

Recibido: 1 de abril 2026 / **Aceptado:** 15 de abril 2026/ **Publicado:** 01 de junio 2026

Área Ciencias de la Salud

Artículo de Investigación Original



CAPÍTULO 3

“El papel de la β -secretasa (BACE1) como factor etiológico en la Enfermedad de Alzheimer: Estructura, función, fisiopatología y actualización de los inhibidores”

“The Role of β -Secretase (BACE1) as an Etiological Factor in Alzheimer’s Disease: Structure, Function, Pathophysiology, and Updates on Inhibitors”

Cedeño C., Molina M., Conde P.

Manuel J. Cedeño Castillo, 0009-0006-5563-7510 

Universidad México Americana del Norte/Universidad Valle del Bravo. Tamaulipas, Reynosa, México

drcedeno26@gmail.com

Mariana Arleth Molina González, 0009-0007-7117-5392 

Universidad Valle del Bravo. Tamaulipas, Reynosa, México

marianamolina209@gmail.com

Paula Grettell Conde Cortez, 0009-0007-8261-8232 

Universidad Valle del Bravo. Tamaulipas, Reynosa, México

grettellconde@gmail.com

Resumen: Introducción: La β -secretasa (BACE1) es la enzima limitante de la cascada amiloidogénica en la enfermedad de Alzheimer (EA), con un rol biológico pleiotrópico que incluye funciones fisiológicas esenciales como la mielinización axonal, la modulación de canales iónicos y la regulación de la homeostasis sináptica. Su elevación plasmática ha sido documentada en estadios preclínicos, lo que la posiciona como candidata a biomarcador de detección temprana, especialmente en pacientes con comorbilidades metabólicas. **Objetivo:** Analizar de forma integral el papel de BACE1 en la fisiopatología de la EA, evaluar su potencial como biomarcador periférico en etapas preclínicas y examinar el estado actual de los inhibidores farmacológicos, así como las perspectivas terapéuticas emergentes. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática con base en las directrices PRISMA 2020. La búsqueda se efectuó en bases de datos indexadas de alto factor de impacto: PubMed/MEDLINE, ScienceDirect (Elsevier), Google Scholar y SciELO, con artículos publicados entre enero de 2020 y diciembre de 2025, mediante búsquedas hechas entre febrero y diciembre de 2025, aplicando descriptores MeSH/DeCS y operadores booleanos. De 114 registros iniciales, se seleccionaron 93 estudios conforme a criterios de elegibilidad predefinidos. **Resultados:** BACE1 actúa como mediador clave en la proteólisis de la APP y en la regulación de canales de sodio dependientes de voltaje. Sus niveles plasmáticos presentan correlación significativa con la neurodegeneración en fases prodrómicas, particularmente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. Los ensayos clínicos de fase III con inhibidores no selectivos —verubecestat, lanabecestat, elenbecestat— demostraron reducción de péptidos A β sin beneficio cognitivo

clínicamente relevante. **Conclusiones:** BACE1 es un factor etiológico central y un biomarcador de alta precisión para la EA. La inhibición terapéutica debe ser selectiva, preservando funciones fisiológicas esenciales como la mielinización y la homeostasis iónica. Un abordaje multimodal que integre el control metabólico y la medicina de precisión representa la ruta más viable para modificar el curso natural de la enfermedad.

Palabras Clave: Enfermedad de Alzheimer; Secretasas de la Proteína Precursora de Amiloide; Biomarcadores; Inhibidores Enzimáticos; Diabetes Mellitus Tipo 2; Proteína Precursora de Amiloide.

Abstract: Introduction: β -secretase (BACE1) is the rate-limiting enzyme in the amyloidogenic cascade of Alzheimer's Disease (AD), with a pleiotropic biological role encompassing essential neuronal functions such as axonal myelination, ion channel modulation, and synaptic homeostasis regulation. Elevated plasma BACE1 levels have been documented in preclinical stages, positioning it as a candidate early-detection biomarker, especially in patients with metabolic comorbidities. **Objective:** To comprehensively analyze the role of BACE1 in AD pathophysiology, evaluate its potential as a peripheral biomarker in preclinical stages, and examine the current status of pharmacological inhibitors and emerging therapeutic perspectives. **Methods:** A systematic review was conducted following PRISMA 2020 guidelines. The search was performed in high-impact indexed databases: PubMed/MEDLINE, ScienceDirect (Elsevier), Google Scholar, and SciELO, covering articles published between January 2020 and December 2025, with searches conducted between February and December 2025, using MeSH/DeCS descriptors and Boolean operators. From an initial pool of 114 records, 93 studies were selected according to predefined eligibility criteria. **Results:** BACE1 acts as a key mediator in APP proteolysis and the regulation of voltage-gated sodium channels. Elevated plasma BACE1 levels demonstrate a significant correlation with neurodegeneration in prodromal phases, particularly in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity. Phase III clinical trials with non-selective inhibitors — verubecestat, lanabecestat, elenbecestat— demonstrated A β peptide reduction without clinically relevant cognitive benefit. **Conclusions:** BACE1 is a central etiological factor and a high-precision biomarker for AD. Therapeutic inhibition must be selective to preserve essential physiological functions, including myelination and ionic homeostasis. A multimodal approach integrating metabolic optimization and precision medicine represents the most viable route to effectively modify the natural course of the disease.

Keywords: Alzheimer Disease; Amyloid Precursor Protein Secretases; Biomarkers; Enzyme Inhibitors; Diabetes Mellitus, Type 2; Amyloid beta-Protein Precursor.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) constituye la principal causa de demencia a nivel mundial, afectando actualmente a más de 55 millones de personas, con proyecciones que alcanzan los 139 millones para el año 2050¹. Representa entre el 60% y el 70% de todos los casos de demencia y ocupa el séptimo lugar entre las causas de muerte a nivel global, con un costo económico estimado en 1.3 billones de dólares para 2019¹. En México, la prevalencia en adultos mayores oscila entre el 8% y el 10%, lo que equivale a cerca de 1.5 millones de personas afectadas². Esta magnitud

epidemiológica contrasta con la escasez de herramientas diagnósticas tempranas y tratamientos que modifiquen el curso de la enfermedad, lo que hace de la EA uno de los mayores desafíos sanitarios del siglo XXI.

Desde el punto de vista clínico, la EA se distingue por la acumulación de placas extracelulares formadas por péptidos amiloide- β (β -40 y β -42), la hiperfosforilación de la proteína Tau en el interior celular y la pérdida progresiva de sinapsis y neuronas en áreas cruciales para el aprendizaje y la memoria, como la corteza entorrinal, el hipocampo, la amígdala y la neocorteza^{3,4,5}. La enfermedad se presenta en dos formas clínicas: la hereditaria, asociada a mutaciones en los genes PSEN1, PSEN2 y APP, con una penetrancia del 50% al 70%; y la esporádica, de origen poligénico y multifactorial, que representa entre el 95% y el 99% de los casos y se diagnostica, en su mayoría, después de los 65 años^{4,6}. En la forma hereditaria, los depósitos de A β pueden comenzar a acumularse entre los 20 y 30 años, décadas antes de que aparezcan los primeros síntomas clínicos evidentes⁶.

Los avances en biología molecular y genética han permitido identificar al menos 39 loci vinculados a la predisposición a la EA en población europea, implicados en procesos como la endocitosis, el equilibrio del colesterol y la regulación del sistema inmunitario innato^{6,7,8}. Asimismo, se han identificado alteraciones epigenéticas relevantes: una baja metilación de genes como APP, PSEN1 y BACE1 se relaciona con la acumulación anómala de proteínas y el deterioro neuronal progresivo⁶⁻¹⁰. Un hallazgo particularmente significativo en este contexto es la mutación protectora Ala673Thr en el gen APP, identificada en población islandesa, que reduce el corte por BACE1 hasta en un 40%, con la consecuente disminución de la carga de péptidos A β ⁹². Estos datos señalan a BACE1 como un nodo molecular crítico en la fisiopatología de la EA, capaz de ser modulado tanto en sentido patológico como protector.

El diagnóstico de la EA sigue siendo uno de los principales obstáculos clínicos, la confirmación definitiva solo es posible post mortem³, aunque en la práctica clínica se recurre a pruebas neuropsicológicas como el MoCA y el MMSE, junto con biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR), neuroimagen con resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones (PET)^{12,13,3}. En investigaciones prospectivas se ha documentado un aumento significativo en la actividad de BACE1 tanto en plasma como en plaquetas —responsables del 90% del A β circulante— de pacientes en fases prodrómicas de la EA, con variabilidad entre individuos atribuible a

diferencias metodológicas en la obtención y procesamiento de las muestras³. Este hallazgo adquiere relevancia adicional al observarse que dicho incremento es también detectable en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y obesidad, incluso antes de que aparezca deterioro cognitivo evidente^{12,14} lo que posiciona a BACE1 como un candidato prometedor para la detección preclínica.

A pesar de décadas de investigación, el arsenal terapéutico disponible se limita a fármacos que solo frenan temporalmente la progresión sintomática sin modificar el curso biológico de la enfermedad^{11,13}. Los ensayos clínicos de fase III con inhibidores de la cascada amiloidogénica han demostrado eficacia reducida o nula sobre la función cognitiva y, en algunos casos, efectos adversos que han llevado a la suspensión de los estudios¹³. Este panorama ha obligado a replantear los modelos fisiopatológicos vigentes y a considerar que tanto la proteína Tau como el péptido A β cumplen funciones fisiológicas esenciales en la neurona, por lo que su inhibición total genera consecuencias no deseadas que deben ser anticipadas en el diseño terapéutico.

En este contexto, la β -secretasa (BACE1) emerge como un factor etiológico central, no únicamente por su papel iniciador en la vía amiloidogénica mediante la escisión de la proteína precursora de amiloide (APP), sino también por su participación en funciones fisiológicas neurales no amiloidogénicas —como la mielinización axonal, la modulación de canales iónicos y la plasticidad sináptica— y su potencial como biomarcador periférico en estadios preclínicos. Sin embargo, la comprensión profunda e integral de su regulación, sus sustratos y los límites de su inhibición selectiva sigue siendo insuficiente para traducir el conocimiento básico en intervenciones terapéuticas efectivas. La presente revisión sistemática tiene como objetivo analizar de forma integral el papel de BACE1 en la fisiopatología de la EA, evaluar su potencial como biomarcador de detección temprana y examinar el estado actual y las perspectivas de los inhibidores farmacológicos, con el propósito de identificar líneas de investigación que permitan avanzar hacia una terapéutica selectiva, personalizada y biológicamente fundamentada.

METODOLOGÍA O MATERIALES Y METODOS

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica conforme a las directrices del protocolo PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). El protocolo de la revisión no fue registrado de forma

previa en PROSPERO; esta limitación se reconoce y se considera en la interpretación de los resultados.

Pregunta de investigación

El diseño metodológico partió de la siguiente pregunta estructurada: ¿Cuál es el papel de BACE1 como factor etiológico, biomarcador periférico y diana terapéutica en la enfermedad de Alzheimer, y cuáles son las evidencias actuales sobre la eficacia y seguridad de sus inhibidores farmacológicos?

