

Estudio del efecto del consumo del hongo *Hericiium erinaceus* en la prevención de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer esporádico.

Trabajo de grado para optar por título de Especialista en Alimentación y Nutrición.

Maria Paula Rivera Duque

Asesor

Alejandro Soto Ospina

Ph.D. en Ciencias Químicas con énfasis en Bioquímica y Neurociencias.

**Unilasallista Corporación Universitaria
Facultad de Ingenierías
Especialización en Alimentación y Nutrición
Caldas-Antioquia
2023**

Tabla de contenido

Resumen	5
Palabras clave	6
Introducción	6
Justificación	8
Objetivos	9
Objetivo general	9
Objetivos específicos	9
Metodología	10
Marco Teórico	11
Enfermedad de Alzheimer	11
Genes de las presenilinas PSEN1 y PSEN2	15
Factores genéticos de Enfermedad de Alzheimer	16
Hipótesis de la cascada amiloidogénica.....	16
Enfermedad de Alzheimer esporádico (EAe)	19
Apolipoproteína E (APOE)	20
Hipótesis de la Tau	24
Relación entre la acumulación de proteínas β - amiloide y Tau.....	25
Factores ambientales de Enfermedad de Alzheimer esporádico.....	27
Dieta: Salud cardiovascular y obesidad.....	28
Baja actividad física y cognitiva.....	30
Sueño inadecuado o mala calidad del sueño	31
Estrés oxidativo, inflamación por el estrés y microbiota intestinal.....	33
Actividad social	34
Metabolitos secundarios	35

<i>Hericiium erinaceus</i>	35
Actividad Inmunorregulación y anti -tumor de <i>Hericiium erinaceus</i>	37
Actividad Hepatoprotectora y antioxidante de <i>Hericiium erinaceus</i>	38
Actividad Hipolipemiente de <i>Hericiium erinaceus</i>	39
Actividad anti- edad y anti- fatiga de <i>Hericiium erinaceus</i>	39
Actividad neuroprotectora de <i>Hericiium erinaceus</i>	40
Erinacinas y su efecto en la neurogénesis	41
Mecanismos de acción de los metabolitos de <i>Hericiium erinaceus</i> en la estimulación de la Neurogénesis.	46
Métodos de extracción de metabolitos del hongo <i>Hericiium erinaceus</i>	49
Biosíntesis de metabolitos secundarios de <i>Hericiium erinaceus</i> mediante cultivo sumergido	51
Legislación aplicable	53
Conclusiones	54
Referencias	56

Lista De Ilustraciones

Figura 1. Esquema representativo de la hipótesis amiloidogénica.	25
Figura 2. Cuerpo fructifero y micelio de <i>Hericiium erinaceus</i>	35
Figura 3. Propiedades biológicas de los polisacáridos de <i>Hericiium erinaceus</i>	38
Figura 4. Estructuras químicas de 15 erinacinas.....	41

Resumen

“Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el mundo hay 46,8 millones de personas con Enfermedad de Alzheimer (EA) u otras formas de demencia y se prevé que el número de personas con demencia supere los 75 millones en 2030 si no se dan descubrimientos novedosos. Para el 2050, las tasas podrían superar los 131,5 millones ” (Paho.org, 2023).

La EA es una de las principales causas de discapacidad y morbilidad, a la fecha no se ha aprobado ningún nuevo tratamiento farmacológico para esta enfermedad, muchos ensayos de intervención han fracasado, porque el proceso fisiopatológico de la EA comienza años antes de la aparición de los síntomas clínicos, el uso de tratamientos después de la aparición de la enfermedad puede no retrasar eficazmente su progresión debido a la carga patológica ya establecida.

En esta revisión, se pretende entender la etiología de la EA, los factores implicados en su aparición tanto genéticos como de hábitos de vida, con la finalidad de buscar opciones de desarrollo de soluciones efectivas que puedan usarse para retrasar o evitar su aparición en etapas tempranas y presintomáticas, el uso de ingredientes bioactivos como las erinacinas del hongo *Hericiium Erinaceus*, que son nuevos nutracéuticos basados en la naturaleza para mitigar EA, pueden ser considerados como una alternativa.

Hay evidencias de que el hongo *Hericiium Erinaceus* y en especial de su componente bioactivo, las erinacinas, tienen potenciales beneficios para el cerebro y en el bienestar en general de los seres vivos.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer (EA), *Hericium Erinaceus*, metabolitos secundarios, erinacinas.

