



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS DE AMINOÁCIDOS
IMPLICADAS EN EL CICLO GLUTAMATO-GLUTAMINA Y
SUS ALTERACIONES EN MODELOS MURINOS DE LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER”**

TESIS INDIVIDUAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

INGENIERO EN BIOTECNOLOGÍA

PRESENTA

DIANA LAURA VÁZQUEZ DURÁN

DIRIGIDA POR

DRA. ANGELINA RODRÍGUEZ TORRES

SANTIAGO DE QUERETARO, QUERETARO, 2025.

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:



Atribución — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



SinDerivadas — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS DE
AMINOÁCIDOS IMPLICADAS EN EL CICLO
GLUTAMATO-GLUTAMINA Y SUS ALTERACIONES
EN MODELOS MURINOS DE LA ENFERMEDAD DE
ALZHEIMER”**

TESIS INDIVIDUAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

INGENIERO EN BIOTECNOLOGÍA

PRESENTA

DIANA LAURA VÁZQUEZ DURÁN

DIRIGIDA POR

DRA. ANGELINA RODRÍGUEZ TORRES

SINODALES

DRA. ANGELINA RODRÍGUEZ TORRES
DIRECTOR

DR. JUAN JOEL MOSQUEDA GUALITO
SINODAL

DRA. LAURA CRISTINA BERUMEN SEGURA
SINODAL

MC. ALMA DELIA BERTADILLO JILOTE
SINODAL

M.I.M. DAVID GUSTAVO GARCÍA GUTIÉRRI
SINODAL

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE CUADROS	ii
ÍNDICE DE FIGURAS	iii
RESUMEN	1
I. INTRODUCCIÓN	1
I.1. Enfermedad de Alzheimer	3
I.2. Ciclo Glu-Gln	5
I.3. Familia Slc1	7
I.4. Familia Slc38	7
I.5. Familia Slc17	8
II. OBJETIVO	11
III. METODOLOGÍA	12
IV. RESULTADOS	13
V. DISCUSIÓN	17
VI. CONCLUSIÓN	21
VII. BIBLIOGRAFÍA	22

ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO	PÁGINA
1 Modelos murinos usados en el estudio de la EA.	13
2 Alteraciones de proteínas implicadas en el Ciclo Glu-Gln reportadas en modelos murinos de la EA.	14
3 Estadios de la EA humana	15

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA		PÁGINA
1	Ciclo Glu-Gln.	6
2	Esquema comparativo de la progresión de características histopatológicas y conductuales en modelos murinos de EA.	16
3	Modelo de las alteraciones de las moléculas implicadas en el ciclo Glu-Gln en modelos murinos.	19

RESUMEN

Las demencias son un problema de salud pública a nivel mundial ya que constituyen una de las principales causas de discapacidad entre los adultos mayores. Entre los tipos de demencia, la Enfermedad de Alzheimer (EA) presenta una incidencia del 70%. Por lo que esclarecer la etiología de la EA ha sido tema de gran interés en la comunidad científica. Actualmente se sabe que los principales factores asociados con la degeneración funcional en la EA son las alteraciones en las proteínas TAU y el péptido β -amiloide ($A\beta$), ya que son causantes de la acumulación de depósitos proteicos insolubles en el cerebro. Sin embargo, la etiología completa de la EA aún se desconoce. Los modelos murinos que simulan la patología de la EA han contribuido en su estudio incluso en fases preclínicas análogas a la enfermedad. Entre estas aportaciones se encuentran alteraciones funcionales en la sinapsis química, específicamente en la producción y abastecimiento de neurotransmisores; como el glutamato (Glu) y su reciclaje a través del Ciclo Glutamato-Glutamina (Ciclo Glu-Gln). En consecuencia, consideramos esencial realizar una revisión de los mecanismos bioquímicos y moleculares reportados como alterados en estos modelos. A continuación, se recopila, integra y analiza la información reportada de alteraciones funcionales en las proteínas transportadoras de aminoácidos involucradas en este ciclo y su relación con la sinapsis y la EA en modelos murinos. Encontramos que varias de las proteínas y enzimas del ciclo Glu-Gln, entre las que destacan Slc1a2, Slc1a3, GS, Slc38a3, Slc17a7, se encuentran a la baja, lo que implica una desregulación del sistema de neurotransmisión glutamatérgico a varios niveles, lo que evidencia la necesidad de seguir indagando en el papel del Ciclo Glu-Gln en la EA.

I. INTRODUCCIÓN

La demencia es un síndrome, el cual consiste en un deterioro neurodegenerativo que conlleva la pérdida progresiva de las capacidades cognitivas. El informe de la ONU del 2018, reporta que aproximadamente 50 millones de personas en el mundo padecen alguna forma de demencia, y se estima que entre el 60 y el 70% de los casos corresponde a la Enfermedad de Alzheimer (EA). Los modelos de predicción matemáticos, establecen que esta cifra se duplicará cada 20 años debido principalmente a la correlación del EA con la edad avanzada y al aumento en la esperanza de vida a nivel global.

Se ha establecido una asociación entre la pérdida de las capacidades cognitivas en la EA, con la acumulación progresiva del péptido β -amiloide ($A\beta$) y de la hiperfosforilación de la proteína TAU, Estos procesos conducen a la formación las placas $A\beta$ y los ovillos neurofibrilares, que son requisitos indispensables para el diagnóstico confirmatorio de EA. La presencia de placas $A\beta$ y ovillos neurofibrilares explican en gran medida el déficit en la función neuronal, sin embargo, no parecen ser las únicas causas del fenotipo patológico, dado que se ha reportado la presencia de placas $A\beta$ en individuos sanos y las terapias farmacológicas enfocadas en la interrupción de la acumulación de estos agregados proteicos no mejoran la cognición de manera significativa.

Por lo tanto, se han explorado otros mecanismos fisiopatológicos que pudieran integrarse en la etiología de la EA. Algunos de ellos involucran procesos de neurotransmisión, como la hipótesis colinérgica y la glutamatérgica. En la primera, se propone que la pérdida de la memoria, característica de esta enfermedad puede estar asociada a la actividad exacerbada de la enzima colinesterasa, cuya función consiste en la inactivación de la acetilcolina (ACh) en la hendidura sináptica, provocando la inactivación prematura de este neurotransmisor.

La segunda hipótesis, la glutamatérgica, propone que el exceso del neurotransmisor glutamato (Glu) en la hendidura sináptica, mantiene activandos los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Esta sobreactivación de los receptores induce cascadas de señalización hiperactivadas que producen la

entrada desregulada de Ca^{2+} , provocando neurocitotoxicidad. Atendiendo a estas hipótesis, se han planteado propuestas terapéuticas para regular la activación del receptor NMDA, por Glu. Una de ellas ha sido a través del diseño de fármacos antagonistas competitivos, como la memantina, la cual bloquea la interacción del neurotransmisor con su receptor. Reportes con el uso de esta estrategia, indican una mejora de la función y cognición en los pacientes con EA en un estadio avanzado y aunque se ha propuesto ampliar su uso en otras fases, no hay evidencias contundentes de la efectividad de la memantina en estadios tempranos de la EA, ya que este fármaco no modifica las causas subyacentes de la acumulación del Glu en el espacio sináptico. Por lo anterior, se han intensificado los esfuerzos para comprender las alteraciones que dan paso a la hipótesis glutamatérgica, particularmente en las modificaciones del proceso de reciclaje del Glu, a través del Ciclo Glu-Gln.

En este trabajo de tesis, se realiza una búsqueda exhaustiva de evidencias bibliográficas, para integrar los hallazgos sobre alteraciones en el Ciclo Glu-Gln en distintos modelos murinos de EA. Y con ello, contribuir en el entendimiento de los procesos que pudieran ser análogos de la EA en humanos.

II. ANTECEDENTES

II.1. Enfermedad de Alzheimer

La EA es la forma de demencia con más prevalencia en el mundo. Se estima que aproximadamente 50 millones de personas la padecen (WHO, 2018) y dependiendo del área geográfica analizada, su incidencia anual varía de 2.0 a 16.8 casos nuevos por cada 1000 personas (Tahami Monfared y col., 2022). Por si fuera poco, la EA se ha correlacionado con factores de riesgo como la diabetes (Rawlings y col., 2014), las enfermedades cardiovasculares (Nyberg y col., 2014) y la obesidad (Morys y col., 2023). Estos datos, aunados con el aumento de la esperanza de vida, proponen a la EA como un problema preponderante de salud pública a nivel global.