Estrategia de búsqueda

Las búsquedas bibliográficas se ejecutaron de forma sistemática entre febrero y diciembre de 2025, recuperando artículos publicados entre enero de 2020 y diciembre de 2025 en las siguientes bases de datos de alto factor de impacto: PubMed/MEDLINE, ScienceDirect (Elsevier), Google Scholar y SciELO. Se emplearon descriptores controlados MeSH/DeCS articulados mediante operadores booleanos en las combinaciones que se detallan a continuación:

- *"BACE1 AND Alzheimer's Disease"*
- *"BACE1 inhibitors AND clinical trials"*
- *"beta-secretase AND amyloid precursor protein"*
- *"plasma BACE1 AND biomarkers AND preclinical Alzheimer"*
- *"amyloidogenic cascade AND neurodegeneration"*
- *"BACE1 AND neuroinflammation"*
- *"BACE1 AND post-translational modifications"*
- *"BACE1 AND type 2 diabetes mellitus"*

La búsqueda se complementó con la revisión manual de las listas de referencias de los artículos seleccionados, con el fin de identificar estudios relevantes no recuperados mediante la búsqueda electrónica.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

- **Temporalidad:** Artículos publicados entre enero de 2020 y diciembre de 2025, a excepción de estudios seminales publicados con anterioridad indispensables para la comprensión del marco conceptual, incluidos de forma justificada.
- **Tipo de estudio:** Artículos originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios de caso-control, estudios de cohorte y reportes de investigación básica en modelos murinos y estudios clínicos en humanos.
- **Idioma:** Documentos redactados en inglés y español.
- **Relevancia temática:** Estudios que abordaran la estructura, función, fisiopatología, actividad como biomarcador o el desarrollo de inhibidores de BACE1 en el contexto de la EA.

Criterios de exclusión:

- Editoriales, cartas al editor, comentarios y resúmenes de congresos sin publicación completa.
- Estudios con metodología no claramente descrita o con datos insuficientes para la extracción de información relevante.
- Investigaciones no alineadas con el objetivo central de esta revisión.

Selección de estudios y extracción de datos

La búsqueda inicial identificó un total de 114 registros potencialmente relevantes. Tras la eliminación de duplicados y el cribado primario basado en la lectura del título y el resumen, se procedió a la evaluación del texto completo de los artículos preseleccionados. La selección de los estudios siguió un cribado secuencial —título, resumen y texto completo— hasta conformar un corpus de 93 trabajos para la síntesis de evidencia. Es pertinente aclarar que el protocolo no se registró previamente en PROSPERO ni se llevó un registro pormenorizado de cada fase del cribado, de modo que el proceso se describe de forma narrativa conforme a los lineamientos generales de PRISMA 2020. Ambas circunstancias constituyen limitaciones que el lector debe tener presentes al valorar los hallazgos aquí reportados.

Evaluación de la calidad metodológica

La calidad de los estudios incluidos fue valorada cualitativamente con base en los criterios CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) adaptados al tipo de diseño de cada estudio. Para los estudios observacionales se consideraron adicionalmente los criterios de la escala Newcastle-Ottawa. No se realizó metaanálisis estadístico, dado que la heterogeneidad en el diseño de los estudios y las poblaciones evaluadas no lo permitía de manera válida.

Síntesis de los datos

Se llevó a cabo una síntesis narrativa de la evidencia, con agrupación temática en los siguientes ejes: (1) epidemiología y caracterización biológica de la EA; (2) estructura, función y regulación de BACE1; (3) sustratos fisiológicos y homeostasis neuronal; (4) BACE1 como biomarcador periférico; y (5) estado actual y perspectivas de los inhibidores farmacológicos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Epidemiología y caracterización biológica de la enfermedad de Alzheimer

La demencia afecta actualmente a más de 55 millones de personas en el mundo, con proyecciones de crecimiento a 78 millones para 2030 y 139 millones para 2050, con una carga desproporcionada en Europa y economías de ingreso medio. La EA constituye entre el 60% y el 70% de todos los casos de demencia, posicionándose como la séptima causa de muerte global y una de las principales causas de discapacidad en adultos mayores. El costo económico estimado de la demencia en 2019 alcanzó 1.3 billones de dólares y se proyecta que supere los 2.8 billones para 2030¹. En México, la prevalencia de demencia en adultos mayores oscila entre 8% y 10%, con una EA responsable de entre 1.3 y 1.5 millones de casos, lo que evidencia la urgencia de estrategias de salud pública focalizadas en diagnóstico temprano y atención integral².

Un hallazgo epidemiológico de relevancia es que aproximadamente el 65% de las muertes por EA y otras demencias corresponden a mujeres. Estudios de cohorte estadounidenses han documentado una esperanza de vida postdiagnóstico de entre 3 y 4 años, mientras que cohortes europeas de clínicas de memoria reportan una mediana de

supervivencia de 6.2 años, coincidiendo con estimaciones multicéntricas que distribuyen el curso total de la enfermedad en aproximadamente 20 años, considerando sus tres fases principales (Tabla 1)¹⁵.

Tabla 1. Duración estimada de supervivencia según las etapas

Fases/etapas	Tiempo promedio de supervivencia
Fase Pre-clínica	10 años
Fase Prodromal	4 años
Fase de demencia	6 años
Total (años) de evolución de la enfermedad	20 años

Elaborado por: Los autores

Un aspecto que reconfigura el paradigma diagnóstico es la brecha entre prevalencia clínica y biológica: a los 85 años, la prevalencia definida por biomarcadores (criterios ATN) es tres veces superior a la clínicamente diagnosticada, lo que sugiere que millones de personas con EA biológicamente activa no reciben diagnóstico ni intervención¹⁵. Esta realidad refuerza la necesidad urgente de biomarcadores periféricos sensibles, accesibles y reproducibles, entre los cuales BACE1 emerge como candidato de alta relevancia.

Desde el punto de vista genético, se han identificado al menos 39 loci de susceptibilidad en población europea, vinculados a procesos como endocitosis, metabolismo del colesterol, eferocitosis microglial y regulación del sistema inmune innato^{6,8}. Entre los factores genéticos de riesgo destaca el alelo APOE ϵ 4, cuya presencia se asocia con menor eficiencia en la eliminación de A β , acumulación lipídica en microglía y disfunción de la barrera hematoencefálica⁷. En contraste, variantes protectoras como la mutación Ala673Thr en el gen APP —identificada en población islandesa— reducen el corte por BACE1 hasta en un 40%, disminuyendo la carga de péptidos A β ⁹². La mutación Pro522Arg en PLCG2 reduce casi a la mitad el riesgo de demencia y se ha asociado con mayor probabilidad de alcanzar los 100 años con función cognitiva preservada. Estas evidencias, en conjunto con el rol de las variantes del gen Klotho en la modulación de la homeostasis sináptica y la inflamación neuroglial^{16,15} orientan hacia BACE1 como nodo regulable tanto en sentido patológico como protector.

A nivel epigenético, la baja metilación de genes como APP, PSEN1 y BACE1 se vincula con acumulación anómala de proteínas y deterioro neuronal progresivo^{6,9,10}. Factores ambientales y metabólicos —como la DM2 mal controlada, la obesidad en la

mediana edad, la hipertensión, las dislipemias y la resistencia a la insulina cerebral— actúan sobre estos ejes epigenéticos incrementando la actividad de BACE1 y acelerando la cascada amiloidogénica (Tabla 2)^{6,17}. Esta intersección entre neurobiología molecular y medicina metabólica define el perfil del paciente de mayor riesgo y justifica el abordaje integral que esta revisión propone.

Tabla 2. Variables asociadas al riesgo de demencia y enfermedad de Alzheimer

Factor de riesgo	Mecanismo asociado	Referencia
Edad avanzada (>65 años) con al menos un alelo APOE ϵ 4	Menor eficiencia en la eliminación de A β , acumulación lipídica en microglía y disfunción de la barrera hematoencefálica	10, 18
Sexo femenino, con mayor probabilidad después de los 80 años	A pesar de niveles similares de β -amiloide, las mujeres desarrollan mayor carga de tau	93
Variantes poco frecuentes en SORL1, TREM2, ABCA7, PLCG2 y ABI3	Modifican proteínas clave para la eferocitosis microglial en la EA	7, 10
Mayor prevalencia en ascendencia europea	Mayor frecuencia de variantes genéticas de susceptibilidad	7
Hipertensión descontrolada, sin buen apego al tratamiento	Daño vascular sostenido que compromete la perfusión cerebral	4
Dislipidemia (aterosclerosis)	Compromiso del flujo sanguíneo cerebral	4
Sedentarismo	Reducción de factores neurotróficos y del flujo cerebral	4
Cardiopatías y hábitos poco saludables	Hipoperfusión cerebral crónica e isquemia	10, 4, 13
Baja educación	Menor reserva cognitiva frente al daño neurodegenerativo	4
Hiperinsulinemia y disfunción de receptores de insulina cerebral	Implicadas en el envejecimiento y la patogénesis de la EA	10
Disfunciones cerebrovasculares	Compromiso estructural y funcional de la microcirculación cerebral	10
DM2 mal controlada y obesidad en la mediana edad	Incremento de la actividad de BACE1 a través de ejes metabólicos	6
Trastornos del sueño (apnea obstructiva del sueño)	Alteración del aclaramiento glinfático de β -amiloide	10
Epilepsia	Hiperexcitabilidad neuronal asociada a la patología amiloide; ambas condiciones comparten alteraciones en canales iónicos y redes excitatorias.	10
Mutaciones genéticas (APP, PSEN1, PSEN2) y síndrome de Down	Sobreproducción de β -amiloide	10

*El gen APOE codifica la apolipoproteína E, involucrada en el transporte de lípidos y colesterol en el cerebro. Tiene tres variantes principales: $\epsilon 2$, protector contra el Alzheimer; los homocigotos para el alelo APOE $\epsilon 2$ tienen un riesgo muy bajo de Alzheimer, aproximadamente la mitad del riesgo de los no portadores; $\epsilon 3$, común y de riesgo neutro; y $\epsilon 4$, asociado con mayor riesgo y progresión rápida de la enfermedad de inicio tardío. Las personas heredan un alelo de cada progenitor, lo que puede resultar en combinaciones como $\epsilon 4/\epsilon 4$ (doble riesgo), $\epsilon 3/\epsilon 4$ (riesgo intermedio) o $\epsilon 2/\epsilon 4$ (efectos variables).^{12,14}

Elaborado por los autores.

2. Estructura, biogénesis y función de la β -secretasa (BACE1)

2.1 Identificación y nomenclatura

En 1999, cinco grupos de investigación reportaron simultáneamente el descubrimiento de la β -secretasa como una nueva aspartil proteasa integral de membrana, la primera de su clase identificada en vertebrados. Los grupos liderados por Vassar et al., Hussain et al. y Sinha et al. basaron su hallazgo en la hipótesis de que una aspartil proteasa iniciaba el procesamiento amiloidogénico de la APP. Dos grupos denominaron a la enzima: Asp-2, un tercero la llamó: memapsin-2, un cuarto introdujo el término BACE (Beta-Site APP-Cleaving Enzyme), que fue ampliamente adoptado, y la identificación posterior de un homólogo llevó a renombrar la enzima original como BACE-1¹⁹⁻²¹. Este descubrimiento estableció el papel central de BACE1 en la vía amiloidogénica y abrió el campo del desarrollo farmacológico orientado a su inhibición.

