiar y el esporádico. El familiar presenta una herencia autosómica dominante y posee un inicio precoz (menor de 65 años, incluso pudiendo manifestarse a los 25) y tan solo representa entre el 1-5% de los casos. Los genes implicados en el alzheimer familiar son el PSEN1 (preseleina 1, presente en el 70% de los casos. Se conocen 300 mutaciones, de las cuales 221 son patogénicas. Presenta una penetrancia completa), PSEN2 (80 mutaciones conocidas, de las cuales 19 patogénicas. Presenta penetrancia incompleta, por lo que un individuo portador podría no manifestar la totalidad del fenotipo afectado) y APP (proteína precursora de amiloide. Responsable de las alteraciones de beta-amiloide y proteína tau). El caso del alzheimer esporádico es distinto, puesto que suele ocurrir en personas mayores de 65 años y los factores de riesgo son más variados, como pueden ser la edad, el sexo (en este caso el sexo femenino es más propenso al desarrollo de la enfermedad), lesiones cerebrales traumáticas, depresión, exposición a tóxicos, sedentarismo, aislamiento social, baja actividad mental y susceptibilidad genética (el ya mencionado APOE y sus mutaciones). De este modo y, a pesar de los numerosos estudios metagenómicos, los genes APOE, APP, PSENQ y PSEN2 son los más fuertemente asociados con el alzheimer y su desarrollo, siendo los candidatos más sólidos. [2]

El APOE es considerado el principal responsable a nivel genético del alzheimer esporádico, al ser capaz de aumentar el riesgo de padecer la enfermedad entre 3 y 8 veces. La acción de APOE radica en su unión competitiva a receptores de superficie de los astrocitos (fundamentales para el mantenimiento y homeóstasis neuronal). Al producirse esta unión, se inhibe la captación de Beta-amiloide, lastrando su depuración y favoreciendo la deposición de las fibrillas y placas de proteína disfuncional. El gen también influye en la agregación de proteína tau y en las respuestas inflamatorias de la microglía. [2]

Diagrama

Descripción generada automáticamente

Figura 6- Diversos genes asociados con eventos relacionados con el desarrollo de alzheimer (Andrade-Guerrero et al. 2023)

De esta forma, se pueden definir varias vías o hipótesis de desarrollo para la enfermedad. En el caso de la cascada amiloide, que otorga a la acumulación de beta-amiloide un papel crucial y desencadenante en la neurodegeneración, los genes afectados incluirían también a ADAM10 (secretasa que puede aumentar los niveles de beta-amiloide), PICALM (polimerización de clatrina) y CLU (chaperona cuya pérdida de función podría evitar el correcto plegamiento de proteínas). En el caso de la hipótesis inmunomoduladora, que sugiere que la aparición del alzheimer se debe a la respuesta excesiva o incorrecta del sistema inmune, se encuentran los genes SPI1 (media respuesta inmune glial) y CD33 (responsable de codificar un antígeno de superficie que regula y reduce la producción de citoquinas inflamatorias). En cuanto al metabolismo de TAU se encuentran genes como BIN1 (interacción de membranas a través de proteínas asociadas a microtúbulos, como lo es tau), TREM2 (asociado con el aumento de tau en el líquido cefalorraquídeo) y CD2AP (comunicación intracelular y reestructuración del citoesqueleto). Otra hipótesis es la infecciosa, que propone que una infección por un virus o bacteria promueve una respuesta inflamatoria que desemboca en la agregación de placas proteicas; en este caso los genes implicados serían PILRA (receptor de inmunoglobulinas relacionado con disfunciones en la activación microglial) y el ya mencionado APOE-4. Para terminar, el desorden metabólico de tau y beta amiloide podría ser otro factor desencadenante gracias a la disfunción de SLC10A2 (involucrado en la regulación del metabolismo del colesterol en neuronas. La acumulación lipídica de colesterol lleva a muerte neuronal y posterior deposición de beta-amiloide) y ZCWPW1 (regulador positivo del metabolismo del ADN). [2, 17]

Tabla

Descripción generada automáticamente

Figura 7- Genes relacionados con enfermedades neurodegenerativas (Andrade-Guerrero et al. 2023)

Antiguamente, se pensaba que la enfermedad de Parkinson era causada exclusivamente por factores ambientales, como la exposición a virus y toxinas, como el MPTP. No obstante, el aumento de casos de Parkinson postencefálico tras la pandemia de gripe de 1918 llevó a los primeros estudios genéticos en gemelos para comprender una posible causa subyacente. [25, 38]

Actualmente, se estima que entre el 5-10% de los diagnosticados de parkinson siguen un patrón de herencia mendeliana y, alrededor de un 15%, tienen antecedentes familiares. La primera evidencia fue hallada en 1997, cuando una mutación rara en el gen SNCA (codifica sinucleína) fue relacionada con el desarrollo de la enfermedad. A partir de ese descubrimiento, más genes mostraron relación, como PRKN, PINK1 Y DJ-1 en su forma recesiva y LRRK2 como mutación dominante. [38]

A pesar de ello, no se puede atribuir el desarrollo del parkinson a un solo gen mutado, por lo que muchos estudios plantean la hipótesis de enfermedad común variante común, que sugiere que el componente genético proviene de varias variantes de bajo riesgo. Esta teoría supone un desafío a la hora de catalogar las variantes de bajo riesgo que se acumulan y las partes inexploradas del genoma humano, como son las variantes estructurales no catalogadas. De este modo, el alto riesgo se calcula como una combinación de varios factores de bajo riesgo, que de forma individual no suponen mayor problema. [38]

Algunos factores de riesgo pueden ser la edad, el sedentarismo, exposición a tóxicos y, por supuesto, variaciones genéticas patológicas. Estos datos son difíciles de interpretar, debido a que existen genes pleomórficos, cuyas mutaciones pueden ser tanto deletéreas, en este caso indicarían un desarrollo de la enfermedad, como variantes comunes que tan solo aportan riesgo. Un ejemplo serían las mutaciones puntuales en SNCA, que causan un parkinson autosómico, pero que, dependiendo del loci, pueden simplemente desembocar en un mayor riesgo de parkinson genéticamente complejo. Del mismo modo, se han hallado variantes de SLC44A1 Y ADRA2A que no están asociados con el riesgo de desarrollar la enfermedad, pero sí que la agravan. [38]

Una de las vías más estudiadas sería la de la función mitocondrial. Se investigó la disfunción mitocondrial y se observó que los genes asociados con la función mitocondrial estaban relacionados con el desarrollo de la enfermedad, reflejando la importancia de los procesos mitocondriales en casos de parkinson genéticamente complejos. [37, 38]

Otros genes involucrados son el UBTF-GRN-FAM171A2, un gen codificante de granulina que ha demostrado tener relación con el desarrollo de la enfermedad. Otro ejemplo es la inserción del TE-SINE-VNTR-Alu (SVA) en el gen TAF1, que causa una distonía parkinsoniana ligada al X (herencia ligada al sexo). [38]

A pesar de todo, la interpretación de los factores de bajo riesgo resulta complicada y faltan más estudios a gran escala para poder establecer una relación causal directa entre genes y la aparición del parkinson. [37, 38]

Para finalizar, cabe destacar que en el parkinson también se dan casos hereditarios y casos espontáneos, siendo los casos familiares causados por SNCA Y VPS35, ambos de herencia dominante; mientras que, en el caso de los espontáneos, los principales genes responsables son PRKNN Y PINK1. Por otro lado, las quinasas LRKK Y GBA, fueron halladas en ambos casos de Parkinson.[37]

Gráfico, Gráfico de cajas y bigotes

Descripción generada automáticamente

Figura 8- Genes relacionados con parkinson (Tenchov R, Sasso J. 2024)

**1.2.2- Factores ambientales**

Al ser el alzheimer una enfermedad multifactorial influenciada por múltiples interacciones entre diversos factores, resulta de vital importancia destacar algunos factores externos a la genética y la fisiopatología. Varios estudios han identificado un número de factores como lo son se encontraban hiperhomocisteinemia, alta masa corporal en la vida tardía, depresión, estrés, diabetes, traumatismo encefálico, hipertensión en la edad mediana. Otros factores de menor riesgo encontrados fueron la obesidad en la mediana edad, pérdida de peso en la vida tardía, falta de ejercicio físico, sueño pobre, enfermedades cardiovasculares, fragilidad, fibrilación atrial y falta de vitamina C. [10]

Las dietas con alta carga energética y grasa animal se correlacionaban con el desarrollo de la enfermedad, así como lo hacía el consumo continuado de alcohol también. Las dietas cuyo 70% de calorías provienen de animales, aceites, mantecas y dulces son peligrosas, aunque lo realmente perjudicial es la falta de ingesta de cereales, verduras, frutas y pescados. La falta de productos altos en fibra puede llevar a alteraciones de la microbiota y, por ende, del sistema inmune. [10]

El principal factor que tener en cuenta parece ser la inflamación sistémica, que provoca una elevación de la fosforilación de la proteína tau y una mayor acumulación de beta-amiloide. Las grasas saturadas, como omega-6, parecen tener un efecto proinflamatorio, mientras que el omega-3 es antinflamatorio. [10]

Por otro lado, la insulina influye en el metabolismo energético del cerebro, mejorando la viabilidad sináptica y la formación de dendritas, además de incrementar la eficiencia de determinados neurotransmisores, como la dopamina. También beneficia a la limpieza de placas de beta-amiloide y ayuda a la proteostasis, además de su rol en el metabolismo y la vasorreactividad. [10]

En el caso de desarrollarse resistencia a insulina, el azúcar se mantiene en el torrente sanguíneo y no llega suficiente al cerebro, puesto que es la insulina la que activa el transportador desde el torrente hasta el cerebro. Es por ello que la diabetes es otro factor importante de riesgo. [10]

