

Mutations in PSEN1 and PSEN2 Genes as Molecular Markers in Alzheimer's Disease: A Systematic Review.
Mutaciones en los genes PSEN1 y PSEN2 como marcadores moleculares en la Enfermedad de Alzheimer. Revisión Sistemática.

Autores:

Tapia, María José
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Estudiante Maestría en Diagnóstico de Laboratorio Clínico y Molecular
Cuenca- Ecuador



maria.tapia.03@est.ucacue.edu.ec



<https://orcid.org/0009-0001-8753-0420>

Prieto, Carem
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Licenciada en Bioanálisis, Ph.D. en Ciencias de la Salud
Docente de Posgrado
Cuenca - Ecuador



carem.prieto@ucacue.edu.ec



<https://orcid.org/0000-0002-7752-932X>

Fechas de recepción: 21-JUL-2025 aceptación: 21-AGO-2025 publicación: 30-SEP-2025



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>

<http://mqrinvestigar.com/>



Resumen

Introducción: La enfermedad de Alzheimer se considera una de las patologías neurodegenerativas de mayor impacto en la salud pública, con una prevalencia y tasa de mortalidad en incremento. En su forma de inicio temprano, se ha vinculado estrechamente con mutaciones genéticas que alteran el procesamiento de la APP y por ende acumulación de placas A β , siendo los genes PSEN1 y PSEN2 los más implicados.

Objetivo: Analizar la evidencia disponible sobre mutaciones en los genes *PSEN1* y *PSEN2* como marcadores moleculares en la enfermedad de Alzheimer. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura, incluyendo estudios publicados entre 2019 y 2024, identificados a través de las bases de datos Scopus, PubMed y Taylor & Francis. La selección de estudios siguió los lineamientos PRISMA, y la calidad metodológica fue evaluada mediante la escala Newcastle-Ottawa (NOS). **Resultados:** Los estudios incluidos reportaron mutaciones frecuentes en PSEN1 (E280A, M146I, T274K) y en menor medida en PSEN2 (M239T), asociadas con una mayor proporción A β 42/A β 40 y un incremento en la acumulación de placas amiloides en tejido cerebral.

Conclusiones: Las mutaciones en *PSEN1* y *PSEN2* se pueden considerar potenciales marcadores moleculares útiles para el diagnóstico temprano y la estratificación del riesgo en pacientes con sospecha de Alzheimer de origen genético.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer; Presenilina-1; Presenilina-2; Pronóstico, Genes; Demencia

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease is recognized as one of the most significant neurodegenerative diseases impacting public health, with growing prevalence and mortality rates. In its early stages, the disease has been closely associated with genetic mutations that affect the processing of APP, leading to the accumulation of A β plaques. The PSEN1 and PSEN2 genes are the most commonly implicated in these mutations. **Objective:** This study aims to analyze the existing evidence regarding mutations in the PSEN1 and PSEN2 genes as molecular markers for Alzheimer's disease. **Methodology:** A systematic review of the literature was conducted, focusing on studies published between 2019 and 2024, identified through the Scopus, PubMed, and Taylor & Francis databases. The selection of studies followed PRISMA guidelines, and the quality of the methodology was assessed using the Newcastle-Ottawa Score (NOS). **Results:** The included studies report highlighted frequent mutations in PSEN1 (E280A, M146I, T274K) and, to a lesser extent, in PSEN2 (M239T). These mutations are associated with a higher A β 42/A β 40 ratio and increased accumulation of amyloid plaques in brain tissue. **Conclusions:** Mutations in the PSEN1 and PSEN2 genes can be considered potential molecular markers that are useful for early diagnosis and risk stratification in patients with suspected genetic Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer Disease; Presenilin-1; Presenilin-2; Prognosis; Genes; Dementia

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) se caracteriza por un deterioro cognitivo que se desarrolla de manera lenta y progresiva, acompañada de un importante impacto funcional, a menudo es incurable y en su mayoría conduce a la muerte del paciente (Soria Lopez et al., 2019; Twarowski & Herbet, 2023). Se presenta inicialmente con pérdida de la memoria episódica, los pacientes hacen preguntas y conversaciones de manera repetitiva y presentan dificultad para recordar detalles de eventos pasados o actuales (Soria Lopez et al., 2019).

La EA es el trastorno neurodegenerativo más prevalente a nivel mundial, llegando a representar cerca del 60% de todos los casos de demencia y afecta a individuos entre la sexta y séptima década de la vida, con mayor predisposición en el sexo femenino (Gouilly et al., 2023; Nicoletti et al., 2023). Los síntomas comunes son alteraciones de la memoria, pensamiento y razonamiento, junto con cambios de la personalidad y comportamiento, que en etapas avanzadas condicionan la dependencia completa y demandan cuidado diario (Jones et al., 2023). Dentro de las características neuropatológicas resalta la presencia de placas amiloides y ovillos neurofibrilares, a pesar de los avances en investigación, su mecanismo patológico aún no se comprende completamente (Twarowski & Herbet, 2023).

En la actualidad, no se cuenta con herramientas de detección eficaces, por lo que se promueve que los métodos sean multimodales y en base a algoritmos sistematizados que fusionen análisis de datos clínicos, neuroimagen y evaluación de biomarcadores, buscando facilitar la caracterización de la neuropatología de la EA (N. Jia et al., 2024). El diagnóstico biomolecular juega un papel importante en la detección de alteraciones genéticas identificando de forma precoz la presencia de mutaciones, apoyando además en el análisis pronóstico y toma de decisiones clínicas.