2.2 Estructura molecular

BACE1 es una proteína de membrana de tipo I, codificada en el cromosoma 11q23.2, que comprende 501 residuos de aminoácidos con cinco dominios estructurales clave: péptido señal, dominio pro-, dominio catalítico, dominio transmembrana y dominio citoplasmático^{13,22}. Su sitio activo contiene dos residuos de ácido aspártico esenciales para la actividad proteolítica, alberga un sitio de unión a sustratos y una región flexible denominada flap, capaz de alternar entre conformaciones abiertas y cerradas. El flap regula el acceso del sustrato al sitio activo y determina la especificidad catalítica: en presencia de inhibidores adopta una conformación cerrada, mientras que en estado libre (**apo**) predomina la forma abierta²³. Hasta la fecha, más de 431 estructuras tridimensionales cristalinas de BACE1 humana han sido registradas en bases

de datos internacionales, lo que refleja el intenso interés biomédico en esta enzima como diana terapéutica²⁴.

El promotor del gen BACE1 carece de las cajas CAAT y TATA típicas, empleando en su lugar motivos alternativos como TCE1, TCE2 y cajas GC para dirigir su expresión²⁵. Este promotor contiene múltiples sitios de unión para factores de transcripción — entre ellos Sp1, NF κ B, HIF-1, STAT1 y receptores de glucocorticoides — que se activan en respuesta a estrés celular, hipoxia, inflamación crónica e hiperglucemia¹³. Esta arquitectura regulatoria explica por qué condiciones sistémicas como la DM2 y la obesidad incrementan la expresión de BACE1 de forma indirecta, estableciendo un vínculo molecular entre el metabolismo periférico y la neurodegeneración central.

2.3 Biogénesis y modificaciones postraduccionales

BACE1 es biosintetizada inicialmente en el retículo endoplásmico (RE) como una proteína precursora inmadura (proBACE1) de ~60 kDa, que experimenta maduración en el aparato de Golgi hasta alcanzar ~70 kDa^{13,26}. Este proceso implica dos eventos fundamentales: la glicosilación — que estabiliza la conformación tridimensional y facilita el tráfico hacia endosomas y membranas plasmáticas — y la eliminación proteolítica del dominio propeptídico mediante una proteasa externa (corte entre Arg45 y Glu46), un mecanismo que distingue a BACE1 de otras aspartil proteasas como BACE2, que realizan autocatálisis²⁶. La fosforilación modula su interacción con otras proteínas; la ubiquitinación regula su degradación lisosomal; y la palmitoilación inhibe el desprendimiento del ectodominio, limitando el procesamiento amiloidogénico de la APP. La SUMOilación inhibe simultáneamente la fosforilación y la ubiquitinación, afectando la estabilidad de la enzima y contribuyendo potencialmente a la progresión de la neurodegeneración¹³. La actividad óptima de BACE1 ocurre en pH ~4.5, compatible con los compartimentos ácidos del aparato de Golgi y endosomas, donde interactúa con la APP en las balsas lipídicas de la membrana²².

2.4 Diferenciación funcional entre BACE1 y BACE2

Aunque BACE1 y BACE2 comparten aproximadamente un 64% de homología estructural, sus roles biológicos difieren sustancialmente^{27,28}. BACE1 es la principal

enzima responsable de iniciar la vía amiloidogénica mediante la escisión de la APP en el sitio β , generando el fragmento C99 que posteriormente es procesado por la γ -secretasa para liberar péptidos A β 40 y A β 42^{24,29}. BACE2, en cambio, actúa en un sitio alternativo de corte sobre la APP — denominado sitio θ —, lo que evita la generación clásica de A β y ha llevado a clasificarla como θ -secretasa³⁰⁻³². Su expresión es predominante en tejidos no neuronales (hígado, riñones, pulmones) y en las células β de los islotes de Langerhans del páncreas, donde regula la secreción de insulina^{27,33}. Estudios en modelos murinos sugieren que BACE2 podría ser una β -secretasa condicional con potencial terapéutico en la EA al actuar como antagonista funcional de BACE1, sin los efectos secundarios asociados a su inhibición³⁴. La sobreexpresión de BACE2 en neuronas primarias disminuye la producción de A β , lo que abre perspectivas para estrategias terapéuticas que potencien su actividad como mecanismo protector²².

3. Mecanismos fisiopatológicos: cascada amiloidogénica, Tau y neuroinflamación

3.1 Procesamiento amiloidogénico de la APP y cooperación con γ -secretasa

El procesamiento de la APP sigue dos rutas principales⁴. En la vía no amiloidogénica — fisiológicamente dominante y activable por actividad sináptica — la α -secretasa escinde la APP dentro de la secuencia amiloidogénica, impidiendo la formación de A β y generando el fragmento neuroprotector sAPP α ^{11,4}. En la vía amiloidogénica, BACE1 inicia la escisión en el dominio N-terminal extracelular de la APP, generando el fragmento soluble sAPP β y el fragmento transmembrana C99. La γ -secretasa actúa subsecuentemente sobre C99, liberando el dominio intracelular AICD y los péptidos A β en el espacio extracelular, principalmente A β 40 (más abundante) y A β 42 (más hidrofóbico, tóxico y propenso a la agregación)⁴. La cooperación secuencial entre ambas enzimas es indispensable: si BACE1 no escinde la APP, la γ -secretasa no tiene acceso al sustrato C99 y no puede generar A β ^{24,35}. Ver figura 1

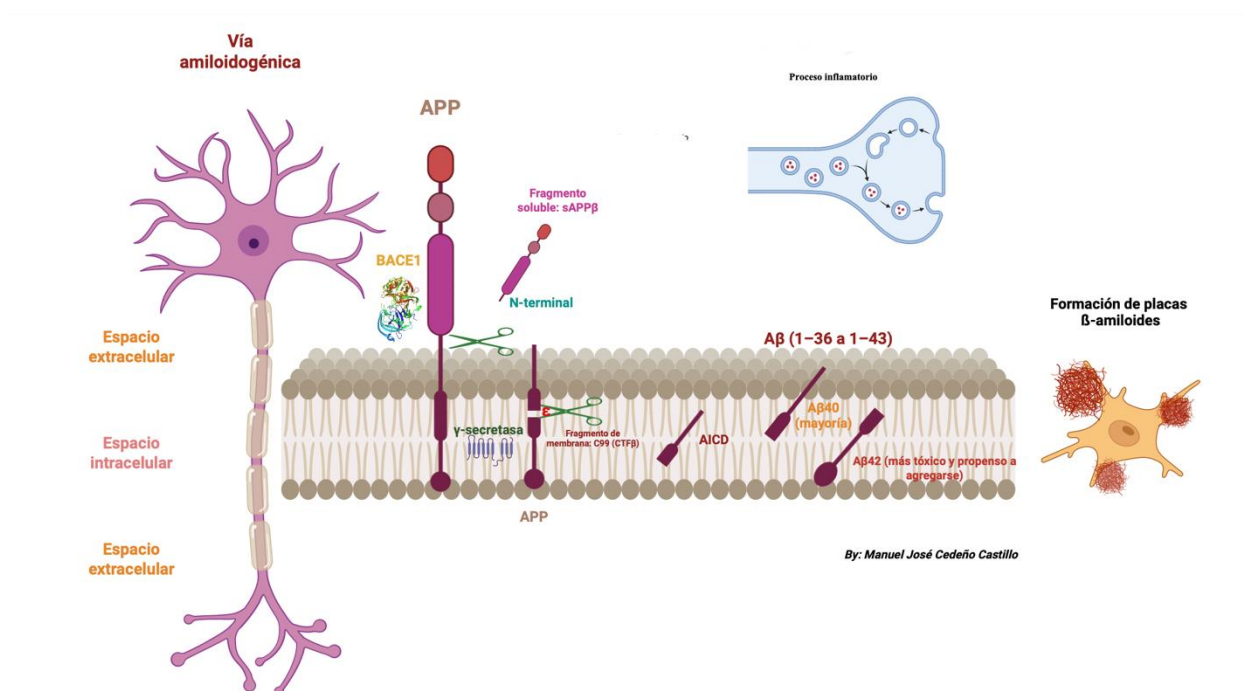


Figura 1: Procesamiento amiloidogénico de la APP en la enfermedad de Alzheimer. La β -secretasa (BACE1) escinde la proteína precursora de amiloide (APP) en su dominio extracelular (N-terminal), generando el fragmento soluble sAPP β y el fragmento transmembrana C99. Posteriormente, la γ -secretasa actúa dentro de la membrana sobre C99, liberando el dominio intracelular AICD (APP intracellular domain) hacia el citoplasma y el péptido β -amiloide (A β) hacia el espacio extracelular. Este péptido puede tener longitudes entre A β 1-36 y A β 1-43, siendo A β 40 la forma más abundante y A β 42 la más hidrofóbica, tóxica y propensa a agregarse. La acumulación progresiva de A β 42 favorece la formación de placas de β -amiloide, las cuales inducen un proceso inflamatorio mediante la activación de microglía y astrocitos, con liberación de citocinas proinflamatorias que contribuyen a la disfunción sináptica y la neurodegeneración propias de la enfermedad de Alzheimer.

Elaborado por: Los autores

Los péptidos A β pueden encontrarse en formas monoméricas, oligoméricas y protofibrilares. Los oligómeros solubles son las formas más neurotóxicas, interfieren con la función sináptica, alteran la homeostasis del calcio y promueven estrés oxidativo. Su propagación sigue un mecanismo "prionoide": actúan como semillas que inducen el plegamiento anómalo de otras moléculas A β nativas, expandiendo progresivamente la patología amiloide a través de redes de conectividad neuronal^{36,13,22}. El aumento en la proporción A β 42/A β 40, frecuentemente asociado a mutaciones en APP, PSEN1 y PSEN2, favorece la formación de estas estructuras neurotóxicas y activa respuestas microgliales y astrocitarias que agravan la neuroinflamación^{6,10}.

Un hallazgo relevante para comprender la homeostasis amiloide es la existencia del fragmento A β 34, reportado como biomarcador temprano de la actividad de

depuración amiloide en la fase prodrómica. Niveles aumentados de A β 34 correlacionan con regulación anómala de BACE1 y con un incremento paralelo de A β 40 y A β 42. Esto sugiere que BACE1 participa no solo en la producción inicial de péptidos amiloides, sino también en las vías de degradación de los mismos, lo que añade una complejidad funcional que debe considerarse al diseñar inhibidores³⁷⁻⁴¹.

3.2 Hiperfosforilación de Tau y disfunción del citoesqueleto

La proteína Tau cumple funciones fisiológicas esenciales: estabilización de microtúbulos, mielinización, transporte axonal, neurogénesis, modulación de la excitabilidad neuronal y protección del ADN⁴². En condiciones normales, la fosforilación de Tau ocurre a razón de 2-3 grupos fosfato por proteína. En la EA, esta proporción escala a 8-9 fosforilaciones por proteína, lo que compromete su función estabilizadora y promueve su agregación en ovillos neurofibrilares (NFT)^{6,11}. La hiperfosforilación es inducida por el acúmulo extracelular de A β , que activa cascadas de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6) y quinasas como GSK-3 β , las cuales son también mediadas por la resistencia a la insulina⁶. La vía insulina/PI3K/Akt, cuando disfunciona, libera la actividad de GSK-3 β , que hiperfosforila Tau de forma descontrolada^{6,17,43}.