Una dieta baja en antioxidantes puede favorecer el estrés oxidativo y la aparición de ROS. Así como también lo hacen la acumulación de metales como cobre, hierro y zinc, que aceleran la agregación de beta-amiloide. [10]

La obesidad combina la acumulación de grasa (los adipocitos secretan adipoquinas proinflamatorias), la resistencia a insulina, aumento de ROS y la hipoxia localizada para generar un ambiente proinflamatorio que lleva a neurodegeneración. [10]

Por otro lado, otro factor que tener en cuenta es el sedentarismo. El riesgo de demencia disminuye con una actividad física de entre 3-6h por semana, pero se estabiliza con mayores horas. Entre las posibles causas se encuentran los mayores niveles de neurotrofina, mejor vascularización y reducción de la inflamación. En algunos modelos animales se ha comprobado que el ejercicio aeróbico aumento la expresión de factores neurotróficos en el hipocampo. Además de aumentar los efectos del factor de crecimiento hipocampal insulínico. Del mismo modo, el ejercicio físico también parece tener un papel en el correcto funcionamiento del sistema inmune en el cerebro. [39]

En el caso del parkinson, existen teorías de que la enfermedad podría originarse en el intestino, siendo una alteración de la microbiota un primer paso para la cadena de desregulaciones que llevaría a la neurodegeneración, por lo que la dieta sería crucial en este aspecto.[32]

Tabla

Descripción generada automáticamente

Figura 9- Tabla de alimentos y su riesgo en relación al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas (Strikwerda et al. 2023)

Tal y como se aprecia en la figura, existe una asociación entre una ingesta mayor de yogurt y leche fermentada, grasas animales y snacks dulces y un mayor riesgo de padecer parkinson. A pesar de que los rangos de confianza del estudio eran bastante grandes, se observó que la ingesta de frutas, verduras, queso y snacks salados fomentaba una mayor protección frente a la enfermedad. Además, estos patrones eran más relevantes en hombres que en mujeres. De esta forma, y al igual que en alzheimer, la dieta mediterránea fue considerada un factor protector. A pesar de ello, estos hallazgos resultan inconcluyentes, dado que en otros estudios no se ha podido demostrar una asociación entre la ingesta de grasa animal y el desarrollo de la enfermedad. Las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de los alimentos podrían ser clave en la prevención de la enfermedad. [8, 32]

Gráfico

Descripción generada automáticamente

Figura 10- Riesgo de diversos grupos alimenticios para el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas (Strikwerda et al. 2023)

Diagrama

Descripción generada automáticamente

Figura 11- Efectos de diversas dietas sobre el cerebro (Ellouze et al. 2023)

La dieta mediterránea también ha sido asociada con un mayor volumen cerebral y densidad cortical.[8]

Diagrama

Descripción generada automáticamente

Figura 12- Impacto de diversas dietas en la salud cerebral (Ellouze et al. 2023)

En lo que a otros factores se refiere, la exposición a toxinas parece jugar un papel clave en el desarrollo del parkinson. Tanto la contaminación por iones metálicos como la exposición a pesticidas son considerados posibles factores de riesgo, debido, principalmente, a que causan estrés oxidativo y propician la aparición de especies reactivas de oxígeno. También causan disfunción mitocondrial y neuro-inflamación crónica. Estos síntomas un incremento en la incidencia de la enfermedad de Parkinson han sido observados en los trabajadores en contacto con estos químicos, como agricultores. (tóxicos como paraquat y rotenona aumentan la incidencia de la enfermedad hasta en un 11%). Los pesticidas pueden acumularse en la comida y el agua, y se ha comprobado que, en modelos animales, la administración de determinados pesticidas en uso promueve la neurodegeneración de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. Por otro lado, la acumulación de determinados metales en cantidades excesivas puede llevar a actividades enzimáticas alteradas y disfunción mitocondrial, así como a estrés oxidativo y a la agregación de alfa-sinucleina. [13]

Por otro lado, el sueño también resulta importante. Se ha comprobado que, en pacientes parkinsonianos, la aparición de trastornos del sueño REM precede a los primeros síntomas motores por años. A pesar de ello, un mejor descanso o más tiempo de sueño no parece estar relacionado con un menor riesgo. El insomnio, por su parte, parece ser un factor de riesgo considerable, dándose más casos de la enfermedad en personas cuyos periodos de insomnio duraron más de tres meses; esto puede deberse a un déficit de oxigenación nocturna en el cerebro, procesos inflamatorios, capacidades de limpieza de la glía impedidas y una proteostasis anormal que lleva a la acumulación de alfa-sinucleina.[13]

En cuanto a dieta, el chocolate negro parece mejorar ligeramente los síntomas como sustituto de la dopamina gracias a su carga de aminas biogénicas y el café posee flavonoides y compuestos antioxidantes que previenen la enfermedad. [13]

La nicotina parece tener un efecto inverso en el desarrollo de la enfermedad; varios estudios han demostrado que los fumadores tienen un 20% menos de riesgo de desarrollar la enfermedad. De hecho, se han hallado varias interacciones entre la nicotina y polimorfismos de un solo nucleótido en el genoma de fumadores. Además, varios ensayos con exfumadores afirmaban que los fumadores a los que les había costad dejar de fumar tenían un 31% menos de probabilidades de desarrollar la enfermedad que aquellos a los que les había resultado fácil. Esto podría abrir una correlación en la intensidad de la respuesta a la nicotina en el circuito de recompensa, siendo aquellos que menos reaccionan a la droga los más susceptibles a padecer parkinson. A pesar de ello, no se puede probar que exista un papel neuroprotector de la nicotina, más allá de un posible circuito dopaminérgico alterado por la misma.[13]

Diagrama

Descripción generada automáticamente

Figura 13- Interacción entre elementos ambientales y genéticos (Iso-Markku et al. 2022)

Para finalizar, el papel de la actividad física en edades medias y avanzadas ha demostrado un gran papel neuroprotector. Varios estudios evidencian que el riesgo de demencia disminuye con una actividad física de entre 3-6h por semana, pero sus beneficios se estabilizan al aumentar el número de horas. Entre las posibles causas de los beneficios que otorga se encuentran los mayores niveles de neurotrofina, mejor vascularización y reducción de la inflamación. En algunos modelos animales se ha comprobado que el ejercicio aeróbico aumenta la expresión de factores neurotróficos en el hipocampo (muy relacionado con la pérdida de memoria en alzheimer), además de aumentar los efectos del factor de crecimiento hipocampal insulínico. Del mismo modo, el ejercicio físico también parece tener un papel en el correcto funcionamiento del sistema inmune en el cerebro. [39]

**1.3-Detección y diagnóstico mediante herramientas bioinformáticas**

En la última década, han surgido nuevas tecnologías como la ultrasonografía y la resonancia magnética, que han permitido la obtención de grandes conjuntos de datos que pueden ser estudiados por algoritmos de machine learning y deep learning. Recientemente, el enriquecimiento de las bases de datos con información obtenida de tecnologías avanzadas como la electroencefalografía (EEG) y la tomografía computarizada por emisión de fotón (SPECT), ha permitido la obtención de diagnósticos más depurados y exactos. Estos modelos han mostrado mejor escalabilidad y precisión que sus predecesores. [43]

Diagrama

Descripción generada automáticamenteFigura 14- Modelos Machine Learning usados en el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas (Whachawat et al. 2023)

**Modelos de aprendizaje máquina**

Los modelos de red neural artificiales son modelos usados para simular el sistema nervioso del ser humano, poseen diversas capas de neuronas o nodos dependiendo de la computación requerida. En el ámbito del diagnóstico, estas redes se utilizan para diferenciar a los pacientes de alzheimer de aquello que tienen una leve discapacidad cognitiva, usando datos de su electroencefalograma sin procesar. Este método ha logrado una sensibilidad de un 93,8% (utilizando un algoritmo SPECT: sigle photon emisión computerized tomography) y ayuda a diagnosticar de forma precoz a los pacientes con alzheimer. A pesar de ello, trans compararse con otros algoritmos con un 86% de sensibilidad, no se hallaron beneficios significativos en usar esta técnica. Estas limitaciones podrían solventarse mediante un aporte mayor de datos en los dataset, lo que ayudaría a aumentar la adecuación del método a la hora de identificar un leve impedimento cognitivo. [43]

Por otro lado, este método se ha utilizado en un ensayo en Brasil con el fin de identificar distintos estadios del alzheimer mediante un algoritmo en C++, aplicando un modelo de regresión. Se requirieron 200000 iteraciones y el algoritmo contaba con tres elementos: demencia, leve impedimento cognitivo y asintomático. [43]

La regresión logística es usada como método de clasificación binaria donde la respuesta es SÍ o NO a la pregunta de si el paciente padece enfermedad, no obstante su precisión es del 78%.

