

MicroARNs COMO BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO Y MONITOREO DE ALZHEIMER: AVANCES Y DESAFÍOS EN LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

MicroRNAs AS BIOMARKERS FOR THE DIAGNOSIS AND MONITORING OF ALZHEIMER'S DISEASE: ADVANCES AND CHALLENGES IN LABORATORY TESTING

Lizbeth Johanna Chicaiza Guachi^{1*}

¹ Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud, Laboratorio Clínico. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7681-7303>. Correo: lhicaiza8031@uta.edu.ec

Edison Arturo Galárraga Pérez²

² Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud, Laboratorio Clínico. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4853-1631>. Correo: ea.galarraga@uta.edu.ec

* Autor para correspondencia: lhicaiza8031@uta.edu.ec

Resumen

La enfermedad de Alzheimer es considerada una patología neurodegenerativa crónica progresiva que se consolida como un reto creciente para el sistema de salud a nivel global. A lo largo de los últimos años, los microARNs han emergido como biomarcadores moleculares con potencial diagnóstico y pronóstico debido a su estabilidad en fluidos biológicos y su expresión modificada en fases tempranas del Alzheimer. El objetivo principal de esta revisión bibliográfica fue analizar los avances en cuanto al uso de los microARNs como biomarcadores para el diagnóstico y monitoreo del Alzheimer, al igual que los desafíos vinculados a su detección en las pruebas de laboratorio. Se ejecutó una búsqueda bibliográfica de distintos artículos científicos publicados entre 2020 y 2025 en base de datos como Pubmed, Scopus, Web of Science y Google Scholar. Los estudios identificaron microARNs como miR-125b-1-3p, miR-384, miR-132-3p, miR1290 y el miR128-3p, con un prominente valor diagnóstico cuando se combinan en modelos multivariados. Las técnicas más empleadas incluyeron la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, inmunocaptura de vesículas extracelulares de los exosomas neuronales y herramientas bioinformáticas. Por ende, se concluye que los microARNs expresan una alternativa comprometida con el desarrollo de pruebas diagnósticas más específicas y menos invasivas; en cierto modo, es necesario rebasar limitaciones metodológicas y así validar su utilidad clínica en poblaciones más extensas.

Palabras clave: microARNs; enfermedad de Alzheimer; biomarcadores moleculares; diagnóstico precoz; pruebas de laboratorio

Abstract

Alzheimer's disease is considered a chronic and progressive neurodegenerative condition and remains a growing challenge for healthcare systems worldwide. In recent years, microRNAs have emerged as molecular biomarkers with diagnostic and prognostic potential due to their stability in biological fluids and their altered expression during the early stages of the disease. The main objective of this literature review was to analyze the progress made in the use of microRNAs as biomarkers for the diagnosis and monitoring of Alzheimer's disease, as well as the current challenges related to their detection in laboratory settings. A bibliographic search was conducted on scientific articles published between 2020 and 2025 using databases such as PubMed, Scopus, Web of Science and Google Scholar. The studies identified microRNAs such as miR-125b-1-3p, miR-384, miR-132-3p, miR-1290 and miR-128-3p as having notable diagnostic value, particularly when analyzed through multivariate models. The exosomes, and bioinformatic tools. Therefore, it is concluded that microRNAs represent a promising alternative for the development of more specific and less invasive diagnostic tests; however, it is still necessary to overcome methodological limitations and validate their clinical utility in larger populations.

Keywords: microRNAs; Alzheimer's disease; molecular biomarkers; early diagnosis; laboratory testing

Fecha de recibido: 16/02/2025

Fecha de aceptado: 16/05/2025

Fecha de publicado: 20/05/2025

Introducción

La enfermedad del Alzheimer (EA) es considerada como un trastorno neurológico degenerativo evidente que presentan los países desarrollados convirtiéndose así, en un agente causal ya sea de muerte, discapacidad y dependencia en las personas adultas mayores (Chai et al., 2024), dentro del desarrollo de esta patología resalta la formación de placas neuríticas como consecuencia de la acumulación del péptido amiloide- β 42, el enredo de las fibras nerviosas intracelulares a causa de la proteína TAU (unidad asociada a la tubulina) hiperfosforilada agregada en el cerebro y la neurodegeneración evidenciada por el deterioro de la materia blanca y gris luego de la muerte neuronal (Liu et al., 2024).

En la actualidad la investigación de la demencia se ha constituido en un desafío en cuanto a la capacidad de generar un diagnóstico asertivo convirtiéndose en un problema progresivo para el sistema de salud. Según datos generados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde el año 2021 alrededor de 57 millones de personas viven con demencia en todo el mundo, la cual es la consecuencia de lesiones que afectan (Chai et al., 2024) directamente al cerebro, por consiguiente, el 60% y 70% de la población está vinculada a tener la enfermedad de Alzheimer (Organización Mundial de la Salud, 2023).