La EA se caracteriza por una pérdida progresiva de las capacidades cognitivas y conductuales. Este proceso puede comenzar varias décadas antes de que aparezcan los signos clínicos (Scheltens y col., 2016). El deterioro en los pacientes con EA se atribuye a la acumulación gradual del péptido β -amiloide y la hiperfosforilación de la proteína TAU. En condiciones fisiológicas, la proteína precursora amiloide (APP) es escindida por la enzima α -secretasa, que genera un péptido soluble y fácil de metabolizar, mientras que cuando se escinde por acción de las secretasas β y γ , se generan residuos de entre 39 a 43 aminoácidos que son propensos a agregarse en conglomerados insolubles extracelulares denominadas placas $A\beta$ (Zhang y col., 2011). Así mismo, la proteína TAU, relacionada con la estabilización y ensamblaje de microtúbulos, se fosforila en sitios específicos para poder realizar su función. Sin embargo, la hiperfosforilación de la misma promueve plegamientos anormales generando formas insolubles que tienden a formar depósitos intracelulares llamados ovillos neurofibrilares: de los más de 80 sitios de fosforilación de TAU, 49 se han detectado en cerebros con EA (Arastoo y col., 2020). Si bien, la presencia de placas $A\beta$ y los ovillos neurofibrilares son requisitos neuropatológicos indispensables para el diagnóstico de EA y explican en gran medida la pérdida de la función neuronal, existen discrepancias respecto a que sean los únicos causales del fenotipo patológico, dado que se ha reportado la presencia de placas $A\beta$ en individuos sanos (Whitwell

y col., 2013) y las terapias enfocadas en la interrupción de la acumulación de estos agregados proteicos no mejoran la cognición (Briggs y col., 2016; Panza y col., 2019; Rayaprolu y col., 2021).

Otros enfoques fisiopatológicos que se han relacionado con la etiología de la EA, son la hipótesis colinérgica y la glutamatérgica. La primera, propone, que la actividad de la enzima colinesterasa, encargada de inactivar el neurotransmisor acetilcolina (ACh), se encuentra exacerbada. Lo cual provoca que la ACh se reprima prematuramente. Sin embargo, se ha inferido que más que causa subyacente, la depleción colinérgica afecta en la capacidad de compensar otras lesiones y factores de riesgo que se presentan durante el proceso de envejecimiento en el hipocampo de ratas, por lo que la hipótesis colinérgica, más que causa subyacente, desempeñaría un papel protector en neuronas hipocampales (Craig y col., 2011).

La segunda, la hipótesis glutamatérgica, establece que en la EA hay una actividad exacerbada de la neurotransmisión, mediada por el exceso de Glu en la hendidura sináptica y su efecto sobre los receptores NMDA (Lau y Tymianski, 2010), lo que induce la activación de cascadas de señalización que regulan la entrada de Ca^{+2} en exceso, lo que a su vez provoca neurocitotoxicidad. Derivado de esto, se ha desarrollado la memantina, un antagonista competitivo del Glu, que puede ayudar a regular la activación del receptor NMDA (Johnson y Kotermanski, 2006; Lipton, 2005). Esta estrategia mejora la función y cognición en los pacientes con EA en un estadio avanzado (Reisberg y col., 2003; Winblad y col., 2007) pero no hay evidencias contundentes de su efectividad en estadios moderados y tempranos (Schneider y col., 2011), posiblemente porque la memantina no modifica las causas subyacentes de la acumulación del Glu en el espacio sináptico.

Para lograr mejores resultados en los tratamientos futuros, se requiere un entendimiento integral de los procesos que contribuyen en la hipótesis glutamatérgica de la EA. Es necesario indagar en los hallazgos recientes reportados sobre las variaciones en proceso de reciclaje del Glu, a través del denominado Ciclo Glu-Gln, a fin de determinar perturbaciones metabólicas que pudieran influir en el desarrollo y progresión de la EA.

II.2. Ciclo Glu-Gln

El Ciclo Glu-Gln, es un proceso de reciclaje del Glu, entre neuronas y astrocitos y es esencial para que se lleve a cabo la neurotransmisión glutamatérgica. La neurotransmisión es un mecanismo de comunicación entre neuronas a través de la modificación de las cargas eléctricas al interior y exterior de la membrana neuronal (Levitan y Kaczmarek, 2015). En la neurotransmisión glutamatérgica, el Glu actúa como el mensaje y es liberado al espacio sináptico por una neurona pre-sináptica, para ser recibido mediante reconocimiento de su receptor, por la neurona post-sináptica. La interacción entre el neurotransmisor y su receptor provoca en la neurona post-sináptica, la activación de una cascada de señalización, que a través de modificaciones postraduccionales y/o estructurales en las proteínas intracelulares, produciendo como efecto final la apertura o cierre de canales iónicos e impactando en el movimiento de cargas al interior y exterior membranal (Brady y Siegel, 2011). El glutamato (Glu) es el neurotransmisor excitador por excelencia en el Sistema Nervioso Central (Albrecht y col., 2010; Watkins, 2000; Zhou y Danbolt, 2014) y tiene como precursor metabólico a la glutamina (Gln), que es el aminoácido mayoritario en el espacio extracelular (Albrecht, Zielińska, y col., 2010). Esto permite que el sistema nervioso disponga de Gln en exceso, para asegurar la biosíntesis *de novo* y reciclaje de Glu entre las neuronas y los astrocitos, a través del Ciclo Glu-Gln (Bak y col., 2006; Daikhin y Yudkoff, 2000; Hertz y Zielke, 2004).

Con el fin de describir el Ciclo Glu-Gln, partiremos de los procesos llevados a cabo en los astrocitos. Estas células gliales capturan el exceso de Glu liberado por la neurona pre-sináptica en una neurotransmisión, aunque también pueden obtenerlo mediante la síntesis *de novo* a través de la glucosa o lactato en el ciclo del ácido tricarboxílico (TCA), en donde se produce α -cetoglutarato (α -KG) como un intermediario metabólico, que mediante transaminación se transforma en Glu. El Glu, dentro del astrocito, se convierte en Gln por acción del enzima glutamina sintetasa (GS) y sale al espacio extracelular para internalizarse en las neuronas pre-sinápticas, en donde se transforma nuevamente en Glu por acción del enzima glutaminasa activada por fosfato (PAG). Este Glu en las neuronas, es almacenado en vesículas sinápticas hasta ser liberado en la próxima neurotransmisión, con el

objetivo de unirse a su receptor localizado en la neurona post-sináptica. Y de esta forma, el ciclo se repite, con la internalización al astrocito, del exceso de Glu liberado por la neurona (Hertz, 2013). Para una mejor comprensión del Ciclo Glu-Gln, éste se resume en la Figura 1.

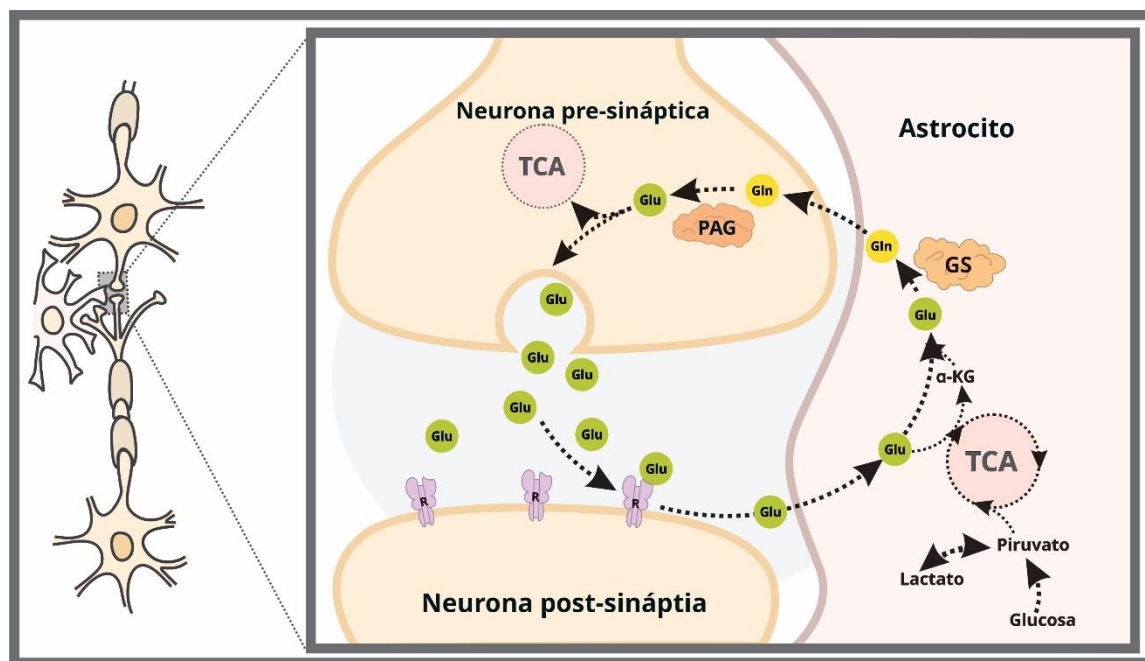


Figura 1. Ciclo Glu-Gln. El astrocito obtiene Glu a través de su recaptura del espacio sináptico o por medio del TCA. El Glu, por acción del enzima GS se transforma en Gln que se transporta al espacio extracelular y entra en la neurona pre-sináptica. A continuación, la Gln se transforma en Glu por el enzima PAG, para ser almacenado en vesículas, hasta que es liberado en una nueva sinapsis, activando a sus receptores. A continuación, nuevamente, el exceso de Glu se internaliza a los astrocitos, repitiendo el proceso (Autoría propia).