Otro método es SVM, usando para la identificación de pacientes con alzheimer, basado en asignar un punto en una dimensión cuyas coordenadas son características predefinidas. Recientemente, se ha aplicado con un 92% de acierto en un ensayo basado en el reconocimiento de modificaciones y patrones en la voz de pacientes. A pesar de ello, los datasets son pequeños y son sensibles a sesgos e incongruencias. [43]

K-means, por su parte, se basa en agrupar puntos con características similares para formar clusters. Uno de los métodos para el diagnóstico del parkinson es comprobar si exhiben congelamiento de la marcha; se trata de un comportamiento de estrés que sucede en el momento en que requieren de un gran esfuerzo para controlar su movilidad. Las características de este comportamiento son agrupadas según el paciente y, mediante clustering, se observa qué pacientes exhiben valores próximos a los del congelamiento. Las cohortes, no obstante, siguen resultando pequeñas. Otro problema, es que resulta difícil de implementar a la hora de diferenciar diferentes estadios de la enfermedad o diferencias entre pacientes en tratamiento y fuera del mismo.[43]

Los árboles de decisiones se utilizan en base a nodos de decisión y son un tipo de algoritmo de aprendizaje supervisado. Recientemente, ha sido usado en la identificación de genes en la enfermedad de Huntington. Sin embargo, la sensibilidad de este método es baja comparada con otros. [43]

Random forest es la combinación de varios árboles de decisión, lo que lleva a predicciones más robustas. En la enfermedad de parkinson, random forest se ha combinado con PCA (principal components análisis) para crear seis árboles de predictivos basados en la caligrafía de exámenes escritos de los pacientes. Los resultados mostraron mayor sensibilidad que los modelos de regresión, pero no tenían en cuenta los comportamientos obsesivos propios de pacientes parkinsonianos. También se ha usado en combinación con regresión logística para identificar proteínas específicas involucradas en el alzheimer. Cabe destacar que Random forest es el mejor algoritmo para identificar interacciones entre fatores genéticos y ambientales. [43]

Naive Nayes es un algoritmo de machine learning basado en el teorema de Bayes de la probabilidad condicionada, que asume una característica no tiene relación con la presencia de otra, incluso si una depende de la otra. [43]

KNN (K- nearest neighbor) escanea varias experiencias y encuentra un número k de experiencias más próximas a la misma. Es un método muy parcial y asume similitud entre nuevos casos y los ya registrados en bases de datos. [43]

Las máquinas de aprendizaje extremo (Extreme Learning Machine, ELM) son modelos utilizados para tareas de clasificación, regresión, agrupamiento y compresión, que pueden emplear una o varias capas de nodos ocultos. Estos modelos han demostrado aplicaciones importantes en el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer y el Parkinson.[43]

En cuanto al Alzheimer, se ha utilizado un modelo basado en ELM para clasificar patrones de marcha en pacientes, y también para distinguir entre personas con deterioro cognitivo leve y aquellas en etapas más avanzadas de la enfermedad, con el objetivo de proporcionar cuidados más personalizados a quienes sufren de Alzheimer severo. [43]

En cuanto al Parkinson, los modelos ELM (Extreme Learning Machine) también se han empleado para diagnosticar y clasificar a los pacientes. Por ejemplo, un enfoque que optimiza el modelo de aprendizaje extremo utilizando el algoritmo del murciélago mostró un aumento significativo en la precisión. Otro método utilizó descriptores de patrones binarios locales para clasificar a los pacientes con Parkinson basándose en espectrogramas. Sin embargo, ambos modelos tienen la limitación de no haber sido probados en bases de datos con imágenes a gran escala, lo que puede afectar la precisión de los resultados. [43]

La principal desventaja de las técnicas de machine learning es la poca disponibilidad de los datos, que acaba resultando en baja sensibilidad. Además, en el caso del alzheimer, el diagnóstico precoz se basa en impedimentos cognitivos leves, muy difíciles de identificar. El uso de SVM para este problema resulta adecuado, pero, al ser capaces de extraer solo factores de bajo nivel, resultan muy susceptibles al ruido, resultando los sistemas más seguros y relevantes los modelos de Deep Learning en combinación con SVM y sistemas multikernel. [33]

Debido a que el diagnóstico del Parkinson se da principalmente en base a síntomas ya desarrollados, es muy difícil detectarlo de forma precoz. La mayoría del trabajo se realiza mediante datasets compuestos por audios del paciente hablando, debido a que uno de los síntomas asociados es la disfonía (problema patológico o funcional de la voz). A pesar de ello, los primeros datasets usados eran pequeños y estaban desequilibrados, dificultando la aplicación de técnicas Machine Learning; además de obviar que un 10% de los parkinsonianos no exhiben este síntoma. [33]

A pesar de sus limitaciones, la incorporación de redes neuronales logró un 92,9% de precisión utilizando el apoyo de SVM en el análisis de pistas de audio. Posteriormente, Sapodo et al. incorporaron Optimun-Path a su modelo, logrando mejores resultados. [33]

Cabe destacar que también se ha aplicado Machine Learning a muestras de caligrafía o dibujo de los pacientes en combinación con Deep Learning, no solo, detectar la enfermedad, sino para establecer una clasificación del estado de avance de la enfermedad. [33]

En cuanto a la colaboración con técnicas de imagen para medir la neurodegeneración causada por la enfermedad, se encuentran la PCA y los SVM para diferenciar entre los diversos estadios del Parkinson. [15]

**Deep learning models**

Diagrama

Descripción generada automáticamente

Figura 16- Modelos Deep Learning (Whachawat et al.2023)

La herramienta más usada del Deep Learning son las redes neuronales. Se trata de sistemas computacionales cuya inspiración surge de la estructura del cerebro humano. Su arquitectura se compone de varias capas: una de entrada de datos, una de salida y varias capas intermedias encargadas de aplicar funciones matemáticas: su número aumenta según la complejidad del análisis a realizar. Su uso bioinformático actual radica en el análisis de imágenes biomédicas. [43]

Las Redes Neuronales Recurrentes (RNN) son modelos basados en conexiones diseñados para procesar datos secuenciales de longitudes variables, lo que las hace efectivas en tareas que requieren captar diferencias o variables temporales, como el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas. Las RNN emplean clasificación, regresión y agrupación, incorporando memoria a largo plazo y RNN bidireccionales, lo quepermite a estos modelos aprender y almacenar información largo plazo. [43]

Una de las principales aplicaciones de las RNN consiste en predecir la progresión de la enfermedad de Alzheimer y la demencia, incluso cuando los datos se recolectan en intervalos irregulares o disconexos. Sin embargo, su utilidad para el diagnóstico temprano es limitada. Y. a pesar de sus ventajas, existen preocupaciones sobre la privacidad de datos y la necesidad de datasets más sólidos para mejorar su eficacia.[43]

Para compensar la falta de información en los datasets, se está recurriendo a la imputación de datos faltantes para predecir la progresión futura de la enfermedad a partir de los datos disponibles de los pacientes. [43]

Los Autoencoders son redes neuronales no supervisadas diseñadas para reducir la dimensionalidad de los datos, eliminando el ruido que puedan contener. [43]

En el caso del Alzheimer, los autoencoders ayudan a identificar desviaciones en los volúmenes cerebrales al compararse pacientes con individuos sanos. Estas diferencias se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y su progresión. [43]

En el Parkinson, los autoencoders se han utilizado para identificar defectos o alteraciones vocales en etapas tempranas, que son indicadores clave de la enfermedad. Los autoencodershan demostrado ser eficaces en la detección temprana del Parkinson mediante estos datos, ofreciendo una alternativa prometedora a las técnicas de imagen tradicionales. [43]

La Deep Belief Network consiste modelo gráfico compuesto por múltiples capas de variables interconectadas, utilizadas tanto para tareas de aprendizaje no supervisado como supervisado. Estos modelos han experimentado un rápido desarrollo en el ámbito de la salud. En el caso del Alzheimer, la clasificación de imágenes de resonancia magnética mediante DBN ha demostrado ser más precisa que otros modelos, como las Redes Neuronales Artificiales.[43]

Recientemente, se ha descubierto que los datos de expresión de proteínas pueden ser marcadores de riesgo para el Alzheimer, pero esta información no puede ser aprovechada por los modelos tradicionales. Los modelos basados en DBN han mostrado mejores resultados, identificando marcadores proteómicos de riesgo y sugiriendo vías metabólicas como posibles objetivos terapéuticos. No obstante, una limitación de las DBN es la dificultad para visualizar los pesos de entrenamiento, lo que complica su implementación en la práctica clínica.[43]

Las Redes Neuronales Convolucionales son una clase de redes neuronales artificiales usadas para analizar imágenes visuales, aprovechando patrones jerárquicos en los datos, ensamblando patrones simples y creando estructuras más complejas con sus filtros. Son muy valiosas en el diagnóstico de Alzheimer a partir de imágenes provenientes de resonancia magnética, realizando clasificaciones binarias para identificar anomalías o alteraciones con alta precisión, especialmente en diagnósticos tempranos. No obstante, un reto de estas redes es que, en un principio, no apoyaban la clasificación multiclase, lo que limita su capacidad para diferenciar entre los distintos grados de gravedad de la enfermedad.[43]

En el diagnóstico de Parkinson, las CNN se han utilizado para clasificar señales de voz y analizar la escritura a mano, identificando características que pueden ayudar a diagnosticar la enfermedad. [33, 43]

Las Redes Neuronales Profundas son redes neuronales con múltiples capas que se utilizan para resolver problemas de alta complejidad. Un estudio reciente comparó el rendimiento de las DNN con otros modelos de aprendizaje automático para diagnosticar Parkinson, utilizando biomarcadores digitales y grabaciones voz, y mostró que las DNN obtenían una precisión del 85%, superando los métodos tradicionales. [43]

Tras la creación de diversos datasets compuestos por pruebas clínicas, factores genéticos y de imagen, se halló que las redes neuronales recurrentes alcanzaban precisiones de entre 94-96%.

No obstante, y, a pesar de que los métodos basados en machine learning y deep learning alcanzan mayores tasas de precisión, los métodos tradicionales (en torno a un 70-75% de precisión) y de imagen siguen siendo ampliamente usados en situaciones en las que no hay acceso a datasets con grandes volúmenes de datos. El acceso a grandes bases de datos garantiza una mayor precisión mediante la aplicación de técnicas de machine learning y la integración de datos clínicos, de imagen y genéticos.[15]

Tabla

Descripción generada automáticamente

Figura 17- Modelos usados en Alzheimer (whachawat et al. 2023).