La enfermedad de Alzheimer se clasifica en dos tipos: familiar y esporádica, en la enfermedad de Alzheimer familiar se manifiestan mutaciones genéticas autosómicas dominantes dentro de la proteína precursora amiloide (APP), genes de presenilina 1 (PS1) y genes de presenilina 2 (PS2) habitualmente surgen entre los 30 y 65 años de edad con una progresión rápida (Zhang et al., 2024) mientras que, la enfermedad de Alzheimer esporádica o de inicio tardío, generalmente aparece después de los 65 años de edad condicionada por una asociación de riesgos genéticos, factores ambientales y distintas enfermedades asociadas (Monteiro et al., 2023).

Los mecanismos fisiopatológicos que presenta el Alzheimer son: la acumulación de péptidos β amiloides ($A\beta$), como resultado del procesamiento anómalo de la proteína APP, que generan placas extracelulares y provoca inflamación, la hiperfosforilación de la proteína TAU, que da como resultado la formación de ovillos neurofibrilares intracelulares y modifica la estabilidad del citoesqueleto (Breijyeh & Karaman, 2020). Por otra parte, la activación crónica de la microglía y astrocitos generan un estado de neuroinflamación a todo esto se le añade el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial comprometiendo el metabolismo neuronal, desencadenando la pérdida sináptica que deterioran la comunicación neuronal siendo el hipocampo y la corteza cerebral las zonas más afectadas (Scheltens et al., 2021).

Los microARNs son moléculas pequeñas de ácido ribonucleico (ARN) no codificante, compuestos aproximadamente de 22 nucleótidos cuya finalidad es la capacidad para regular la expresión génica a nivel postranscripcional (Gascón et al., 2024). No obstante, los avances en la investigación han demostrado que los microARNs surgen como colaboradores representativos para el diagnóstico y monitoreo del Alzheimer (Peña-Bautista et al., 2022).

Estos microARNs a nivel de la enfermedad de Alzheimer han emergido como biomarcadores esenciales tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de la progresión de esta patología (Wen et al., 2024), tal es así que los microARNs circulantes secretados logran pasar la barrera hematoencefálica, de esta manera los microARNs se han involucrado directamente en la regulación apoptótica neuronal y el debilitamiento de la neurotoxicidad del β -amiloides (Fitz et al., 2021) (Guven et al., 2021). Los microARNs usualmente son investigados en muestras de líquido cefalorraquídeo, plasma, suero y tejido cerebral de pacientes diagnosticados con la enfermedad de Alzheimer (Giuliani et al., 2021). Este artículo de revisión de tipo transversal documental trata sobre los avances trascendentales del uso de los microARNs como biomarcadores en la enfermedad del Alzheimer (EA), así como los desafíos en su detección dentro del laboratorio clínico y el enfoque hacia su implementación clínica.

Materiales y métodos

En el siguiente estudio se desarrolló una metodología sustentada en una revisión bibliográfica de investigaciones que se encuentren dentro del lapso entre 2020 y 2025, mediante bases de datos como: Pubmed, Scopus, Web Of Science y Google Scholar.

Dentro de los criterios de inclusión se incorporaron artículos originales en inglés y español, investigaciones experimentales además se tomó en consideración revisiones sistemáticas y metaanálisis con el objetivo de identificar la expresión de los microARNs que se encuentran asociados a la enfermedad de Alzheimer, valorando su utilidad como biomarcadores en el diagnóstico, pronóstico, potencial terapéutico y los avances

y desafíos en las pruebas de laboratorio. La búsqueda se agilizó por medio del uso de operadores booleanos AND y OR con palabras clave: “miRNA”AND “Alzheimer disease”AND “Biomarkers”AND “Diagnosis” OR “laboratory technique”. A continuación, en el diagrama descrito en la Figura 1 se detalla la selección de los artículos de análisis mediante el método Prisma.