En la presente investigación se abordarán las mutaciones asociadas a los genes *presenilina 1* (PSEN1) y *presenilina 2* (PSEN2), los cuales han sido ampliamente implicados con la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (EOAD), debido a su papel esencial en el procesamiento de la proteína precursora amiloide (APP). Ambos genes codifican subunidades del complejo γ -secretasa, encargado de cortar la APP y generar el péptido β -

amiloide (A β) (Kabir et al., 2020; Shepherd et al., 2009). Se ha comprobado que las variantes patogénicas en estos genes pueden alterar la proporción A β 42/A β 40, lo que favorece la acumulación de A β 42, que es la forma más propensa a agregarse y formar las placas seniles, un rasgo neuropatológico característico de la enfermedad. Además, estas mutaciones pueden cambiar el sitio de corte de la γ -secretasa, intensificando así la producción de A β 42 y contribuyendo a la neurodegeneración progresiva. Estos hallazgos refuerzan la importancia de PSEN1 y PSEN2 como factores clave en la acumulación de β -amiloide y la degeneración neuronal, lo que los posiciona en la búsqueda de nuevas estrategias de investigación para la enfermedad. Esta revisión tiene como objetivo analizar la evidencia disponible sobre la utilidad de las mutaciones en los genes *PSEN1* y *PSEN2* como posibles marcadores moleculares en la enfermedad de Alzheimer.

Material y métodos

Esta investigación se desarrolló dentro del contexto de una revisión sistemática de tipo pronóstico (Munn et al., 2018), planteando la evaluación de fuentes primarias en base al tema “Mutaciones en los genes PSEN1 y PSEN2 como marcadores moleculares en la Enfermedad Alzheimer”, mediante la búsqueda de información relevante, actualizada y detallada, siguiendo las directrices del Método PRISMA (Page et al., 2021), además se encuentra publicada en el Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas PROSPERO (CRD420251014317).

La pregunta de investigación fue diseñada siguiendo el modelo PFO (*Population, Prognostic Factors, Outcome*) (Munn et al., 2018), estructurado según los objetivos de la revisión. Este modelo facilitó el análisis de los factores pronósticos asociados con la EA y su relación con la *presenilina 1* y *presenilina 2*.

Los criterios de inclusión establecidos incluyeron estudios de alto impacto indexados en portales de revistas científicas, que correspondieran a diseños de estudios observacionales, ensayos clínicos aleatorizados, casos y controles, y estudios de cohortes. Se consideraron publicaciones con una antigüedad máxima de cinco años y en los idiomas inglés, español o portugués. Además, se seleccionaron artículos que se enfocaran en el análisis de los genes PSEN1 y PSEN2 como marcadores de la EA y que estuvieran disponibles con acceso completo en las bases de datos consultadas. Los criterios de exclusión, descartaron



documentos como monografías, tesis, tesinas, revisiones sistemáticas, revisiones bibliográficas, meta-análisis, cartas editoriales, fe de erratas, publicaciones en congresos, correspondencia, artículos de opinión, revisiones narrativas y opiniones de expertos.

La búsqueda se realizó en Scopus, PubMed y Taylor & Francis, se emplearon descriptores normalizados como los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS): *Enfermedad de Alzheimer*, *Pronóstico*, *Presenilina-1*, *Presenilina-2*, *Demencia*, y los Medical Subject Headings (MeSH): *Alzheimer Disease*, *Prognosis*, *Presenilin-1*, *Presenilin-2*, *Dementia*. Las estrategias de búsqueda se construyeron con operadores booleanos (Y, AND, NO, NOT, OR y O), utilizando las siguientes ecuaciones: (“*Alzheimer Disease*” AND “*Prognosis*” AND “*Presenilin-1*” OR “*Presenilin-2*”) y (“*Dementia*” AND “*Presenilin-1*” OR “*Presenilin-2*”), lo que permitió optimizar la recuperación de información en las bases de datos científicas antes mencionadas.

Para la selección de los artículos se llevó a cabo la identificación de estudios en las bases de datos seleccionadas, se utilizó la plataforma Rayyan para registrar la eliminación de los documentos duplicados, y en el proceso de cribado, se realizó la selección de los estudios en base a los títulos y resúmenes. En la fase de elegibilidad, se evaluaron los parámetros de los textos completos en formato PDF, de acuerdo a variables bibliométricas que incluyeron año de publicación, revista científica, factor de impacto, autores, país de origen, idioma de publicación, tipo de estudio, número de participantes; así como el análisis de variables clínicas dentro de las cuales se especificó el tipo de mutación ya sea en el gen PSEN1 y/o PSEN2, la variante genética específica, biomarcadores A β , A β 42 y presencia o característica de las placas β -amiloide. La presentación del proceso de selección de los artículos se muestra en el flujograma PRISMA, *Ilustración 1*, cumpliendo los procesos de identificación – cribado – elegibilidad.