En el Ciclo Glu-Gln, el papel de las proteínas transportadoras de solutos (SLC) es preponderante, ya que son estas proteínas las efectoras del tránsito de aminoácidos precursores biosintéticos o neurotransmisores funcionales en la sinapsis. Los transportadores SLC se subclasifican filogenéticamente por sus mecanismos de regulación, así como su afinidad por distintos aminoácidos (Fredriksson y col., 2008; Schiöth y col., 2013). En el Ciclo Glu-Gln, participan miembros de las familias de transportadores Slc1, Slc38 y Slc17.

II.3. Familia Slc1

Las proteínas pertenecientes a la familia de transportadores de solutos 1 (Slc1), tienen la capacidad de transportar Glu y aminoácidos neutros. Esta familia cuenta con siete miembros, con similitud estructural, pero diferencias funcionales: dos de ellos, Slc1a4 y Slc1a5, median el cotransporte unidireccional de aminoácidos neutros dependiente de Na^+ al interior de las células; mientras que los cinco restantes, Slc1a1, Slc1a2, Slc1a3, Slc1a6 y Slc1a7, cotransportan al interior celular una molécula de Glu o de Asp con tres átomos de Na^+ y un H^+ a la vez que liberan un K^+ (Grewer y col., 2014; Kanai y col., 2013; Kanai y Hediger, 2004).

Los transportadores de aminoácidos Slc1a3 y Slc1a2 (también conocidos como EAAT1 y EAAT2, respectivamente) se encuentran principalmente en astrocitos y se encargan de internalizar el Glu del espacio sináptico. Slc1a2 se expresa homogéneamente en todo en cerebro y medula espinal y es el responsable principal del aclaramiento de Glu sináptico. Mientras que Slc1a3 se expresa preferentemente en el cerebelo, en un tipo de astrocito denominadas células gliales de Bergmann (López-Bayghen y Ortega, 2011).

II.4. Familia Slc38

La familia de transportadores de solutos 38 (Slc38) también denominados transportadores de aminoácidos neutros dependientes de sodio (SNAT, por sus siglas en inglés), son un grupo de proteínas compuesto por 11 miembros. Esta familia se subdivide funcionalmente en el sistema A y el sistema N. El sistema A está compuesto por Slc38a1, Slc38a2, Slc38a4 (Bröer, 2014; Mackenzie y Erickson, 2004; Schiöth y col., 2013), Slc38a8 (Hägglund y col., 2015) y presumiblemente Slc38a10 (Hellsten y col., 2017). Estas proteínas cotransportan un aminoácido zwitteriónico de cadena lateral en contrasentido de un Na^+ . El sistema N, por otro lado, está compuesto por Slc38a3, Slc38a5 (Bröer, 2014) y Slc38a7 (Hägglund y col., 2011); estos transportadores cotransportan un aminoácido con cadena lateral nitrogenada y un Na^+ e importan un H^+ . El sistema N responde a gradientes de iones y tienen la peculiaridad de poder hacer un switch funcional, importando o exportando los aminoácidos de acuerdo a la concentración intra o extracelular de iones. Los 3 miembros restantes; Slc38a6,

Slc38a9 y Slc38a11 se consideran “transportadores huérfanos” ya que aún no se conoce con exactitud su mecanismo de transporte, misma que es la base de la clasificación actual (Erickson, 2017; Mackenzie y Erickson, 2004; Schiöth y col., 2013).

Los transportadores Slc38a3 y Slc38a5 se expresan en los astrocitos y permiten el tráfico de la Gln sintetizada dentro de los mismos al espacio extracelular (Rubio-Aliaga y Wagner, 2016; Schiöth y col., 2013). Se ha estudiado la asociación funcional entre la internalización de Glu y la liberación de Gln, por Slc1a3 y Slc38a3: la actividad de Slc1a3 permite que Slc38a3 disponga de Na⁺ para realizar su función de exportación de Gln (Martínez-Lozada y col., 2013).

Por otro lado, la expresión neuronal de Slc38a1 y Slc38a2 es clave en la internalización de la Gln liberada por los astrocitos (Chaudhry y col., 2002; Jenstad y col., 2009; Leke y Schousboe, 2016; Menchini y Chaudhry, 2019; Verkhratsky y col., 2014). La afinidad de Slc38a1 por Gln es mayor que la de Slc38a2 y difieren tanto en sus niveles de expresión durante la ontogenia en el cerebelo de ratas (Rodríguez y col., 2011), como en la expresión preferencial de Slc38a1 en neuronas GABAérgicas (Qureshi y col., 2019; Solbu y col., 2010) y Slc38a2 en neuronas glutamatérgicas (González-González y col., 2005; Varoqui y col., 2000).

II.5. Familia Slc17

La familia de transportadores de solutos 17, es un grupo constituido por nueve proteínas relacionadas estructuralmente. Los miembros de esta familia incluyen a Slc17a1, Slc17a2, Slc17a3, Slc17a4, Slc17a5, Slc17a6, Slc17a7, Slc17a8 y Slc17a9: los cuatro primeros son transportadores de fosfato inorgánico dependientes de Na⁺; mientras que Slc17a5 transporta azúcares (ácidos siálicos, específicamente), Slc17a9 es un transportador vesicular de nucleótidos y Slc17a6, Slc17a7 y Slc17a8 son transportadores vesiculares (también conocidos como VGLUTs) que internalizan el Glu en las vesículas sinápticas almacenándolo para que posteriormente este sea liberado de forma regulada, cuando acontezca una neurotransmisión (Liguz-Lecznar y Skangiel-Kramska, 2007; Reimer, 2013; Reimer y Edwards, 2004; Takamori, 2006). Estas proteínas se expresan

diferencialmente en el cerebro. Slc17a7 y Slc17a8 se localizan en la corteza cerebral y el cerebelo, mientras que Slc17a6 y Slc17a8 se encuentra el tronco encefálico y tálamo (Freneau y col., 2001; Takamori, 2006; Takamori y col., 2002).

La regulación funcional de los SLC es compleja, involucra la correulación que tienen transportadores contiguos y factores del microambiente. Dadas estas características, un cambio en el entorno genera una adaptación funcional, con el objetivo de mantener la homeostasis celular. Si se presentara una perturbación de las condiciones del microambiente, inicialmente los transportadores efectuarían mecanismos de compensación para regular variables del entorno. Sin embargo, si esta condición se mantuviera de forma crónica, el transportador se desregularía dando lugar a una actividad deficiente, que pudiera desencadenar en el desarrollo de patologías. En la EA, se han hecho grandes esfuerzos para analizar, no solo los SLC, sino también otros transportadores, neurotransmisores, iones y enzimas implicados en la sinapsis. Hasta el día de hoy tenemos datos muy importantes de neuroquímica y metabolismo del microambiente neuronal en pacientes con EA avanzada. Sin embargo, la evaluación de estadios tempranos en humanos no ha sido posible, ya que no contamos con biomarcadores diagnósticos para EA incipiente, por lo que el estudio de esta enfermedad en animales modificados genéticamente, ha abierto una ventana de posibilidades para poder analizar estas etapas iniciales de la EA. Diversos grupos de investigación han indagado en ratones que reproducen las características histopatológicas de la EA, con mutaciones en los genes de la presenilina 1 y 2 (PS1 y PS2), en la APP y/o en genes relacionados con TAU, como MAPT.

Homologar las etapas de la EA en humanos con modelos murinos es una tarea complicada de ejecutar: es necesario considerar que el diseño de cada uno de los modelos transgénicos es distinto, teniendo como consecuencia, la manifestación de características histopatológicas y conductuales específicas. Así como las diferencias anatómicas y cognitivas propias de cada especie.

A pesar de las limitaciones, la caracterización de las alteraciones en los procesos sinápticos de los modelos murinos de la EA, permiten acercarnos a la etiología de

la enfermedad en humanos, en diversas fases y zonas cerebrales. Muchos grupos de trabajo se han esforzado en describir particularmente, las alteraciones en proteínas, enzimas y moléculas implicadas en el Ciclo Glu-Gln. Sin embargo, es necesario integrar estos hallazgos en un modelo conceptual teórico, para así comprender el efecto conjunto que tienen las deficiencias individuales del Ciclo Glu-Gln. Con lo anterior, lograremos acercarnos al entendimiento del papel que el ciclo Glu-Gln desempeña en el desarrollo de la EA.

III. OBJETIVO

Integrar, mediante una revisión bibliográfica sistemática, la evidencia sobre las alteraciones metabólicas reportadas en el Ciclo Glu-Gln en distintos modelos murinos de EA, con el fin de integrarlas en una propuesta de modelo conceptual teórico, que permita plantear hipótesis sobre el impacto del microambiente sináptico en la progresión de la enfermedad.