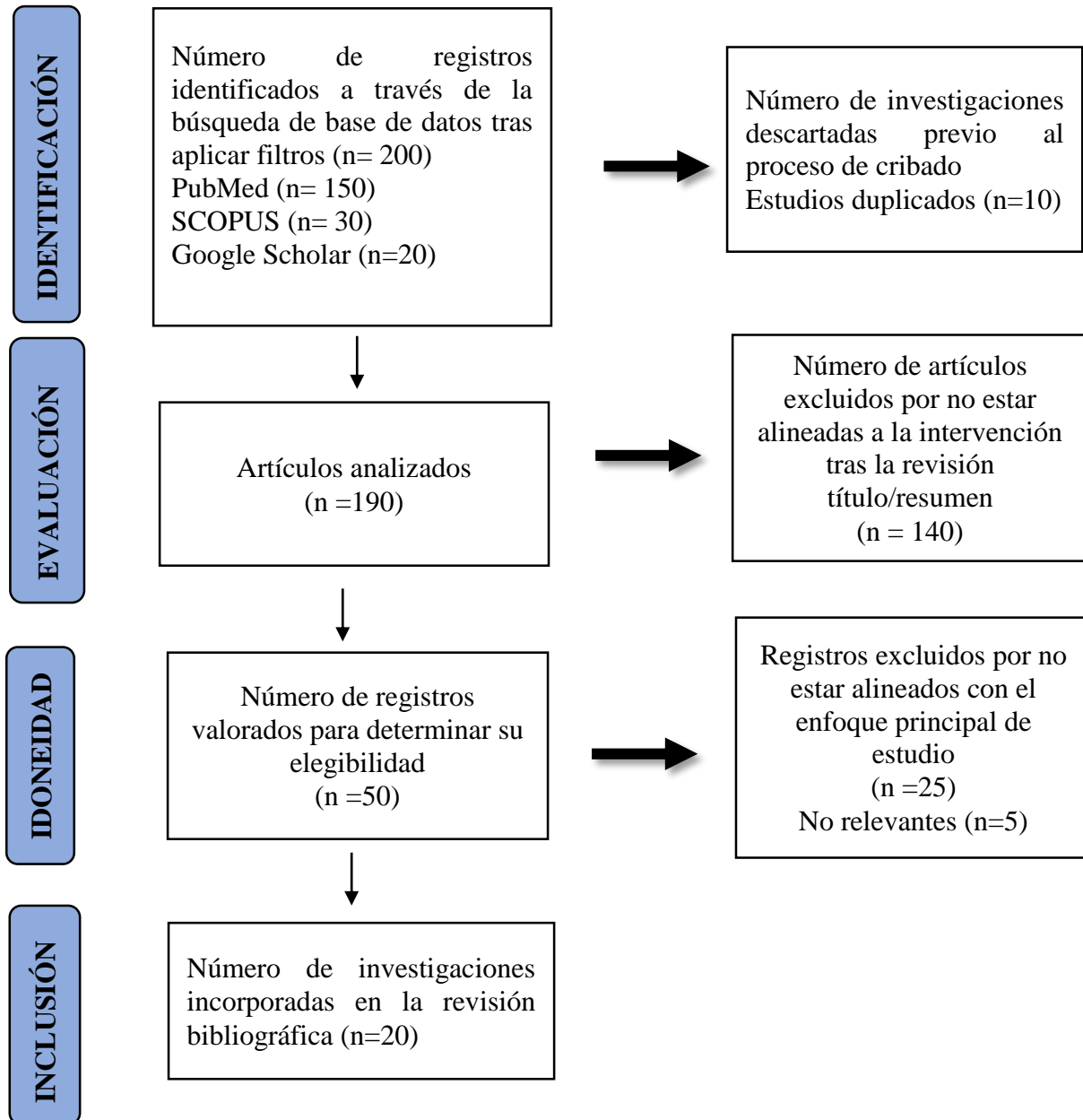


Figura 1. Diagrama de selección de artículos de estudio utilizando el método Prisma.

Resultados y discusión

A continuación, en la Tabla 1 se expone una compilación bibliográfica de las investigaciones elegidas para el desarrollo de esta revisión en el cual se especifica el autor y año de publicación, título del artículo, nombre de la revista, país, base de datos de recuperación (BD) y el identificador de objeto digital (DOI), con el fin de proporcionar elementos de trazabilidad para garantizar la tenacidad metodológica en el proceso de investigación.

Tabla 1. Estudios incluidos en la revisión bibliográfica.