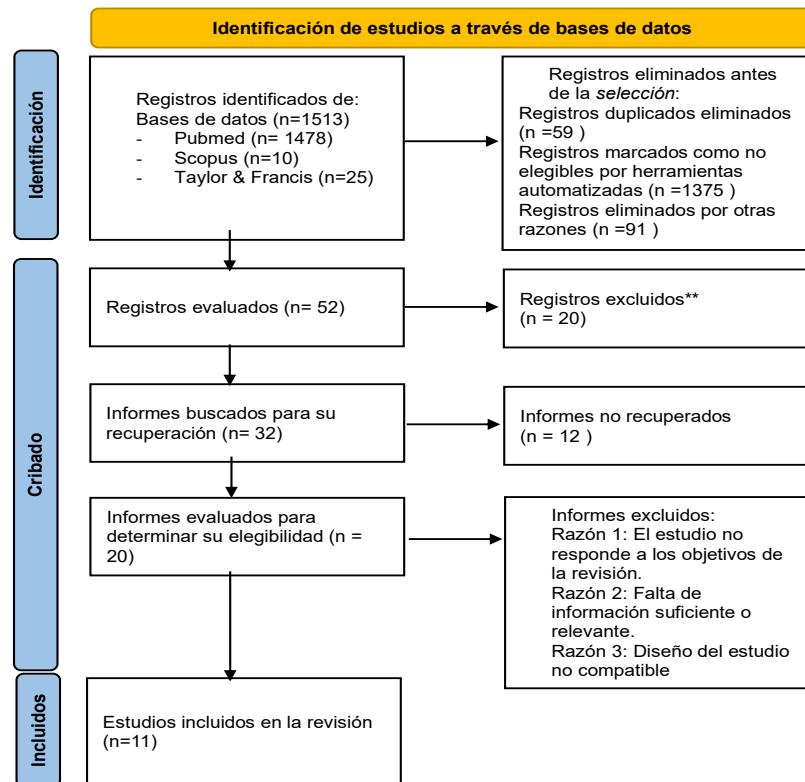
Para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios seleccionados, se utilizó la Newcastle-Ottawa Scale (NOS) (*Ottawa Hospital Research Institute*, s. f.). Esta escala permite evaluar tres aspectos fundamentales: la elección de los participantes, la comparabilidad entre los diversos grupos, y la forma en que se miden los resultados, otorgando un máximo de 9 estrellas según la calidad de la metodología de cada estudio. Se emplearon dos versiones de la herramienta: la NOS para estudios de cohorte y la NOS para trabajos de casos y controles, dependiendo

del tipo de diseño de cada artículo revisado. La asignación de estrellas (*) se realizó teniendo en cuenta criterios definidos, que incluyeron la claridad en la elección de los participantes, el control de posibles confusiones, y la consistencia en la medición de los resultados obtenidos. Los estudios que obtuvieron entre 7 y 9 estrellas fueron considerados de alta calidad metodológica, mientras que aquellos con menos de 6 estrellas presentaron un riesgo moderado de sesgo. Los resultados de esta evaluación se organizaron en una tabla que mostró las puntuaciones individuales de cada estudio, ofreciendo una perspectiva cuantitativa sobre el riesgo de sesgo en esta revisión y permitiendo tenerlo en cuenta en el análisis de resultados.

Resultados

La *Ilustración 1* indica el diagrama de flujo PRISMA, que resume el proceso de selección de los estudios incluidos en esta revisión sistemática. Inicialmente, se identificaron 1513 registros a partir de búsquedas en las bases de datos selectas. Luego de eliminar 58 registros duplicados, 1375 no elegibles por herramientas automatizadas y 91 por otras razones, se procedió al cribado de 52 títulos y resúmenes, de los cuales 20 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión establecidos. Posteriormente, se evaluaron 20 textos completos, descartándose 9 por falta de información relevante, no cumplir con los objetivos del estudio o por deficiencias metodológicas. Finalmente, se incluyeron 11 estudios que cumplieron con todos los criterios y fueron considerados pertinentes para el análisis cualitativo

Ilustración 1
Diagrama de flujo PRISMA 2020



Hallazgo del análisis de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo reveló diferencias en la calidad metodológica, en donde los estudios de cohorte demostraron una mejor calidad, con puntuaciones entre 7 y 9 estrellas (*) en la NOS, lo que indica un bajo riesgo de sesgo y una metodología más firme, a diferencia de los estudios observacionales y de casos y controles los cuales presentaron un riesgo moderado de sesgo, con puntuaciones entre 6 y 7 estrellas, lo que indica limitaciones en la comparabilidad entre grupos y en el seguimiento de los participantes. La *tabla 1* presenta en detalle las puntuaciones individuales de cada estudio.

Tabla 1
Análisis de sesgo

Estudio	Tipo	Selección (4*)	Comparabilidad (2*)	Resultados (3*)	Total (9*)	Calidad
Mathurin et al. (2024)	Cohorte	****	**	***	9	Alta
Pang et al. (2021)	Cohorte	***	**	**	7	Moderada
Acosta-Baena et al. (2023)	Observacional	***	*	**	6	Moderada
Eryilmaz et al. (2021)	Observacional	***	*	**	6	Moderada
Li et al. (2021)	Cohorte	***	**	**	7	Moderada
Han et al. (2020)	Cohorte	****	**	**	8	Alta
Lin et al. (2020)	Observacional	***	*	**	6	Moderada
Pagnon de La Vega et al. (2022)	Observacional	***	*	**	6	Moderada
Dong et al. (2020)	Observacional	***	*	**	6	Moderada
Xiao et al. (2019)	Casos y controles	***	**	**	7	Moderada

Los estudios analizados revelan que la mutación más frecuente en PSEN1 es E280A, reportada en poblaciones latinoamericanas (Acosta-Baena et al., 2023) y asiáticas (Lin et al., 2020). Esta mutación se ha relacionado con una rápida progresión de la enfermedad de Alzheimer, asociándose con una mayor acumulación de A β 42 y un deterioro temprano de las funciones cognitivas. Otras mutaciones recurrentes incluyen M146V y M146I en PSEN1, identificadas por Pagnon de La Vega et al. (Pagnon De La Vega et al., 2022) y Lin et al. (Lin et al., 2020), las cuales se han vinculado con depósitos extensos de β -amiloide en la corteza cerebral, lo que sugiere una alteración estructural clave en la patogénesis de la enfermedad.