La localización de la hiperfosforilación determina la distribución de los NFT: si ocurre en dominios ricos en prolina, predomina en el espacio somato-dendrítico; si ocurre en el dominio C-terminal, afecta la región distal del axón, generando colapso y desestabilización celular⁶. Este proceso culmina en disfunción axonal, sináptica y muerte neuronal. Notablemente, el uso continuado de antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno ha demostrado disminuir la expresión de BACE1 y reducir la acumulación de placas amiloides, lo que sugiere que la modulación de la respuesta inflamatoria puede impactar directamente en la actividad de la enzima⁴⁴.

3.3 Metabolismo lipídico, APOE e interacción con BACE1

Las isoformas de APOE modulan de manera diferencial la actividad de BACE1 y el metabolismo del colesterol neuronal. APOE2 optimiza la eferocitosis microglial y redistribuye el colesterol de forma eficiente, ejerciendo efectos neuroprotectores. APOE4, en cambio, muestra menor eficiencia en la eliminación de restos ricos en

colesterol, favorece la acumulación de A β y compromete la barrera hematoencefálica⁷. El exceso de colesterol modifica el tráfico endocítico de APP y BACE1, aumentando su proximidad en las balsas lipídicas y amplificando la producción de A β . Esta relación lipídica-amiloidogénica establece un circuito patológico donde el perfil lipídico del paciente no es simplemente un factor de riesgo cardiovascular, sino un modulador directo de la actividad enzimática de BACE1⁴⁵.

4. BACE1 como biomarcador periférico en etapas preclínicas

El diagnóstico definitivo de la EA sigue siendo post mortem³. En la práctica clínica, los biomarcadores de LCR (A β y Tau) y la neuroimagen (MRI, PET amiloide, TAU-PET) permiten aproximaciones diagnósticas con alta especificidad (Tabla 3)¹⁵, pero son costosos, invasivos o de disponibilidad limitada en contextos de atención primaria. En este escenario, BACE1 plasmática emerge como candidata a biomarcador periférico accesible.

Tabla 3. Cuatro biomarcadores confiables en neuroimagen para la enfermedad de Alzheimer

MRI	Reducción de volumen en el lóbulo temporal medio observada. Esta prueba de la resonancia magnética siempre se recomienda como el primer paso necesario después de la evaluación clínica.
	Disminución del metabolismo en áreas cingulada y temporoparietal posterior, como indicadores de neurodegeneración.
(18FDG)-PET	1. Es útil para diferenciar entre diversas enfermedades neurodegenerativas, anticipar la evolución clínica en el corto plazo y determinar el alcance y la distribución de los procesos de neurodegeneración.
	2. Contribuye al diagnóstico diferencial de trastornos neurodegenerativos, permite estimar la progresión clínica en un periodo breve y evaluar la magnitud y ubicación de los daños neurodegenerativos.
	3. Facilita la distinción entre diferentes enfermedades neurodegenerativas, la previsión del desenlace clínico a corto plazo y la delimitación del grado y la localización de la neurodegeneración.
	4. Para este procedimiento, se emplea el radionúclido Neuraceq (18F-Fluorbetaben) a través de una inyección intravenosa, el cual se liga a las placas de β -amiloide y puede ser detectado mediante una tomografía computarizada. ¹¹
PET amiloide	La acumulación cortical de amiloide β .
	Resulta más eficaz para excluir la posibilidad de enfermedad de Alzheimer. ⁴³ El Tau-PET es un marcador altamente preciso para distinguir la enfermedad de Alzheimer de otras patologías neurodegenerativas relacionadas con tau, por lo que visualiza y cuantifica la acumulación de la proteína tau en el cerebro.

TAU-PET	Además, los estudios a largo plazo han evidenciado su utilidad para seguir la progresión de la enfermedad y la expansión de la proteína tau a través de las redes neuronales, reflejando su transmisión entre neuronas. Solo para que este entre zen el uso médico es imprescindible mejorar y perfeccionar el enfoque metodológico.
---------	--

Elaborado por: Los autores

Estudios de caso-control prospectivos han documentado un incremento significativo en la actividad de BACE1 en plasma y plaquetas — responsables del 90% del A β circulante — en pacientes con EA respecto a controles sanos¹². Sin embargo, esta elevación presenta variabilidad interindividual atribuible a diferencias metodológicas en la obtención y procesamiento de las muestras, lo que subraya la necesidad de estandarización. Crucialmente, este incremento ha sido detectado también en pacientes con DM2 y obesidad en etapas preclínicas, antes de que se manifieste deterioro cognitivo clínico evidente^{12,14} lo que posiciona a BACE1 como un nexo entre las comorbilidades metabólicas y el riesgo neurodegenerativo temprano.

La neurogranina, una proteína postsináptica cuya concentración en LCR se eleva en fases iniciales de la EA, ha demostrado que el cociente neurogranina/BACE1 puede constituir un indicador pronóstico del deterioro cognitivo acelerado, especialmente en pacientes menores de 65 años con alteraciones del estado de salud^{46,15}. Por su parte, la calicreína hK6 — serina proteasa con expresión predominante en el SNC — presenta niveles en LCR hasta tres veces superiores en pacientes con EA respecto a controles, y en plasma hasta diez veces por encima de los valores normales. Su localización dentro de placas seniles y NFT, y su posible actividad pro-amiloidogénica, la vinculan funcionalmente con el eje BACE1/APP^{11,13,47,48}. Finalmente, el fragmento A β 34, como marcador de depuración amiloide, representa una línea de investigación prometedora para distinguir entre pacientes que sobreproducen A β y aquellos con fallas en su eliminación, orientando intervenciones más personalizadas³⁷⁻³⁹.

5. Funciones fisiológicas no amiloidogénicas de BACE1

La relevancia terapéutica de BACE1 trasciende su papel en la cascada amiloidogénica. Su actividad sobre sustratos no amiloidogénicos es esencial para la homeostasis neuronal, lo que convierte su inhibición total en una estrategia de alto riesgo.

Mielinización: BACE1 procesa la neuregulina-1 tipo III (NRG1), ligando esencial para la diferenciación de células de Schwann, la formación de mielina y la preservación de la estructura axonal en el sistema nervioso periférico^{4,49,22}. Ratones con deficiencia de BACE1 exhiben hipomielinización y disfunción sináptica, confirmando que su actividad es indispensable para el desarrollo nervioso postnatal⁵⁰. Adicionalmente, la sobreactividad de BACE1 sobre NRG1 ha sido asociada con el desarrollo de esquizofrenia^{51,46}, lo que indica que el equilibrio en el procesamiento de este sustrato tiene implicaciones neuropsiquiátricas más allá de la EA.

Canales iónicos y excitabilidad neuronal: BACE1 escinde la subunidad $\beta 2$ de los canales de sodio dependientes de voltaje (VGSC) y las subunidades accesorias KCNE1 y KCNE2, regulando la distribución y funcionalidad de estos canales^{52,53}. La sobreexpresión de BACE1 reduce la densidad de corriente de sodio, comprometiendo la excitabilidad sináptica y contribuyendo a la desregulación de la actividad neuronal observada en la EA^{13,54}. Alteraciones en este mecanismo favorecen estados de hiperexcitabilidad neuronal como la epilepsia, y disfunciones en la conductancia de sodio asociadas con arritmias cardíacas^{53,54}.

SEZ6 y sinaptogénesis: La proteína SEZ6 es uno de los sustratos fisiológicos más relevantes de BACE1 en el SNC. Su procesamiento regula la expresión de SEZ6 en la superficie neuronal, impactando directamente en la plasticidad sináptica y el refinamiento de sinapsis excitadoras. La inhibición prolongada de BACE1 genera acumulación anómala de SEZ6, interfiriendo con el desarrollo sináptico y la estabilidad de las conexiones neuronales⁵⁵.

Sustratos metabólicos y vasculares: BACE1 procesa el ectodominio del Receptor de Insulina (RI) en el hígado, proceso que se intensifica durante la DM2 y reduce la cantidad de RI maduro funcional. La inhibición de BACE1 restaura el RI en la superficie celular e incrementa la señalización de insulina, vinculando esta enzima con la terapéutica metabólica⁵⁶. A través del procesamiento de VEGFR1, BACE1 modula la angiogénesis, con implicaciones en enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer⁵⁷. La escisión de CHL1 regula la guía axonal, la migración neuronal y la plasticidad sináptica; mutaciones o niveles alterados de CHL1 se han asociado con trastornos del espectro autista, discapacidades cognitivas y EA⁵⁸. La escisión de PSGL-

1 modula la migración leucocitaria y la respuesta inflamatoria sistémica, conectando a BACE1 con la inmunología periférica^{58,59}. Por su parte, la escisión de APLP1 y APLP2 — homólogas de APP — regula la neurotransmisión, la plasticidad sináptica y la homeostasis metabólica, con vínculos documentados a la DM2 y la EA⁶⁰⁻⁶³.

La multifuncionalidad de BACE1 en sustratos no amiloidogénicos constituye la base científica de uno de los argumentos más sólidos contra la inhibición total de la enzima: hacerlo compromete simultáneamente la mielinización, la plasticidad sináptica, la excitabilidad neuronal, la regulación metabólica y la respuesta inmune.

6. Avances clínicos y desafíos en la inhibición de BACE1

6.1 Fracasos de los inhibidores no selectivos en ensayos de fase III

El desarrollo de inhibidores de BACE1 ha enfrentado el reto de traducir la eficacia bioquímica en beneficio clínico. Los ensayos de fase III han demostrado consistentemente que la reducción de péptidos A β no equivale a mejora cognitiva.

Verubecestat (ensayo EPOCH, n=1,957): redujo significativamente los niveles de A β en LCR, pero no mejoró la función cognitiva. Los efectos adversos incluyeron caídas, ideación suicida, trastornos del sueño y cambios en el cabello. El ensayo fue interrumpido por futilidad⁶⁴. En el ensayo para EA prodromal (n=1,454, 104 semanas), los resultados en la escala Clinical Dementia Rating Scale–Sum of Boxes fueron no significativos clínicamente, con deterioro adicional en memoria episódica, atención y velocidad de procesamiento⁶⁵.

Lanabecestat (ensayos AMARANTH y DAYBREAK-ALZ): tampoco logró ralentizar la declinación cognitiva o funcional. Los efectos adversos incluían eventos psiquiátricos y pérdida de peso. Fue discontinuado en fase III por deterioro en la memoria inmediata e índices visuoespaciales⁶⁶.

Elenbecestat: redujo los niveles de A β en LCR y plasma, y mostró disminución en la tasa de declive cognitivo sin toxicidad hepática. Sin embargo, fue suspendido por ausencia de beneficio cognitivo significativo y efectos adversos como dermatitis e infecciones respiratorias⁶⁷⁻⁶⁹.

Umibecestat (CNP520): interrumpido en fase III por problemas de seguridad, a pesar de mostrar reducción dosis-dependiente de A β en LCR⁷⁰. JNJ-54861911: suspendido en fase 2b/3 por elevación de transaminasas y empeoramiento cognitivo relacionado con la dosis. LY2811376 y LY2886721: interrumpidos en fases I/II por hallazgos de toxicología y toxicidad hepática grave, respectivamente^{4,71,72}.

Atabecestat: suspendido en fase II por deterioro cognitivo en tiempos tempranos, con un 42% de los participantes que no completaron el período de prueba⁴.

Este patrón de fracasos convergentes ha impulsado a la comunidad científica a replantear tanto la hipótesis amiloide en su versión simple como el momento óptimo de intervención: la evidencia apunta a que la inhibición de BACE1 debe ocurrir en estadios preclínicos, antes de que el daño sináptico sea irreversible⁷³.