N°	Autor y año	Título	Revista	País	BD	DOI
1	(Duan et al., 2024)	Serum Exosomal miRNA-125b and miRNA-451a are Potential Diagnostic Biomarker for Alzheimer's Diseases	Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease	China	Pubmed	https://doi.org/10.2147/DNND.S444567
2	(Liu et al., 2022)	MicroRNA-4722-5p and microRNA-615-3p serve as potential biomarkers for Alzheimer's disease	Experimental and Therapeutic Medicine	China	Pubmed	https://doi.org/10.3892/etm.2022.11166
3	(Jácome et al., 2024)	miR-519a-3p, found to regulate cellular prion protein during Alzheimer's disease pathogenesis, as a biomarker of asymptomatic stages	Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease	España	Pubmed	https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2024.167187
4	(Tsamou et al., 2023)	A Candidate microRNA Profile for Early Diagnosis of Sporadic Alzheimer's Disease	Journal of Alzheimer's Disease Reports	Estados Unidos	PubMed	https://doi.org/10.3233/ADR-230001
5	(Giuliani et al., 2021)	Circulating Inflammation-miRNAs as Potential Biomarkers of Cognitive Impairment in Patients Affected by Alzheimer's Disease	Frontiers in Aging Neuroscience	Italia	Web of Science	https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.647015
6	(Li et al., 2022)	Amyloid- β protein and MicroRNA-384 in NCAM-Labeled exosomes from peripheral blood are potential diagnostic markers for Alzheimer's disease	CNS Neuroscience and Therapeutics	China	Pubmed	https://doi.org/10.1111/cns.13846
7	(Sbriscia et al., 2025)	miR-132-3p is down-regulated in plasma and CD171+ extracellular vesicles isolated from patients with mild Alzheimer's disease	Mechanisms of Ageing and Development	Italia	Scopus	https://doi.org/10.1016/j.mad.2025.112063
8	(Gascón et al., 2024)	Identifying Hub Genes and miRNAs Associated with Alzheimer's Disease: A Bioinformatics Pathway to Novel Therapeutic Strategies	Biomolecules	España	Web of Science	https://doi.org/10.3390/biom14121641

9	(Chandrasekaran & Halvorsen, 2021)	A DNA-based smart reagent for detecting Alzheimer's associated microRNAs	ACS Sensors	Estados Unidos	Scopus	https://doi.org/10.1021/acssensors.1c01567
10	(Fitz et al., 2021)	Small nucleolar RNAs in plasma extracellular vesicles and their discriminatory power as diagnostic biomarkers of Alzheimer's disease	Neurobiology of Disease	Estados Unidos	Scopus	https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105481
11	(Chai et al., 2024)	Extracellular Vesicle-Enriched miRNA-Biomarkers Show Improved Utility for Detecting Alzheimer's Disease Dementia and Medial Temporal Atrophy	Journal of Alzheimer's disease : JAD	Singapur	Pubmed	https://doi.org/10.3233/JAD-230572
12	(Peña-Bautista et al., 2022)	Plasma microRNAs as potential biomarkers in early Alzheimer disease expression	Scientific Reports	Estados Unidos	Pubmed	https://doi.org/10.1038/s41598-022-19862-6

Dentro de los estudios analizados se ha reconocido que existe una desregulación de los microARNs en pacientes que presentan la enfermedad de Alzheimer lo que propone que estos reguladores postranscripcionales podrían ocupar un rol importante dentro de la patogénesis y progresión de la enfermedad.

Por consiguiente, en la Tabla 2 se resume los datos obtenidos con los hallazgos relacionados con los términos clave.

Tabla 2. Resultados de la investigación.

Autor	microARNs	Tipo de muestra	Expresión en el Alzheimer	Aplicación Clínica	Resultado
(Duan et al., 2024)	miR125b-1-3p miR-451a	Suero (aislamiento de Exosomas)	miR125b-1-3p aumentado miR-451a aumentado	Aporta en el diagnóstico distintivo de la EA ante los controles sanos Contribuye al diagnóstico de la EA, se ve involucrado en la regulación de la inflamación y apoptosis neuronal.	El análisis de las curvas ROC dieron como resultado que la expresión de los miR125b-1-3p y el miR-451a exosomales es mayor en pacientes con Alzheimer de inicio tardío, categorizándolos como biomarcadores no invasivos para la caracterización y diagnóstico de la enfermedad.
(Liu et al., 2022)	miR-4722-5p miR-615-3p	Suero	miR-4722-5p aumentado miR-615-3p aumentado	La expresión de los dos miR tuvo una correlación negativa con las puntuaciones del Mini Examen del Estado Mental (MMSE) que sirvieron como indicador de deterioro cognitivo	El análisis por medio de la curva ROC ayudo a determinar que la combinación de estos dos biomarcadores dio como resultado un AUC de 0.87 que ayudarán a mejorar la precisión del diagnóstico temprano del Alzheimer.