Las técnicas de imagen se ven enormemente apoyadas por redes neuronales. Una de ellas es el brain imaging, como la resonancia magnética (MRI). Su concepto consiste en una técnica no invasiva que usa un campo magnético y ondas de radio con el fin de representar la estructura interna de los órganos del paciente. El sujeto es colocado en un campo electromagnético que polarizan los átomos de su cuerpo y las ondas de radio son dirigidas a zonas de interés, excitando sus protones, separándolos de su alineamiento y, por consecuencia, generando la emisión de una señal de radio que es captada por los sensores. Es utilizada junto a redes neuronales para visualizar la atrofia asociada a enfermedades neurodegenerativas en zonas de interés, como el núcleo caudado o el hipocampo. [3, 16, 33, 43]

La tomografía computacional se basa en el uso de rayos x y la captura de imágenes consecutivas a lo largo del eje axial del paciente. Se utiliza junto a Deep Learning para captar cambios longitudinales en el tamaño cerebral y para medir el engrosamiento ventricular propio de pacientes de alzheimer.[3, 33]

PET o tomografía por emisión de positrones consiste en una técnica de imagen con el objetivo de medir los procesos metabólicos del cuerpo mediante el uso de rayos gamma. Se usa como diagnóstico temprano, debido a que en este tipo de enfermedades existen alteraciones metabólicas; como sucede con la enfermedad de alzheimer y los glúcidos. [3, 33]

A pesar de las grandes aportaciones a las técnicas de imagen, aún quedan desafíos por resolver: como la integración de factores genéticos. Una técnica utilizada es la puntuación de riesgo poligénico, que cuantifica la importancia que tiene cada variante o alelo a la hora de predecir el riesgo de la enfermedad.[11]

Diagrama

Descripción generada automáticamente con confianza baja

Figura 18- Modelo de puntuaciones de riesgo poligénico (Hall et al. 2023)

Las puntuaciones son capaces de llegar a una predicción aproximada de la enfermedad, pero también cabe el riesgo de error a incluir alguna variante que no se encuentre perfectamente correlacionada con el factor causal, llevando a una pérdida de certeza en el modelo. Es por ello que se requieren mayores volúmenes de datos que incluyan el mayor número de factores e interacciones posibles para que los análisis resulten más certeros. [11,15]

**1.4- Estrategias terapéuticas**

**1.4.1- La barrera hematoencefálica.**

Uno de los grandes desafíos a los que se enfrentan las terapias actuales es la barrera hematoencefálica. A pesar del relativo éxito de determinadas cirugías y técnicas terapéuticas, una de las principales preocupaciones es el beneficio a largo término que podría tener dañar la barrera hematoencefálica con el fin de introducir medicamentos y revertir la neurodegeneración. Estos potenciales daños hacen que la idea de poner en riesgo la barrera sea poco deseable y obliga a buscar nuevos métodos para atravesarla de forma eficaz, como podrían serlo las nanoterapias. [16]

**1.4.2- Terapias actuales.**

A pesar de los avances, la mayoría de los tratamientos actuales están destinados a paliar los síntomas de las enfermedades neurodegenerativas y mejorar la calidad de vida de los pacientes. [16]

En el caso del alzheimer existen tres grandes grupos terapéuticos, siendo el primero el de las inmunoterapias contra placas de beta-amiloide. Un ejemplo novedoso es el del Aducanumab, aprobado en 2021; se trata de una droga inyectada por vía intravenosa consistente en una IgG1 monoclonal que ataca y ayuda a limpiar placas de beta-amiloide. A pesar de que su capacidad para reducir la cantidad de placas ha quedado demostrada, no puede probarse una relación directa entre esta disminución y una mejoría con los síntomas cognitivos. No obstante, lo novedoso del medicamente abre las puertas a múltiples terapias basadas en anticuerpo. [16]

Por otro lado, los inhibidores de la colinesterasa son los medicamentos más usados en el tratamiento de la demencia por alzheimer. El donezepil, la rivastigmina y la galantamina son los tres medicamentos principales de este grupo y varios estudios revelan que una cantidad mayor de acetilcolina ayuda a paliar el deterioro cognitivo; de hecho, se ha observado que en el Alzheimer sucede una pérdida de neuronas colinérgicas en las regiones corticales del cerebro. Los inhibidores de la colinesterasa limitan la degradación de acetilcolina y son los medicamentos más disponibles para los pacientes, debido principalmente, al coste y la modesta eficacia de medicamentos basados en inmunoterapias como el aducanumab. No obstante, la eficacia de los inhibidores de colinesterasa es limitada y solo poseen una moderada mejora de los síntomas; esto se debe a la limitada capacidad que tienen estos medicamentos para atravesar la barrera hematoencefálica, lo que supone un desafío para la llegada de las dosis correctas del fármaco al cerebro. [16]

Por último, los reguladores de glutamato impiden la acción excesiva del glutamato sobre los receptores NDMA de las neuronas, impidiendo la sobreexcitación resultante y la excitotoxicidad. La importancia de los reguladores radica en que la total inhibición de la sinapsis por glutamato conlleva severos efectos secundarios. Su administración también es paliativa, no pudiendo revertir el deterioro cognitivo.[16]

Al igual que en el alzheimer, los tratamientos para la enfermedad de Parkinson son tan solo paliativos y consisten en reabastecer la sustancia negra con nuevos niveles de dopamina. [16]

El tratamiento más común es la combinación de levodopa con carbidopa. La levodopa es un precursor de la dopamina que ayuda a restaurar parcialmente la función motora ya carbidopa impide la degradación de la anterior antes de que esta llegue al cerebro.[16]

Por otro lado, también se usan la entacapona y tolcapona para prevenir la metilación de la levodopa por parte de la caetecol-O-metiltransferasa, lo que llevaría a la degradación del precursor.[16]

Los agonistas dopaminérgicos también son ampliamente utilizados, como lo son la apomorfina o la pergolida, que tienen efectos similares a la dopamina al ser administrados. Finalmente, se usan los inhibidores de la monoamino oxidasa para impedir la desaminación oxidativa de la dopamina.[16]

Medicamentos como la rivastigmina se usan con el fin de paliar los síntomas no motores de la enfermedad.[16]

**1.4.3-Desafíos y complicaciones de las terapias actuales**

Aparte del desafío de atravesar la barrera hematoencefálica, los fármacos usados se enfrentan a diversos desafíos antes de alcanzar su diana en el cerebro.

El primero de estos desafíos son las proteínas plasmáticas, debido a que varios de estos fármacos presentan gran afinidad por las mismas, por lo que, al estar ligado el medicamento a esta proteína, no estará disponible para actuar en el cerebro. [16]

El metabolismo es otro problema; la rápida excreción de fármacos en el hígado y los riñones limitan la cantidad que alcanza el cerebro.[16]

En caso de interactuar con células que no sean su diana, ciertos fármacos pueden actuar bloqueando canales iónicos y alterando la membrana celular, lo que afecta a la absorción por parte de las células del cerebro.[16]

Finalmente, los medicamentos utilizados, debido a su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, son pequeños y lipofílicos, por lo que los fármacos deben adherirse a esta formulación con el fin de resultar efectivos.

**1.4.4- Introducción a las nanopartículas**

La principal ventaja de las nanopartículas es su capacidad de atravesar de forma eficiente la barrera hematoencefálica y proporcionan una liberación eficaz del fármaco en su diana cerebral. Existen diversos tipos: poliméricos naturales (proteínas y polisacáridos), sintéticos e inorgánicos (como los metales). No obstante, las más utilizadas son las liposomales y poliméricas, debido a la facilidad que supone su modificación superficial mediante ligandos y péptidos.[16]

Entre sus beneficios encontramos una alta capacidad de carga, baja toxicidad y mejor permeabilidad y estabilidad que las terapias actuales. Esta permeabilidad, que resulta crucial en la liberación del fármaco, viene otorgada por la polaridad, tamaño (entre 1-1000nm) y química de la superficie del nanocarrier. Un ejemplo sería un nanotransportador con una pared de polisorbato, que ayuda a evitar mecanismos de expulsión de la barrera, como pueden ser las bombas P-glicoproteína.[16]

Diagrama

Descripción generada automáticamente

Figura 19- Diversas nanopartículas usadas en tratamiento (Lamptey et al. 2022)

**1.4.5- Tipos de nanopartículas**

Las nanopartículas inorgánicas suscitan interés debido a su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica y acumularse en el cerebro, lo que las hace candidatas prometedoras para la liberación de fármacos en el cerebro. Las más estudiadas son las de oro (Au), Plata(Ag) y cerio (Ce). [16]

Las nanopartículas de oro ya han sido utilizadas con anterioridad para la visualización del sistema nervioso central mediante radiación electromagnética, rayos X, y otras técnicas de imagen. Las nanopartículas de oro también han probado su efectividad en tratamientos experimentales contra el alzheimer en cerebros de rata, dónde lograron disminuir la concentración de plas de beta-amiloide en un 60%. Además, el tratamiento conjunto con exosomas dirigidos al cerebro mejoran su penetración y compatibilidad lo que permite mejorar sus capacidades como transportador.[16]

Por otro lado, las nanopartículas de plata han demostrado una capacidad para acumularse en el hipocampo tras una inyección intraperitoneal. Anteriormente han sido utilizadas como transportadores de fármacos para otro tipo de enfermedades, como puede ser el alisertib en el caso del glioblastoma. Los nanocarrier de plata muestran capacidad antiinflamatoria y antioxidante en la microglía, reduciendo las especies reactivas de oxígeno y promoviendo la acción de enzimas antinflamatorias. No obstante, un problema crucial sería la disruptiva penetración en la barrera hematoencefálica que, en este caso, puede causar neurodegeneración y necrosis por la acumulación de plata a largo plazo en el sistema nervioso central.[16]

Las nanopartículas de cerio son usadas principalmente por su capacidad antioxidante, al ser capaz de eliminar las ROS. Su administración ha demostrado efectos en el retraso de la apoptosis de neuronas afectadas y en la reducción de la acumulación de beta-amiloide. Además, estudios en modelos animales han probado su eficacia en casos como el del ictus isquémico y restaurando la función motora en casos de ELA y esclerosis múltiple. Estudios recientes han demostrado que una única dosis de CeO2 iniciaba un proceso de neurogénesis hipocampal, lo que le otorga un supuesto papel en la regeneración neuronal.[16]