Introducción

La EA, es un trastorno neurológico progresivo que hace que el cerebro se encoja (atrofia) y que las neuronas cerebrales mueran, es la causa más común de demencia, implica un deterioro continuo en el pensamiento, el comportamiento y las habilidades sociales que afecta la capacidad de una persona para vivir de forma independiente, esta enfermedad no solo afecta a la persona que la padece sino también su entorno familiar, pues son personas dependientes y/o discapacitadas; en su aparición intervienen la genética y otros factores como llevar una dieta poco equilibrada, tener una ingesta baja de antioxidantes, realizar poco ejercicio entre otros; como el analfabetismo, la escasa vida social y la actividad intelectual. Esta enfermedad puede conllevar a problemas relacionados con la violencia, principalmente abuso físico, verbal o psicológico, abuso sexual y explotación financiera que afectan principalmente a los adultos mayores, aumentando las inequidades existentes en estas poblaciones (“2023 Alzheimer’s Disease Facts and Figures.,” 2023),(International, 2015).

“Según datos reportados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), Actualmente, más de 55 millones de personas tienen demencia en todo mundo, más del 60% de las cuales viven en países de ingreso mediano y bajo” (Demencia. (s/f). Who.int., 2023).

Cada año, hay casi diez millones de casos nuevos, la EA, que es la forma más común de demencia, representa entre un 60% y un 70% de los casos.

“En Estados Unidos se prevé que el número de estadounidenses mayores de 65 años con EA aumente de 58 millones en 2021 a 88 millones en 2050” (“2023 Alzheimer’s Disease Facts and Figures.” 2023).

La generación del baby boomer (personas nacidas entre 1946 y 1964) ya ha empezado a alcanzar los 65 años y más, la franja de edad de mayor riesgo de aparición de deterioro cognitivo con sintomatología de EA. Se calcula que 6,7 millones de estadounidenses mayores de 65 años padecerán demencia de Alzheimer en 2023. (“2023 Alzheimer’s Disease Facts and Figures.” 2023)

En Colombia según el Boletín de Salud Mental entregado por el Ministerio de Salud en 2017 - La Encuesta Nacional de Salud, Bienestar y Envejecimiento, SABE 2015, señaló que el estrato socioeconómico 1, presentó una mayor prevalencia de demencia, con un 12,8% mientras que en los estratos 5-6 fue del 1,2 %. Las personas sin nivel educativo tuvieron una prevalencia del 25,2% (Sabe colombia2015: estudio nacional de salud, bienestar y envejecimiento. resumen ejecutivo Introducción, 2015).

Justificación

Según la Comisión Lancet sobre Prevención, Intervención y Cuidados de la Demencia, el 40% de los casos de demencia se atribuyen a factores de riesgo potencialmente modificables. Estos factores engloban niveles educativos más bajos, hipertensión, obesidad, pérdida de audición, tabaquismo, depresión, inactividad física, aislamiento social, diabetes, consumo de alcohol, lesiones cerebrales traumáticas, la contaminación del aire (Iwagami et al., 2021).

Por lo tanto, se podría deducir que la adopción de hábitos de vida saludables, el bienestar físico, social y mental, y una alimentación consciente podrían desempeñar un papel crucial en la prevención de patologías como la Enfermedad de Alzheimer.

El consumo de algunos alimentos con alto valor nutricional podría ayudar a prevenir el deterioro cognitivo, múltiples estudios científicos han demostrado que metabolitos producidos por hongos, tienen actividad sobre el deterioro cognitivo, es por eso que este trabajo se pretende enfocar en la revisión de alimentos/ adaptógenos como *Hericiium erinaceus* (Melena de León) que podrían tener un efecto potencial positivo en la prevención del deterioro cognitivo generado por una neurodegeneración como la Enfermedad de Alzheimer.

“El consumo de *Hericiium erinaceus*, puede tener efectos beneficiosos para la salud pues es antioxidante, antidiabético, antiinflamatorio, antimicrobiano, anticancerígeno, hipoglicemiante e hiperglicemiante, además de que es una opción natural para el tratamiento de enfermedades como la EA” (Chong et al., 2020).

Objetivos

Objetivo general

Explorar estudios científicos que aborden el uso del hongo *Hericiium erinaceus* como una alternativa, para evitar el deterioro cognitivo causado por neurodegeneraciones como enfermedad de Alzheimer esporádico y otros posibles beneficios de su consumo.

Objetivos Específicos

- Definir enfermedad de Alzheimer esporádico y algunas de sus manifestaciones clínicas asociadas a los hábitos de vida.
- Describir las características filogenéticas del hongo *Hericiium Erinaceus* y la composición de sus metabolitos secundarios.
- Determinar según estudios ya existentes cuales son los metabolitos directamente implicados en las funciones cognitivas.
- Definir según estudios existentes cuales son los métodos de producción industrial de *Hericiium erinaceus*

Metodología.