MicroARNs como biomarcadores para el diagnóstico y monitoreo del alzheimer

				elevado según que su expresión aumenta.	
(Jácome et al., 2024)	miR-519a -3p	Corteza frontal. Hipocampo post-mortem	miR-519a -3p sobre expresado en estadios preclínicos	El estudio reveló que su sobreexpresión ayuda a diagnosticar la EA en fases asintomáticas.	El análisis por medio de la curva ROC dio como resultado un AUC mayor a 0.8 lo cual clasifica a este biomarcador con alta sensibilidad y especificidad categorizándolo como una herramienta de detección temprana no invasiva.
(Tsamou et al., 2023)	miR-132-3p miR-143-3p miR-125b-5p miR-484	Suero	miR-132-3p disminuido en la MCI miR-143-3p disminuido en la MCI miR-125b-5p aumentado miR-484 Tiende a aumentar	Su expresión disminuida se vinculó con un riesgo mayor de presentar deterioro cognitivo leve la cual es considerada una etapa preclínica del Alzheimer. Su estudio se enlazo con la presencia de alteraciones patológicas de la β - amiloide y la proteína tau, lo que conlleva a ser un biomarcador a nivel de daño neurodegenerativo subyacente.	El análisis del resultado de la combinación de estos miR da como resultado un AUC de 0.92 obteniendo una alta precisión diagnóstica en etapas del Alzheimer.
(Giuliani et al., 2021)	miR-17-5p miR-21-5p miR-126-3p miR-146a-5p	Plasma	miR-17-5p aumentado miR-21-5p aumentado miR-126-3p aumentado miR-146a-5p no significativo	Su estudio se encuentra estrechamente relacionado con la inflamación dentro del Alzheimer Su aumento está asociado con el grado de gravedad del deterioro cognitivo. Su expresión incrementa desde el deterioro leve a severo, su utilidad radica en distinguir el grado de deterioro. No se lo considera clínicamente útil.	El análisis de los resultados por medio de la curva ROC demostró que los tres primeros miR estudiados mostraron un AUC de 0.675 lo cual ayuda a tener un diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.
(Li et al., 2022)	miR-384	Exosomas derivados de	miR-384 aumentado	Su incremento en los pacientes con deterioro	El análisis de la curva ROC dio como resultado un AUC de

MicroARNs como biomarcadores para el diagnóstico y monitoreo del alzheimer

		sangre periférica		cognitivo subjetivo (SCD), deterioro cognitivo leve (MCI) y Alzheimer manifiesta su utilidad como biomarcador no invasivo con capacidad de identificar los cambios patológicos en etapas preclínicas.	0.90 que permitió categorizar a este miR como un potencial biomarcador de diagnóstico de Alzheimer.
(Sbriscia et al., 2025)	miR-132-3p	Plasma	miR-132-3p disminuido en Alzheimer leve y moderado	Sus niveles disminuidos en pacientes con Alzheimer leve y moderado contribuyen a una detección en estadios tempranos de la enfermedad, diferenciar pacientes con deterioro cognitivo leve (MCI) del envejecimiento normal.	El análisis de la curva ROC presento un AUC de 0.89 para el Alzheimer leve respectivamente, con esto se demostró que este miR es considerado como un biomarcador sensible no invasivo para el diagnóstico y monitoreo del Alzheimer.
(Gascón et al., 2024)	miR-106a-5p miR-17-5p miR-26a-5p miR-27a-3p miR-34a-5p	Tejido cerebral de pacientes con Alzheimer.	Estos miR se hallan sobre expresados en pacientes con Alzheimer.	El miR-106a-5p se halla sobre expresado por lo tanto este contribuye a la regulación génica en el cerebro afectado por la EA, además reflejan procesos patológicos como inflamación neurodegenerativa, apoptosis neuronal y plasticidad sináptica.	A partir de la construcción de una red de miRNA se categorizaron a estos como biomarcadores potenciales que contribuyen al diagnóstico temprano y además el manejo de la enfermedad.
(Chandrasekaran & Halvorsen, 2021)	miR-29a-3p miR-29b-3p miR-125b miR-100-5p	ARN tota extraído del tejido cerebral humano originario del lóbulo frontal, parietal y temporal.	Los miR-29a-3p y miR-29b-3p se encuentran disminuidos en pacientes con Alzheimer.	Permite identificar perfiles de expresión específicos del Alzheimer y contribuyen a un diagnóstico temprano y clasificación molecular de la enfermedad.	El estudio demostró un alto grado de sensibilidad y especificidad centrandó su atención en los mirR29 como un potencial biomarcador que ayuda a la detección del Alzheimer en etapas tempranas.
(Chai et al., 2024)	miR-1290 miR-128-3p	Vesículas extracelulares de plasma.	Se evidencio un aumento significativo en el nivel de los miR en pacientes con Alzheimer en comparación con los	La obtención de estos miR a partir de vesículas extracelulares de plasma, permitieron alcanzar una mayor capacidad diagnóstica asociándolos con la atrofia del lóbulo temporal medial la cual es identificada mediante una resonancia magnética.	El análisis de la curva ROC alcanzo un AUC de 0.98 obtenido de la combinación de los dos miR, esto permitió mejorar su sensibilidad y especificidad categorizándolos como biomarcadores no invasivos empleados en el diagnóstico temprano y monitoreo del Alzheimer.

			controles sanos.		
(Peña-Bautista et al., 2022)	miR-92a-3p miR-486-5p miR-29a-3p	Plasma	miR-92a-3p disminuido miR-486-5p disminuido miR-29a-3p aumentado en pacientes con Alzheimer.	La disminución de miR-92a-3p y miR-486-5p contribuyen a la identificación de un daño sináptico temprano, útil para el diagnóstico del EA mientras tanto el miR-29a-3p sobre expresado contribuye a ser un marcador de activación patológica temprana en el Alzheimer.	En el estudio no se demostró un AUC, pero se trabajó con una alta probabilidad de dirección (PD>80) que garantiza un buen poder discriminatorio que sugiere su utilidad como biomarcador eficiente para el diagnóstico temprano del Alzheimer.