En el caso de las partículas orgánicas, más estudiadas y usadas, se encuentran los liposomas. Los liposomas han sido ampliamente estudiados debido a su capacidad de proteger y transportar el fármaco a través de la barrera hematoencefálica. Un ejemplo sería los liposomas con Apoe y ácido fosfatídico en el tratamiento contra el alzheimer, que poseen alta afinidad por el beta-amiloide y comienzan su proceso de degradación.[16]

Las nanopartículas de polímero son formuladas a bases de péptidos, como aquellas con base al ácido poliláctico-co-glicólico y poseen alta capacidad de carga y control a la hora de liberar el fármaco. El recubrimiento de estos carriers es lo que las define, aumentando su afinidad por neuronas y protegiendo proteínas neuronales, así como reduciendo la acumulación de placas de proteínas disfuncionales o citotóxicas. Además, las moléculas recubiertas de fosfatidilserina han mostrado capacidad de reducir la inflamación y promover neurogénesis en modelos animales para la enfermedad de Alzheimer.[16]

A pesar de lo prometedor de estos hallazgos, aún existen problemas para su implementación. El primero sería su que, actualmente, hay menos de 10 formulaciones de nanopartículas en ensayos clínicos, lo que supone un escaso campo de pruebas para su estudio. Como consecuencia, tan solo una formulación basada en nanopartículas lipídicas ha superado estos ensayos y ha sido aprobada para su venta y comercialización; se trata de un tratamiento para la amiloidosis. [16]

A pesar de ello, el futuro de estas terapias parece prometedor, al estar entrando en estudio terapias génicas como el CRISPR/Cas9 con en combinación con nanopartículas lipídicas.

# Metodología

**Planteamiento de la hipótesis**

**Hipótesis inicial:** Los factores ambientales, clínicos y demográficos pueden utilizarse para predecir con precisión el riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas en individuos sanos.

**Objetivos**

El objetivo principal es construir un modelo predictivo que asigne un nivel de riesgo de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa, siendo estos niveles “bajo”, “moderado” y “alto”, utilizando datos clínicos y ambientales para ello.

**Objetivos específicos**

1. Identificación de las características más relevantes para el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.
2. Comparación del rendimiento de diferentes algoritmos para determinar el más robusto para cada conjunto de datos.
3. Evaluación de la interpretabilidad de los modelos para determinar su utilidad clínica.
4. Validar los modelos con técnicas como la validación cruzada.

**Descripción de los datos**

**Tarek A. Alzheimer's disease prediction. Kaggle. Available from:** [**https://www.kaggle.com/code/adhamtarek147/alzheimer-s-disease-prediction**](https://www.kaggle.com/code/adhamtarek147/alzheimer-s-disease-prediction)

Los datos se clasifican de la siguiente forma en el caso del alzheimer:

1. **Datos demográficos**: Edad, nivel educativo, etnia, género.
2. **Clínicos**: índice de masa corporal (IMC), presión arterial (sistólica y diastólica) y calidad del sueño, historial familiar de alzheimer, diabetes, depresión, colesterol total y tipos de colesterol, enfermedad cardiovascular,
3. **Conductuales**: Nivel de actividad física, calidad de dieta y sueño y consumo de alcohol, y tabaco.
4. **Resultados de pruebas diagnósticas**: MMSE, quejas de memoria y problemas conductuales.
5. **Funcionalidad**: Actividad de la vida diaria (ADL) y evaluación funcional.

Las filas corresponden a los individuos examinados y las columnas a los factores descritos anteriormente. El dataset se compone de 2149 individuos o muestras y de 39 variables médicas y demográficas.

Para empezar, se trataron los datos, comenzando con la identificación de valores nulos, su eliminación y la codificación de las columnas categóricas.

Texto

Descripción generada automáticamente

Figura 20- Código para la limpieza de datos. (Elaboración propia)

Se dividieron en conjuntos de entrenamiento y prueba (tamaño 80 y 20, concretamente), correspondiendo, siendo la variable X los factores que podrían suponer un riesgo de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa, en este caso alzheimer, y siendo Y un diagnóstico positivo o negativo de la enfermedad.

El primer modelo en usarse fue random forest, que proporcionó una precisión de 93,72%, y en base a este modelo, se extrajo la importancia de cada uno de los factores de la enfermedad.

Gráfico

Descripción generada automáticamente

Figura 21- Valores obtenidos mediante random forest para la importancia de parámetros. (Elaboración propia)

Se puede apreciar que los factores más implicados son la funcionalidad de la persona, la actividad diaria y el examen minimental (estado cognitivo), sin embargo, al ser el examen minimental un análisis médico, podría ser usado solo en caso de pacientes ya diagnosticados. En orden descendiente de importancia, pero aún relevantes, se hallan los problemas de memoria y conductuales y, al mismo nivel, la actividad física, calidad de la dieta, colesterol, índice de masa corporal, consumo de alcohol y presión arterial alta, así como la edad.

Estos factores parecen, a primera vista, contribuir de forma similar al desarrollo de la enfermedad, como se puede apreciar en la gráfica de importancia de la figura.

Los métodos o algoritmos utilizados fueron random forest, regresión logística y XGboost. En primer lugar, se implementó random forest, que mostró una precisión de un 94%, tras ello, se realizó una reducción de dimensionalidad que no mostró mucha más precisión. Tas ello, se realizó una regresión logística, comenzando por el cálculo de coeficientes, siendo los más significativos problemas de memoria (2,91), problemas conductuales (2,79), MMSE(-0,1), actividad de vida diaria (-0,43) y funcionalidad(-0,45). La regresión mostró un 80% de precisión.

Finalmente, se utilizó XGboost, que mostró un desempeño algo superior al 95% tras el ajuste de hiperparámetros (los valores fueron n\_estimators o número de árboles [100,200], max\_depth o profundidad de cada árbol [3,5,7] y learning\_rate o tasa de aprendizaje [0.01, 0.1, 0.3]. De esta forma, mediante la función GridsearchCV, se obtuvieron los mejores parámetros: 200 para número de árboles, 5 para profundidad y 0,01 para tasa de aprendizaje.

Texto

Descripción generada automáticamente

Figura 22- Código usado para la optimización del modelo XGBoost. (Elaboración propia)

Para terminar, se realizó una curva ROC para confirmar el buen desempeño del modelo XGboost y se realizaron predicciones de riesgo de la enfermedad.

Gráfico, Gráfico de líneas

Descripción generada automáticamente

Figura 23- Curva ROC para XGBoost (Elaboración propia)

Texto

Descripción generada automáticamente

Figura 24- Código para la evaluación de XGBoost y para las predicciones de riesgo. (Elaboración propia)

Imagen que contiene Interfaz de usuario gráfica

Descripción generada automáticamente

Figura 25- Valores de importancia y su correlación con la enfermedad obtenidos mediante SHAP. (Elaboración propia)

En este caso, se estableció que las predicciones en base a los factores analizados serían clasificadas en Bajo riesgo, si este se encontraba entre 0 y 0.4, riesgo moderado entre 0.5 y 0.7 y alto riesgo para valores superiores a 0.7.

Imagen de la pantalla de un computador

Descripción generada automáticamente con confianza baja

Figura 26- Ejemplo de salida de las predicciones. (Elaboración propia)

**Manoj M. Parkinson disease prediction. GitHub. Available from:** [**https://github.com/medhamanojp/Parkinson-disease-prediction/tree/main/aiml**](https://github.com/medhamanojp/Parkinson-disease-prediction/tree/main/aiml)

En el caso del parkinson, se realizó un proceso similar, siendo muy semejantes los datasets utilizados para el entrenamiento de los modelos de predicción.

Los datos se clasifican de la siguiente forma en el caso del Parkinson:

**1-Datos demográficos**: Edad, nivel educativo, etnia, género.

**2-Clínicos**: índice de masa corporal (IMC), presión arterial (sistólica y diastólica) y calidad del sueño, historial familiar de alzheimer, diabetes, depresión, colesterol total y tipos de colesterol, enfermedad cardiovascular, depresión, ictus, UPDRS, temblores, bradicinesia, rigidez, inestabilidad postural, problemas en el habla, trastornos de sueño, estreñimiento

**3-Conductuales**: Nivel de actividad física, calidad de dieta y sueño y consumo de alcohol, y tabaco.

**4-Resultados de pruebas diagnósticas**: UPDRS, problemas conductuales, MoCA.

**5-Funcionalidad**: Actividad de la vida diaria (ADL) y evaluación funcional.

Las filas del dataset corresponden, nuevamente, a los individuos del estudio y las columnas a los posibles factores de riesgo. En este caso hay 2104 individuos y 34 columnas o factores de riesgo.

El proceso fue muy similar al anterior, llevándose a cabo, en primer lugar, un tratamiento de datos para eliminar los valores nulos y la codificación de las columnas categóricas y luego una división nuevamente de 80 y 20 para entrenamiento y prueba.

Se procedió de igual manera mediante la implementación de Random Forest, que mostró un desempeñó del 93%. Tras ello, se comprobó la eficacia de la regresión logística, que volvió a ser de un 80% y la de XGboost, que mostró un 95% al optimizarse los hiperparámetros.

Gráfico

Descripción generada automáticamente

Figura 27- Valores de importancia obtenidos mediante Random Forest para Parkinson (Elaboración propia)

En este caso los factores más relevantes en el desarrollo o aparición de la enfermedad de Parkinson son la UPDRS (unified parkinson´s disease rating scale), una escala muy utilizada para evaluar la gravedad de los síntomas de los pacientes de aprkinson; su elevada relevancia dentro del modelo parece deberse, principalmente, a que su uso se da en pacientes ya diagnósticados de parkinson. Por otro lado, se encuentran la autonomía funcional que representa la capacidad de desempeñar actividades cotidianas en el día a día; su importancia es grande, pero la relación que tiene con el desarrollo de la enfermedad es negativa.