6.2 Anticuerpos monoclonales anti-A β : el cambio de estrategia

El fracaso de los inhibidores de BACE1 no selectivos aceleró el desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos a los agregados de A β ya formados, marcando un cambio de paradigma desde la prevención de la producción hacia la eliminación de la carga amiloide existente (Tablas 4 y 5).

Tabla 4. Fases críticas en los ensayos clínicos de inhibidores de BACE1 y anticuerpos monoclonales en la Enfermedad de Alzheimer

<i>Ensayo clínico</i>	<i>Fecha</i>	<i>Fases</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Status</i>	<i>Razones</i>	<i>Tipo de estudio</i>
<i>Verubecestat</i>	Nov 2014 Mayo 2019	Fase I	Merck Sharp & Dohme LLC	Completado fase I	Se detuvo por decisiones externas del comité.	Intervencionista
<i>Janabecestat</i>	Marzo 2017 Octubre 2018	Fase III	AstraZeneca/ Eli Lilly and Company	Terminado	Fue interrumpido por falta de eficacia tras una revisión independiente, lo que llevó a la suspensión paralela de este estudio.	Intervencionista
<i>Umibecestat (CNP520)</i>	Agosto 2017 Marzo 2020	Fase III	Novartis Pharmaceuticals	Terminado	El estudio se canceló debido a problemas de seguridad.	Intervencionista
<i>JNJ-54861911</i>	Julio 2015 Junio 2018	Fase II	Janssen Research & Development, LLC	Terminado	Terminó debido a seguridad, ya que se observó elevación de las transaminasas hepáticas en los participantes	Intervencionista
<i>LY2811376</i>	Dic 2008 Junio 2009	Fase I	Eli Lilly and Company	Completado	Abandono de investigación se debió principalmente a efectos adversos graves y la falta de eficacia clínica El estudio terminó	Intervencionista

<i>LY2886721</i>	Marzo 2012 Agosto 2013	Fase I Fase II	Eli Lilly and company	Terminado	debido a pruebas bioquímicas hepáticas anormales en algunos participantes.	Intervencionista
<i>Aducanumab</i>	Marzo 2020 Nov 2024	Fase III	Biogen	Discontinuado	Priorizar sus recursos de la enfermedad de Alzheimer	Intervencionista
<i>Crenezumab</i>	Abril 2018 Mayo 2019	Fase III	Hoffmann-La Roche	Discontinuado	Este estudio se suspendió debido a un análisis provisional en el estudio BN29552, que indicó que era poco probable que Crenezumab cumpliera con su criterio de valoración principal.	Intervencionista
<i>Leqembi</i>	Sep 2024 Agosto 2027	Fase II	Eisai Inc.	Reclutando	Un actual estudio que está siendo llevado a cabo y controlado con placebo, doble ciego, de grupo paralelo, de determinación de dosis para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de los biomarcadores de E2814 con tratamiento concurrente con lecanemab en sujetos con EA temprana	Intervencional
<i>Lecanemab</i>	Enero 2024 Junio 2026	En registro de pacientes	HealthPartners Institute	Reclutando	Actualmente es un estudio de extensión abierta (para participantes que han completado estudios previos con lecanemab, con el objetivo de observar la seguridad y eficacia a largo plazo del fármaco.	Observacional [Registro de pacientes]
<i>Donanemab</i>	Agosto 2021 Noviembre 2027	En registro de pacientes/faseIII	Eli Lilly and Company	Reclutando	El estudio evalúa seguridad y eficacia de donanemab en EA preclínico, incluyendo un subestudio con 800 participantes para probar un nuevo régimen de titulación (12 meses) que optimice dosis y reduzca efectos adversos.	Intervencional

Resumen de los principales ensayos clínicos con inhibidores de BACE1 y anticuerpos monoclonales contra A β en Alzheimer, incluyendo fases, estatus y causas de interrupción; los inhibidores de BACE1 muestran limitaciones de seguridad y eficacia, mientras que los anticuerpos buscan eliminar depósitos de A β con resultados clínicos parciales y efectos adversos relevantes.

Tabla hecha por los autores.

Tabla 5. Clasificación de los fármacos actuales en investigación para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, divididos según su mecanismo de acción

Fármaco	Tipo de inhibidor	Clase química o estructural	Mecanismo de acción	Referencia
Verubecestat	Inhibidor de	No peptídico,	Inhibe la BACE1 para reducir la	64,65

Inhibidores de BACE1 y anticuerpos monoclonales dirigidos contra A β . Los primeros actúan interfiriendo en la formación de A β , mientras que los segundos facilitan la eliminación de los depósitos de A β ya presentes en el cerebro. Esta clasificación destaca las distintas estrategias terapéuticas que se están explorando para modificar la progresión de la enfermedad.

Lecanemab: anticuerpo IgG1 que se une a protofibrilas de Aβ. En el ensayo Clarity AD (fase III), demostró una reducción del 27% en el deterioro cognitivo medido por CDR-SB a los 18 meses, junto con mejoras en biomarcadores de carga amiloide por PET y escalas cognitivas secundarias^{74,75}. Sin embargo, no mostró beneficios en mujeres — quienes tienen el doble de riesgo de EA — ni en portadores homocigotos del alelo APOE ε4, en quienes incluso podría haber acelerado el deterioro⁷⁶. La EMA emitió opinión positiva en noviembre de 2024 para pacientes con EA temprana no portadores de APOE4 o heterocigotos, con patología amiloide confirmada⁷⁷. En México, COFEPRIS autorizó su uso en 2024⁷⁸. Estudios de extensión abierta actualmente en reclutamiento evaluarán sus efectos a largo plazo⁷⁹.

Donanemab: anticuerpo IgG1 dirigido selectivamente al péptido Aβ modificado con ácido piroglutámico en posición 3 (pE3-Aβ), forma asociada con placas amiloides maduras. Al unirse a estas formas estables, facilita su eliminación microglial sin afectar significativamente al Aβ soluble^{80,81}. Fue aprobado por la FDA en julio de 2024 para EA en estadios tempranos sintomáticos con patología amiloide confirmada. En etapas sintomáticas iniciales, logró reducir los niveles de p-tau217 y GFAP plasmáticos. En comparación directa con aducanumab, alcanzó una reducción del 65.2% en placas amiloides a 6 meses frente al 17% del comparador^{24,82,83}. El estudio TRAILBLAZER-

ALZ 3, en fase de reclutamiento (Eli Lilly), evalúa su eficacia en EA preclínica, con resultados esperados para noviembre de 2027⁸⁴.

Leqembi (E2814): en ensayo de fase II actualmente en reclutamiento, evalúa la administración combinada de E2814 con lecanemab en pacientes con EA temprana, con foco en la región MTBR-tau-243 en LCR. Resultados esperados para agosto de 2027⁸⁵.

La suspensión de aducanumab por Biogen en enero de 2024 — para redirigir recursos hacia lecanemab — y el rechazo previo de la EMA en diciembre de 2021 por falta de evidencia concluyente, consolidan el escenario actual donde la eficacia demostrada, aunque parcial, recae en lecanemab y donanemab^{86,87}.

6.3 Terapia metabólica como complemento a la modulación de BACE1

El vínculo entre BACE1, insulina y leptina abre una vía terapéutica complementaria. La obesidad y la DM2 reducen la eficacia de la leptina (resistencia leptínica), lo que incrementa la expresión de BACE1. A la inversa, un aumento en la producción de leptina suprime la actividad de BACE1¹³. Este mecanismo conecta las alteraciones metabólicas con el riesgo neurodegenerativo a través de un eje endocrino-enzimático directamente modulable.

El estudio MAP evaluó metformina de liberación prolongada en pacientes con deterioro cognitivo leve amnésico sin diabetes; sus resultados preliminares (fase II/III) sugieren potencial para frenar el deterioro cognitivo⁸⁸. Sin embargo, estudios en modelos animales han mostrado que el tratamiento prolongado con metformina puede deteriorar la cognición en ratones con EA, lo que enfatiza la necesidad de estudios longitudinales más amplios antes de establecer recomendaciones definitivas⁸⁹. Otros agentes en investigación — agonistas de GLP-1, pioglitazona, liraglutida, lixisenatida y estatinas — han demostrado mejoras en memoria y cognición, o reducción de placas A β en plasma y LCR, en modelos preclínicos y estudios observacionales¹³.

APLICACIONES PRÁCTICAS Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Los hallazgos consolidados en esta revisión tienen implicaciones concretas tanto para la práctica clínica como para la agenda investigadora en neurociencias y medicina de precisión. A continuación, se articulan las aplicaciones más inmediatas y las líneas

de investigación que, a juicio de la evidencia disponible, representan las rutas más prometedoras.

Implementación de BACE1 como biomarcador en atención primaria

Una de las aplicaciones más accesibles en el corto plazo es la incorporación de la medición de actividad de BACE1 plasmática como herramienta de cribado en poblaciones de alto riesgo, particularmente en pacientes con DM2, obesidad y síndrome metabólico. A diferencia de los biomarcadores en LCR — que requieren punción lumbar — o de la neuroimagen PET — costosa y de disponibilidad limitada —, la BACE1 plasmática puede determinarse mediante ensayos enzimáticos estandarizables en laboratorios de rutina¹². Sin embargo, para que esta aplicación sea viable, es imprescindible avanzar en la estandarización de los métodos de extracción, procesamiento y conservación de muestras, dado que la variabilidad metodológica sigue siendo la principal barrera para su uso clínico reproducible^{12,39}.

Una línea de investigación prioritaria en este eje es el desarrollo y validación de paneles multibiomarcadores que combinen BACE1 plasmática con neurogranina, p-tau217, GFAP y A β 42/40 en plaquetas, de forma que el poder diagnóstico individual de cada marcador se potencie a través de modelos de predicción multivariable. La inclusión de BACE1 en estos paneles permitiría estratificar el riesgo neurodegenerativo en fases preclínicas con mayor precisión que cualquier marcador aislado^{39,43}.

Inhibición selectiva de BACE1: hacia una nueva generación de fármacos

El fracaso sistemático de los inhibidores de BACE1 no selectivos en ensayos de fase III no invalida a la enzima como diana terapéutica; más bien redefine los requisitos de diseño farmacológico. La evidencia revisada señala que la inhibición debe ser parcial, selectiva por sustrato y temporalmente calibrada para actuar en estadios preclínicos antes de que el daño sináptico sea estructuralmente irreversible^{38,73,24}.

En este contexto, la identificación de la mutación Ala673Thr en el gen APP — que reduce el corte por BACE1 en un 40% sin comprometer las funciones fisiológicas no amiloidogénicas de la enzima — ofrece un modelo biológico de referencia para el diseño de inhibidores de nueva generación⁹². Fármacos que mimeticen este efecto

selectivo, sin bloquear el procesamiento de NRG1, SEZ6, CHL1 o los canales de sodio, representan la dirección más racional para el desarrollo preclínico^{55,53,58}. Los inhibidores alostéricos y los anticuerpos intrabody dirigidos específicamente al sitio de unión APP-BACE1 constituyen aproximaciones prometedoras que deben ser evaluadas en modelos animales con mayor fidelidad traslacional^{14,24,69,71}.

