

REVISIÓN

Estrés oxidativo, respuesta inmune, plasticidad sináptica y cognición en modelos transgénicos de la enfermedad de Alzheimer

P.C. Bello-Medina^a, D.A. González-Franco^b, I. Vargas-Rodríguez^a y S. Díaz-Cintra^{a,*}

^a Departamento de Neurobiología del Desarrollo y Neurofisiología, Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Juriquilla, Querétaro, México

^b Facultad de Psicología, Universidad Latina de México, Celaya, Guanajuato, México

Recibido el 3 de mayo de 2019; aceptado el 27 de junio de 2019

Accesible en línea el 25 de noviembre de 2019

PALABRAS CLAVE

3xTg-AD;
Microglía;
Plasticidad sináptica;
Radicales libres;
Alzheimer;
Hipocampo

Resumen

Introducción: En el mundo, alrededor de 50 millones de personas padecen demencia; la forma más común es la enfermedad de Alzheimer (EA), que representa el 60-70% de los casos. Dada su alta incidencia, se hace imperativo diseñar estudios que permitan ampliar el conocimiento sobre su aparición y desarrollo, para proponer diagnósticos tempranos y/o posibles tratamientos. Una de las estrategias metodológicas que se han desarrollado son los modelos transgénicos murinos para el estudio de los factores involucrados en su etiología, y entre ellos, el estrés oxidativo y la respuesta inmune.

Desarrollo: Se realizó una búsqueda de artículos originales y revisiones en PubMed, Scopus y Google Scholar (2013-2019). En esta revisión abordamos dos factores que han sido estudiados de forma independiente: el estrés oxidativo y la respuesta inmune en modelos transgénicos para la EA, y se discute la relación que existe entre ellos y que impacta en la pérdida de la plasticidad sináptica y estructural, produciendo como efecto final el deterioro cognitivo.

Conclusión: Esta revisión describe posibles mecanismos en donde participan el estrés oxidativo y la respuesta inmune sobre los efectos moleculares, celulares y conductuales en la EA, observando una estrecha relación entre estos elementos que conducen hacia el deterioro cognitivo.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: yoldi@unam.mx (S. Díaz-Cintra).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.06.002>

0213-4853/© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

3xTg-AD;
Microglia;
Synaptic plasticity;
Free radicals;
Alzheimer;
Hippocampus

Oxidative stress, the immune response, synaptic plasticity, and cognition in transgenic models of Alzheimer disease

Abstract

Introduction: Worldwide, approximately 50 million people have dementia, with Alzheimer disease (AD) being the most common type, accounting for 60%-70% of cases. Given its high incidence, it is imperative to design studies to expand our knowledge about its onset and development, and to develop early diagnosis strategies and/or possible treatments. One methodological strategy is the use of transgenic mouse models for the study of the factors involved in AD aetiology, which include oxidative stress and the immune response.

Development: We searched the PubMed, Scopus, and Google Scholar databases for original articles and reviews published between 2013 and 2019. In this review, we address two factors that have been studied independently, oxidative stress and the immune response, in transgenic models of AD, and discuss the relationship between these factors and their impact on the loss of synaptic and structural plasticity, resulting in cognitive impairment.

Conclusion: This review describes possible mechanisms by which oxidative stress and the immune response participate in the molecular, cellular, and behavioural effects of AD, observing a close relationship between these factors, which lead to cognitive impairment.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La demencia es un síndrome, usualmente de naturaleza crónica o progresiva, que causa deterioro cognitivo. En el mundo, alrededor de 50 millones de personas padecen demencia, y su incidencia aumenta cada año. Existen diferentes formas de demencia; la más común es la enfermedad de Alzheimer (EA), que representa el 60-70% de los casos¹.

La EA es un trastorno neurodegenerativo en el cual se observan placas neuríticas y difusas de la proteína beta amiloide (β A) y marañas de la proteína tau hiperfosforilada en el tejido cerebral².

La EA es una patología neurodegenerativa multifactorial, y a medida que aumentan el número de estudios en el área se suman nuevos elementos que son importantes para la aparición y el desarrollo de la enfermedad. Así mismo, esto ha hecho más complejo el estudio y el diseño de posibles tratamientos que puedan incidir desde la fase asintomática de la EA.

El uso de los modelos murinos transgénicos que desarrollan la EA procura una gran ventaja en la obtención de información concerniente a la aparición, el desarrollo, el diagnóstico temprano y tardío de la patología, así como posibles estrategias para evitar la aparición de esta enfermedad, controlar la sintomatología o incluso diseñar tratamientos para la eliminación de este tipo de demencia. Sin embargo, en los modelos existentes no se ha logrado replicar completamente toda la sintomatología observada en la EA en humanos. En esta revisión, basada en el estudio de los modelos transgénicos, nos referiremos a la EA como la enfermedad tipo Alzheimer.

Actualmente existen más de 160 modelos transgénicos para la EA que varían en función del gen que es modificado (mutado) o del número de proteínas alteradas (sobrexpresadas). Los modelos más utilizados para el estudio de la

EA se muestran en la [tabla 1](#); algunos son doble o triple-transgénicos, basados en el metabolismo de la proteína precursora del amiloide (APP), de la presenilina (PSN), o de ambas. Otros se basan en la proteína tau y los triple-transgénicos PSN/APP/tau (Manzano et al., 2009). Hay líneas que presentan alteración en la apolipoproteína (ApoE). En estos modelos se estudian de manera particular el efecto de los oligómeros de β A (especies tóxicas solubles).

En esta revisión enfocamos nuestra atención en la participación que tienen el estrés oxidativo y la respuesta inmune sobre la EA en diferentes modelos transgénicos que desarrollan la patología. A su vez, se revisa cómo se afectan la plasticidad sináptica y la cognición durante el desarrollo de la EA.

El estrés oxidativo

El estrés oxidativo ha sido ampliamente vinculado a enfermedades neurodegenerativas³⁻⁵, entre las que se encuentra la EA⁶⁻⁹. El estrés oxidativo y la oligomerización de la proteína β A preceden el inicio de la demencia clínica en la EA¹⁰. Estudios realizados a varias cepas de ratones que sirven como modelos transgénicos de la EA presentan aumentados los indicadores de estrés oxidativo¹¹.

El cerebro es particularmente vulnerable al daño por estrés oxidativo, debido a su alto consumo de oxígeno, a los altos niveles de ácidos grasos poliinsaturados, a los niveles bajos de antioxidantes y a la presencia de una concentración relativamente alta de iones metálicos de transición redox (para revisiones, ver Moreira et al.¹² y Butterfield¹³).