IV. METODOLOGÍA

1. Propósito del trabajo

Caracterizar las funciones y mecanismos de regulación de las proteínas SLC, con especial interés en desentrañar el papel que la desregulación de los SLC tiene en el desarrollo de neuropatologías.

Derivado de la complejidad en el abordaje metodológico y bioético en pacientes que aún no presentan ningún dato clínico de la enfermedad, se propone analizar los hallazgos reportados en modelos murinos de Alzheimer.

2. Búsqueda bibliográfica

La intención de este proyecto, consiste en realizar una revisión bibliográfica con el objetivo de recopilar la mayor y más actualizada información respecto a las alteraciones en el Ciclo Glu-Gln en distintos modelos murinos de EA.

Los documentos son consultados en la base de datos PubMed, elegida por permitir el acceso libre y especializado a recursos en ciencias de la salud. Se realizó la búsqueda, en idioma inglés, de palabras y frases clave como: Solute Carrier Linked (SLC), dementia, Alzheimer Disease (AD), Glutamate-Glutamine Cycle, murin models of dementias. En ningún caso se realizan consultas a través de cuestionarios de campo ni se recopila información sin previa publicación en revistas científicas. Las propias editoriales solicitan evidencias de evaluación Bioética.

3. Análisis y discusión de la información.

Se revisa exhaustivamente la bibliografía y se analizan los hallazgos publicados, planteando posibles escenarios a través de un modelo teórico con el fin de integrar la información reportada. Finalmente, se discute en cada modelo el papel funcional de las proteínas involucradas en el Ciclo Glu-Gln y se diseña y desarrolla una hipótesis.

V. RESULTADOS

La caracterización de los procesos sinápticos alterados en la enfermedad de Alzheimer (EA) ha sido un foco de interés para diversos grupos de investigación, quienes han analizado múltiples zonas cerebrales en fases diversas de la enfermedad, especialmente en etapas avanzadas (Ma y col., 2019; Quan y col., 2020). No obstante, el estudio de los estadios preclínicos y prodrómicos en humanos, enfrenta desafíos significativos, principalmente en la carencia de marcadores diagnósticos robustos que identifiquen a los pacientes que cursan estas etapas: un diagnóstico definitivo se obtiene hasta la realización de pruebas histológicas post mortem (Patel y col., 2019).

Para superar estas limitaciones, los esfuerzos se apoyan fuertemente en la caracterización de alteraciones conductuales, histológicas, bioquímicas y moleculares, en modelos animales modificados genéticamente para que expresen rasgos típicos de la EA familiar (Kosel y col., 2020; Webster y col., 2014). Entre los modelos de estudio encontramos ratones con mutaciones en genes que transcriben para la presenilina 1 y 2 (PS1 y PS2), en APP y/o en genes relacionados con TAU, como MAPT. En el Cuadro 1 se describen algunos de los modelos murinos más empleados en el estudio de la EA, así como la descripción de las mutaciones a las que fueron sometidos.

Cuadro 1. Modelos murinos usados en el estudio de la EA.

Modelo	Mutación	Referencia
APPSwe/PSEN1(A246 E)	APP695Swe, PSEN1 A246E	Borchelt y col., 1996; Borchelt y col., 1997
APPSwe/PSEN1ΔE9 (PS/APP)	APPSwe, PSEN1ΔE9	Jankowsky y col., 2001, Jankowsky y col., 2004
3xTg-AD	APPSwe, PSEN1 M146 V, MAPT P301L	Oddo y col., 2003
5xFAD	APPSwe, APPFI, APPLon, PSEN1 M146L, PSEN1L286V	Oakley y col., 2006

Con el propósito de esclarecer las alteraciones metabólicas reportadas en el Ciclo Glu-Gln, en distintos modelos murinos de EA, se realizó una búsqueda en PubMed, para recopilar y actualizar información publicada al respecto, y poder plantear un modelo hipotético integrado, que pretende contribuir en el entendimiento de los procesos análogos a la EA en humanos. Los hallazgos más relevantes encontrados se resumen en el Cuadro 2.

Cuadro 2. Alteraciones de proteínas implicadas en el Ciclo Glu-Gln reportadas en modelos murinos de la EA.

Modelo	Área cerebral	Proteína del Ciclo Glu-Gln	Edad en meses	Hallazgo	Referencia
APP ^{Swe} /PSEN1 ^{ΔE9}	Hipocampo	Slc1a2	6	Transportador reducido	Fan y col., 2018
3xTg-AD	Hipocampo	Slc1a2	12	Transportador reducido. La reducción aumentó con la edad	Zumkehr y col., 2015
3xTg-AD	Hipocampo	Slc1a3	24	Transportador reducido	Zumkehr y col., 2015
3xTg-AD	corteza prefrontal medial	GS	6	Enzima reducida	Kulijewicz-Nawrot y col., 2013
3xTG-AD	Hipocampo	GS	18	Enzima reducida	Olabarria y col., 2011
APP ^{Swe} /PSEN1 ^{ΔE9}	Hipocampo	Slc38a3	6	Transportador reducido	Fan y col., 2018
3xTg-AD	Hipocampo	Slc17a7	5	Transportador reducido	Silva y col., 2018
APP ^{Swe} /PSEN1(A246E)	Hipocampo	Slc17a7	12	Transportador reducido	Mitew y col., 2013

Además de las alteraciones en las proteínas y enzimas descritas en el Cuadro 2, se han descrito cambios de los neurotransmisores e iones involucrados en el Ciclo Glu-Gln. Por ejemplo, se ha reportado que la síntesis *de novo* de Glu y Gln está reducida en el hipocampo y la corteza cerebral de ratones 5xFAD de 8 meses de edad (Andersen y col., 2021). Los hallazgos en varios niveles del proceso reciclaje del Glu, nos habla de la importancia de analizar la totalidad del proceso para una caracterización integral.

Los modelos murinos han permitido avanzar en la comprensión de los mecanismos moleculares asociados a la aparición del fenotipo histopatológico asociado con la EA, pero es imprescindible no perder de vista las limitaciones que conlleva el uso de los mismos. En primer lugar, la suposición de que las placas de A β y los ovillos neurofibrilares son la causa subyacente de la enfermedad. En segundo lugar, el reconocer que las alteraciones genéticas en los modelos murinos incorporan características parciales de la enfermedad, por lo que no son una representación íntegramente equivalente. En parte porque las variaciones de diseño entre cada transgen pretenden estudiar alteraciones proteicas de forma independiente o en modelos modificados conjuntamente, con el objetivo de determinar si son procesos independientes o convergentes. Finalmente, la complejidad de homologar la patología de la EA entre los modelos murinos y los humanos, derivado de las diferencias anatómicas y cognitivas entre ambas especies, lo que representa un desafío constante.

A pesar de estas limitaciones, se han encontrado estrategias para homologar las características de la EA humana a los modelos murinos. En este caso, nos valemos de las similitudes respecto a las características histopatológicas y conductuales, así como en la tendencia en la consecución de la aparición de estos rasgos patológicos. En humanos, han establecido tres estadios consensuados: preclínico, prodrómico (deterioro cognitivo leve o DCL) y avanzado (Albert y col., 2011; McKhann y col., 2011). En el Cuadro 3 se describen los rasgos de cada una de estas fases.

Cuadro 3. Fases de la EA humana

Fase	Características histopatológicas	Características conductuales
Preclínica	Inicio de la agregación de A β	Capacidad cognitiva normal
Prodrómica	Inicio de la agregación de TAU	Deterioro cognitivo leve (DCL)
Avanzada	Presencia significativa de ovillos neurofibrilares y placas A β	Demencia, deterioro cognitivo grave

Para facilitar la analogía con la EA humana, se proponen tres etapas equivalentes en los modelos murinos: En la primera etapa propuesta, llamada preclínica, se

caracteriza por el inicio de la identificación de depósitos de proteína A β y en algunos modelos, como APPSwe/PSEN1(A246E), APPSwe/PSEN1 Δ E9 y 3xTg-AD; se observan los primeros signos de deterioro cognitivo. En la segunda etapa o etapa prodrómica, comienza la acumulación de TAU en los modelos en los que las alteraciones genéticas lo permiten, y se exhiben signos de deterioro cognitivo en todos los ratones analizados. Finalmente, en la tercera etapa o etapa avanzada, continúa el depósito de A β y TAU y se acentúan los síntomas de deterioro cognitivo. Las etapas propuestas para cada modelo se describen en la figura 2, donde, a través de un código de colores, se visualizan las etapas preclínica, prodrómica y avanzada, las cuales son atribuidas conforme las características histopatológicas y conductuales se manifiestan.