Asimismo, M239T en PSEN2, encontrada en Li et al. (Li et al., 2021), Dong et al. (Dong et al., 2022) y Mao et al. (Mao et al., 2021) ha sido relacionada con un incremento en la proporción A β 42/A β 40, favoreciendo un ambiente neurodegenerativo en la EA.

Además de estas mutaciones recurrentes, se han identificado nuevas variantes que podrían tener un impacto en la patogénesis de la enfermedad. Mathurin et al. (Joseph-Mathurin et al., 2024) describieron un grupo de mutaciones consecutivas en PSEN1 (M139V, M139I, M139K y M139T) que parecen influir en la producción de A β 42 dependiendo de la posición dentro del gen. En PSEN2, Dong et al. (Dong et al., 2022) reportaron siete variantes nuevas, entre ellas N141S, I368F y L396I, las cuales mostraron niveles elevados de A β 42, sugiriendo que algunas mutaciones menos estudiadas podrían tener un papel relevante en la acumulación amiloide. Las mutaciones descritas generalmente se asocian con alteraciones funcionales y estructurales en el complejo γ -secretasa, una enzima fundamental en el procesamiento de APP, afectando la conformación tridimensional del complejo enzimático. Como consecuencia, se compromete la escisión normal de la proteína y se favorece la producción desproporcionada del péptido A β 42, una isoforma con alta propensión a la agregación y marcada neurotoxicidad. Esta disfunción contribuye directamente a la acumulación de depósitos de β -amiloide en regiones específicas del cerebro, un evento central en la patogénesis de la EA.

Si bien hay reportes de mutaciones que no se relacionan directamente con la progresión acelerada de la enfermedad, si pueden verse involucradas en la homeostasis amiloide, lo que sugiere que podrían contribuir a la patología de manera indirecta, como M239T y I368F, ubicadas en PSEN2, documentadas en (Dong et al., 2022; Li et al., 2021) cumpliendo un papel importante en la neurodegeneración acelerada.

Los hallazgos obtenidos se presentan en la *Tabla 2*, donde se detallan las mutaciones identificadas en los genes PSEN1, PSEN2 y su relación con la acumulación de placas de β -amiloide.

Tabla 2

Síntesis de artículos seleccionados sobre mutaciones en PSEN1 y PSEN2 en la enfermedad de Alzheimer y presencia de acumulación de placas de β -amiloide

Autor/es	Título	Año	País	Diseño de estudio	Muestra	Mutaciones presentes en los genes	Presencia de acumulación de placas de β -amiloide
Mathurin et. al (18)	Presenilin-1 mutation position influences amyloidosis, small vessel disease, and dementia with disease stage.	2024	Estados Unidos	Estudio de cohorte	393	PSEN1: M139V metionina (M) por valina (V), de M139I isoleucina (I), M139K lisina (K) y M139T treonina (T) en la posición 139.	Cambio de A β en mutaciones posteriores al codón 200.
Pang et al. (19)	A Rare Variation in the 3' Untranslated Region of the Presenilin 2 Gene Is Linked to Alzheimer's Disease.	2021	China	Estudio de cohorte	5	PSEN2: región no traducida 3' (3' UTR)	Aumento en la relación A β 42/A β 40,
Acosta-Baena et al. (12)	Early Depressive Symptoms Predict Faster Dementia Progression in Autosomal-Dominant Alzheimer's Disease	2023	Colombia	Estudio retrospectivo observacional	190	PSEN1: E280A ácido glutámico (E) por alanina (A) en posición 280	Cambio de
Eryilmaz et al. (20)	Evaluation of the Clinical Features Accompanied by the Gene Mutations: The 2 Novel PSEN1 Variants in a Turkish Early-	2021	Turquía	Estudio observacional	56	PSEN1: T274K cambio de treonina (T) por lisina (K) y mutación en sitio de empalme (splice site) c.857-1G>A	Sobreproducción del péptido A β 42

Li et al. (15)	Novel PSEN1 and PSEN2 Mutations Identified in Sporadic Early-onset Alzheimer Disease and Posterior Cortical Atrophy.	2021	China	Estudio de cohorte	13	PSEN1: A136V cambio de alanina (A) por valina (V) PSEN2: M239T cambio de metionina (M) por treonina (T).	Relación beta-amiloide (A β) elevada 42/t-tau (10,23; rango normal: $\leq 2,75$)--- extenso depósito de A β .
Han et al. (21)	Genetic Analysis of Chinese Patients with Early-Onset Dementia Using Next-Generation Sequencing.	2020	China	Estudio de cohorte	49	PSEN1: p.I213T cambio de isoleucina (I) por treonina (T) y p.W165C cambio de triptófano (W) por cisteína (C) PSEN2: p.P436L cambio de prolina (P) por leucina (L).	
Lin et al. (13)	Mutational analysis in familial Alzheimer's disease of Han Chinese in Taiwan with a predominant mutation PSEN1 p.Met146Ile.	2020	Taiwán	Estudio observacional retrospectivo	77	PSEN1: p.Pro117Leu : cambio de prolina (P) por leucina (L), p.Met146Ile cambio de metionina (M) por isoleucina (I), p.Gly206Asp cambio de glicina (G) por ácido aspártico (D), p.Gly209Glu cambio de glicina (G) por ácido glutámico (E), p.Glu280Lys cambio de ácido glutámico (E) por lisina (K) y p.Leu286Val cambio de leucina (L) por valina (V).	Extenso depósito de amiloide cortical y estriatal.