El diseño de ratones transgénicos, que expresan diferentes mutaciones relacionadas con la EA, ha permitido estudiar las implicaciones del daño por estrés oxidativo en esta enfermedad. Algo importante de mencionar es que los

Tabla 1 Número de artículos publicados en los últimos 5 años (2019, 2018, 2017, 2016, 2015, respectivamente) en la base de datos PubMed de los estudios de la EA en cinco modelos murinos transgénicos (3xTg-AD, 5xFAD, Tg2576, APP/PS1 y rTg4510). Cuatro de estos modelos basados en el metabolismo de la proteína precursora del amiloide (APP), tres modelos con mutación en la presenilina 1 (PSN1) y solo dos modelos con una mutación en la proteína tau (tau)

Modelo	Genes mutados o proteínas sobreexpresadas	Número de artículos publicados				
		2019	2018	2017	2016	2015
3xTg-AD	APP, PSEN1, tau	10	47	44	39	49
5xFAD	APP, PSEN1	12	67	62	50	56
Tg2576	APP	8	20	41	42	58
APP/PS1	APP, PSEN1	2	26	19	29	16
rTg4510	Tau	3	12	8	9	6

marcadores de estrés oxidativo (la gran mayoría productos de la lipoperoxidación) son observables con antelación a la aparición de las placas de β A y de los efectos cognitivos de la EA, permitiendo así el estudio de estos marcadores para un diagnóstico temprano de dicha enfermedad^{7,14}.

Entre los daños más comunes causados por el estrés oxidativo se encuentran la lipoperoxidación, la cual da lugar a la formación de F2-isoprostanos (F2-IsoPs), F4-neuroprostanos (F4-NeuroPs) malondialdehído (MDA) y 4-hidroxi-2-nonenal (HNE); dichas moléculas son usadas como biomarcadores de estrés oxidativo *in vivo*¹⁴⁻¹⁷. También se ha observado oxidación de proteínas, cuyo principal marcador es la carbonilación proteica^{18,19}. Por último se encuentra la oxidación de bases nitrogenadas, siendo la 8-oxo-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) y la 8-hidroxiguanosina (8-OHG) los principales marcadores de daño oxidativo en el ADN y el ARN, respectivamente²⁰⁻²².

Por ejemplo, la mutación APP sueca encontrada en Tg2576 induce un aumento de F2-IsoPs en orina, plasma y tejido cerebral a los 8 meses de edad, es decir, entre 2 y 4 meses antes de la aparición de las placas β A y del deterioro en la memoria espacial. Además, dicho aumento se hace más pronunciado a los 12 y 18 meses de edad, lo que correlaciona con el inicio y la progresión de la acumulación de las placas β A²³. Por otro lado, también se ha observado un incremento en la detección de HNE inmunorreactivo en neuritas distróficas adyacentes a las placas β A²⁴. En cuanto a la oxidación directa de proteínas, se ha observado un incremento de carbonilos proteicos en el hipocampo de estos ratones transgénicos²⁵⁻²⁷.

La cepa Thy1-APP751_{SL} presenta una reducción de la actividad de la enzima antioxidante Cu/Zn-SOD y un incremento de la lipoperoxidación detectado por medio del marcador HNE. Esta cepa se caracteriza por una sobreexpresión de la isoforma 751 de la APP humana (APP751) y contiene las mutaciones londinense y sueca, lo que induce una alta expresión de APP, altos niveles de β A y el inicio de la formación de placas a una edad de 6 meses²⁸.

La cepa PDGF-APP695_{SDL}, que contiene la isoforma APP695, con las mutaciones sueca, alemana y londinense, presenta niveles más bajos de formación de detección de placas β A, los cuales son observables hasta una edad de 18 meses²⁸. Esta cepa no presenta la reducción de la actividad de Cu/Zn-SOD ni el incremento de la lipoperoxidación, lo que sugiere que la reducción de la actividad antioxidante que conduce a un daño oxidativo está relacionada con el procesamiento β -amiloidogénico de APP²⁹.

Con respecto a los transgénicos que contienen el gen PSEN1, se ha demostrado que este gen induce la acumulación temprana de β A42 en las placas seniles³⁰. Ratones que expresan la PS-1 mutante humana presentan un aumento en los marcadores de estrés oxidativo, carbonilación proteica y HNE³¹. Además, ratones doble-transgénicos para APP/PSEN1 presentan un aumento mayor de estos marcadores, así como un incremento de F2-IsoPs^{31,32}.

Los ratones transgénicos P301S de la línea PS19 son un modelo ampliamente usado en el estudio de la taupatía en la EA, y expresan la proteína tau humana mutante P301S. Este transgénico presenta una alta acumulación de hierro en la corteza y en el hipocampo a los 7 meses y medio de edad³³. La acumulación de hierro se ha vinculado a la agregación de la proteína tau hiperfosforilada y a sus efectos en el desbalance REDOX³⁴. Además, también se ha observado en estos mismos ratones una disminución en la expresión de GPx4, xCT y SOD1, enzimas antioxidantes importantes, así como una disminución en la actividad de SOD³³. También se ha observado que ratones transgénicos que expresan la proteína tau humana presentan un incremento de la carbonilación proteica en la corteza cerebral, así como un incremento de la 8-oxo-2'-desoxiguanosina (8-OHdG), un marcador de daño oxidativo en ácidos nucleicos³⁵.

Se ha observado que en ratones conocidos como triple-transgénicos (3xTg-AD), debido a que expresan APP con la mutación sueca, presenilina humana PSEN1 y la TAU humana mutante MAPT P301L³⁶, se presenta una reducción de los niveles de los antioxidantes glutatión reducido y vitamina E, además de un incremento en la peroxidación lipídica. También se ha observado una mayor actividad de las enzimas antioxidantes glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa. Estas alteraciones son observables durante el período de oligomerización del β A y antes de la aparición de las placas β A y los ovillos neurofibrilares, es decir, el estrés oxidativo se produce de forma temprana durante el desarrollo de la enfermedad³⁷.

También se ha observado en un trabajo reciente que el hipocampo de 3xTg-AD presenta el doble de acumulación de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, lo que explica la acumulación de marcadores de lipoperoxidación HNE, MDA y 8-iso PGF2 α ³⁸. En cuanto a daños a nivel proteico, se observó un incremento en la carbonilación proteica y la nitración de tirosinas^{19,38}. Por último, también se demostró un incremento en los niveles de 8-OHdG y de 8-OHG, marcadores de daño oxidativo en el ADN y ARN, respectivamente³⁸.

La respuesta inmune y la microglía

La participación de la inflamación en la EA fue inicialmente descrita por Oskar Fischer casi simultáneamente con Alois Alzheimer, pero el estudio de la respuesta inmune en el sistema nervioso central en la EA fue escasa durante mucho tiempo; últimamente ha cobrado importancia³⁹, ya que la evidencia emergente sugiere que la inflamación tiene un papel causal en la EA, y su contribución en el desarrollo de la patología puede ser tan o más importante que tau y β A⁴⁰.