Asimismo, el desarrollo de inhibidores con perfiles farmacocinéticos que permitan dosificación intermitente — en lugar de inhibición continua — podría preservar las funciones fisiológicas de BACE1 durante los períodos de no administración, reduciendo los efectos adversos asociados a su supresión sostenida. Esta estrategia, aún en fase conceptual, merece evaluación sistemática en modelos *in vivo*^{38,73}.

Abordaje terapéutico multimodal e integración metabólica

La relación bidireccional entre BACE1 y el metabolismo sistémico — mediada por ejes como insulina/PI3K/Akt/GSK-3 β , leptina y APOE — posiciona a la intervención metabólica como un componente terapéutico complementario, no accesorio, en la EA. El control glucémico óptimo en pacientes con DM2, la reducción del peso corporal en pacientes con obesidad y la corrección de la dislipidemia aterogénica son intervenciones que reducen la actividad de BACE1 de forma indirecta pero documentada^{14,6,17}.

La investigación futura debe evaluar de forma prospectiva y controlada si la intervención metabólica intensiva en pacientes prediabéticos u obesos con BACE1 plasmática elevada — pero sin deterioro cognitivo clínico — puede retrasar o prevenir la progresión hacia la EA clínica. Ensayos de este tipo requieren seguimiento longitudinal de al menos 5 años, biomarcadores de progresión validados y poblaciones con fenotipo metabólico-neurodegenerativo bien caracterizado. El estudio MAP con metformina de liberación prolongada representa un primer paso en esta dirección, aunque sus resultados preliminares exigen cautela antes de extrapolar recomendaciones^{88,89}.

Los agonistas de GLP-1, actualmente en evaluación para la EA independientemente de su efecto antidiabético, representan otra línea de investigación

con plausibilidad biológica sólida dada su capacidad de modular la neuroinflamación, la resistencia a la insulina cerebral y la producción de $A\beta^{13}$. Su evaluación en combinación con inhibidores selectivos de BACE1 en modelos animales de EA con comorbilidad metabólica podría establecer la base preclínica de una estrategia de combinación.

Medicina de precisión y estratificación genómica

El perfil genético del paciente — particularmente el estado de APOE $\epsilon 4$, las variantes de PSEN1/PSEN2 y la presencia de polimorfismos protectores como Ala673Thr — debe incorporarse como variable de estratificación en todos los ensayos clínicos futuros con inhibidores de BACE1 o anticuerpos anti- $A\beta^{7,16,92}$. Los datos de lecanemab y donanemab ya evidencian que la respuesta terapéutica difiere sustancialmente entre portadores y no portadores de APOE $\epsilon 4$, lo que hace éticamente insostenible diseñar ensayos sin esta estratificación⁷⁵⁻⁷⁶.

La integración de datos ómicos — genómica, epigenómica, proteómica y metabolómica — en cohortes longitudinales permitirá identificar subtipos biológicos de EA con perfiles de actividad de BACE1 diferencial, orientando intervenciones más precisas y con mayor probabilidad de impacto clínico real. La creación de biobancos latinoamericanos con muestras de pacientes con EA y comorbilidades metabólicas es una necesidad urgente para garantizar que los hallazgos derivados de cohortes europeas y norteamericanas sean válidos y aplicables en poblaciones mestizas con perfiles genéticos y epidemiológicos distintos.

Neuroinflamación como eje terapéutico complementario

La activación microglial y astrocitaria en respuesta a los depósitos de $A\beta$ no es únicamente una consecuencia de la neurodegeneración, sino también un mecanismo amplificador que incrementa la expresión de BACE1 a través de citocinas proinflamatorias como IL-1 β , TNF- α e IL-6^{90,44}. Intervenciones dirigidas a modular la neuroinflamación — sin suprimirla completamente, dado el rol fisiológico de la microglía en la depuración de $A\beta$ — representan una línea complementaria que podría potenciar el efecto de los inhibidores selectivos de BACE1. Los inhibidores de TREM2, los moduladores del complemento y los antiinflamatorios de nueva generación con

penetración en el SNC son candidatos que merecen evaluación en combinación con estrategias anti-BACE1^{44,91}.

CONCLUSIONES

La BACE1 ocupa una posición singular en la biología de la enfermedad de Alzheimer: es al mismo tiempo el iniciador enzimático de la cascada amiloidogénica, un regulador de funciones neuronales esenciales y un candidato robusto a biomarcador periférico en estadios preclínicos. Esta tríada de roles — etiológico, fisiológico y diagnóstico — define tanto su relevancia terapéutica como la complejidad de su abordaje farmacológico.

La evidencia consolidada en esta revisión confirma que la elevación de la actividad de BACE1 plasmática precede al deterioro cognitivo clínico, particularmente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad, lo que la posiciona como herramienta de detección temprana con potencial de implementación en atención primaria, condicionada a la estandarización de los métodos de medición. Su correlación con biomarcadores establecidos como p-tau217, neurogranina y GFAP refuerza su valor dentro de paneles multibiomarcadores de mayor poder predictivo.

El fracaso sistemático de los inhibidores no selectivos de BACE1 en ensayos clínicos de fase III — verubecestat, lanabecestat, elenbecestat, umibecestat, entre otros — no constituye una refutación de la enzima como diana terapéutica, sino una demostración inequívoca de que la inhibición total y no selectiva compromete funciones fisiológicas indispensables: mielinización axonal, modulación de canales de sodio dependientes de voltaje, plasticidad sináptica y regulación metabólica hepática. La lección traslacional es clara: la terapéutica eficaz requiere inhibición parcial, selectiva por sustrato y temporalmente orientada a fases preclínicas.

El vínculo molecular entre BACE1 y el metabolismo sistémico — mediado por los ejes insulina/PI3K/Akt/GSK-3 β y leptina, y modulado por el perfil lipídico asociado a APOE — establece que las comorbilidades metabólicas no son simplemente factores de riesgo cardiovascular coincidentes, sino moduladores directos de la actividad enzimática con implicaciones terapéuticas concretas. El control metabólico óptimo debe integrarse como componente activo, no accesorio, en las estrategias de prevención y tratamiento de la EA.

Los anticuerpos monoclonales anti-A β de segunda generación — lecanemab y donanemab — representan un avance real aunque parcial: demuestran que la reducción

de la carga amiloide es clínicamente posible, pero su beneficio cognitivo es modesto, su perfil de seguridad exige monitoreo riguroso y su eficacia varía sustancialmente según el genotipo APOE, lo que subraya la necesidad de estratificación genómica en todos los ensayos futuros.

Limitaciones del estudio

Esta revisión presenta limitaciones que deben considerarse en la interpretación de sus hallazgos. El protocolo no fue registrado previamente en PROSPERO y el proceso de cribado no fue documentado por etapas de forma exhaustiva, lo que limita la reproducibilidad del proceso de selección. La síntesis es de naturaleza narrativa y no incluye metaanálisis estadístico, dado que la heterogeneidad en diseño y poblaciones de los estudios incluidos no lo permitía de forma válida. Finalmente, la mayoría de los estudios revisados provienen de cohortes europeas y norteamericanas, con representación limitada de poblaciones latinoamericanas, lo que restringe la generalización de los hallazgos a contextos con perfiles genéticos y epidemiológicos distintos.

En síntesis, BACE1 permanece como una de las dianas terapéuticas más relevantes en la neurobiología de la EA. El camino hacia su aprovechamiento clínico efectivo no pasa por su inhibición total, sino por su modulación selectiva, integrada en un modelo de atención multimodal que contemple el perfil genómico, metabólico e inmunológico de cada paciente. La medicina de precisión no es en este campo una aspiración futura: es la condición necesaria para que la investigación básica se traduzca finalmente en beneficio clínico real.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento a la Universidad México Americana del Norte (UMAN) por el apoyo brindado en la formación académica y científica que hizo posible el desarrollo de esta investigación. Asimismo, se agradece la colaboración técnica del Instituto Politécnico Nacional (IPN) y al Dr. Virgilio Bocanegra García por el apoyo en la revisión de los fundamentos de biología molecular aquí expuestos.

FINANCIACIÓN

Esta investigación no recibió financiamiento externo de ninguna agencia pública, privada o sin fines de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los Autores declaran que no existe conflicto de intereses relacionado con el contenido de este artículo.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

En concordancia con la taxonomía establecida internacionalmente para la asignación de créditos a autores de artículos científicos (<https://credit.niso.org>). Los autores declaran sus contribuciones en la siguiente matriz:

	Cedeño M. J.	Molina M. A.	Conde P. G.
Participar activamente en:			
Conceptualización	X	X	
Análisis formal	X		X
Adquisición de fondos	X	X	
Investigación	X		X
Metodología	X	X	
Administración del proyecto	X	X	X
Recursos	X	X	
Redacción –borrador original	X		X
Redacción –revisión y edición	X	X	X
La discusión de los resultados	X		
Revisión y aprobación de la versión final del trabajo.	X	X	X

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Demencia [Internet]. Ginebra: OMS; 2025 [citado 2025 may 26]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

2. Alzheimer, demencia más frecuente en personas mayores a 65 años: Secretaría de Salud [Internet]. Ciudad de México: Secretaría de Salud; 2023 sep 20 [citado 2025 may 26]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/prensa/301-alzheimer-demencia-mas-frecuente-en-personas-mayores-a-65-anos-secretaria-de-salud>

3. Gómez-Virgilio L, Reyes-Gutiérrez GS, Silva-Lucero MD, López-Toledo G, Cárdenas-Aguayo MD. Etiology, risk factors, treatments and current status of Alzheimer's disease in Mexico. Gac Med Mex. 2022;158(4):235-241. doi: 10.24875/GMM.M22000681.

4. Arya R, Jain S, Paliwal S, Madan K, Sharma S, Mishra A, et al. BACE1 inhibitors: A promising therapeutic approach for the management of Alzheimer's disease. Asian Pac J Trop Biomed. 2024;14(9):369–381. doi:10.4103/apjtb.apjtb_192_24.

5. Jantas D, Lasoñ W. Preclinical evidence for the interplay between oxidative stress and RIP1-dependent cell death in neurodegeneration: state of the art and possible therapeutic implications. Antioxidants (Basel). 2021;10(10):1518. doi:10.3390/antiox10101518.

6. Hernández-Contreras KA, Martínez-Díaz JA, Hernández-Aguilar ME, Herrera-Covarrubias D, Rojas-Durán F, Aranda-Abreu GE. Mecanismos de asociación entre Enfermedad de Alzheimer y Diabetes Mellitus: La paradoja de la insulina. Arch Neurocién (Mex). 2020;25(4):45-54. doi:10.31157/archneurosciencesmex.v25i4.212.

7. Andrews SJ, Renton AE, Fulton-Howard B, Podlesny-Drabiniok A, Marcora E, Goate AM. The complex genetic architecture of Alzheimer's disease: novel insights and future directions. EBioMedicine. 2023 Apr;90:104511. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104511.

8. Wightman DP, Jansen IE, Savage JE, Shadrin AA, Bahrami S, Holland D, et al. A genome-wide association study with 1,126,563 individuals identifies new risk loci for Alzheimer's disease. Nat Genet. 2021 Sep;53(9):1276-1282. doi: 10.1038/s41588-021-00921-z.

9. Tecalco-Cruz AC, Macías-Silva M, Ramírez-Jarquín JO, Ríos-López DG, Zepeda-Cervantes J. Mecanismos básicos en la modulación de la expresión génica: algunas implicaciones en el envejecimiento del cerebro. Revista Mexicana de Neurociencia. 2021;22(1):20–28. doi:10.22201/fesz.23958723e.2021.0.295.