Pagnon de La Vega et al. (14)	Mutation analysis of disease causing genes in patients with early onset or familial forms of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia.	2022	Suecia	Estudio observacional	102	PSEN1: Pro264Leu cambio de prolina (P) por leucina (L) y Met146Val cambio de metionina (M) por valina (V). PSEN2: I144L cambio de isoleucina (I) por leucina (L) y A252T cambio de alanina (A) por treonina (T).
Dong et al. (16)	PSEN2 Mutation Spectrum and Novel Functionally Validated Mutations in Alzheimer's Disease: Data from PUMCH Dementia Cohort.	China	Estudio observacional		702	PSEN2: M239T cambio de metionina (M) por treonina (T) y R62C cambio de arginina (R) por cisteina (C) Siete variantes nuevas N141S cambio de asparagina (N) por serina (S), I368F : cambio de isoleucina (I) por fenilalanina (F), L396I cambio de leucina (L) por isoleucina (I), G117X mutación sin sentido (nonsense), generando un codón de terminación prematuro. I146T cambio de isoleucina (I) por treonina (T) S147N cambio de serina (S) por asparagina (N) PSEN2 N141S, M239T e I368F mostraron niveles elevados de AB 42 y A B42/AB 40 ratios



Xiao et al. (22)	The associations of APP, PSEN1, and PSEN2 genes with Alzheimer's disease: A large case- control study in Chinese population	China	Estudio de casos y controles	1,154	PSEN2: c.69T>C:p.A23A (alanina → alanina), c.261C>T:p.H87H (histidina → histidina), c.861C>T:p.P287P prolina → prolina). Mutaciones silenciosas (synonymous), no cambian el aminoácido pero pueden afectar la estabilidad del ARN
Mao et al. (17)	Clinical Phenotype and Mutation Spectrum of Alzheimer's Disease with Causative Genetic Mutation in a Chinese Cohort	China	Estudio observacional	1,108	PSEN1 (NM_000021.3) IVS8 Aβ42 675,1 pg/ml c.869-2A>G mutación en sitio (V.R <500) de empalme en PSEN1, que puede alterar el procesamiento del ARN mensajero. PSEN2 (NM_000447.2) Exón 8 c.716T>C p.(Met239Thr) cambio de metionina (M) por treonina (T) en la posición 239.

Discusión

Las mutaciones en el gen *PSEN1* son considerablemente más frecuentes que en *PSEN2* en la EOAD, representando la mayoría de los casos familiares con herencia autosómica dominante. Esta tendencia se refleja claramente en la presente revisión, donde de los doce estudios incluidos, nueve reportan mutaciones en *PSEN1*, mientras que sólo cinco incluyen variantes en *PSEN2*, y en la mayoría de estos últimos, *PSEN2* aparece acompañado por variantes concurrentes en *PSEN1*. Esta tendencia concuerda con revisiones previas, como la publicada por Karagas et al. (Karagas et al., 2025) en donde se menciona que las variantes patogénicas en PSEN1 comprenden hasta el 70% de los casos, con más de 300 variantes identificadas hasta la fecha, mientras que la enfermedad de Alzheimer asociada a variantes en PSEN2 es la forma monogénica más rara de la enfermedad. Además, estudios incluidos en la revisión (Dong et al., 2022; Lin et al., 2020; Mao et al., 2021) sugieren que las mutaciones en *PSEN1* no solo son más prevalentes, sino también más patogénicas, caracterizándose por un inicio clínico más temprano y progresión más rápida.



En cuanto a los tipos de mutaciones identificadas, tanto en *PSEN1* como en *PSEN2* se han descrito variantes de cambio de sentido, mutaciones sin sentido, inserciones y deleciones (Gao et al., 2019; Wong et al., 2020; Xiao et al., 2023), que incluyen mutaciones en *PSEN1* tales como p.H21Profs*2, p.A136V, p.Met146Ile, p.Pro117Leu, p.Gly206Asp, p.Gly209Glu, p.Glu280Lys y p.Leu286Val (Li et al., 2021; Lin et al., 2020; Wong et al., 2020). En *PSEN2*, se han identificado mutaciones como p.A415S y p.M174I, p.M239T, así como variantes en sitios de empalme, como las reportadas por Course et al. (Course et al., 2023).