En investigaciones realizadas con la asociación del genoma completo (GWAS por sus siglas en inglés) se ha encontrado una relevante participación de la respuesta inmune de la microglía y la EA⁴¹. La mayoría de los genes que se han encontrado como factores de riesgo están presentes en la microglía, como es el caso de TREM2 y APOE^{41,42}.

Se ha sugerido la participación de una respuesta proinflamatoria por parte de la microglía en la EA, ya que se ha encontrado que la morfología de la microglía asociada a las placas de β A y/o a las marañas de tau en pacientes *post mortem* con la enfermedad es distinta a la observada en eventos proinflamatorios como la sepsis; a esta microglía con morfología distinta se la denomina microglía distrófica o microglía senescente⁴³. Debido a esto, se ha propuesto que quizás este tipo de microglía es la que está relacionada con la disfunción sináptica y la neurodegeneración observada en la patología, y no la proinflamatoria, como se pensaba anteriormente⁴³. En el modelo transgénico 5xFAD también se ha observado un fenotipo de microglía distinto al proinflamatorio, al cual se le ha denominado microglía asociada a enfermedad (*disease-associated microglia* [DAM]) y que se caracteriza por tener una sobreexpresión de TREM2 y APOE⁴⁴. De igual forma, en el modelo transgénico APP-PS1 se ha reportado un fenotipo de microglía distinto al proinflamatorio cerca de las placas de β A, al que se le ha denominado MGnD (por sus siglas en inglés, *molecules signature of disease-associated microglia*). Estos fenotipos de la microglía observados en los tres modelos transgénicos para la EA tienen sobreexpresados los genes TREM2 y APOE⁴⁵ asociados como factor de riesgo para desarrollar la EA⁴⁶. Es importante mencionar que la expresión de estos genes se ve inhibida en el fenotipo proinflamatorio inducido con lipopolisacárido (LPS) o el interferón gamma (IFN- γ)⁴⁵.

La microglía tiene una participación importante durante el desarrollo en la eliminación de neuronas que no pertenecen a circuitos funcionales y remodelando las sinapsis por medio de C1q y C3 de la vía del complemento⁴⁷. Las sinapsis que se eliminarán inicialmente son marcadas con estas proteínas del complemento y posteriormente son reconocidas por el receptor C3 (C3R) de la microglía para su posterior eliminación⁴⁷. Este proceso ocurre mediante el proceso denominado trogocitosis*, el cual solo está restringido a botones presinápticos y axones⁴⁸. Este hallazgo resulta interesante, ya que la principal característica de la EA es la

presencia de placas β A y de las marañas de tau; actualmente se incluye la pérdida de sinapsis y el deterioro cognitivo, así como la neurodegeneración en etapas tardías⁴⁹, en la que se sugiere participación de la microglía.

En modelos amiloidogénicos como el ratón transgénico 5xFAD se ha observado disfunción sináptica, pérdida de sinapsis y muerte neuronal⁵⁰; sin embargo, si se elimina la microglía se evita la pérdida de espinas dendríticas y la pérdida neuronal, sin que se observen cambios en los niveles de β A o en el tamaño de las placas β A, lo cual sugiere que el fenotipo de microglía encontrado en este modelo es el causante de la pérdida de las espinas y de la muerte neuronal^{42,51}. Por otro lado, se ha observado que la proteína β A tiene una participación importante en la poda dendrítica, pues los fenotipos DAM y MGnD se encuentran en los estadios tardíos de la EA en los modelos murinos amiloidogénicos y no se encuentran en los ratones no transgénicos^{44,45}. Además, los oligómeros de β A pueden activar la vía del complemento, provocando que C1q marque las sinapsis que más tarde serán reconocidas por el C3R de la microglía, provocando la eliminación de las sinapsis⁵².

Existe evidencia que muestra que en las placas β A se han encontrado proteínas de la vía del complemento³⁹, de las cuales C3 y C3R en ratones no transgénicos favorecen la fagocitosis de la proteína β A por parte de la microglía⁵³. Esto podría sugerir que la presencia de las proteínas del complemento en las placas β A serviría para marcarlas y así ser reconocidas por la microglía para su posterior eliminación.

Por otro lado, se ha observado en el modelo amiloidogénico como el APP, que el C3R en microglía suprime su capacidad de fagocitar la proteína β A⁵⁴ y al eliminar C3 en el modelo APP/PS1 (APP/PS1 C3KO) se evita la pérdida de sinapsis, aunque no exista una disminución de placas β A⁵⁵. Estas diferencias observadas en los modelos no transgénicos con respecto los modelos transgénicos APP/PS1 se pueden deber al fenotipo de la microglía, lo que sugiere que en el fenotipo proinflamatorio el C3 y el C3R protegen a la neurona, mientras que en los fenotipos DAM y MGnD provocan la pérdida de las sinapsis y la neurodegeneración.

Resulta interesante que los fenotipos DAM y MGnD sobreexpresan TREM2 en la proximidad de las placas β A^{44,45}, ya que este receptor tiene preferencia por los oligómeros de la proteína β A⁴⁶, los cuales pueden inducir la eliminación de sinapsis mediante la vía del complemento⁵².

Ahora surge la pregunta: ¿Cuál es la causa de que la microglía pierda la homeostasis y elimine sinapsis de manera descontrolada? Una de las posibles explicaciones es que el gen que codifica para el receptor 1 a quimiocina (CX3CR1) está involucrado; este gen se encarga de inhibir a la microglía y es uno de los genes cuya expresión se ve disminuida en los estadios tempranos en modelos transgénicos amiloidogénicos, lo que puede causar que en estadios tardíos de la patología se sobreexpresen TREM2⁴⁴.

Por último, se ha observado que la microglía también tiene una participación importante en el modelo transgénico MAPTP301S (cuya principal característica es el desarrollo de la taupatía), ya que al eliminar este tipo celular, así como a los astrocitos senescentes, se evita la formación de marañas de tau y la neurodegeneración⁵⁶. Esto sugiere, al igual que en los modelos amiloides, que un fenotipo microglial distinto al proinflamatorio es el involucrado en la EA.

* La trogocitosis ha sido definida en el sistema inmune como un mecanismo no apoptótico para la captura rápida de los componentes de la membrana celular. Difiere de la fagocitosis, ya que esta involucra el engullimiento y la eliminación de estructuras celulares con un tamaño mayor a 1 μ m⁴⁸.