MoCA es la prueba cognitiva de Montreal, que evalúa factores como la memoria a corto plazo, atención, lenguaje, orientación, percepción visual y espacial y resolución de problemas. En resumen, la prueba es utilizada para evaluar el deterioro cognitivo del paciente. Los temblores serían el último factor altamente relevante para la predicción.

Otros factores relevantes que se encuentran en igualdad de importancia son la calidad de la dieta, de sueño, bradicinesia (lentitud en movimientos y para completar diversas tareas motoras), colesterol, rigidez, actividad física, edad, consumo de alcohol, índice de masa corporal, presiones arteriales sistólica y diastólica e inestabilidad postural.

Por último, en escaso nivel de importancia se hallan, la etnia, la depresión, el género, el estreñimiento, trastornos del sueño, tabaquismo, traumatismo, historial familiar de la enfermedad, ictus y problemas del habla.

**Librerías utilizadas**

1. Pandas: manejo y manipulación de datos, así como su limpieza y procesado.
2. NumPy: Para operaciones numéricas avanzadas y para generación de valores aleatorios.
3. Matplotlib: Visualización de datos mediante gráficos.
4. SHAP: Asignación de valores de importancia a las características o factores de riesgo.
5. XGBoost: Implementación del algoritmo del mismo nombre.
6. Scikit-learn: Permite la división del conjunto en entrenamiento y prueba, implementación de regresión logística y Random Forest, así como la evaluación de modelos y la optimización de hiperparámetrosy validación cruzada.

**Enlace a github**

https://github.com/anblasco997/TFM-Neurodegenerativas.git

**Limitaciones del estudio**

1. Acceso a bases de datos: En este trabajo se han utilizado dos bases de datos públicas para la predicción de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Debido a las limitaciones y a la falta de un rol de investigador que otorgará acceso a más bases de datos, los algoritmos han sido entrenados únicamente con estas bases, lo que restringe el tamaño de las poblaciones utilizadas y su diversidad a estas dos únicas bases de datos.
2. Variables limitadas: Las variables incluyen muchas variables relevantes como edad, factores de estilo de vida o antecedentes familiares para la enfermedad, sin embargo, el dataset de Parkinson es mucho más completo posee más variables; además, podría haber factores que no hayan sido considerados en ninguna de las bases de datos.
3. Diversidad geográfica: Ambas bases están limitadas a una sola población, por lo que los conjuntos de datos y los resultados obtenidos a raíz de estas podrían no ser aplicables a otras poblaciones globales o estar sesgados hacia la población objeto del estudio.
4. La complejidad de las enfermedades: Ambas enfermedades neurodegenerativas son multifactoriales en lo que su aparición se refiere y estos estudios ignoran factores genéticos más concretos(genes) y alteraciones a nivel molecular. Es por esto que el estudia podría ser insuficiente para analizar en conjunto los factores de riesgo de la enfermedad.
5. Interpetabilidad de los modelos: A pesar del uso de herramientas para la interpretación de los modelos y evaluar la importancia de las características, la complejidad de los algoritmos podría dificultar su entendimiento.

# Resultados

Los análisis realizados mediante SHAP otorgaron resultados similares en ambos casos, siendo los factores más relevantes en ambos casos los síntomas característicos de cada enfermedad: los problemas de memoria y problemas conductuales en el caso del alzheimer y los temblores, inestabilidad postural, bradicinesia y rigidez en el caso de parkinson.

No obstante, al ser síntomas de la enfermedad en ciernes, no resultarán útiles como predictores antes de que ésta comience a desarrollarse. Factores como el porcentaje de grasa corporal, la presión arterial y la calidad de la dieta aparecen como factores contribuyentes en mayor o menor medida en el desarrollo de la enfermedad.

En el caso del Parkinson la depresión y los traumatismos encefálicos, así como los ictus pueden jugar un papel en el desarrollo de la enfermedad. También se aprecian ligeras diferencias Enel sexo del individuo.

Como punto en común, la presión arterial aparece como factor relevante en ambos análisis.

Los factores fueron analizados también mediante Random Forest, siendo los factores más relevantes los problemas de memoria, problemas conductuales, ejercicio físico, calidad de la dieta, colesterol, calidad del sueño, consumo de alcohol y edad en el caso del alzheimer (Figura 19).

En el caso del Parkinson, los factores más relevantes para Random Forest fueron en gran medida la funcionalidad en el día a día, seguida de temblores, calidad de la dieta y sueño, bradicinesia, colesterol, rigidez, edad, consumo de alcohol, actividad física, presión arterial y masa corporal (figura 25).

**Captura de pantalla de computadora

Descripción generada automáticamenteImagen que contiene Calendario

Descripción generada automáticamente**

Figuras 28 y 29- Coeficientes obtenidos para los factores de riesgo más relevantes. A la izquierda se encuentran los de Alzheimer y a la derecha los de Parkinson. (Elaboración propia)

# diSCUSIÓN

Los datos obtenidos arrojan luz en diversas áreas de interés científico ya estudiadas en mayor o menor medida dentro de la comunidad científica.

Varios estudios han tratado de probar la eficacia de dietas saludables en la prevención de enfermedades neurodegenerativas, algunas de estas son las dietas mediterránea y DASH. Morris MC et al. llevaron a cabo un estudio en el que intentaban probar que una dieta conocida como MIND, mezcla de las dietas DASH y mediterránea, no solo podía tener repercusiones positivas en la prevención de la enfermedad de alzheimer, sino que podría mejorar las capacidades cognitivas de individuos sanos. Para ello se realizó un seguimiento de tres años en el que los individuos deberían adherirse a la dieta MIND o a una dieta control con restricción calórica. Los resultados afirmaban que el seguimiento de ambas dietas tenía un efecto protector de hasta un 35% en el riesgo de alzheimer y que incluso una adherencia moderada a ellas mostraba efectos significativos. Sin embargo, en pacientes sanos la dieta control y la dieta MIND no mostraron diferencias significativas en cuanto a mejora de capacidades cognitivas. Esto puede deberse a que un seguimiento de tres años no sea suficiente para comprobar estas diferencias en individuos sanos o que las mejoras en neuroprotección se deban principalmente a que estas dietas ralentizan el l deterioro cognitivo al modular vías relacionadas con la neuroinflamación o a que la restricción calórica de ambas dietas conlleve una reducción de la masa corporal y, como consecuencia, menor acumulación de grasas trans y saturadas, lo que conlleva una reducción de las placas amiloideas. [4]

Estas investigaciones desatacan además los papeles del omega-3, los polifenoles y la vitamina D que tienen un efecto protector, así como que las dietas deficientes en frutas, verduras y cereales se correlacionan con una mayor acumulación de placas de beta-amiloide. [4]

**Gráfico, Gráfico de líneas

Descripción generada automáticamente**

Figura 30- Comparativa entre dieta control y la dieta MIND (Morris MC, Tangney CC 2022).

La calidad del sueño también juega un papel importante en el desarrollo como el de la enfermedad. Estudios como el de Gaur A et al. sugieren la presencia de formas solubles e insolubles de beta-amiloide (formas 40 y 42), destacando que la forma 40 es la soluble y más producida como residuo en individuos sanos; mientras que la forma 42 es insoluble y la más presente en individuos enfermos de alzheimer y que tiene mayor papel en el deterioro de las funciones cognitivas durante el desarrollo de la enfermedad, siendo crucial en la disfunción sináptica y en el deterioro de la neurotransmisión. A pesar de sus diferencias, la acumulación excesiva de ambas formas conlleva deficiencias cognitivas e incrementa el desarrollo de la enfermedad. [19, 21, 36]

Varios estudios sugieren que un sueño inadecuado puede llevar a la acumulación de la forma soluble de beta-amiloide, debido a dos posibles sucesos: que el cerebro sea capaz de eliminar los residuos de forma más efectiva durante la fase de ondas lentas o que, debido a una mala calidad del sueño, las fases REM(rapid eye movement) estén excesivamente presentes y las de ondas lenta disminuidas; esto conlleva a que las neuronas estén más tiempo en una actividad similar a la vigilia y que su ratio de actividad sea mayor, produciendo más residuos de beta-amiloide. [19, 21, 36]

Esta acumulación conlleva la formación de especies reactivas de oxígeno que interactúan con proteínas y fragmentos lipídicos desembocando en lípidos peróxidos y proteínas oxidadas y tóxicas; además de la activación de la microglía y de los consiguientes procesos de neuroinflamación, así como a la degradación de neuronas colinérgicas y cambios en la transmisión de glutamina y sinapsis en general. [19, 21, 36]

Además, cabe añadir que no solo la acumulación de la forma 40 soluble es afectada por los patrones de sueño. La forma 42 se encuentra aumentada en individuos insomnes y con muy baja calidad de sueño. Esto se probó exponiendo a individuos de entre 22 y 72 años a 31 horas de privación del sueño y posterior tomografía por emisión de positrones (PET), lo que mostró que los individuos presentaban hasta un 5% más de beta-amiloide insoluble, siendo las zonas más afectadas el hipocampo y el tálamo (ambas cruciales en las funciones cognitivas y de memoria). Para terminar, la deposición de beta-amiloide retroalimenta este proceso, pues provoca alteraciones en el patrón de sueño. [19, 21, 36]

La deprivación de sueño no solo aumenta los niveles de amiloide, sino que la proteína tau también se encuentra aumentada, al alterarse la fosforilación de la proteína en el proceso y resultando en su hiperfosforilación. [19, 21, 36]

Diagrama

Descripción generada automáticamente

Figura 31- Efectos patológicos relacionados con la falta de sueño (Musiek ES, Holtzman DM. 2022)

Diagrama

Descripción generada automáticamente

Figura 32- Efectos de la fata de sueño en el desarrollo del alzheimer (Musiek ES, Holtzman DM. 2022)

En cuanto al ejercicio físico, la adherencia a prácticas como ejercicios aeróbicos y de resistencia parecen aumentar la función cerebral al aumentar el flujo sanguíneo y disminuir la neuroinflamación, además de mejorar la plasticidad neuronal y reducir la degeneración neuronal asociada a la enfermedad, llegando a reducir el riesgo hasta en un 37%. Además, las personas con antecedentes familiares de genes como el APOE4 con baja actividad física presentaron más riesgo de desarrollar la enfermedad. Esto choca con las evidencias obtenidas de la baja relevancia de los factores genéticos durante el desarrollo de este estudio y sugiere que las interacciones entre diversos factores de prevención o riesgo requiere más indagación con el fin de dilucidar su funcionamiento de forma completa. [21]

En el caso del Parkinson, también existen factores con una correlación relativa al desarrollo de la enfermedad, es decir, parecen jugar un papel en prevenirla. Estos factores son la actividad física, la calidad de la dieta y el sueño y el hábito de fumar.