Es importante subrayar que algunas de estas variantes han sido documentadas en poblaciones diversas. El caso de mutaciones como p.Glu280Lys y p.Gly209Ala se observaron en pacientes de Malasia y Corea (Van Vo et al., 2019) y estudios previos (Bagyinszky et al., 2016; Shea et al., 2016) han mostrado que el espectro de mutaciones en *PSEN1* varía entre poblaciones asiáticas y europeas, pero muchas de estas variantes, como p.Met146Ile, p.Pro117Leu y p.Glu280Lys, se han documentado en ambas regiones, aunque con diferentes frecuencias. En Asia, las mutaciones en *PSEN1* tienden a asociarse con un inicio más temprano y una mayor frecuencia de síntomas conductuales.

En esta revisión también se identificaron asociaciones claras entre determinadas mutaciones y la carga amiloide. Variantes como E280A, M146I, G206D, L286V y T274K en *PSEN1* se asociaron a una carga amiloide extensa y niveles elevados de A β 42, mientras que en *PSEN2*, aunque se identificaron mutaciones como M239T, N141S e I368F, estas parecen asociarse con un inicio más tardío y un espectro clínico más heterogéneo. Esta diferencia puede estar relacionada con la menor expresión de *PSEN2* en el sistema nervioso central y su participación secundaria en la actividad de la γ -secretasa, en comparación con *PSEN1* (Giau et al., 2019; L. Jia et al., 2020).

Varias mutaciones en *PSEN2*, particularmente la variante M239T, se asocian con un aumento en la proporción A β 42/A β 40 y una mayor acumulación de placas de β -amiloide. Este hallazgo, reportado por Li et al. (Li et al., 2021) y Dong et al. (Dong et al., 2022), fue corroborado en modelos celulares donde se demostró funcionalmente que M239T, junto con otras variantes como N141S e I368F, incrementa de forma significativa la producción de A β 42. Estos resultados son coherentes con lo observado por Eryilmaz et al. (Eryilmaz et al.,

2021), quienes describieron una sobreproducción de A β 42 asociada a mutaciones en *PSEN1*, lo que sugiere un patrón compartido de disfunción de la γ -secretasa en ambos genes. Además, un estudio desarrollado en China por Nan et al. (Nan et al., 2025) reforzó esta asociación funcional al demostrar, mediante modelos celulares HEK293, que tanto las variantes en *PSEN1* (I249L, P433S) como en *PSEN2* (V214L, M239T) alteran el procesamiento del péptido amiloide, elevando la proporción A β 42/A β 40.

Los hallazgos observados podrían estar relacionados con las diferencias en la expresión tisular y el papel funcional que desempeñan *PSEN1* y *PSEN2* dentro del complejo γ -secretasa. *PSEN1* constituye la subunidad catalítica principal del complejo, y sus alteraciones afectan directamente el procesamiento de la APP, favoreciendo la producción del péptido A β 42, altamente neurotóxico y asociado a un inicio más temprano y mayor severidad clínica en la enfermedad de Alzheimer (Schultz et al., 2024). Por el contrario, aunque *PSEN2* es estructuralmente homólogo, presenta una expresión significativamente menor en el sistema nervioso central y su función dentro del complejo γ -secretasa parece ser menos determinante, lo que se refleja en una menor prevalencia de mutaciones patogénicas y en fenotipos clínicos más heterogéneos y de inicio más tardío (Delabio et al., 2014; Jiang et al., 2018). Esta distinción funcional entre ambos genes podría explicar por qué las mutaciones en *PSEN1* se asocian a una mayor carga amiloide y un fenotipo más severo, mientras que las mutaciones en *PSEN2* suelen mostrar penetrancia reducida y una presentación clínica más variable.

Conclusiones

Los hallazgos de esta revisión sistemática confirman que las mutaciones en los genes *PSEN1* y *PSEN2* tienen un papel clave en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, particularmente en su forma de inicio temprano, siendo más prevalentes aquellas que se localizan en *PSEN1*, además de la carga relacionada con las placas β -amiloides, lo que refuerza su valor como marcador molecular con potencial pronóstico. La evidencia recopilada destaca la utilidad de las mutaciones como herramientas moleculares en el diagnóstico temprano y en la estratificación del riesgo en pacientes con sospecha de Alzheimer de origen genético. No obstante, se requieren estudios adicionales que integren datos clínicos, bioquímicos y moleculares en cohortes más amplias y diversas, para validar el uso de estos genes como verdaderos marcadores pronósticos y establecer su aplicabilidad

en contextos clínicos reales. El enfoque multimodal, que combine genética, neuroimagen y biomarcadores, representa una vía prometedora hacia un diagnóstico más preciso y tratamiento personalizado en el abordaje de esta enfermedad neurodegenerativa.

Referencias bibliográficas

- Acosta-Baena, N., Lopera-Gómez, C. M., Jaramillo-Elorza, M. C., Velilla-Jiménez, L., Villegas-Lanau, C. A., Sepúlveda-Falla, D., Arcos-Burgos, M., & Lopera, F. (2023). Early Depressive Symptoms Predict Faster Dementia Progression in Autosomal-Dominant Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 92(3), 911–923. <https://doi.org/10.3233/JAD-221294>
- Bagyinszky, E., Youn, Y. C., An, S. S. A., & Kim, S. (2016). Mutations, associated with early-onset Alzheimer's disease, discovered in Asian countries. *Clinical Interventions in Aging*, Volume 11, 1467–1488. <https://doi.org/10.2147/CIA.S116218>
- Course, M. M., Gudsnuk, K., Keene, C. D., Bird, T. D., Jayadev, S., & Valdmanis, P. N. (2023). Aberrant splicing of *PSEN2*, but not *PSEN1*, in individuals with sporadic Alzheimer's disease. *Brain*, 146(2), 507–518. <https://doi.org/10.1093/brain/awac294>
- Delabio, R., Rasmussen, L., Mizumoto, I., Viani, G.-A., Chen, E., Villares, J., Costa, I.-B., Turecki, G., Linde, S. A., Smith, M. C., & Payão, S.-L. (2014). PSEN1 and PSEN2 Gene Expression in Alzheimer's Disease Brain: A New Approach. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(3), 757–760. <https://doi.org/10.3233/JAD-140033>
- Dong, L., Liu, C., Sha, L., Mao, C., Li, J., Huang, X., Wang, J., Chu, S., Peng, B., Cui, L., Xu, Q., & Gao, J. (2022). PSEN2 Mutation Spectrum and Novel Functionally