La plasticidad sináptica y la cognición

La plasticidad sináptica se define como el mecanismo que induce cambios en la eficiencia sináptica como resultado de la actividad neuronal de alta frecuencia derivada de la experiencia⁵⁷. La plasticidad sináptica comprende una variedad amplia de modificaciones estructurales y funcionales, tales como la potenciación a largo plazo (LTP), la sinaptogénesis, el remodelamiento dendrítico y axonal, y en algunos casos se incluye la neurogénesis en el adulto⁵⁸.

Algunos de estos mecanismos de plasticidad sináptica estructural implican el remodelamiento sináptico, es decir, cambios estructurales en las dendritas, específicamente en las espinas dendríticas. Las espinas dendríticas son compartimentos celulares hechos principalmente de elementos del citoesqueleto⁵⁹, y además contienen en la estructura interna un complejo proteico denominado densidad postsináptica (PSD, por sus siglas en inglés); en este complejo se encuentran ancladas una gran variedad de moléculas, como es el caso de los receptores de algunos neurotransmisores, como los receptores AMPA, NMDA y kainato⁶⁰. Las espinas dendríticas varían morfológicamente, lo cual permite que sean clasificadas según su forma en espinas dendríticas tipo larga, hongo y corta⁶¹. La morfología de las espinas dendríticas está relacionada con su función, es decir, las espinas tipo larga se han relacionado con procesos cognitivos como el aprendizaje, mientras que las espinas tipo hongo se han relacionado con la memoria⁶² y las espinas tipo corta han sido propuestas como reguladores de la excitabilidad a través de la regulación del ion calcio⁶³.

Existen estructuras cerebrales como el hipocampo, la amígdala, el estriado y la corteza que participan activamente en el procesamiento de información asociada con el aprendizaje y la memoria; estos procesos cognoscitivos inducen cambios en la plasticidad sináptica en condiciones normales⁶⁴⁻⁶⁸, pero en pacientes o en modelos transgénicos estos procesos se ven afectados por el desarrollo de la EA. En los modelos transgénicos para la EA se ha estudiado cómo esta patología afecta la plasticidad sináptica. Estos trabajos han sido realizados en tres niveles de análisis: molecular, celular y cognitivo-conductual.

A nivel molecular, en el modelo 3xTg-AD se ha observado que en hembras de 3 meses de edad se encuentra aumentada la expresión del gen GluA3 y GluA4 en el hipocampo; sin embargo, a los 10 meses de edad este gen se encuentra disminuido en comparación con ratones no transgénicos⁶⁹; estos resultados sugieren que el sistema de transmisión glutamatérgico se ve afectado por la patología. Así mismo, se ha observado que la expresión de la proteína Arc (*activity-regulated cytoskeleton-associated protein*) se modifica en el hipocampo dorsal de ratones 3xTg-AD. La proteína Arc ha sido utilizada como un marcador de actividad neuronal⁷⁰, ya que su gen es de expresión inmediata temprana, y también se utiliza como marcador de plasticidad sináptica por su participación en la endocitosis de los receptores AMPA y en el escalamiento sináptico⁷¹. En ratones 3xTg-AD macho de 10 meses de edad la expresión basal de la proteína Arc está aumentada en el CA3 del hipocampo; no obstante, cuando estos animales son entrenados en el laberinto acuático de Morris la expresión de la proteína Arc no cambia en comparación con su basal; además, la mayoría de estas células

Arc positivas son neuronas que presentan placas β A⁷². Evidencia reciente sugiere que la proteína Arc juega un papel importante en la sinaptopatía de la EA⁷³.

En otro estudio realizado en ratones 3xTg-AD macho de un mes de edad se ha observado que la fosforilación de la proteína tau está relacionada con cambios en las oscilaciones theta hipocampales e induce una reducción en la excitabilidad en neuronas que se encuentran en CA1/subículo⁷⁴. En el mismo modelo también se ha reportado un deterioro en la potenciación a largo plazo (LTP) por la formación de placas β A y marañas de tau⁷⁵. Otro estudio realizado en ratones 3xTg-AD de 12 a 16 meses de edad se encontró un aumento en la corriente del canal de Ca^{2+} dependiente de voltaje (L-VGCC) en el CA1 del hipocampo, aumentando la concentración de Ca^{2+} en el interior de la neurona⁷⁶, lo cual terminaría en una excitotoxicidad neuronal^{77,78}.

La neurotransmisión activa múltiples cascadas de señalización específicas en función del receptor activado y de la experiencia a la que sea sometido un individuo. Algunas de estas vías de señalización inducen la expresión de genes que codifican para proteínas estructurales, que son las responsables de la re-estructuración dinámica neuronal, como es el caso de las espinas dendríticas.

En ratones transgénicos β A-PP/PS1 de 13 meses de edad se observó que la EA modifica los niveles de las proteínas como ERK44, pERK44, c-Fos, mTOR y β A-PP en la corteza parietal, el CA1 y el giro dentado del hipocampo dorsal⁷⁹. Esto implica que las cascadas de señalización en las que participan estas proteínas se ven afectadas, por lo que la señalización molecular río abajo se altera, incidiendo indirectamente en moléculas importantes para la plasticidad sináptica estructural como la Ca^{2+} /calmodulina/CaMKII/CaV1.2⁸⁰, las cuales afectarían a proteínas de citoesqueleto como la F-actina. Esta es otra de las vías por la se puede interferir con la plasticidad sináptica estructural, ya que, como se había comentado previamente, la trogocitosis dada por la microglía también causa una pérdida de la sinapsis, lo cual podría implicar directamente una pérdida de las espinas dendríticas.

En el modelo transgénico APP/PS1 de 1-2 meses de edad se ha observado que la proteína β A induce la despolimerización de la F-actina, lo cual induce una disminución en la densidad de espinas dendríticas⁸¹. De la misma forma, en los modelos transgénicos APP23 y APP^{swE}/PS1 Δ E9 de 4 meses de edad se ha observado una disminución en la densidad de espinas dendríticas cerca de las placas de proteína β A, así como una disminución en las espinas dendríticas tipo hongo, las cuales se han relacionado con procesos cognitivos como la memoria⁸².