Técnicas de laboratorio empleadas en la detección de microARNs previo a la obtención de los resultados

El reconocimiento de los microARNs como biomarcadores empleados para un diagnóstico y monitoreo de la enfermedad de Alzheimer ha evolucionado de manera notable mediante el uso de diferentes técnicas moleculares específicas. En los estudios que se han llevado a cabo la técnica más empleada fue la extracción del ARN total junto con la reacción en cadena de polimerasa cuantitativa con transcripción inversa (qRT-PCR), empleada por (Duan et al., 2024; Liu et al., 2022). Esta técnica consiste en aislar todo el material genético de dimensiones pequeñas ya sea del suero o plasma, posteriormente amplificarlo y cuantificarlo en tiempo real por medio de técnicas de fluorescencia, que permiten alcanzar una medición precisa y sensible de los microARNs como el miR-125b-1-3p y el miR-451a imprescindibles para obtener un diagnóstico temprano del Alzheimer.

La segunda técnica importante incluida es el aislamiento de vesículas extracelulares (Evs) particularmente de los exosomas neuronales por medio de la inmunocaptura con anticuerpos encaminados hacia marcadores neuronales NCAM, ABCA1 y CD171, según (Li et al., 2022; Sbriscia et al., 2025; Chai et al., 2024) este tipo de metodología facilita la captura de exosomas específicamente originados de neuronas por medio de plasma sanguíneo, de esta manera ayuda a generar una fuente de microARNs encaminadas al entorno con una especificidad diagnóstica en pacientes que presentan Alzheimer.

En cuanto al progreso tecnológico, (Chandrasekaran & Halvorsen, 2021) incluyeron la detección directa de microARNs a través de nanointerruptores de ADN, esta técnica generalmente se basa en emplear estructuras de ácido desoxirribonucleico (ADN) esquematizadas para encenderse al momento de unirse a los microARNs característicos, sin la necesidad de que se dé una amplificación precedente. Es una estrategia que permite alcanzar una detección rápida y multiplexada de diferentes microARNs a la vez, disminuyendo el tiempo y costo del análisis, con el propósito de generar pruebas que permitan un diagnóstico rápido de Alzheimer.

Por otra parte, el uso del análisis bioinformático en redes miRNA, ejecutado por (Gascón et al., 2024), han servido esencialmente para identificar microARNs como miR-106a – 5p y miR-34a-5p. Esta técnica se basa en el análisis de gran cantidad de base de datos genéticos con el fin de pronosticar que microARNs tienen la

capacidad de regular los genes que se hallan involucrados en patologías del Alzheimer respectivamente, garantizando el descubrimiento de biomarcadores imprescindibles en investigaciones futuras.

La aplicación de cada una de estas técnicas ha dado origen a microARNs como: miR-125b-1-3p, miR-451a, miR-384, miR-132-3p, miR-1290 y miR-128-3p que surgen como biomarcadores fundamentales para la detección del Alzheimer en etapas tempranas y monitoreo de la progresión cognitiva interrelacionadas a los cambios estructurales del cerebro como la atrofia del lóbulo temporal medial. Por otra parte, los perfiles combinados de miR-92a-3p, miR-486-5p y miR-29a-3p se convirtieron en indicativos multivariados que aumentan la sensibilidad diagnóstica cuando se emplean modelos multivariados.

Discusión

Una consistencia coherente de los hallazgos obtenidos específicamente en los estudios realizados por (Duan et al., 2024; Liu et al., 2022) fue el uso de la reacción en cadena polimerasa cuantitativa con transcripción inversa (qRT-PCR) como una técnica de referencia empleada para la cuantificación de los microARNs en sangre periférica, localizando biomarcadores como el miR-125b-1-3p, miR-451a y miR-4722-5p, no obstante, la heterogeneidad en los protocolos de la extracción y las plataformas de la reacción en cadena polimerasa cuantitativa con transcripción inversa (qRT-PCR) empleadas, ya sea TaqMan y SYBR Green incluyen una inestabilidad técnica que limita la comparación entre los diferentes estudios.