Validated Mutations in Alzheimer's Disease: Data from PUMCH Dementia Cohort.

Journal of Alzheimer's Disease, 87(4), 1549–1556. <https://doi.org/10.3233/JAD-220194>

Eryilmaz, I. E., Bakar, M., Egeli, U., Cecener, G., Yurdacan, B., Colak, D. K., & Tunca, B.

(2021). Evaluation of the Clinical Features Accompanied by the Gene Mutations:

The 2 Novel: PSEN1: Variants in a Turkish Early-onset Alzheimer Disease Cohort.

Alzheimer Disease & Associated Disorders, 35(3), 214.

<https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000437>

Gao, Y., Ren, R.-J., Zhong, Z.-L., Dammer, E., Zhao, Q.-H., Shan, S., Zhou, Z., Li, X.,

Zhang, Y.-Q., Cui, H.-L., Hu, Y.-B., Chen, S.-D., Chen, J.-J., Guo, Q.-H., & Wang,

G. (2019). Mutation profile of APP, PSEN1, and PSEN2 in Chinese familial

Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 77, 154–157.

<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.01.018>

Giau, V. V., Bagyinszky, E., Youn, Y. C., An, S. S. A., & Kim, S. (2019). APP, PSEN1,

and PSEN2 Mutations in Asian Patients with Early-Onset Alzheimer Disease.

International Journal of Molecular Sciences, 20(19), 4757.

<https://doi.org/10.3390/ijms20194757>

Gouilly, D., Rafiq, M., Nogueira, L., Salabert, A.-S., Payoux, P., Péran, P., & Pariente, J.

(2023). Beyond the amyloid cascade: An update of Alzheimer's disease

pathophysiology. *Revue Neurologique*, 179(8), 812–830.

<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.12.006>

Jia, L., Fu, Y., Shen, L., Zhang, H., Zhu, M., Qiu, Q., Wang, Q., Yan, X., Kong, C., Hao, J.,

Wei, C., Tang, Y., Qin, W., Li, Y., Wang, F., Guo, D., Zhou, A., Zuo, X., Yu, Y.,



... Jia, J. (2020). *PSEN1*, *PSEN2*, and *APP* mutations in 404 Chinese pedigrees with familial Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 16(1), 178–191.

<https://doi.org/10.1002/alz.12005>

Jia, N., Jia, T., Zhao, L., Ma, B., & Zhu, Z. (2024). Multi-modal global- and local- feature interaction with attention-based mechanism for diagnosis of Alzheimer's disease.

Biomedical Signal Processing and Control, 95, 106404.

<https://doi.org/10.1016/j.bspc.2024.106404>

Jiang, H., Jayadev, S., Lardelli, M., & Newman, M. (2018). A Review of the Familial Alzheimer's Disease Locus PRESENILIN 2 and Its Relationship to PRESENILIN 1. *Journal of Alzheimer's Disease*, 66(4), 1323–1339. <https://doi.org/10.3233/JAD-180656>

Jones, E. A. K., Jenkins, B., & Addison, C. (2023). Mortality Trends in Alzheimer's Disease in Mississippi, 2011–2021. *Diseases*, 11(4), 179.

<https://doi.org/10.3390/diseases11040179>

Joseph-Mathurin, N., Feldman, R. L., Lu, R., Shirzadi, Z., Toomer, C., Saint Clair, J. R., Ma, Y., McKay, N. S., Strain, J. F., Kilgore, C., Friedrichsen, K. A., Chen, C. D., Gordon, B. A., Chen, G., Hornbeck, R. C., Massoumzadeh, P., McCullough, A. A., Wang, Q., Li, Y., ... for the Dominantly Inherited Alzheimer Network. (2024). Presenilin-1 mutation position influences amyloidosis, small vessel disease, and dementia with disease stage. *Alzheimer's & Dementia*, 20(4), 2680–2697.

<https://doi.org/10.1002/alz.13729>

Kabir, Md. T., Uddin, Md. S., Setu, J. R., Ashraf, G. M., Bin-Jumah, M. N., & Abdel-

Daim, M. M. (2020). Exploring the Role of PSEN Mutations in the Pathogenesis of



Alzheimer's Disease. *Neurotoxicity Research*, 38(4), 833–849.

<https://doi.org/10.1007/s12640-020-00232-x>

Karagas, N., Young, J. E., Blue, E. E., & Jayadev, S. (2025). The Spectrum of Genetic Risk in Alzheimer Disease. *Neurology Genetics*, 11(1), e200224.