En los modelos para la EA se ha relacionado la disfunción sináptica con el deterioro cognitivo. En el modelo 3xTg-AD se ha observado una afectación en la ejecución de paradigmas conductuales aprendidos e innatos. En las conductas aprendidas se ha observado una disminución en el tiempo de permanencia en los brazos abiertos en el laberinto elevado, un menor índice de discriminación en la tarea de reconocimiento de objetos y un deterioro en la retención en el laberinto acuático de Morris⁸³. En hembras 3xTg-AD de 8-9 y 11 meses de edad se reportó una menor distancia recorrida, así como un mayor tiempo de permanencia en el

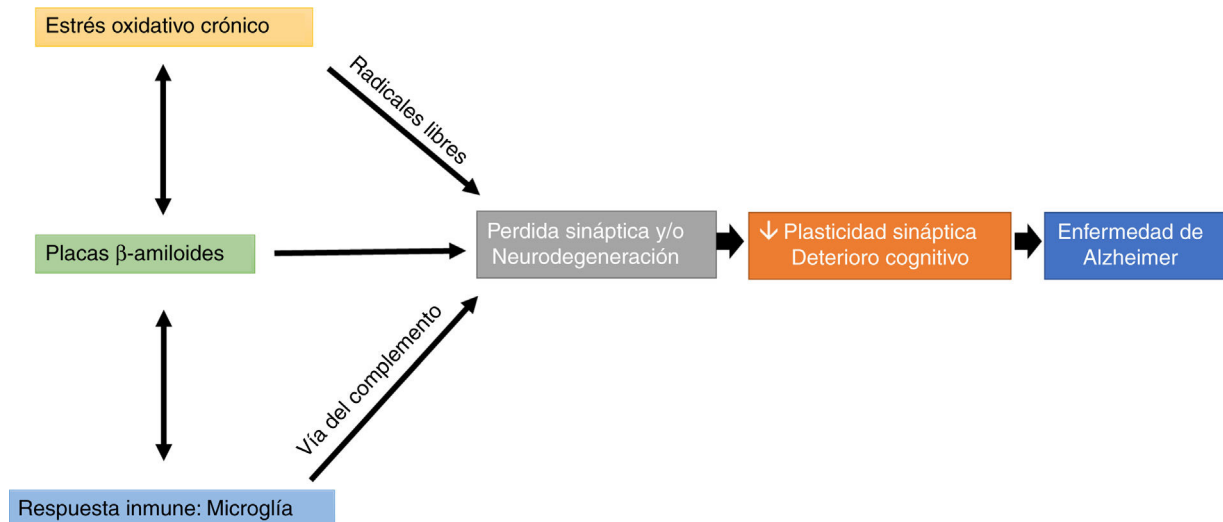


Figura 1 Efectos de una alteración en el balance redox (estrés oxidativo crónico), en la respuesta inmune (trogocitosis por parte de la microglía) y en la formación de placas beta amiloide sobre la pérdida de la plasticidad sináptica y estructural, lo que produce un deterioro cognitivo característico de la enfermedad de Alzheimer.

centro del campo abierto^{84,85}. En otro estudio en el mismo modelo transgénico para la EA se ha observado un deterioro en la adquisición de ratones hembra de 8-9 meses de edad⁸⁴, así como un deterioro en la formación de la memoria a largo plazo en ratones hembra y macho de 10 meses de edad entrenados en el laberinto acuático de Morris^{69,72}. También se ha visto afectada la memoria en el condicionamiento del miedo y en el laberinto en T⁸⁶. Con respecto a la conducta innata, en hembras 3xTg-AD de 11 meses de edad se ha observado un deterioro en la conducta de construcción de nido⁸⁷.

Vista holística

En los modelos transgénicos, la EA es considerada una patología multifactorial en donde participan muchos elementos en las diferentes etapas de la enfermedad. Además se ha reportado una amplia interacción entre estos factores, lo cual permite que el deterioro cognitivo sea más severo.

El deterioro cognitivo es uno de los síntomas de la EA; sin embargo, esta afectación cognoscitiva resulta de la interacción de múltiples factores, como se menciona en este trabajo, es decir, los efectos del estrés oxidativo y de la respuesta inmune, que inciden directamente en la plasticidad sináptica y estructural, específicamente en los estudios realizados en diferentes modelos transgénicos para la EA.

Un factor que llama mucho la atención es la participación de la microglía a través de la vía del complemento en la trogocitosis de las sinapsis, lo cual podría suponer que hay una pérdida de las espinas dendríticas, estos microcompartimentos se han considerado como uno de los elementos clave en la formación de la memoria (fig. 1).

El estrés oxidativo y el sistema inmune pueden modular la aparición y el desarrollo de placas β A, y estas placas pueden afectar directamente la transmisión sináptica, resultando en la afectación de procesos cognitivos (fig. 1).

En el estudio con modelos transgénicos para la EA se han evaluado una amplia gama de paradigmas conductuales en

donde se reporta comúnmente el deterioro cognitivo a diferentes edades, es decir, en diferentes etapas de la EA; no obstante, hay ciertos elementos que no se están teniendo en cuenta a la hora de discutir los efectos de esta patología sobre la ejecución de tareas comportamentales, y dentro de estos elementos el más sobresaliente es el estrés. Existen tareas conductuales que inducen una alta liberación de hormonas del estrés, las cuales pueden afectar el aprendizaje y la consolidación de la memoria. Otro de los elementos es la actividad motora: se ha reportado una variedad de trabajos que muestran que la EA es capaz de disminuir el desempeño motor de animales transgénicos para esta enfermedad neurodegenerativa, debido a que existen tareas que requieren un buen desempeño motor; los resultados obtenidos reflejan un deterioro cognitivo, el cual podría estar enmascarado por las deficiencias motoras ya reportadas.

Financiación

El presente trabajo fue financiado por los proyectos de Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT-IN-203616) y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT CB-255399), Beca de Doctorado a I.V-R (Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología 303606).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a la técnico de laboratorio Azucena Aguilar Vázquez. Este trabajo fue realizado durante la estancia posdoctoral de P.C. Bello-Medina en el laboratorio de

Neuromorfometría y Desarrollo, en el Instituto de Neurobiología de la UNAM.