10. Vejandla B, Savani S, Appalaneni R, Veeravalli RS, Gude SS. Alzheimer's Disease: The Past, Present, and Future of a Globally Progressive Disease. *Cureus*. 2024 Jan 5;16(1):e51705. doi: 10.7759/cureus.51705.
11. Doll Garay C, Domínguez Torres V, Gahona Rivera I, Godoy Dávila C, Zamora Schiavetto I. Revisión actualizada de la enfermedad de Alzheimer: Un recorrido en sus aspectos más importantes, desde las bases moleculares, incluyendo teorías, métodos de diagnóstico y tratamiento, para finalizar con sus avances más prometedores. *Rev Soc Chil Farmacol*. 2022;15(1):5-20.
12. Cervellati C, Trentini A, Rosta V, Passaro A, Bosi C, Sanz JM, et al. Serum beta-secretase 1 (BACE1) activity as candidate biomarker for late-onset Alzheimer's disease. *Geroscience*. 2020 Feb;42(1):159-167. doi: 10.1007/s11357-019-00127-6.
13. Taylor HA, Przemyska L, Clavane EM, Meakin PJ. BACE1: More than just a β -secretase. *Obes Rev*. 2022 Jul;23(7):e13430. doi: 10.1111/obr.13430.
14. Meakin PJ, Coull BM, Tuharska Z, McCaffery C, Akoumianakis I, Antoniadis C, et al. Elevated circulating amyloid concentrations in obesity and diabetes promote vascular dysfunction. *J Clin Invest*. 2020 Aug 3;130(8):4104-4117. doi: 10.1172/JCI122237.
15. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021;397(10284):1577-1590. doi:10.1016/S0140-6736(20)32205-4.
16. Belloy ME, Napolioni V, Han SS, Le Guen Y, Greicius MD; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association of Klotho-VS Heterozygosity With Risk of Alzheimer Disease in Individuals Who Carry APOE4. *JAMA Neurol*. 2020 Jul 1;77(7):849-862. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.0414.
17. Castillo-Velázquez R, Martínez-Morales F, Castañeda-Delgado JE, García-Hernández MH, Herrera-Mayorga V, Paredes-Sánchez FA, et al. Bioinformatic prediction of the molecular links between Alzheimer's disease and diabetes mellitus. *PeerJ*. 2023 Feb 7;11:e14738. doi: 10.7717/peerj.14738.
18. Ohno M. Accelerated long-term forgetting: A sensitive paradigm for detecting subtle cognitive impairment and evaluating BACE1 inhibitor efficacy in preclinical Alzheimer's disease. *Front Dement*. 2023 Apr 18;2:1161875. doi: 10.3389/frdem.2023.1161875.
19. Vassar R, Bennett BD, Babu-Khan S, Kahn S, Mendiaz EA, Denis P, et al. Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science*. 1999 Oct 22;286(5440):735-41.
20. Hussain I, Powell D, Howlett DR, Tew DG, Meek TD, Chapman C, et al. Identification of a novel aspartic protease (Asp 2) as beta-secretase. *Mol Cell Neurosci*. 1999 Sep;14(6):419-27.
21. Sinha S, Anderson JP, Barbour R, Basi GS, Caccavello R, Davis D, et al. Purification and cloning of amyloid precursor protein beta-secretase from human brain. *Nature*. 1999 Oct 7;402(6761):537-40.
22. Cole SL, Vassar R. The Alzheimer's disease beta-secretase enzyme, BACE1. *Mol Neurodegener*. 2007 Nov 15;2:22. doi: 10.1186/1750-1326-2-22.
23. Shimizu H, Tosaki A, Kaneko K, Hisano T, Sakurai T, Nukina N. Crystal structure of an active form of BACE1, an enzyme responsible for amyloid beta protein production. *Mol Cell Biol*. 2008 Jun;28(11):3663-71. doi: 10.1128/MCB.02185-07.
24. Coimbra JRM, Resende R, Custódio JBA, Salvador JAR, Santos AE. BACE1 Inhibitors for Alzheimer's Disease: Current Challenges and Future Perspectives. *J Alzheimers Dis*. 2024;101(s1):S53-S78. doi: 10.3233/JAD-240146.
25. Xiang Y, Meng S, Wang J, Li S, Liu J, Li H, et al. Two novel DNA motifs are essential for BACE1 gene transcription. *Sci Rep*. 2014 Oct 31;4:6864. doi: 10.1038/srep06864.
26. Venugopal C, Demos CM, Rao KS, Pappolla MA, Sambamurti K. Beta-secretase: structure, function, and evolution. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2008 Jun;7(3):278-94. doi: 10.2174/187152708784936626.
27. Holler CJ, Webb RL, Laux AL, Beckett TL, Niedowicz DM, Ahmed RR, et al. BACE2 expression increases in human neurodegenerative disease. *Am J Pathol*. 2012 Jan;180(1):337-50. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.09.034.
28. Cruz-Jiménez JC, Mercado-Montoya M, Ostos-Ortíz CE, Hernández-Valdivieso AM. Molecular dynamics simulations of Alzheimer's BACE1 and BACE2 transmembrane domains in neurons: Impact of cholesterol. *Rev Fac Ing Univ Antioquia*. 2021;(98):117-128. doi:10.17533/udea.redin.20200368.
29. Young-Pearse TL, Lee H, Hsieh YC, Chou V, Selkoe DJ. Moving beyond amyloid and tau to capture the biological heterogeneity of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*. 2023 Jun;46(6):426-444. doi: 10.1016/j.tins.2023.03.005.
30. Sun X, He G, Song W. BACE2, as a novel APP theta-secretase, is not responsible for the pathogenesis of Alzheimer's disease in Down syndrome. *FASEB J*. 2006 Jul;20(9):1369-76. doi: 10.1096/fj.05-5632com.

31. Liu X, Wang Z, Wu Y, Wang J, Song W. BACE2 degradation mediated by the macroautophagy-lysosome pathway. *Eur J Neurosci.* 2013 Jun;37(12):1970-7. doi: 10.1111/ejn.12204.
32. Zhang X, Wu Y, Duan X, Chen W, Zou H, Zhang M, et al. Upregulation of SET expression by BACE1 and its implications in Down syndrome. *Mol Neurobiol.* 2015 Apr;51(2):781-90. doi: 10.1007/s12035-014-8782-x.
33. Díaz-Catalán D, Alcarraz-Vizán G, Castaño C, de Pablo S, Rodríguez-Comas J, Fernández-Pérez A, et al. BACE2 suppression in mice aggravates the adverse metabolic consequences of an obesogenic diet. *Mol Metab.* 2021 Nov;53:101251. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101251.
34. Wang Z, Xu Q, Cai F, Liu X, Wu Y, Song W. BACE2, a conditional β -secretase, contributes to Alzheimer's disease pathogenesis. *JCI Insight.* 2019 Jan 10;4(1):e123431. doi: 10.1172/jci.insight.123431.
35. Rosenberry TL, Zhou HX, Stagg SM, Paravastu AK. Oligomer Formation by Amyloid- β 42 in a Membrane-Mimicking Environment in Alzheimer's Disease. *Molecules.* 2022 Dec 12;27(24):8804. doi: 10.3390/molecules27248804.
36. Masters CL, Bateman R, Blennow K, Rowe CC, Sperling RA, Cummings JL. Alzheimer's disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 Oct 15;1:15056. doi: 10.1038/nrdp.2015.56.
37. Ulku I, Liebsch F, Akerman SC, Schulz JF, Kulic L, Hock C, et al. Mechanisms of amyloid- β 34 generation indicate a pivotal role for BACE1 in amyloid homeostasis. *Sci Rep.* 2023 Feb 7;13(1):2216. doi: 10.1038/s41598-023-28846-z.
38. Watkins E. The case for low-level BACE1 inhibition for the prevention of AD. *Alzheimers Dement.* 2022;18(S10):e069737. doi:10.1002/alz.069737.
39. Wang X, Priller J, Schneider A, Fliessbach K, Wiltfang J, Jessen F, et al. Neurogranin and BACE1 as biomarkers for early detection of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2023;19(S2):e065558. doi:10.1002/alz.065558.
40. Bazzari FH, Bazzari AH. BACE1 inhibitors for Alzheimer's disease: the past, present and any future? *Molecules.* 2022;27(24):8823. doi:10.3390/molecules27248823.
41. Patel S, Bansoad AV, Singh R, Khatik GL. BACE1: a key regulator in Alzheimer's disease progression and current development of its inhibitors. *Curr Neuropharmacol.* 2022;20(6):1174–1193. doi:10.2174/1570159X19666211201094031.
42. Kent SA, Spires-Jones TL, Durrant CS. The physiological roles of tau and A β : implications for Alzheimer's disease pathology and therapeutics. *Acta Neuropathol.* 2020;140:417–447. doi: 10.1007/s00401-020-02196-w.
43. Gao F, Zhang M, Wang Q, et al. Asociaciones de la BACE1 del LCR con la patología amiloide, la neurodegeneración y la cognición en la enfermedad de Alzheimer. *Acta Neuropathol.* 2024;147:97. doi: 10.1007/s00401-024-02750-w.
44. Yadav P, Lee YH, Panday H, Kant S, Bajwa N, Parashar R, et al. Implications of Microorganisms in Alzheimer's Disease. *Curr Issues Mol Biol.* 2022 Sep 30;44(10):4584-4615. doi: 10.3390/cimb44100314.
45. Capitini C, Bigi A, Parenti N, Emanuele M, Bianchi N, Cascella R, et al. APP and Bace1: Differential effect of cholesterol enrichment on processing and plasma membrane mobility. *iScience.* 2023;26(5):106611. doi: 10.1016/j.isci.2023.106611.
46. Shi L, Bergson CM. Neuregulin 1: an intriguing therapeutic target for neurodevelopmental disorders. *Transl Psychiatry.* 2020 Jun 16;10(1):190. doi: 10.1038/s41398-020-00868-5.
47. Goldhardt O, Warnhoff I, Yakushev I, et al. Kallikrein-related peptidases 6 and 10 are elevated in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and associated with CSF-TAU and FDG-PET. *Transl Neurodegener.* 2019;8:25. doi: 10.1186/s40035-019-0168-6.
48. Patra K, Soosaipillai A, Sando SB, et al. Assessment of kallikrein 6 as a cross-sectional and longitudinal biomarker for Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2018;10:9. doi: 10.1186/s13195-018-0336-4.
49. Depp C, Sun T, Sasmita AO, Spieth L, Berghoff SA, Nazarenko T, et al. Myelin dysfunction drives amyloid- β deposition in models of Alzheimer's disease. *Nature.* 2023 Jun;618(7964):349-357. doi: 10.1038/s41586-023-06120-6.
50. Willem M, Garratt AN, Novak B, Citron M, Kaufmann S, Rittger A, et al. Control of Peripheral Nerve Myelination by the β -Secretase BACE1. *Science.* 2006;314:664-666. doi: 10.1126/science.1132341.
51. Zhang Z, Huang J, Shen Y, Li R. BACE1-Dependent Neuregulin-1 Signaling: An Implication for Schizophrenia. *Front Mol Neurosci.* 2017 Sep 25;10:302. doi: 10.3389/fnmol.2017.00302.