<https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000200224>

Li, X.-Y., Cui, Y., Jing, D., Xie, K., Zhong, X., Kong, Y., Wang, Y., Chu, M., Wang, C., & Wu, L. (2021). Novel PSEN1 and PSEN2 Mutations Identified in Sporadic Early-onset Alzheimer Disease and Posterior Cortical Atrophy. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 35(3), 208–213.

<https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000438>

Lin, Y.-S., Cheng, C.-Y., Liao, Y.-C., Hong, C.-J., & Fuh, J.-L. (2020). Mutational analysis in familial Alzheimer's disease of Han Chinese in Taiwan with a predominant mutation PSEN1 p.Met146Ile. *Scientific Reports*, 10(1), 19769.

<https://doi.org/10.1038/s41598-020-76794-9>

Mao, C., Li, J., Dong, L., Huang, X., Lei, D., Wang, J., Chu, S., Liu, C., Peng, B., Román, G. C., Cui, L., & Gao, J. (2021). Clinical Phenotype and Mutation Spectrum of Alzheimer's Disease with Causative Genetic Mutation in a Chinese Cohort. *Current Alzheimer Research*, 18(3), 265–272.

<https://doi.org/10.2174/1567205018666210608120339>

Munn, Z., Stern, C., Aromataris, E., Lockwood, C., & Jordan, Z. (2018). What kind of systematic review should I conduct? A proposed typology and guidance for systematic reviewers in the medical and health sciences. *BMC Medical Research Methodology*, 18(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s12874-017-0468-4>



Nan, H., Chu, M., Jiang, D., Liang, W., Li, Y., Wu, Y., Wang, Z., & Wu, L. (2025).

Identification and characterization of variants in PSEN1, PSEN2, and APP genes in Chinese patients with early-onset Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 17(1), 54. <https://doi.org/10.1186/s13195-025-01702-0>

Nicoletti, A., Baschi, R., Cicero, C. E., Iacono, S., Re, V. L., Luca, A., Schirò, G., & Monastero, R. (2023). Sex and gender differences in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A narrative review. *Mechanisms of Ageing and Development*, 212, 111821. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2023.111821>

Ottawa Hospital Research Institute. (s. f.). Recuperado 16 de abril de 2025, de https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Systematic Reviews*, 10(1), 89. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>

Pagnon De La Vega, M., Näslund, C., Brundin, R., Lannfelt, L., Löwenmark, M., Kilander, L., Ingelsson, M., & Giedraitis, V. (2022). Mutation analysis of disease causing genes in patients with early onset or familial forms of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *BMC Genomics*, 23(1), 99. <https://doi.org/10.1186/s12864-022-08343-9>



- Schultz, S. A., Liu, L., Schultz, A. P., Fitzpatrick, C. D., Levin, R., Bellier, J.-P., Shirzadi, Z., Joseph-Mathurin, N., Chen, C. D., Benzinger, T. L. S., Day, G. S., Farlow, M. R., Gordon, B. A., Hassenstab, J. J., Jack, C. R., Jucker, M., Karch, C. M., Lee, J.-H., Levin, J., ... Xu, J. (2024). γ -Secretase activity, clinical features, and biomarkers of autosomal dominant Alzheimer's disease: Cross-sectional and longitudinal analysis of the Dominantly Inherited Alzheimer Network observational study (DIAN-OBS). *The Lancet Neurology*, 23(9), 913–924.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00236-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00236-9)
- Shea, Y.-F., Chu, L.-W., Chan, A. O.-K., Ha, J., Li, Y., & Song, Y.-Q. (2016). A systematic review of familial Alzheimer's disease: Differences in presentation of clinical features among three mutated genes and potential ethnic differences. *Journal of the Formosan Medical Association*, 115(2), 67–75.
<https://doi.org/10.1016/j.jfma.2015.08.004>
- Shepherd, C., McCann, H., & Halliday, G. M. (2009). Variations in the neuropathology of familial Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, 118(1), 37–52.
<https://doi.org/10.1007/s00401-009-0521-4>
- Soria Lopez, J. A., González, H. M., & Léger, G. C. (2019). Alzheimer's disease. En *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 167, pp. 231–255). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3>
- Twarowski, B., & Herbet, M. (2023). Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease—Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 6518. <https://doi.org/10.3390/ijms24076518>



Van Vo, G., Bagyinszky, E., Youn, Y. C., An, S. S., & Kim, S. (2019). P2-117: THE FREQUENCY OF *APP* , *PSEN1* , AND *PSEN2* MUTATIONS IN EARLY-ONSET ALZHEIMER'S DISEASE DISCOVERED IN ASIAN COUNTRIES. *Alzheimer's & Dementia*, 15(7S_Part_12).

<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.06.2524>

Wong, T. H., Seelaar, H., Melhem, S., Rozemuller, A. J. M., & Van Swieten, J. C. (2020). Genetic screening in early-onset Alzheimer's disease identified three novel presenilin mutations. *Neurobiology of Aging*, 86, 201.e9-201.e14.

<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.01.015>

Xiao, X., Liu, H., Zhou, L., Liu, X., Xu, T., Zhu, Y., Yang, Q., Hao, X., Liu, Y., Zhang, W., Zhou, Y., Wang, J., Li, J., Jiao, B., Shen, L., & Liao, X. (2023). The associations of *APP* , *PSEN1* , and *PSEN2* genes with Alzheimer's disease: A large case-control study in Chinese population. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 29(1), 122-128. <https://doi.org/10.1111/cns.13987>

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.