Bibliografía

- World Health Organization. Dementia. 2017.
- Martins RN, Villemagne V, Sohrabi HR, Chatterjee P, Shah TM, Verdile G, et al. Alzheimer's disease: A journey from amyloid peptides and oxidative stress, to biomarker technologies and disease prevention strategies-gains from AIBL and DIAN cohort studies. *J Alzheimers Dis.* 2018;62:965–92, <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-171145>.
- Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurol Res.* 2017;39:73–82, <http://dx.doi.org/10.1080/01616412.2016.1251711>.
- Chen L, Liu B. Relationships between stress granules, oxidative stress, and neurodegenerative diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:1–10, <http://dx.doi.org/10.1155/2017/1809592>.
- Niedzielska E, Smaga I, Gawlik M, Moniczewski A, Stankowicz P, Pera J, et al. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Mol Neurobiol.* 2016;53:4094–125, <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-015-9337-5>.
- Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collin F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol.* 2018;14:450–64, <http://dx.doi.org/10.1016/J.REDOX.201710014>.
- Pohanka M. Oxidative stress in Alzheimer disease as a target for therapy. *Bratislava Med J.* 2018;119:535–43, <http://dx.doi.org/10.4149/BLL.2018.097>.
- Pohanka M. Alzheimer's disease and oxidative stress: A review. *Curr Med Chem.* 2014;21:356–64, <http://dx.doi.org/10.2174/09298673113206660258>.
- Chen Z, Zhong C. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neurosci Bull.* 2014;30:271–81, <http://dx.doi.org/10.1007/s12264-013-1423-y>.
- Wojtsiat J, Zoltowska KM, Laskowska-Kaszub K, Wojda U. Oxidant/antioxidant imbalance in Alzheimer's disease: Therapeutic and diagnostic prospects. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:1–16, <http://dx.doi.org/10.1155/2018/6435861>.
- Sonnen JA, Breitner JC, Lovell MA, Markesbery WR, Quinn JF, Montine TJ. Free radical-mediated damage to brain in Alzheimer's disease and its transgenic mouse models. *Free Radic Biol Med.* 2008;45:219–30, [10.1016/J.FREERADBIOMED.200804022](http://dx.doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.200804022).
- Moreira PI, Duarte AI, Santos MS, Rego AC, Oliveira CR. An integrative view of the role of oxidative stress, mitochondria and insulin in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2009;16:741–61, <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-2009-0972>.
- Butterfield DA. Amyloid β -peptide (1-42)-induced oxidative stress and neurotoxicity: Implications for neurodegeneration in Alzheimer's disease brain. A review. *Free Radic Res.* 2002;36:1307–13, <http://dx.doi.org/10.1080/1071576021000049890>.
- Bradley-Whitman MA, Lovell MA. Biomarkers of lipid peroxidation in Alzheimer disease (AD): An update. *Arch Toxicol.* 2015;89:1035–44, <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-015-1517-6>.
- Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ, et al. A series of prostaglandin F₂-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87:9383–7.
- Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;482:419–25, <http://dx.doi.org/10.1016/J.BBRC.201610086>.
- Peña-Bautista C, Baquero M, Vento M, Cháfer-Pericás C. Free radicals in Alzheimer's disease: Lipid peroxidation biomarkers. *Clin Chim Acta.* 2019;491:85–90, <http://dx.doi.org/10.1016/J.CCA.201901021>.
- Fedorova M, Bollineni RC, Hoffmann R. Protein carbonylation as a major hallmark of oxidative damage: Update of analytical strategies. *Mass Spectrom Rev.* 2014;33:79–97, <http://dx.doi.org/10.1002/mas.21381>.
- Shen L, Chen Y, Yang A, Chen C, Liao L, Li S, et al. Redox proteomic profiling of specifically carbonylated proteins in the serum of triple transgenic Alzheimer's disease mice. *Int J Mol Sci.* 2016;17:469, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms17040469>.
- Fraga CG, Shigenaga MK, Park JW, Degan P, Ames BN. Oxidative damage to DNA during aging: 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in rat organ DNA and urine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87:4533–7, <http://dx.doi.org/10.1073/PNAS.87.12.4533>.
- Cattley RC, Glover SE. Elevated 8-hydroxydeoxyguanosine in hepatic DNA of rats following exposure to peroxisome proliferators: Relationship to carcinogenesis and nuclear localization. *Carcinogenesis.* 1993;14:2495–9.
- Ba X, Boldogh I. 8-Oxoguanine DNA glycosylase 1: Beyond repair of the oxidatively modified base lesions. *Redox Biol.* 2018;14:669–78, <http://dx.doi.org/10.1016/J.REDOX.201711008>.
- Praticò D, Uryu K, Leight S, Trojanowski JQ, Lee VM. Increased lipid peroxidation precedes amyloid plaque formation in an animal model of Alzheimer amyloidosis. *J Neurosci.* 2001;21:4183–7, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-12-04183.2001>.
- Smith MA, Sayre LM, Anderson VE, Harris PLR, Beal MF, Kowall N, et al. Cytochemical demonstration of oxidative damage in Alzheimer disease by immunohistochemical enhancement of the carbonyl reaction with 2,4-dinitrophenylhydrazine. *J Histochem Cytochem.* 1998;46:731–5, <http://dx.doi.org/10.1177/002215549804600605>.
- Lim G, Yang F, Chu T, Gahtan E, Ubada O, Beech W, et al. Ibuprofen effects on Alzheimer pathology and open field activity in APPsw transgenic mice. *Neurobiol Aging.* 2001;22:983–91, [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00299-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00299-8).
- Calon F, Lim GP, Yang F, Moriguchi T, Teter B, Ubada O, et al. Docosahexaenoic acid protects from dendritic pathology in an Alzheimer's disease mouse model. *Neuron.* 2004;43:633–45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.013>.
- Cole GM, Frautschy SA. Docosahexaenoic acid protects from amyloid and dendritic pathology in an Alzheimer's disease mouse model. *Nutr Health.* 2006;18:249–59, <http://dx.doi.org/10.1177/026010600601800307>.
- Blanchard V, Moussaoui S, Czech C, Touchet N, Bonici B, Planche M, et al. Time sequence of maturation of dystrophic neurites associated with A β deposits in APP/PS1 transgenic mice. *Exp Neurol.* 2003;184:247–63, [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-4886\(03\)00252-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-4886(03)00252-8).
- Schuessel K, Schäfer S, Bayer TA, Czech C, Pradier L, Müller-Spahn F, et al. Impaired Cu/Zn-SOD activity contributes to increased oxidative damage in APP transgenic mice. *Neurobiol Dis.* 2005;18:89–99, <http://dx.doi.org/10.1016/J.NBD.200409003>.
- Duff K, Eckman C, Zehr C, Yu X, Prada C-M, Perez-tur J, et al. Increased amyloid- β (42/43) in brains of mice expressing mutant presenilin 1. *Nature.* 1996;383:710–3, <http://dx.doi.org/10.1038/383710a0>.
- Mohammad Abdul H, Wenk GL, Gramling M, Hauss-Wegrzyniak B, Butterfield DA. APP and PS-1 mutations induce brain oxidative stress independent of dietary cholesterol: Implications for Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2004;368:148–50, <http://dx.doi.org/10.1016/J.NEULET.200406077>.
- Liang X, Wang Q, Hand T, Wu L, Breyer RM, Montine TJ, et al. Deletion of the prostaglandin E₂EP₂ receptor reduces oxidative damage and amyloid burden in a