Varios estudios han contado con grandes cohortes de hombres y mujeres para corroborar estos datos. Por ejemplo, Chen H et al. llevaron a cabo cuestionarios sobre los niveles de actividad física de varios grupos en 1986, tanto recreativas como laborales o de entrenamiento. Se realizó un seguimiento durante diez años y se llevó un recuento de los casos de parkinson. Los resultados arrojaron a la luz que las personas con niveles más elevados de actividad física moderada o vigorosa tenían menor riesgo de desarrollar la enfermedad, al reducir el ejercicio el estrés oxidativo y la inflamación cerebral. Además, se apreciaron ligeras diferencias en este efecto protector entre sexos; en hombres un ejercicio típico o normal sí mostró efecto neuroprotector, así como el ejercicio extenuante o vigoroso; no obstante, en Gráfico, Gráfico de líneas

Descripción generada automáticamentemujeres tan solo el ejercicio vigoroso mostró efecto protector.[6]

Figura 33- Comparativa del efecto neuroprotector de los diversos tipos de ejercicio (Chen et al. 2005)

Estas diferencias ente géneros podrían explicarse debido a mecanismos como factores hormonales o metabólicos. [6]

Otros estudios, como el de Xu Q et al. Respaldan estos resultados. En este caso, se realizó un seguimiento a más de 300.000 participantes durante 15 años, obteniéndose como resultado que la presencia de actividad física vigorosa en etapas medias de la vida estaban asociadas con una reducción de hasta un 30% en el riesgo de desarrollar parkinson. A pesar de la coincidencia, este estudio discrepa en los efectos de una actividad física cotidiana o basal, pudiendo contemplarse la intensidad del ejercicio físico un factor para tener en cuenta en la neuroprotección.[44]

Por otro lado, el ejercicio físico no solo ha probado su efecto en la prevención del parkinson, sino también en la mejora de los síntomas asociados a la enfermedad. Shen X et al. Llevaron a cabo un estudio comparativo de diversos tipos de ejercicio en personas con Parkinson; entre ellos el aerobic, ejercicios de resistencia, taichí y yoga. Los resultados mostraron que cualquier tipo de ejercicio mejora los síntomas, pero que los más efectivos, sobre todo por su efecto sobre la estabilidad postural, eran el yoga y el taichí.[28]

Petzinger GM et al. mostraron que el ejercicio físico podría tener un efecto en la neuro plasticidad debido a un aumento del factor neurotrófico y la reducción de proinflamatorios. [22]

En cuanto a lo que a la dieta se refiere, estudios como el de Maraki MI et al. y Stefano M et al. remarcaron la importancia de la dieta mediterránea en la prevención frente al parkinson. Estos estudios consistían en analizar los patrones dietéticos de individuos controles frente a enfermos diagnosticados de parkinson; los resultados mostraron que los diagnosticados mostraban una adherencia menor a la dieta mediterránea que los individuos sanos. Además, mediante el análisis de muestras fecales se comprobó que la microbiota intestinal de los individuos sanos y diagnosticados era significativamente distinta. Estos resultados parecen deberse principalmente a la presencia de ácidos grasos como el omega-3 y polifenoles, que presentan un papel antiinflamatorio y frente al estrés oxidativo. A raíz de esto, se encontró que las bacterias productoras de ácido graso de cadena corta podrían jugar un papel en la presencia de ácidos grasos como el butirato, que posee propiedades neuroprotectoras y antiinflamatorias. Las heces analizadas en pacientes de parkinson mostraban microbiotas menos variadas y con menores cantidades de estos ácidos grasos. [19]

Por último, la dieta mediterránea mostró mejoría de los síntomas motores en los pacientes diagnosticados que se adherían a ella durante el tratamiento. Además, los estudios de Philips C et al. mostraron que una mayor calidad de dieta influye positivamente en una mejor calidad de vida en cuanto a movilidad, así en como en una mejor calidad de sueño; otro factor asociado con la prevención de la enfermedad. [23, 35]

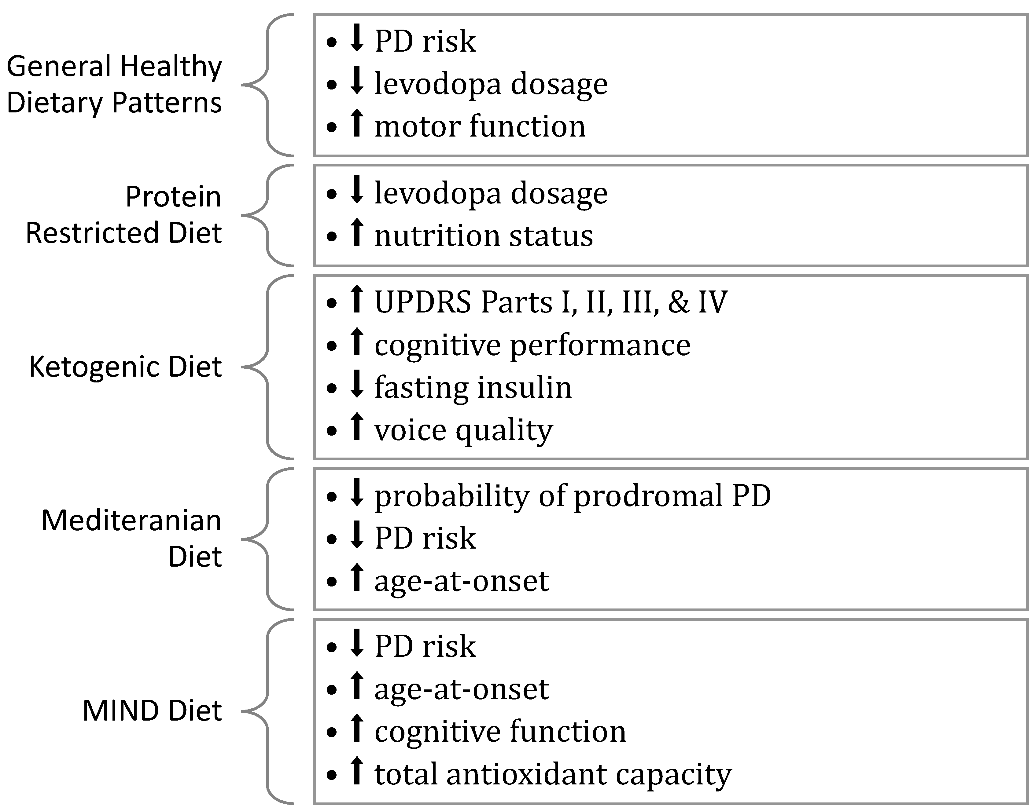


Figura 34- Comparativa de diversas dietas (Philips C et al. 2023)

# 5. Conclusiones

A la vista de los resultados obtenidos y las comparaciones realizadas en el estado del arte, se puede afirmar que la implementación de algoritmos Machine Learning y Deep Learning pueden resultar extremadamente útiles a la hora de diagnosticar una enfermedad neurodegenerativa, pudiendo llegar a discriminar, incluso, los factores de riesgo de la enfermedad.

No obstante, el estado actual de las bases de datos dificulta su aplicación a gran escala y de la forma más precisa posible. Esto se debe a que las bases de datos actuales podrían no presentar un cuadro completo de factores para enfermedades tan complejas y multifactoriales como estas y a que diversas características, como los problemas conductuales o la presión sanguínea alta, se encuentran presentes en varias enfermedades, haciendo más compleja la discriminación entre ellas.