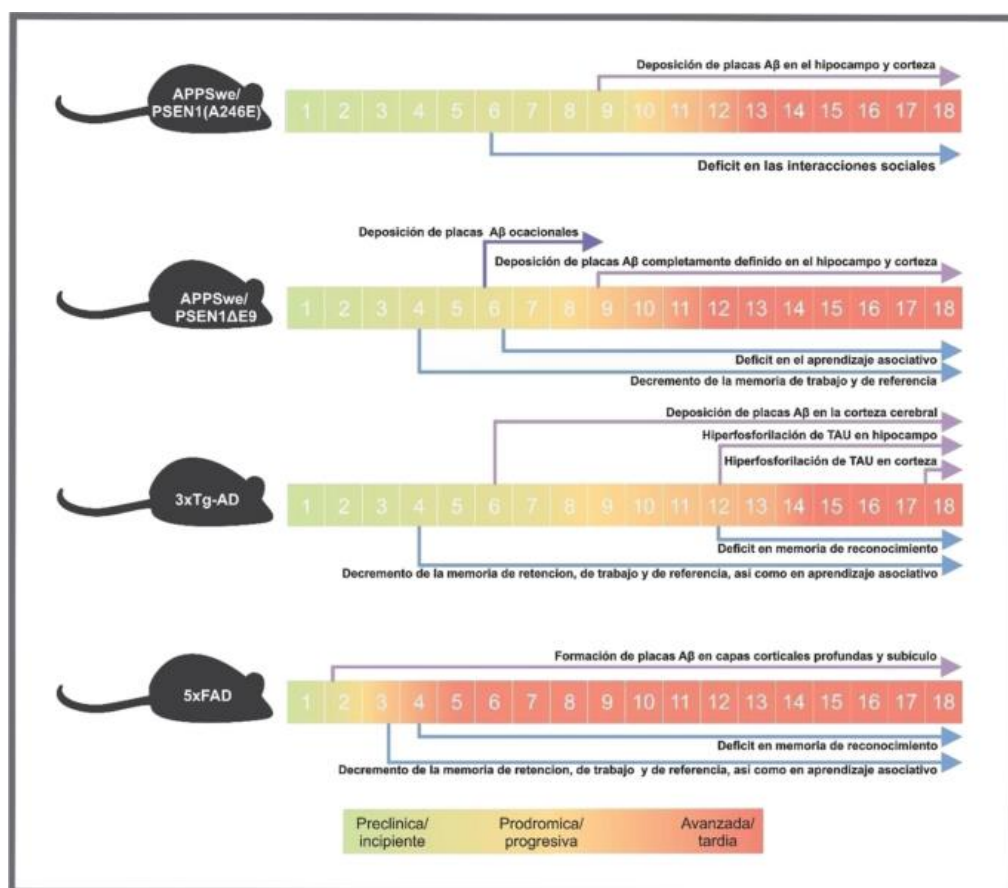


Figura 2. Esquema comparativo de la progresión de características histopatológicas y conductuales en modelos murinos de EA. La línea de tiempo, escalada en meses, representa las etapas; preclínica (verde), prodrómica (amarillo) y avanzada (rojo). Las flechas moradas indican la aparición y progresión de hallazgos histopatológicos, mientras que las flechas azules representan alteraciones conductuales (Autoría propia).

VI. DISCUSIÓN

La interpretación e integración de los hallazgos reportados en diferentes modelos murinos de enfermedad de Alzheimer (EA) debe abordarse con cautela. Es fundamental considerar las limitaciones inherentes a estos modelos, como la premisa de que las placas de A β y los ovillos neurofibrilares son la causa subyacente de la enfermedad; el hecho de que las alteraciones genéticas en los modelos murinos incorporan características parciales de la enfermedad; así como las diferencias anatómicas y cognitivas entre ambas especies. No obstante, estos modelos constituyen una herramienta invaluable para desentrañar las alteraciones cerebrales que subyacen al fenotipo de la EA. El análisis comparativo de los resultados disponibles ha permitido identificar características comunes y particulares en cada modelo, lo que facilita la construcción de escenarios plausibles sobre la progresión de la EA que posteriormente podrán ser confirmados experimentalmente.

La integración de los datos reportados por diversos grupos de investigación permitió postular un mecanismo neuroquímico alterado que correlaciona las anomalías en el ciclo Glu-Gln con la progresión de la EA en modelos murinos. Uno de estos hallazgos consiste en que el transportador Slc1a2, analizado en diferentes estudios por su impacto en el reciclaje de Glu, se ha reportado reducido en el hipocampo de ratón. En el modelo APPSwe/PSEN1 Δ E9, a los 6 meses de edad (Fan y col., 2018) y en el hipocampo de modelo 3xTg-AD, a partir de los 12 meses (Zumkehr y col., 2015) (figura 3a). Curiosamente, se reporta que en 3xTg-AD la expresión de Slc1a3 no se ve afectada significativamente, hasta los 24 meses de edad (Zumkehr y col., 2015), cuando el modelo está en etapas avanzadas de la enfermedad. Esto posiblemente se traduzca en que, a pesar de la actividad reducida de Slc1a2, la internalización del exceso de Glu del espacio sináptico al astrocito no se vea afectada significativamente, gracias a función compensatoria de Slc1a3 (Figura 3b). Sin embargo, conforme la patología avanza, terminarán por alterarse los niveles éste transportador y con ello su efecto homeostático. Estos datos son consistentes con la neurocitotoxicidad que se presenta en la fase más avanzada, después de los 24 meses.

Por otro lado, hay varios reportes sobre la disminución de la enzima GS en astrocitos. El modelo 3xTG-AD presenta este déficit en la corteza prefrontal medial desde los 6 meses de edad, cuando el modelo aún no ha expresado su fenotipo histopatológico (Kulijewicz-Nawrot y col., 2013), así como en el hipocampo a los 18 meses de edad (Olabarria y col., 2011). Retomando los reportes de una síntesis *de novo* reducida de Glu y Gln en el hipocampo y la corteza cerebral de ratones 5xFAD de 8 meses (Andersen y col., 2021), podemos inferir un déficit de Glu y Gln dentro de los astrocitos que podría comenzar en etapas preclínicas, con la baja expresión de GS, que afecta el reciclaje de Glu y se acentúa en etapas avanzadas.

La liberación de Gln al espacio extracelular, por los astrocitos, también está afectada, ya que hay reportes que indican niveles reducidos de proteína Slc38a3 en el hipocampo de ratones APPSwe/PSEN1-PSEN1 Δ E9 de 6 meses de edad (Fan y col., 2018), consistente con etapas prodrómicas. Estas condiciones implicarían una reducción en la cantidad de Gln liberada por los astrocitos, que podría impactar en la concentración de este aminoácido precursor de neurotransmisores, en el microambiente neuronal. Parece que esta situación desencadena un mecanismo compensatorio en etapas avanzadas, al aumentar la biosíntesis de Glu en neuronas, como se describe en ratones 5xFAD de 8 meses de edad (Andersen y col., 2021), posiblemente, en un intento de reestablecer el equilibrio del Ciclo Glu-Gln.

Finalmente, la depleción de Slc17a7 en neuronas hipocampales de 3xTg-AD, desde los 5 meses de edad (Silva y col., 2018) y en ratones APPSwe/PSEN1(A246E) a los 12 meses de edad (Mitew y col., 2013). Estos cambios desde etapas preclínicas, hasta etapas avanzadas, involucra inicialmente modificaciones en la cantidad de Glu depositado en las vesículas presinápticas, que a posteriori podrían tener un efecto en el número de vesículas, lo que impactaría directamente la transmisión glutamatérgica. Sin mencionar los reportes de expresión a la baja de NR1, subunidad perteneciente al receptor NMDA, en modelos 5xFAD, en la corteza y el hipocampo, a los 2 meses de edad

(Suloh y col., 2025). Datos consistentes con la interferencia en la neurotransmisión glutamatergica.