- model of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2005;25:10180–7, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3591-05.2005>.
33. Zhang YH, Wang DW, Xu SF, Zhang S, Fan YG, Yang YY, et al. α -Lipoic acid improves abnormal behavior by mitigation of oxidative stress, inflammation, ferroptosis, and tauopathy in P301S Tau transgenic mice. *Redox Biol.* 2018;14:535–48, <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2017.11.001>.
 34. Yamamoto A, Shin R-W, Hasegawa K, Naiki H, Sato H, Yoshimasu F, et al. Iron (III) induces aggregation of hyperphosphorylated τ and its reduction to iron (II) reverses the aggregation: Implications in the formation of neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2004;82:1137–47, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.t01-1-01061.x>.
 35. Nakashima H, Ishihara T, Yokota O, Terada S, Trojanowski JQ, Lee VM-Y, et al. Effects of α -tocopherol on an animal model of tauopathies. *Free Radic Biol Med.* 2004;37:176–86, <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.04.037>.
 36. Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD, Murphy MP, Golde TE, Kaye R, et al. Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: Intracellular A β and synaptic dysfunction. *Neuron.* 2003;39:409–21, [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00434-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00434-3).
 37. Resende R, Moreira PI, Proença T, Deshpande A, Busciglio J, Pereira C, et al. Brain oxidative stress in a triple-transgenic mouse model of Alzheimer disease. *Free Radic Biol Med.* 2008;44:2051–7, [10.1016/j.freeradbiomed.2008.03.012](http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.03.012).
 38. Marwarha G, Claycombe-Larson K, Lund J, Schommer J, Ghribi O. A diet enriched in palmitate and deficient in linoleate exacerbates oxidative stress and amyloid- β burden in the hippocampus of 3xTg-AD mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2019;68:219–37, <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-180835>.
 39. Cuello AC. Early and late CNS inflammation in Alzheimer's disease: Two extremes of a continuum? *Trends Pharmacol Sci.* 2017;38:956–66, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2017.07.005>.
 40. Heneka MT, Carson MJ, Khoury JE, Gary E, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015;14:388–405, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3153\(15\)01572-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3153(15)01572-1).
 41. Mhatre SD, Tsai CA, Rubin AJ, James ML, Andreasson KI. Microglial malfunction: The third rail in the development of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci.* 2015;38:621–36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2015.08.006>.
 42. Spangenberg EE, Lee RJ, Najafi AR, Rice RA, Elmore MRP, Blurton-Jones M, et al. Eliminating microglia in Alzheimer's mice prevents neuronal loss without modulating amyloid- β pathology. *Brain.* 2016;139:1265–81, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/aww016>.
 43. Streit WJ, Braak H, Xue QS, Bechmann I. Dystrophic (senescent) rather than activated microglial cells are associated with tau pathology and likely precede neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2009;118:475–85, <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-009-0556-6>.
 44. Keren-Shaul H, Spinrad A, Weiner A, Matcovitch-Natan O, Dvir-Szternfeld R, Ulland TK, et al. A unique microglia type associated with restricting development of Alzheimer's disease. *Cell.* 2017;169:1276–90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.018>.
 45. Krasemann S, Madore C, Cialic R, Baufeld C, Calcagno N, El Fatimy R, et al. The TREM2-APOE pathway drives the transcriptional phenotype of dysfunctional microglia in neurodegenerative diseases. *Immunity.* 2017;47:566–81.e9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.008>.
 46. Shi Y, Holtzman DM. Interplay between innate immunity and Alzheimer disease: APOE and TREM2 in the spotlight. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:759–72, <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-018-0051-1>.
 47. Colonna M, Butovsky O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration. *Annu Rev Immunol.* 2017;35:441–68, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052358>.
 48. Weinhard L, di Bartolomei G, Bolasco G, Machado P, Schieber NL, Neniskyte U, et al. Microglia remodel synapses by presynaptic trogocytosis and spine head filopodia induction. *Nat Commun.* 2018;9:1–14, <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-03566-5>.
 49. Forner S, Baglietto-Vargas D, Martini AC, Trujillo-Estrada L, LaFerla FM. Synaptic impairment in Alzheimer's disease: A dysregulated symphony. *Trends Neurosci.* 2017;40:347–57, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2017.04.002>.
 50. Buskila Y, Crowe SE, Ellis-Davies GCR. Synaptic deficits in layer 5 neurons precede overt structural decay in 5xFAD mice. *Neuroscience.* 2013;254:152–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.09.016>.
 51. Spangenberg EE, Green KN. Inflammation in Alzheimer's disease: Lessons learned from microglia-depletion models. *Brain Behav Immun.* 2017;61:1–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2016.07.003>.
 52. Hong S, Beja-Glasser V, Nfonoyim B, Frouin A, Li S, Ramakrishnan S, et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science.* 2016;352:712–6, <http://dx.doi.org/10.1126/science.aad8373>.
 53. Fu H, Liu B, Frost JL, Hong S, Jin M, Ostaszewski B, et al. Complement component C3 and complement receptor type 3 contribute to the phagocytosis and clearance of fibrillar A β by microglia. *Glia.* 2012;60:993–1003, <http://dx.doi.org/10.1002/glia.22331>.
 54. Czirr E, Castello NA, Mosher KI, Castellano JM, Hinkson IV, Lucin KM, et al. Microglial complement receptor 3 regulates brain A β levels through secreted proteolytic activity. *J Exp Med.* 2017;214:1081–92, <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20162011>.
 55. Shi Q, Chowdhury S, Ma R, Le KX, Hong S, Caldarone BJ, et al. Complement C3 deficiency protects against neurodegeneration in aged plaque-rich APP/PS1 mice. *Sci Transl Med.* 2017;9:eaaf6295, <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf6295>.
 56. Bussian TJ, Aziz A, Meyer CF, Swenson BL, van Deursen JM, Baker DJ. Clearance of senescent glial cells prevents tau-dependent pathology and cognitive decline. *Nature.* 2018;562:578–82, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-018-0543-y>.
 57. Li J, Park E, Zhong LR, Chen L. Homeostatic synaptic plasticity as a metaplasticity mechanism?—a molecular and cellular perspective. *Curr Opin Neurobiol.* 2019;54:44–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2018.08.010>.
 58. Skaper SD, Facci L, Zusso M, Giusti P. Synaptic plasticity dementia and Alzheimer disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2017;16:220–33, <http://dx.doi.org/10.2174/1871527316666170113120853>.
 59. Sala C, Segal M. Dendritic spines: The locus of structural and functional plasticity. *Physiol Rev.* 2014;94:141–88, <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00012.2013>.
 60. Yuste R, Majewska A. Book review: On the function of dendritic spines. *Neurosci.* 2001;7:387–95, <http://dx.doi.org/10.1177/107385840100700508>.
 61. Harris KM. Structure, development, and plasticity of dendritic spines. *Curr Opin Neurobiol.* 1999;9:343–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0959-4388\(99\)80050-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0959-4388(99)80050-6).
 62. Bourne J, Harris KM. Do thin spines learn to be mushroom spines that remember? *Curr Opin Neurobiol.* 2007;17:381–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2007.04.009>.
 63. Gonzalez-Burgos I. *Synaptic Fundamentals of Memory Performance.* New York, NY: Nova; 2015.
 64. Leuner B, Falduto J, Shors TJ. Associative memory formation increases the observation of dendritic spines in the hippocampus. *J Neurosci.* 2003;23:659–65, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-02-00659.2003>.