Es por ello que urge la creación de datasets más completos que puedan representar de forma fidedigna el mayor número de interacciones y rutas que resulten un riesgo para el desarrollo de la enfermedad. De esa forma se podría realizar el mapeado de rutas metabólicas e interacciones genéticas que llevan a la enfermedad y diagnosticarla de forma precoz para su pronto tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Alfalahi H, Dias SB, Khandoker AH, Chaudhuri KR, Hadjileontiadis LJ. A scoping review of neurodegenerative manifestations in explainable digital phenotyping. npj Parkinson’s Dis. 2023;9(1):66. doi:10.1038/s41531-023-00494-0.
2. Andrade-Guerrero J, Santiago-Balmaseda A, Jeronimo-Aguilar P, Vargas-Rodríguez I, Cadena-Suárez AR, Sánchez-Garibay C, et al. Alzheimer’s Disease: An Updated Overview of Its Genetics. Int J Mol Sci. 2023;24(4):3754. doi:10.3390/ijms24043754.
3. Angelucci F, Ai AR, Piendel L, Cerman J, Hort J. Integrating AI in fighting advancing Alzheimer: diagnosis, prevention, treatment, monitoring, mechanisms, and clinical trials. Curr Opin Struct Biol. 2024;87:102857. doi:10.1016/j.sbi.2024.102857.
4. Bertogliat MJ, Morris-Blanco KC, Vemuganti R. Epigenetic mechanisms of neurodegenerative diseases and acute brain injury. bioRxiv. 2024. doi:10.1101/2023.09.30.1414603.
5. Booms A, Pierce SE, Coetzee GA. Parkinson’s Disease Genetic Risk Evaluation in Microglia Highlights Autophagy and Lysosomal Genes. Annu Rev Pathol. 2023;18:95–121. doi:10.1146/annurev-pathmechdis-031521-034145.
6. Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, Hernán MA, Willett WC, Ascherio A. Physical activity and the risk of Parkinson disease. Neurology. 2005;64(4):664–9. doi:10.1212/01.WNL.0000151960.28687.93.
7. Crary JF. Neurodegeneration: 2022 update. Neuropathology Brain Bank & Research CoRE, Department of Pathology, Nash Family Department of Neuroscience, Department of Artificial Intelligence & Human Health, Ronald M. Loeb Center for Alzheimer's Disease, Friedman Brain Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; 2022.
8. Ellouze I, Sheffler J, Nagpal R, Arjmandi B. Dietary patterns and Alzheimer’s disease: An updated review linking nutrition to neuroscience. Nutrients. 2023;15(14):3204. doi:10.3390/nu15143204.
9. Figueroa JD, Cummings JL. Antioxidants in diet and their role in neuroprotection. Neurobiol Aging. 2022;115:87–94. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2021.09.014.
10. Grant WB, Blake SM. Diet’s role in modifying risk of Alzheimer’s disease: history and present understanding. J Alzheimers Dis. 2023;XX(X):1–30. doi:10.3233/JAD-230418.
11. Hall A, Bandres-Ciga S, Diez-Fairen M, Billingsley KJ, Quinn JP. Genetic Risk Profiling in Parkinson’s Disease and Utilizing Genetics to Gain Insight into Disease-Related Biological Pathways. Diagnostics (Basel). 2023;13(2):288. doi:10.3390/diagnostics13020288.
12. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of Alzheimer’s disease: A meta-analysis. Into Geriatric Psychiatry. 2023;38(2):141–50. doi:10.1002/gps.4787.
13. Iso-Markku P, Kujala UM, Knittle K, et al. Physical activity as a protective factor for dementia and Alzheimer’s disease: systematic review, meta-analysis and quality assessment of cohort and case–control studies. Br J Sports Med. 2022;56:701–9. doi:10.1136/bjsports-2021-104881.
14. Kanagaraj S, Hema MS, Gupta MN. Environmental Risk Factors and Parkinson’s Disease – A Study Report. Int J Recent Technol Eng (IJRTE). 2019;7(4s2):1–6.
15. Khatami SG, Mubeen S, Hofmann-Apitius M. Data science in neurodegenerative disease: its capabilities, limitations, and perspectives. Curr Opin Neurol. 2020 Apr;33(2):249-254.
16. Lamptey RNL, Chaulagain B, Trivedi R, Gothwal A, Layek B, Singh J. A review of the common neurodegenerative disorders: current therapeutic approaches and the potential role of nanotherapeutics. Int J Mol Sci. 2022;23(5):2618. doi:10.3390/ijms23052618.
17. Lambert JC, Ramirez A, Grenier-Boley B, Bellenguez C. Step by step: towards a better understanding of the genetic architecture of Alzheimer’s disease. Expert Rev Open. 2023.
18. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Lifestyle modifications for Alzheimer’s disease prevention. BMJ. 2023;380:e073456. doi:10.1136/bmj-2023-073456.
19. Maraki MI, Yannakoulia M. The role of diet and dietary patterns in Parkinson's disease. Br J Nutr. 2022;127(3):321–32.

**18.**Moukarzel S, Zlatar ZZ, Hartman SJ, Lomas D, Feldman HH, Banks SJ, HALT-AD Study Group. Developing the Healthy Actions and Lifestyles to Avoid Dementia (HALT-AD) program. Alzheimer’s Dement (N Y). 2024;10:1–14. doi:10.1002/trc2.12457.

**19.** Musiek ES, Holtzman DM. Sleep disorders and Alzheimer’s disease risk. Brain. 2022;145(3):757–67. doi:10.1093/brain/awz044.

**20.** Najar J, Ostling S, Gudmundsson P, Sundh V, Johansson L, Kern S, et al. Cognitive and physical activity and dementia: a 44-year longitudinal population study of women. Neurology. 2019;92(13):e1322–30. doi:10.1212/WNL.0000000000007021.

**21.** Norton S, Matthews FE, Brayne C. The combined effect of diet, sleep, and exercise on Alzheimer’s risk. Lancet Neurol. 2023;22(7):578–89. doi:10.1016/S1474-4422(23)00145-2.

1. Petzinger GM, Fisher BE, McEwen S, Beeler JA, Walsh JP, Jakowec MW. Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2013;12(7):716–26. doi:10.1016/S1474-4422(13)70123-6.
2. Phillips C, Shivappa N, Hébert JR, Perry IJ, Ferguson J, McNamara D, et al. Diet quality, sleep and quality of life in Parkinson's disease: a cross-sectional study. Aging Clin Exp Res. 2023;35(5):1025–33.
3. Reichard J, Zimmer-Bensch G. The Epigenome in Neurodevelopmental Disorders. Front Neurosci. 2021;15:776809. doi:10.3389/fnins.2021.776809.
4. Reichmann H, Csoti I, Koschel J, Lorenzl S, Schrader C, Winkler J, et al. Lifestyle and Parkinson’s disease. J Neural Transm. 2022;129(10):1235–45. doi:10.1007/s00702-022-02509-1.
5. Scarmeas N, Luchsinger JA, Stern Y, et al. Mediterranean diet and brain aging. Ann Neurol. 2022;92(5):672–80. doi:10.1002/ana.27495.
6. Sessa A, Xie H, Kalebic N. Epigenetics on neurodegenerative diseases: research frontiers and publication status. Front Neuroscience. 2024;18:1414603. doi:10.3389/fnins.2024.1414603.
7. Shen X, Wong-Yu IS, Mak MK. Effects of exercise on falls, balance, and gait ability in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Neurorehabilitation Neural Repair. 2016;30(6):512–27. doi:10.1177/1545968315613447.
8. Smith PJ, Blumenthal JA. Exercise as medicine for Alzheimer’s disease. Curr Sports Med Rep. 2023;22(3):93–8. doi:10.1249/JSR.0000000000001083.
9. Stefano M, De Filippis F, Pellegrini N, Laghi L, Neviani E, Gobbetti M, et al. Mediterranean diet adherence, gut microbiota, and Parkinson's disease. Nutrients. 2023;15(1):2181.
10. Shusharina N, Yukhnenko D, Botman S, Sapunov V, Savinov V, Kamyshov G, Sayapin D, Voznyuk I. Modern methods of diagnostics and treatment of neurodegenerative diseases and depression. Diagnostics (Basel). 2023;13(3):573. doi:10.3390/diagnostics13030573.
11. Strikwerda AJ, Dommershuijsen LJ, Ikram MK, Voortman T. Diet quality and risk of Parkinson’s disease: The Rotterdam Study. Nutrients. 2023;15(4):1–10. doi:10.3390/nu15041045.
12. Tagaris A, Kollias D, Stafylopatis A, Tagaris G, Kollias S. Machine Learning for Neurodegenerative Disorder Diagnosis – Survey of Practices and Launch of Benchmark Dataset. Int J Artif Intell Tools. 2018;27(2):1850011. doi:10.1142/S0218213018500112.
13. Tran J, Anastacio H, Bardy C. Genetic predispositions of Parkinson’s disease revealed in patient-derived brain cells. npj Parkinson’s Dis. 2020;6:8. doi:10.1038/s41531-020-0110-8.
14. Unger MM, Spiegel J, Dillmann KU, Grundmann D, Philippeit H, Bürmann J, et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. Parkinsonism Relat Disord. 2016;32:66–72.
15. Walker MP. Sleep and Alzheimer’s disease prevention: evidence and strategies. Nat Rev Neurosci. 2023;24(1):20–35. doi:10.1038/s41583-023-00543-8.
16. Tenchov R, Sasso J. Decoding neurodegenerative diseases like Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's. CAS Insights. 2024 Jul 12.
17. World Health Organization. Global status report on the public health response to dementia. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
18. Wu W, Ding D, Zhao Q, Xiao Z, Luo J, Ganguli M, et al. Dose-response relationship between late-life physical activity and incident dementia: a pooled analysis of 10 cohort studies of memory in an international consortium. Alzheimers Dement. 2023;19(1):107–22. doi:10.1002/alz.12628.
19. Ye H, Robak LA, Yu M, Cykowski M, Shulman JM. Genetics and pathogenesis of Parkinson’s syndrome. Annu Rev Pathol. 2023;18:95–121. doi:10.1146/annurev-pathmechdis-031521-034145.
20. Yuan L, Guo Y, Wen S, Deng H. Editorial: Genetic and epigenetic basis of neurodegenerative diseases. Front Aging Neuroscience. 2022;14:958847. doi:10.3389/fnagi.2022.958847.
21. Zhang Y, Mao Y, Fu Q, Zhang X, Zhang D, Yue Y, Yang C. Scoping review of epigenetics on neurodegenerative diseases: research frontiers and publication status. Front Neuroscience. 2024;18:1414603. doi:10.3389/fnins.2024.1414603.
22. Whachawat S, Shriram E, Srinivasan K, Hu YC. Leveraging Computational Intelligence Techniques for Diagnosing Degenerative Nerve Diseases: A Comprehensive Review, Open Challenges, and Future Research Directions. Diagnostics (Basel). 2023;13(2):288. doi:10.3390/diagnostics13020288.
23. Xu Q, Park Y, Huang X, et al. Physical activities and future risk of Parkinson disease. Neurology. 2010;75(4):341-8. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ea1597.