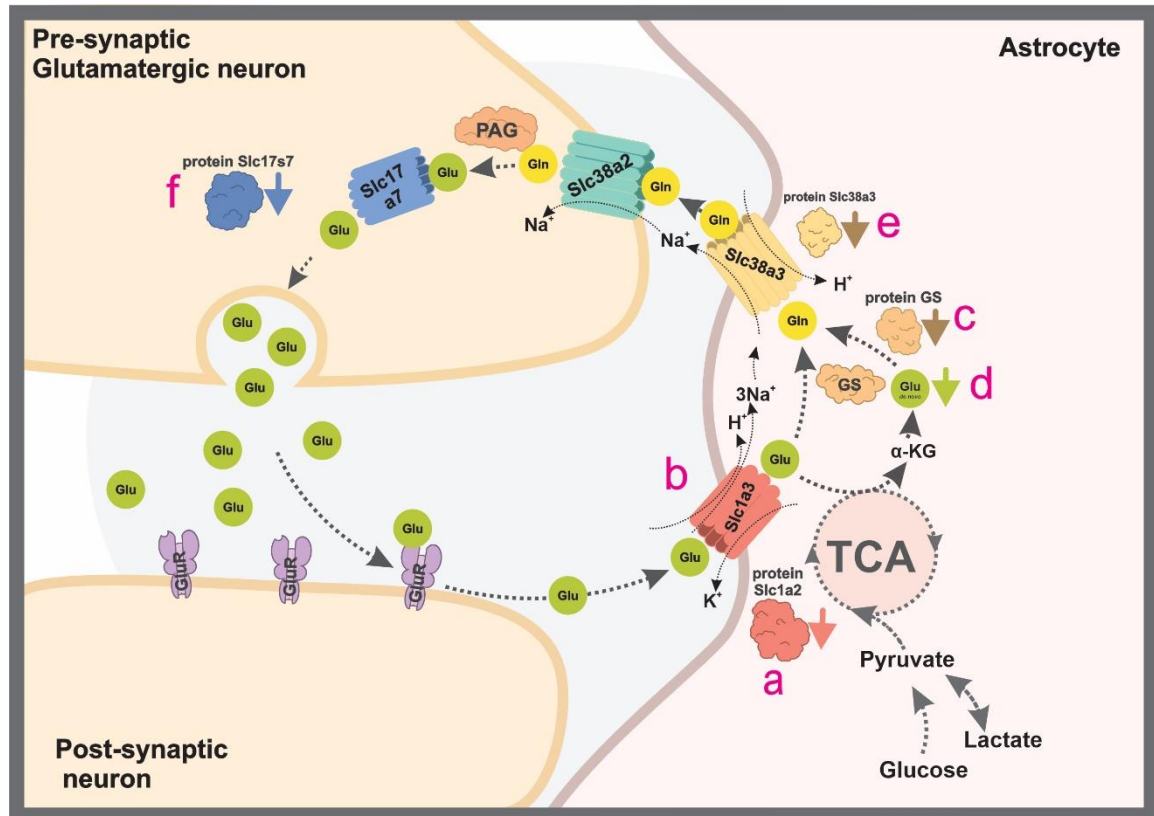


Figura 3. Modelo de las alteraciones de las moléculas implicadas en el ciclo Glu-Gln en modelos murinos. (a) Disminución a nivel proteico del transportador Slc1a2 en astrocitos, (b) pero no Slc1a3. (c) Se reduce la cantidad de GS, y consecuentemente a una (d) reducción de Glu en el interior del astrocito. (e) Reducción en el transportador Slc38a3, disminuye la exportación de Gln, con lo que se teoriza una reducción en la síntesis de Glu en la neurona presináptica y (f) baja expresión proteica de Slc17a7.

El Ciclo Glu-Gln involucra diversos procesos celulares, entre los que se incluyen la captación y movimiento de moléculas, así como síntesis y metabolismo de las mismas, por lo que se destaca la importancia de estudiarlo desde una perspectiva sistémica, para con ello entender mejor los procesos patológicos (Andersen, 2025). En el modelo propuesto (figura 3), se observa un déficit en varias de las proteínas, enzimas y moléculas involucradas en el Ciclo Glu-Gln. Parece que, en etapas tempranas, diferentes mecanismos compensatorios, logran mantener cierto equilibrio. Sin embargo, conforme pasa el tiempo se suman los defectos

individuales, lo que da lugar a un sistema insostenible en el mantenimiento de su homeostasis.

Es de especial interés determinar otras modificaciones en las distintas fases de la patología, ya que habría una mayor probabilidad de identificar la cinética de las alteraciones moleculares en la progresión de la enfermedad y proponer biomarcadores o nuevas dianas terapéuticas que tendrían un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes con una intervención mucho más dirigida a la circunstancia específica del paciente.

La neurodegeneración en la EA es el resultado de un conjunto complejo de mecanismos patológicos interconectados, como la excitotoxicidad, el estrés oxidativo o la disfunción mitocondrial. Todos ellos están intrínsecamente involucrados en la función celular, ya que son simultáneos o secuenciales y modifican las concentraciones de iones o moléculas, alterando las neuronas y su microambiente y desencadenando su disfunción y muerte. Esta contribución se ha centrado en las alteraciones de los transportadores de aminoácidos en la sinapsis tripartita, ya que los reportes de sus disfunciones coinciden temporal y funcionalmente con el deterioro neuronal que conduce a la muerte celular, posicionando al ciclo Glu-Gln como un eje central en la fisiopatología de la EA.

VII. CONCLUSIÓN

Los modelos animales de EA han sido fundamentales para caracterizar las alteraciones en la expresión, distribución y función de diversas proteínas y moléculas a lo largo de la progresión de la patología, permitiendo asociar estos cambios metabólicos con la manifestación de fenotipos conductuales característicos. En esta revisión, se logró integrar evidencia que demuestra la presencia de alteraciones reportadas en varias de las proteínas y enzimas del ciclo Glu-Gln, entre las que destacan Slc1a2, Slc1a3, GS, Slc38a3, Slc17a7; así como en moléculas como el Glu y la Gln. Observamos también que el mismo sistema implementa vías alternas a fin de mantener la homeostasis, pero que, sin embargo, termina por ceder, con lo que el sistema entero se ve comprometido. Es fundamental seguir dedicando esfuerzos en profundizar en el papel del ciclo Glu-Gln en el desarrollo de la EA; así como indagar en estrategias que permitan superar los retos actuales asociados con el estudio de la enfermedad.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM et al (2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 7:270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Albrecht, J., Sidoryk-Węgrzynowicz, M., Zielińska, M., y Aschner, M. (2010). Roles of glutamine in neurotransmission. *Neuron Glia Biology*, 6(4), 263–276. <https://doi.org/10.1017/S1740925X11000093>
- Albrecht, J., Zielińska, M., y Norenberg, M. D. (2010). Glutamine as a mediator of ammonia neurotoxicity: A critical appraisal. *Biochemical Pharmacology*, 80(9), 1303–1308. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.07.024>
- Andersen JV, Christensen SK, Westi EW, Diaz-delCastillo M, Tanila H, Schousboe A, Aldana BI, Waagepetersen HS (2021) Deficient astrocyte metabolism impairs glutamine synthesis and neurotransmitter homeostasis in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 148:105198. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105198>
- Andersen J. V. (2025). The Glutamate/GABA-Glutamine Cycle: Insights, Updates, and Advances. *Journal of neurochemistry*, 169(3), e70029. <https://doi.org/10.1111/jnc.70029>
- Arastoo, M., Lofthouse, R., Penny, L. K., Harrington, C. R., Porter, A., Wischik, C. M., & Palliyil, S. (2020). Current progress and future directions for tau-based fluid biomarker diagnostics in alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 1–19. <https://doi.org/10.3390/ijms21228673>
- Bak, L. K., Schousboe, A., y Waagepetersen, H. S. (2006). The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *Journal of Neurochemistry*, 98(3), 641–653. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03913.x>

- Brady, S., y Siegel, G. (2011). Principles of Molecular, Cellular, and Medical Neurobiology. En W. Albers y D. Price (Eds.), Basic Neurochemistry Principles of Molecular, Cellular and Medical Neurobiology (8th ed.).
- Briggs, R., Kennelly, S. P., & O'Neill, D. (2016). Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clinical Medicine*, 16(3), 247–253. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-3-247>
- Borchelt DR, Thinakaran G, Eckman CB, Lee MK, Davenport F, Ratovitsky T, Prada C-M, Kim G et al (1996) Familial Alzheimer's disease–linked presenilin 1 variants elevate A β 1–42/1–40 ratio in vitro and in vivo. *Neuron* 17:1005–1013. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80230-5](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80230-5)
- Borchelt DR, Ratovitski T, van Lare J, Lee MK, Gonzales V, Jenkins NA, Copeland NG, Price DL et al (1997) Accelerated amyloid deposition in the brains of transgenic mice coexpressing mutant presenilin 1 and amyloid precursor proteins. *Neuron* 19:939–945. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80974-5](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80974-5)
- Bröer, S. (2014). The SLC38 family of sodium–amino acid co-transporters. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 466(1), 155–172. <https://doi.org/10.1007/s00424-013-1393-y>
- Chaudhry, F. A., Schmitz, D., Reimer, R. J., Larsson, P., Gray, A. T., Nicoll, R., Kavanaugh, M., y Edwards, R. H. (2002). Glutamine uptake by neurons: Interaction of protons with system a transporters. *Journal of Neuroscience*, 22(1), 62–72. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-01-00062.2002>
- Craig, L. A., Hong, N. S., & McDonald, R. J. (2011). Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(6), 1397–1409. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.03.001>
- Daikhin, Y., y Yudkoff, M. (2000). Compartmentation of Brain Glutamate Metabolism in Neurons and Glia. *The Journal of Nutrition*, 130(4), 1026S–1031S. <https://doi.org/10.1093/jn/130.4.1026S>
- Erickson, J. D. (2017). Functional identification of activity-regulated, high-affinity