Por otro lado, el aislamiento de los exosomas neuronales por medio de la inmunocaptura, ejecutado por (Li et al., 2022; Chai et al., 2024), expresa un avance relevante al aumentar la especificidad de los biomarcadores, demostrando el valor del miR-384, miR-132-3p, miR-1290 y miR-128-3p particularmente en el diagnóstico y monitoreo del Alzheimer. Sin embargo, las diferencias notorias en los marcadores que se emplearon (NCAM, ABCA1 CD171) y su eficiencia de captura manifiestan fuentes de sesgo que tienen que ser estandarizadas en futuros protocolos.

En síntesis, la demostración analizada sustenta que los microARNs tales como miR-125b-1-3p, miR-451a, miR-384, miR-132-3p, miR-1290 y miR 128-3p disponen un potencial mayor como biomarcadores del Alzheimer, aun así, la inestabilidad técnica, la carencia de protocolos previamente estandarizados, la exigencia de validaciones clínicas multicéntricas y el perfeccionamiento de métodos de análisis surgen como desafíos preexistentes que deben afrontarse antes de su admisión clínica generalizada.

Conclusiones

Los microARNs describen una herramienta creciente de un valor muy importante tanto para el diagnóstico como para el monitoreo del Alzheimer, en vista de su especificidad, estabilidad en los fluidos biológicos y además su capacidad de evidenciar los procesos patológicos que son clave a nivel molecular. Según los artículos que se han analizado demuestran que los microARNs como el miR-125b-1-3p, miR-384, miR-132-3p, miR1290 y el miR128-3p exponen una relación compacta con las distintas fases del deterioro cognitivo y con la progresión a nivel estructural de la neurodegeneración respectivamente.

Las técnicas que se han utilizado con mayor frecuencia, ya sea la extracción del ARN total, la cuantificación a través de qRT-PCR, el aislamiento de los exosomas neuronales y la detección directa por medio de nano interruptores de ADN, han sido esenciales para la identificación y validación de cada uno de estos

biomarcadores. No obstante, perduran los desafíos metodológicos los cuales deben ser superados con el fin de garantizar la estandarización, reproducibilidad y aplicabilidad clínica de estos biomarcadores, englobando la variabilidad en cada uno de los protocolos la falta de validación en grandes cohortes y la obligatoriedad de la integración de los paneles multivariados.

Esta investigación contribuye de manera eficiente a la visualización actualizada del estado en el cual se encuentra la investigación de los microARNs aplicados a Alzheimer y ayudan a identificar de manera eficiente las futuras rutas para su validación e implementación clínica. Se recomienda promover investigaciones Longitudinales, multicéntricas que determinen la eficacia diagnóstica y pronóstica de los paneles combinados de los microARNs, además del desarrollo de pruebas de laboratorio estandarizadas para su uso clínico de rutina.

Referencias

- Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. En *Molecules* (Vol. 25, Número 24). MDPI. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25245789>
- Chai, Y. L., Strohm, L., Zhu, Y., Chia, R. S. L., Chong, J. R., Suresh, D. D., Zhou, L. H., Too, H. P., Hilal, S., Radivoyevitch, T., Koo, E. H., Chen, C. P., & Poplawski, G. H. D. (2024). Extracellular Vesicle-Enriched miRNA-Biomarkers Show Improved Utility for Detecting Alzheimer's Disease Dementia and Medial Temporal Atrophy. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 99(4), 1317-1331. <https://doi.org/10.3233/JAD-230572>
- Chandrasekaran, A. R., & Halvorsen, K. (2021). DNA-Based Smart Reagent for Detecting Alzheimer's Associated MicroRNAs. *ACS Sensors*, 6(9), 3176-3181. <https://doi.org/10.1021/acssensors.1c01567>
- Duan, X., Zheng, Q., Liang, L., & Zhou, L. (2024). Serum Exosomal miRNA-125b and miRNA-451a are Potential Diagnostic Biomarker for Alzheimer's Diseases. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease, Volume 14*, 21-31. <https://doi.org/10.2147/dnnd.s444567>
- Fitz, N. F., Wang, J., Kamboh, M. I., Koldamova, R., & Lefterov, I. (2021). Small nucleolar RNAs in plasma extracellular vesicles and their discriminatory power as diagnostic biomarkers of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, 159. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105481>
- Gascón, E., Calvo, A. C., Molina, N., Zaragoza, P., & Osta, R. (2024). Identifying Hub Genes and miRNAs Associated with Alzheimer's Disease: A Bioinformatics Pathway to Novel Therapeutic Strategies. *Biomolecules*, 14(12). <https://doi.org/10.3390/biom14121641>
- Giuliani, A., Gaetani, S., Sorgentoni, G., Agarbati, S., Laggetta, M., Matacchione, G., Gobbi, M., Rossi, T., Galeazzi, R., Piccinini, G., Pelliccioni, G., Bonfigli, A. R., Procopio, A. D., Albertini, M. C., Sabbatinelli, J., Olivieri, F., & Fazioli, F. (2021). Circulating Inflammation-miRs as Potential Biomarkers of Cognitive Impairment in Patients Affected by Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.647015>
- Güven, G., Lohmann, E., Gülec, C., Bilgic, B., Ozer, E., Hanağasi, H., Gurvit, H., & Unaltuna, N. (2021). Expression of selected miRNAs in circulating blood of early and late-onset alzheimer disease