52. Kim DY, Carey BW, Wang H, Ingano LA, Binshtok AM, Wertz MH, et al. BACE1 regulates voltage-gated sodium channels and neuronal activity. *Nat Cell Biol.* 2007 Jul;9(7):755-64. doi: 10.1038/ncb1602.
53. Baumgartner TJ, Haghighijoo Z, Goode NA, Dvorak NM, Arman P, Laezza F. Voltage-Gated Na⁺ Channels in Alzheimer's Disease: Physiological Roles and Therapeutic Potential. *Life (Basel).* 2023;13(8):1655. doi:10.3390/life13081655.
54. Sachse CC, Kim YH, Agsten M, et al. BACE1 and presenilin/ γ -secretase regulate proteolytic processing of KCNE1 and 2, auxiliary subunits of voltage-gated potassium channels. *FASEB J.* 2013 Jun;27(6):2458-2467. doi: 10.1096/fj.12-214056.
55. Pigoni M, Wanngren J, Kuhn PH, Munro KM, Gunnersen JM, Takeshima H, et al. Seizure protein 6 and its homolog seizure 6-like protein are physiological substrates of BACE1 in neurons. *Mol Neurodegener.* 2016;11(1):1-15. doi:10.1186/s13024-016-0134-z.
56. Meakin PJ, Kellett KA, Byers HM, Cluett TJ, Oftedal BE, Bright NA, et al. The beta secretase BACE1 regulates the expression of insulin receptor in the liver. *Nat Commun.* 2018;9:2276. doi:10.1038/s41467-018-03755-2.
57. Cai J, Qi X, Kociok N, Skosyrski S, Emilio A, Ruan Q, et al. β -Secretase (BACE1) inhibition causes retinal pathology by vascular dysregulation and accumulation of age pigment. *EMBO Mol Med.* 2012 Sep;4(9):980-91. doi: 10.1002/emmm.201101084.
58. Kim W, Watanabe H, Lomoio S, Tesco G. Spatiotemporal processing of neural cell adhesion molecules 1 and 2 by BACE1 in vivo. *J Biol Chem.* 2021;296:100372. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100372.
59. Radovani B, Gudelj I. N-Glycosylation and inflammation; the not-so-sweet relation. *Front Immunol.* 2022;13:893365. doi: 10.3389/fimmu.2022.893365.
60. Nahálková J. Finding New Ways How to Control BACE1. *J Membr Biol.* 2022 Jun;255(2-3):293-318. doi: 10.1007/s00232-022-00225-1.
61. Luu L, Ciccotosto GD, Cappai R. The Alzheimer's Disease Amyloid Precursor Protein and its Neuritogenic Actions. *Curr Alzheimer Res.* 2021;18(10):772-786. doi:10.2174/1567205018666211208141017.
62. Mehr A, Hick M, Ludewig S, Müller M, Herrmann U, von Engelhardt J, et al. Lack of APP and APLP2 in GABAergic Forebrain Neurons Impairs Synaptic Plasticity and Cognition. *Cereb Cortex.* 2020 Jun 1;30(7):4044-4063. doi: 10.1093/cercor/bhaa025.
63. Schauenburg L, Liebsch F, Eravci M, et al. APLP1 is endoproteolytically cleaved by γ -secretase without previous ectodomain shedding. *Sci Rep.* 2018;8:1916. doi: 10.1038/s41598-018-19530-8.
64. Egan MF, Mukai Y, Voss T, Kost J, Stone J, Furtek C, et al. Further analyses of the safety of verubecestat in the phase 3 EPOCH trial of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2019 Aug 7;11(1):68. doi: 10.1186/s13195-019-0520-1.
65. Egan MF, Kost J, Voss T, Mukai Y, Aisen PS, Cummings JL, et al. Randomized trial of verubecestat for prodromal Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2019 Apr 11;380(15):1408-1420. doi:10.1056/NEJMoa1812840.
66. Wessels AM, Tariot PN, Zimmer JA, Selzler KJ, Bragg SM, Andersen SW, et al. Efficacy and Safety of Lanabecestat for Treatment of Early and Mild Alzheimer Disease: The AMARANTH and DAYBREAK-ALZ Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol.* 2020;77(2):199-209. doi:10.1001/jamaneurol.2019.3988.
67. Eisai Co., Ltd. and Biogen Inc. Eisai and Biogen to Discontinue Phase III Clinical Studies of BACE Inhibitor Elenbecestat in Early Alzheimer's Disease [Internet]. 2019 Sep 13 [cited 2025 May 26]. Disponible en: <https://www.eisai.com/news/2019/news201965.html>
68. ClinicalTrials.gov. A Phase 3 Study of Elenbecestat (E2609) in Subjects With Early Alzheimer's Disease (MISSION AD1) [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2016 Oct 31 [citado 2025 may 26]. Report No.: NCT02956486. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02956486>
69. Bhatia S, Singh M, Sharma P, Mujwar S, Singh V, Mishra KK, et al. Scaffold morphing and in silico design of potential BACE-1 (β -secretase) inhibitors: A hope for a newer dawn in anti-Alzheimer therapeutics. *Molecules.* 2023;28(16):6032. doi:10.3390/molecules28166032.
70. ClinicalTrials.gov. A Phase 3 Study of Umibecestat (CNP520) in Participants at Risk for the Onset of Clinical Symptoms of Alzheimer's Disease [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2017 May 1 [citado 2025 may 26]. Report No.: NCT03131453. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03131453>
71. Campagna J, Jagodzinska B, Wi D, Zhu C, Lee J, Cohn W, et al. Discovery of an APP-selective BACE1 inhibitor for Alzheimer's disease. *bioRxiv.* 2023. doi: 10.1101/2023.08.04.552030.

72. May PC, Dean RA, Lowe SL, Martenyi F, Sheehan SM, Boggs LN, et al. Robust central reduction of amyloid- β in humans with an orally available, non-peptidic β -secretase inhibitor. *J Neurosci*. 2011 Nov 16;31(46):16507-16. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3647-11.2011.
73. McDade E, Voytyuk I, Aisen P, Bateman RJ, Carrillo MC, De Strooper B, et al. The case for low-level BACE1 inhibition for the prevention of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2021 Nov;17(11):703-714. doi: 10.1038/s41582-021-00545-1.
74. Grill JD, Fournoy C, Dhadda S, Ernstrom K, Sperling R, Molina-Henry D, et al. Eligibility rates among racially and ethnically diverse US participants in Phase 2 and Phase 3 placebo-controlled, double-blind, randomized trials of lecanemab and elenbecestat in early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2024 Feb;95(2):288-298. doi: 10.1002/ana.26819.
75. ClinicalTrials.gov. A Study to Confirm Safety and Efficacy of Lecanemab in Participants With Early Alzheimer's Disease (Clarity AD) [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2019 Mar 25 [citado 2025 may 26]. Report No.: NCT03887455. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03887455>
76. Kurkinen M. Lecanemab (Leqembi) is not the right drug for patients with Alzheimer's disease. *Adv Clin Exp Med*. 2023 Sep;32(9):943-947. doi: 10.17219/acem/171379.
77. Eisai Co., Ltd.; Biogen Inc. Eisai receives positive opinion from the CHMP in the European Union for lecanemab in early Alzheimer's disease [Internet]. Tokyo/Cambridge (MA): Eisai Co., Ltd.; 2024 Nov 15 [citado 2025 ago 27]. Disponible en: <https://www.eisai.com/news/2024/news202484.html>
78. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Cofepris autoriza tratamiento innovador para pacientes con Alzheimer [Internet]. Ciudad de México: Gobierno de México; 2024 Dic 2 [citado 2025 ago 26]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/cofepris-autoriza-tratamiento-innovador-para-pacientes-con-alzheimer>
79. Eisai Inc. A Phase 4 Study of Lecanemab in Participants With Early Alzheimer's Disease [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2024 Oct [citado 2025 ago 27]. Registro NCT06602258. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06602258>
80. Mintun MA, Luthman J, Pellerin D, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2021;384(17):1499-1510. doi:10.1056/NEJMoa2100708.
81. Nussbaum JM, Schaefer M, Rebeck GW. Molecular targeting of pyroglutamate A β with Donanemab. *J Neurochem*. 2012;123(1):53-61. doi:10.1111/j.1471-4159.2012.07856.x.
82. Pontecorvo MJ, Lu M, Burnham SC, et al. Association of Donanemab Treatment With Exploratory Plasma Biomarkers in Early Symptomatic Alzheimer Disease: A Secondary Analysis of the TRAILBLAZER-ALZ Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2022;79(12):1250-1259. doi:10.1001/jamaneurol.2022.3392.
83. Eli Lilly and Company. Lilly Shares Positive Donanemab Data in First Active Comparator Study in Early Symptomatic Alzheimer's Disease [Internet]. Indianapolis (IN): Eli Lilly; 2023 Dec 10 [cited 2025 May 26]. Disponible en: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-shares-positive-donanemab-data-first-active-comparator>
84. Eli Lilly and Company. A Donanemab (LY3002813) Study in Participants With Preclinical Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 3) [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2021 Aug 27 [citado 2025 ago 26]. Report No.: NCT05026866. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05026866>
85. Eisai Inc. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lecanemab in Participants With Early Alzheimer's Disease Using a Subcutaneous Administration [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2025 Jan 15 [citado 2025 ago 26]. Report No.: NCT06602258. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06602258>
86. Biogen Inc. Biogen to realign resources for Alzheimer's disease franchise [Internet]. Cambridge (MA): Biogen Inc.; 2024 Ene 31 [citado 2025 ago 27]. Disponible en: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-realign-resources-alzheimers-disease-franchise>
87. European Medicines Agency. Leqembi recommended for treatment of early Alzheimer's disease [Internet]. Amsterdam (NL): EMA; 2024 Nov 14 [citado 2025 ago 26]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/leqembi-recommended-treatment-early-alzheimers-disease>
88. Luchsinger JA, Devanand D, Goldberg TE, Cammack S, Hernández-Santiago G, Oishi K, et al. Protocolo para un ensayo aleatorizado de fase II/III doble ciego controlado con placebo para evaluar la seguridad y eficacia de la metformina de liberación prolongada en el deterioro cognitivo amnésico leve (MAP). *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2025 Abr-Jun;39(2):123-133. doi: 10.1097/WAD.0000000000000677.

89. Cho SY, Kim EW, Park SJ, et al. Reconsidering repurposing: long-term metformin treatment impairs cognition in Alzheimer's model mice. *Transl Psychiatry*. 2024;14:34. doi: 10.1038/s41398-024-02755-9.
90. Xie J, Van Hoecke L, Vandenbroucke RE. The impact of systemic inflammation on Alzheimer's disease pathology. *Front Immunol*. 2022;12:796867. doi:10.3389/fimmu.2021.796867.
91. Qiu WQ, Luo S, Ma SA, Saminathan P, Li H, Gunnersen JM, et al. La familia Sez6 inhibe el complemento facilitando la escisión del factor I de C3b y acelerando la desintegración de las convertas C3. *Front Immunol*. 2021 Apr 15;12:607641. doi: 10.3389/fimmu.2021.607641.
92. Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Bjornsson S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature*. 2012 Jul 11;488(7409):96-99. doi:10.1038/nature11283.
93. Wang YT, Therriault J, Servaes S, Tissot C, Rahmouni N, Macedo AC, et al. Sex-specific modulation of amyloid- β on tau phosphorylation underlies faster tangle accumulation in females. *Brain*. 2024 Apr;147(4):1497-1510. doi:10.1093/brain/awad397.