- glutamine transport in hippocampal neurons inhibited by riluzole. *Journal of Neurochemistry*, 142(1), 29–40. <https://doi.org/10.1111/jnc.14046>
- Fan S, Xian X, Li L, Yao X, Hu Y, Zhang M, Li W (2018) Ceftriaxone improves cognitive function and upregulates glt-1-related glutamate-glutamine cycle in APP/PS1 mice. *J Alzheimer's Dis* 66:1731–1743. <https://doi.org/10.3233/JAD-180708>
- Fredriksson, R., Nordström, K. J. V., Stephansson, O., Hägglund, M. G. A., y Schiöth, H. B. (2008). The solute carrier (SLC) complement of the human genome: Phylogenetic classification reveals four major families. *FEBS Letters*, 582(27), 3811–3816. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.10.016>
- Freneau, R. T., Troyer, M. D., Pahner, I., Nygaard, G. O., Tran, C. H., Reimer, R. J., Bellocchio, E. E., Fortin, D., Storm-Mathisen, J., y Edwards, R. H. (2001). The Expression of Vesicular Glutamate Transporters Defines Two Classes of Excitatory Synapse. *Neuron*, 31(2), 247–260. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00344-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00344-0)
- González-González, I. M., Cubelos, B., Giménez, C., y Zafra, F. (2005). Immunohistochemical localization of the amino acid transporter SNAT2 in the rat brain. *Neuroscience*, 130(1), 61–73. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.09.023>
- Grewer, C., Gameiro, A., y Rauen, T. (2014). SLC1 glutamate transporters. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 466(1), 3–24. <https://doi.org/10.1007/s00424-013-1397-7>
- Hägglund, M. G. A., Hellsten, S. V., Bagchi, S., Philippot, G., Löfqvist, E., Nilsson, V. C. O., Almkvist, I., Karlsson, E., Sreedharan, S., Tafreshiha, A., y Fredriksson, R. (2015). Transport of L-Glutamine, L-Alanine, L-Arginine and L-Histidine by the Neuron-Specific Slc38a8 (SNAT8) in CNS. *Journal of Molecular Biology*, 427(6), 1495–1512. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2014.10.016>
- Hägglund, M. G. A., Sreedharan, S., Nilsson, V. C. O., Shaik, J. H. A., Almkvist, I. M., Bäcklin, S., Wrangé, Ö., y Fredriksson, R. (2011). Identification of SLC38A7 (SNAT7) protein as a glutamine transporter expressed in neurons. *Journal of*

- Biological Chemistry, 286(23), 20500–20511.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M110.162404>
- Hellsten, S. V., Hägglund, M. G., Eriksson, M. M., y Fredriksson, R. (2017). The neuronal and astrocytic protein SLC38A10 transports glutamine, glutamate, and aspartate, suggesting a role in neurotransmission. *FEBS Open Bio*, 7(6), 730–746. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12219>
- Hertz, L. (2013). The glutamate-glutamine (GABA) cycle: Importance of late postnatal development and potential reciprocal interactions between biosynthesis and degradation. *Frontiers in Endocrinology*, 4(MAY), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00059>
- Hertz, L., y Zielke, H. R. (2004). Astrocytic control of glutamatergic activity: Astrocytes as stars of the show. *Trends in Neurosciences*, 27(12), 735–743. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.10.008>
- Jankowsky JL, Fadale DJ, Anderson J, Xu GM, Gonzales V, Jenkins NA, Copeland NG, Lee MK et al (2004) Mutant presenilins specifically elevate the levels of the 42 residue β -amyloid peptide in vivo: Evidence for augmentation of a 42-specific γ secretase. *Hum Mol Genet* 13:159–170. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh019>
- Jankowsky JL, Slunt HH, Ratovitski T, Jenkins NA, Copeland NG, Borchelt DR (2001) Co-expression of multiple transgenes in mouse CNS: a comparison of strategies. *Biomol Eng* 17:157–165. [https://doi.org/10.1016/S1389-0344\(01\)00067-3](https://doi.org/10.1016/S1389-0344(01)00067-3)
- Jenstad, M., Quazi, A. Z., Zilberter, M., Haglerød, C., Berghuis, P., Saddique, N., Goiny, M., Buntup, D., Davanger, S., S. Haug, F. M., Barnes, C. A., McNaughton, B. L., Ottersen, O. P., Storm-Mathisen, J., Harkany, T., y Chaudhry, F. A. (2009). System a transporter SAT2 mediates replenishment of dendritic glutamate pools controlling retrograde signaling by glutamate. *Cerebral Cortex*, 19(5), 1092–1106. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn151>
- Johnson, J. W., & Kotermanski, S. E. (2006). Mechanism of action of memantine. *Current Opinion in Pharmacology*, 6(1 SPEC. ISS.), 61–67.

<https://doi.org/10.1016/j.coph.2005.09.007> 5.09.007

- Kanai, Y., Cl  men  on, B., Simonin, A., Leuenberger, M., Lochner, M., Weisstanner, M., y Hediger, M. A. (2013). The SLC1 high-affinity glutamate and neutral amino acid transporter family. *Molecular Aspects of Medicine*, 34(2–3), 108–120. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2013.01.001>
- Kanai, Y., y Hediger, M. A. (2004). The glutamate/neutral amino acid transporter family SLC1: molecular, physiological and pharmacological aspects. *Pfl  gers Archiv European Journal of Physiology*, 447(5), 469–479. <https://doi.org/10.1007/s00424-003-1146-4>
- Kosel F, Pelley JMS, Franklin TB (2020) Behavioural and psychological symptoms of dementia in mouse models of Alzheimer’s disease-related pathology. *Neurosci Biobehav Rev* 112:634–647. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.02.012>
- Kulijewicz-Nawrot M, Sykov   E, Chv  tal A, Verkhatsky A, Rodr  guez JJ (2013) Astrocytes and glutamate homoeostasis in Alzheimer’s disease: a decrease in glutamine synthetase, but not in glutamate transporter-1, in the prefrontal cortex. *ASN Neuro* 5:AN20130017. <https://doi.org/10.1042/AN20130017>
- Lau, A., y Tymianski, M. (2010). Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pfl  gers Archiv - European Journal of Physiology*, 460(2), 525–542. <https://doi.org/10.1007/s00424-010-0809-1>
- Leke, R., y Schousboe, A. (2016). The Glutamine Transporters and Their Role in the Glutamate/GABA–Glutamine Cycle. En *Advances in Neurobiology* (Vol. 13, N  mero 1, pp. 223–257). https://doi.org/10.1007/978-3-319-45096-4_8
- Levitan, I. B., y Kaczmarek, L. K. (2015). *The neuron cell and molecular biology* (4th ed.). [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(92\)90199-U](https://doi.org/10.1016/0022-510X(92)90199-U)
- Liguz-Lecznar, M., y Skangiel-Kramska, J. (2007). Vesicular glutamate transporters (VGLUTs): the three musketeers of glutamatergic system. *Acta neurobiologiae experimentalis*, 67(3), 207–218. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17957901>

- Lipton, S. (2005). The Molecular Basis of Memantine Action in Alzheimers Disease and Other Neurologic Disorders: Low-affinity, Uncompetitive Antagonism. *Current Alzheimer Research*, 2(2), 155–165. <https://doi.org/10.2174/1567205053585846>
- López-Bayghen, E., y Ortega, A. (2011). Glial glutamate transporters: New actors in brain signaling. *IUBMB Life*, 63(10), 816–823. <https://doi.org/10.1002/iub.536>
- Ma G, Liu M, Du K, Zhong X, Gong S, Jiao L, Wei M (2019) Diferential expression of mRNAs in the brain tissues of patients with Alzheimer's disease based on GEO expression profile and its clinical significance. *Biomed Res Int* 2019:1–10. <https://doi.org/10.1155/2019/8179145>
- Mackenzie, B., y Erickson, J. D. (2004). Sodium-coupled neutral amino acid (System N/A) transporters of the SLC38 gene family. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 447(5), 784–795. <https://doi.org/10.1007/s00424-003-1117-9>
- Martínez-Lozada, Z., Guillem, A. M., Flores-Méndez, M., Hernández-Kelly, L. C., Vela, C., Meza, E., Zepeda, R. C., Caba, M., Rodríguez, A., y Ortega, A. (2013). GLAST/EAAT1-induced Glutamine release via SNAT3 in Bergmann glial cells: evidence of a functional and physical coupling. *Journal of Neurochemistry*, 125(4), 545–554. <https://doi.org/10.1111/jnc.12211>
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ (2011) The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 7:263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Menchini, R. J., y Chaudhry, F. A. (2019). Multifaceted regulation of the system A transporter Slc38a2 suggests nanoscale regulation of amino acid metabolism and cellular signaling. *Neuropharmacology*, 161(September), 107789. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107789>
- Mitew S, Kirkcaldie MTK, Dickson TC, Vickers JC (2013) Altered synapses and gliotransmission in Alzheimer's disease and AD model mice. *Neurobiol Aging*