patients. *Istanbul Tip Fakultesi Dergisi*, 84(2), 165-174.
<https://doi.org/10.26650/IUITFD.2020.0061>

- Jácome, D., Cotrufo, T., Andrés-Benito, P., Lidón, L., Martí, E., Ferrer, I., del Río, J. A., & Gavín, R. (2024). miR-519a-3p, found to regulate cellular prion protein during Alzheimer's disease pathogenesis, as a biomarker of asymptomatic stages. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1870(5). <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2024.167187>
- Li, Y., Meng, S., Di, W., Xia, M., Dong, L., Zhao, Y., Ling, S., He, J., Xue, X., Chen, X., & Liu, C. (2022). Amyloid- β protein and MicroRNA-384 in NCAM-Labeled exosomes from peripheral blood are potential diagnostic markers for Alzheimer's disease. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 28(7), 1093-1107. <https://doi.org/10.1111/cns.13846>
- Liu, S., Park, T., Krüger, D. M., Pena-Centeno, T., Burkhardt, S., Schutz, A., Huang, Y., Rosewood, T., Chaudhuri, S., Cho, M., Risacher, S. L., Wan, Y., Shaw, L. M., Sananbenesi, F., Brodsky, A. S., Lin, H., Kronic, A., Blusztajn, J. K., Saykin, A. J., ... Nho, K. (2024). Plasma miRNAs across the Alzheimer's disease continuum: Relationship to central biomarkers. *Alzheimer's & Dementia*, 20(11), 7698-7714. <https://doi.org/10.1002/alz.14230>
- Liu, Y., Xu, Y., & Yu, M. (2022). MicroRNA-4722-5p and microRNA-615-3p serve as potential biomarkers for Alzheimer's disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 23(3). <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11166>
- Monteiro, A. R., Barbosa, D. J., Remião, F., & Silva, R. (2023). Alzheimer's disease: Insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs. En *Biochemical Pharmacology* (Vol. 211). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115522>
- Organización Mundial de la Salud. (2023). *Informe Mundial sobre el Alzheimer 2023*. https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2023_Spanish.pdf
- Peña-Bautista, C., Tarazona-Sánchez, A., Braza-Boils, A., Balaguer, A., Ferré-González, L., Cañada-Martínez, A. J., Baquero, M., & Cháfer-Pericás, C. (2022a). Plasma microRNAs as potential biomarkers in early Alzheimer disease expression. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19862-6>
- Sbriscia, M., Spadoni, T., Ambrogini, P., Guescini, M., Agostini, R., Graciotti, L., Piacenza, F., Giuli, C., Cecati, M., Bonfigli, A. R., Vaiasicca, S., Pagliarini, M., Rusanova, I., Fazioli, F., Sabbatinelli, J., Albertini, M. C., Olivieri, F., & Giuliani, A. (2025). miR-132-3p is down-regulated in plasma and CD171+ extracellular vesicles isolated from patients with mild Alzheimer's disease. *Mechanisms of Ageing and Development*, 225. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2025.112063>
- Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J., & van der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's disease. En *The Lancet* (Vol. 397, Número 10284, pp. 1577-1590). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)

- Tsamou, M., Kalligerou, F., Ntanasi, E., Scarmeas, N., Skalicky, S., Hackl, M., & Roggen, E. L. (2023). A Candidate microRNA Profile for Early Diagnosis of Sporadic Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 7(1), 235-248. <https://doi.org/10.3233/ADR-230001>
- Wen, Q., Wittens, M. M. J., Engelborghs, S., van Herwijnen, M. H. M., Tsamou, M., Roggen, E., Smeets, B., Krauskopf, J., & Briedé, J. J. (2024). Beyond CSF and Neuroimaging Assessment: Evaluating Plasma miR-145-5p as a Potential Biomarker for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *ACS Chemical Neuroscience*, 15(5), 1042-1054. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.3c00740>
- Zhang, J., Zhang, Y., Wang, J., Xia, Y., Zhang, J., & Chen, L. (2024). Recent advances in Alzheimer's disease: Mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. En *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 9, Número 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01911-3>