65. González-Franco DA, Ramírez-Amaya V, Joseph-Bravo P, Prado-Alcalá RA, Quirarte GL. Differential Arc protein expression in dorsal and ventral striatum after moderate and intense inhibitory avoidance training. *Neurobiol Learn Mem.* 2017;140:17–26, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2017.02.001>.
66. González-Salinas S, Medina AC, Alvarado-Ortiz E, Antaramian A, Quirarte GL, Prado-Alcalá RA. Retrieval of Inhibitory Avoidance Memory Induces Differential Transcription of arc in striatum, hippocampus, and amygdala. *Neuroscience.* 2018;382:48–58, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.04.031>.
67. Bello-Medina PC, Flores G, Quirarte GL, McGaugh JL, Prado-Alcalá RA. Mushroom spine dynamics in medium spiny neurons of dorsal striatum associated with memory of moderate and intense training. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113:E6516–25, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1613680113>.
68. Schafe GE, Nader K, Blair HT, Ledoux JE. Memory consolidation of Pavlovian fear conditioning: A cellular and molecular perspective. *Trends Neurosci.* 2001;24:540–6, [http://dx.doi.org/10.1016/S0166-2236\(00\)01969-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0166-2236(00)01969-X).
69. Cantanelli P, Sperduti S, Ciavardelli D, Stuppia L, Gatta V, Sensi SL. Age-dependent modifications of AMPA receptor subunit expression levels and related cognitive effects in 3xTg-AD mice. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:1–11, <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2014.00200>.
70. Ramírez-Amaya V, Marrone DF, Gage FH, Worley PF, Barnes CA. Integration of new neurons into functional neural networks. *J Neurosci.* 2006;26:12237–41, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2195-06.2006>.
71. Bramham CR, Alme MN, Bittins M, Kuipers SD, Nair RR, Pai B, et al. The Arc of synaptic memory. *Exp Brain Res.* 2010;200:125–40, <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-009-1959-2>.
72. Morin JP, Cerón-Solano G, Velázquez-Campos G, Pacheco-López G, Bermúdez-Rattoni F, Díaz-Cintra S. spatial memory impairment is associated with intraneural amyloid immunoreactivity and dysfunctional arc expression in the hippocampal-CA3 region of a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2016;51:69–79, <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-150975>.
73. Kerrigan TL, Randall AD. A New Player in the "Synaptopathy" of Alzheimer's Disease — Arc/Arg 3.1. *Front Neurol.* 2013;4:1–7, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2013.00009>.
74. Siddhartha MR, Anahi SG, Perla GP, Macías M, Ordaz B, Fernando PO, et al. Phosphorylation of Tau protein correlates with changes in hippocampal theta oscillations and reduces hippocampal excitability in Alzheimer's model. *J Biol Chem.* 2018;293:8462–72, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.RA117.001187>.
75. Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD, Murphy MP, Golde TE, Kaye R, et al. Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: Intracellular A β and synaptic dysfunction. *Neuron.* 2003;39:409–21, [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00434-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00434-3).
76. Wang Y, Mattson MP. L-type Ca²⁺ currents at CA1 synapses, but not CA3 or dentate granule neuron synapses, are increased in 3xTgAD mice in an age-dependent manner. *Neurobiol Aging.* 2014;35:88–95, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.07.007>.
77. Ermak G, Davies KJA. Calcium and oxidative stress: From cell signaling to cell death. *Mol Immunol.* 2001;38:713–21, [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-5890\(01\)00108-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-5890(01)00108-0).
78. Görlach A, Bertram K, Hudecova S, Krizanova O. Calcium and ROS: A mutual interplay. *Redox Biol.* 2015;6:260–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2015.08.010>.
79. Guillot F, Kempainen S, Lavoisier G, Miettinen PO, Laroche S, Tanila H, et al. Brain-specific basal and novelty-induced alternations in PI3K-Akt and MAPK/ERK signaling in a middle-aged A β PP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2016;51:1157–73, <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-150926>.
80. Min D, Guo F, Zhu S, Xu X, Mao X, Cao Y, et al. The alterations of Ca²⁺/calmodulin/CaMKII/CaV1.2 signaling in experimental models of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurosci Lett.* 2013;538:60–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2013.02.001>.
81. Kommaddi RP, Das D, Karunakaran S, Nanguneri S, Bapat D, Ray A, et al. A β mediates F-actin disassembly in dendritic spines leading to cognitive deficits in Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2017;38:1085–99, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2127-17.2017>.
82. Zou C, Montagna E, Shi Y, Peters F, Blazquez-Llorca L, Shi S, et al. Intraneuronal APP and extracellular A β independently cause dendritic spine pathology in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2015;129:909–20, <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-015-1421-4>.
83. Chen Y, Liang Z, Blanchard J, Dai CL, Sun S, Lee MH, et al. A non-transgenic mouse model (icv-STZ mouse) of Alzheimer's disease: Similarities to and differences from the transgenic model (3xTg-AD mouse). *Mol Neurobiol.* 2013;47:711–25, <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-012-8375-5>.
84. Wei Z, Junhong G, Xiaoyuan N, Jie W, Zhaojun W, Meina W, et al. Citalopram ameliorates impairments in spatial memory and synaptic plasticity in female 3xTgAD mice. *Biomed Res Int.* 2017;2017, <http://dx.doi.org/10.1155/2017/1238687>.
85. Orta-Salazar E, Feria-Velasco AI, Díaz-Cintra S. Alteraciones en la corteza motora primaria en la enfermedad de Alzheimer: estudio en el modelo 3xTg-AD. *Neurología.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2017.02.016>.
86. Davis KE, Burnett K, Gigg J. Water and T-maze protocols are equally efficient methods to assess spatial memory in 3xTg Alzheimer's disease mice. *Behav Brain Res.* 2017;331:54–66, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2017.05.005>.
87. Orta-Salazar E, Feria-Velasco A, Medina-Aguirre GI, Díaz-Cintra S. Morphological analysis of the hippocampal region associated with an innate behaviour task in the transgenic mouse model (3xTg-AD) for Alzheimer disease. *Neurología.* 2013;28:497–502, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2013.01.014>.