34:2341–2351. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.04.010>

Morys, F., Potvin, O., Zeighami, Y., Vogel, J., Lamontagne-Caron, R., Duchesne, S., Dagher, A., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2023). Obesity-Associated Neurodegeneration Pattern Mimics Alzheimer's Disease in an Observational Cohort Study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 91(3), 1059–1071. <https://doi.org/10.3233/JAD-220535>

Nyberg, J., Åberg, M. A., Schiöler, L., Nilsson, M., Wallin, A., Torén, K., & Kuhn, H. G. (2014). Cardiovascular and cognitive fitness at age 18 and risk of early-onset dementia. *Brain : a journal of neurology*, 137(Pt 5), 1514–1523. <https://doi.org/10.1093/brain/awu041>

Oakley H, Cole SL, Logan S, Maus E, Shao P, Craft J, Guillozet-Bongaarts A, Ohno M et al (2006) Intraneuronal beta-amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: potential factors in amyloid plaque formation. *J Neurosci* 26:10129–10140. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1202-06.2006>

Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD, Murphy MP, Golde TE, Kaye R, Metherate R, Mattson MP et al (2003) Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles. *Neuron* 39:409–421. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00434-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00434-3)

Olabarria M, Noristani HN, Verkhratsky A, Rodríguez JJ (2011) Age-dependent decrease in glutamine synthetase expression in the hippocampal astroglia of the triple transgenic Alzheimer's disease mouse model: mechanism for deficient glutamatergic transmission? *Mol Neurodegener* 6:1–9. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-6-55>

Panza, F., Lozupone, M., Logroscino, G., & Imbimbo, B. P. (2019). A critical appraisal of amyloid β -targeting therapies for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 15(2), 73–88. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0116-6>

Patel H, Hodges AK, Curtis C, Lee SH, Troakes C, Dobson RJB, Newhouse SJ (2019) Transcriptomic analysis of probable asymptomatic and symptomatic alzheimer brains. *Brain Behav Immun* 80:644–656.

<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.05.009>

Quan X, Liang H, Chen Y, Qin Q, Wei Y, Liang Z (2020) Related network and differential expression analyses identify nuclear genes and pathways in the hippocampus of Alzheimer disease. *Med Sci Monit* 26:1–11. <https://doi.org/10.12659/MSM.919311>

Qureshi, T., Sørensen, C., Berghuis, P., Jensen, V., Doboszay, M. B., Farkas, T., Dalen, K. T., Guo, C., Hassel, B., Utheim, T. P., Hvalby, Ø., Hafting, T., Harkany, T., Fyhn, M., y Chaudhry, F. A. (2019). The Glutamine Transporter Slc38a1 Regulates GABAergic Neurotransmission and Synaptic Plasticity. *Cerebral Cortex*, 29(12), 5166–5179. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz055>

Rawlings, A. M., Sharrett, A. R., Schneider, A. L., Coresh, J., Albert, M., Couper, D., Griswold, M., Gottesman, R. F., Wagenknecht, L. E., Windham, B. G., & Selvin, E. (2014). Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. *Annals of internal medicine*, 161(11), 785–793. <https://doi.org/10.7326/M14-0737>

Rayaprolu, S., Higginbotham, L., Bagchi, P., Watson, C. M., Zhang, T., Levey, A. I., Rangaraju, S., & Seyfried, N. T. (2021). Systems-based proteomics to resolve the biology of Alzheimer's disease beyond amyloid and tau. *Neuropsychopharmacology*, 46(1), 98–115. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00840-3>

Reimer, R. J. (2013). SLC17: A functionally diverse family of organic anion transporters. *Molecular Aspects of Medicine*, 34(2–3), 350–359. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.05.004>

Reimer, R. J., y Edwards, R. H. (2004). Organic anion transport is the primary function of the SLC17/type I phosphate transporter family. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 447(5), 629–635. <https://doi.org/10.1007/s00424-003-1087-y>

Reisberg, B., Doody, R., Stöffler, A., Schmitt, F., Ferris, S., & Möbius, H. J. (2003). Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 348(14), 1333–1341. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013128>

- Rodríguez, A., Berumen, L. C., Zafra, F., Giménez, C., y García-Alcocer, M. G. (2011). Expression of the SNAT2 amino acid transporter during the development of rat cerebral cortex. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 29(7), 743–748. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2011.05.010>
- Rubio-Aliaga, I., y Wagner, C. A. (2016). Regulation and function of the SLC38A3/SNAT3 glutamine transporter. *Channels*, 10(6), 440–452. <https://doi.org/10.1080/19336950.2016.1207024>
- Schneider, L. S., Dagerman, K. S., Higgins, J. P. T., & McShane, R. (2011). Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 68(8), 991–998. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.69>
- Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M. M., de Strooper, B., Frisoni, G. B., Salloway, S., y Van der Flier, W. M. (2016). Alzheimer's disease. *Lancet* (London, England), 388(10043), 505–517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01124-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01124-1)
- Schiöth, H. B., Roshanbin, S., Hägglund, M. G. A., y Fredriksson, R. (2013). Evolutionary origin of amino acid transporter families SLC32, SLC36 and SLC38 and physiological, pathological and therapeutic aspects. *Molecular Aspects of Medicine*, 34(2–3), 571–585. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.07.012>
- Silva AC, Lemos C, Gonçalves FQ, Pliássova AV, Machado NJ, Silva HB, Canas PM, Cunha RA et al (2018) Blockade of adenosine A2A receptors recovers early deficits of memory and plasticity in the triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 117:72–81. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.024>
- Solbu, T. T., Bjørkmo, M., Berghuis, P., Harkany, T., y Chaudhry, F. A. (2010). SAT1, a glutamine transporter, is preferentially expressed in GABAergic neurons. *Frontiers in Neuroanatomy*, 4(FEB). <https://doi.org/10.3389/neuro.05.001.2010>
- Suloh, H., Ojha, S.K., Kartawy, M. y col. (2025) Shared early molecular mechanisms revealed in P301S and 5xFAD Alzheimer's disease mouse

- models. *Transl Psychiatry* 15, 97. <https://doi.org/10.1038/s41398-025-03321-7>
- Takamori, S. (2006). VGLUTs: 'Exciting' times for glutamatergic research? *Neuroscience Research*, 55(4), 343–351. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2006.04.016>
- Takamori, S., Malherbe, P., Broger, C., y Jahn, R. (2002). Molecular cloning and functional characterization of human vesicular glutamate transporter 3. *EMBO Reports*, 3(8), 798–803. <https://doi.org/10.1093/embo-reports/kvf159>
- Tahami Monfared, A.A., Byrnes, M.J., White, L.A. y col. (2022). Alzheimer's Disease: Epidemiology and Clinical Progression. *Neurol Ther* 11, 553–569. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00338-8>
- Varoqui, H., Zhu, H., Yao, D., Ming, H., y Erickson, J. D. (2000). Cloning and functional identification of a neuronal glutamine transporter. *Journal of Biological Chemistry*, 275(6), 4049–4054. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.6.4049>
- Verkhatsky, A., Rodríguez, J. J., y Steardo, L. (2014). Astroglipathology: A central element of neuropsychiatric diseases? *Neuroscientist*, 20(6), 576–588. <https://doi.org/10.1177/1073858413510208>
- Watkins, J. C. (2000). L-Glutamate as a Central Neurotransmitter: Looking Back. *Biochemical Society Transactions*, 28(4), 297–310. <https://doi.org/10.1042/bst0280297>
- Webster SJ, Bachstetter AD, Nelson PT, Schmitt FA, Van Eldik LJ (2014) Using mice to model Alzheimer's dementia: an overview of the clinical disease and the preclinical behavioral changes in 10 mouse models. *Front Genet* 5:1–23. <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00088>
- Whitwell, J. L., Tosakulwong, N., Weigand, S. D., Senjem, M. L., Lowe, V. J., Gunter, J. L., Boeve, B. F., Knopman, D. S., Dickerson, B. C., Petersen, R. C., & Jack, C. R. (2013). Does amyloid deposition produce a specific atrophic signature in cognitively normal subjects? *NeuroImage: Clinical*, 2(1), 249–257. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.01.006>

- WHO. (2018). The Global Dementia Observatory Reference Guide World Health Organization. <http://apps.who.int/bookorders>.
- Winblad, B., Jones, R. W., Wirth, Y., Stöffler, A., & Möbius, H. J. (2007). Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease: a Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24(1), 20–27. <https://doi.org/10.1159/000102568>
- Zhang, Yun-wu, Thompson, R., Zhang, H., & Xu, H. (2011). APP processing in Alzheimer's disease. *Molecular Brain*, 4(1), 3. <https://doi.org/10.1186/1756-6606-4-3>
- Zhou, Y., y Danbolt, N. C. (2014). Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *Journal of Neural Transmission*, 121(8), 799–817. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1180-8>
- Zumkehr J, Rodriguez-Ortiz CJ, Cheng D, Kieu Z, Wai T, Hawkins C, Kilian J, Lim SL et al (2015) Ceftriaxone ameliorates tau pathology and cognitive decline via restoration of glial glutamate transporter in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 36:2260–2271. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.005>