Se realizó una revisión sistemática en las diferentes bases de datos a las cuales se tiene acceso libre: EBSCO (EBSCO, n.d.), Redalyc.org (*Redalyc.Org*, n.d.), SciELO (*SciELO.Org*, n.d.), Science Direct (*ScienceDirect.Com*, n.d.), Omim de PubMed (*Home - OMIM - NCBI*, n.d.) y la base de datos de Elsevier (*Elsevier*, n.d.).

Tuvimos los siguientes criterios de búsqueda:

- Realizamos una búsqueda avanzada en las diferentes bases de datos, haciendo uso de los operadores booleanos que relacionen las siguientes palabras claves *Hericium erinaceus* con los descriptores Alzheimer, food, nutraceutic, anxiety, stress, cognitive effect, metabolites, Chemical composition, production.
- Hicimos un filtrado de información con los siguientes descriptores booleanos: or, "", from.
- Hemos clasificado los diversos artículos e investigaciones como fuentes de información primaria, secundaria y terciaria. En el desarrollo de cada tema, hemos llevado a cabo una revisión sistemática que abarca un amplio rango de referencias hasta la actualidad. Nuestro enfoque se centra en proporcionar información clara y completa, considerando tanto fuentes antiguas como muy actuales en nuestro estudio.

Marco Teórico.

Enfermedad de Alzheimer (EA).

Es un proceso neurodegenerativo del sistema nervioso central caracterizado por la muerte neuronal progresiva en ciertas zonas del cerebro, lo que provoca una pérdida de la función cognitiva, que trae consigo cambios conductuales, reducción en la capacidad de aprendizaje y déficit de la memoria que conducen a la demencia (Dhami et al., 2023).

“En la EA, las neuronas que se dañan primero son las de las regiones del cerebro responsables de la memoria, el lenguaje y el pensamiento. Por ello, los primeros síntomas suelen estar relacionados con esa manifestación fenotípica” (Villemagne, 2013).

A medida que pasa el tiempo, más neuronas y zonas del cerebro se ven afectadas, por lo que la persona con EA necesita más ayuda de familiares y amigos para llevar a cabo las actividades de la vida diaria. Las personas con EA pueden desarrollar cambios de humor, personalidad o comportamiento. Un comportamiento especialmente preocupante es la deambulación, que consiste en alejarse de un lugar determinado y no ser capaz de volver sobre sus pasos, lo que las expone a personas con EA riesgo de lesiones graves y muerte (Byard, 2019).

Con el tiempo, el daño neuronal de la EA se extiende a partes del cerebro que permiten funciones corporales básicas como caminar y tragar. Estudios indican que las personas

mayores de 65 años, diagnosticadas con EA, sobreviven en promedio de cuatro a ocho años después de ser diagnosticadas, aunque algunos viven hasta 20 años (Mary Ganguli, 2005).

La EA es considerada la forma más común de demencia, fue nombrada así por Alois Alzheimer quien a principios del siglo XX describió algunos casos de "demencia presenil" con rasgos neuropatológicos caracterizados por atrofia cerebral macroscópica. Alois, hace una extracción del cerebro de una de sus pacientes quien presentaba síntomas de pérdida de la memoria a mediana edad (51 años) y busca la causa de su deterioro; al analizar los cortes del cerebro de las regiones más dañadas, encontró unos depósitos de proteína que son como basura para las neuronas pues no las deja funcionar bien y cuando se acumulan, pueden incluso producir la muerte de éstas. Los depósitos de proteínas considerados como basura, se denominaron placas seniles y ovillos neurofibrilares (Salhouse, 2004).

Durante la primera mitad del siglo XX, la EA era considerada como una enfermedad rara que afectaba a personas de mediana edad, mientras que ancianos con demencia se consideraba con demencia senil", causada principalmente por una patología vascular relacionada con la edad (Zetterberg & Mattsson, 2014)

"Entre 1950 y 1970 fue reconocida como una importante causa de demencia en personas mayores, después de varios estudios de autopsias en donde logro notar una alta prevalencia de neuropatología similar a la EA en pacientes con "demencia senil" (Hubbard & Anderson, 1981)

"Entre 1980 y 1990 avances en bioquímica y genética sentaron las bases de una hipótesis fuerte sobre las causas de la EA, lo cual contribuyó al desarrollo de los tratamientos sintomáticos disponibles en la actualidad" (Whitehouse, 1982)" y a una serie de ensayos clínicos (muchos de todavía en curso) destinados a modificar la progresión de la enfermedad" (Hardy, 1992).

Durante las últimas 2 décadas, las herramientas de biomarcadores fueron desarrolladas y permitieron a investigadores y clínicos identificar patologías similares a las de EA in vivo, incluso años antes de que aparecieran los síntomas. Estos desarrollos científicos han transformado la percepción del deterioro cognitivo para todos (Zetterberg & Mattsson, 2014).

“El estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la neuro-inflamación, los agregados proteicos, la excitotoxicidad y la mutación genética son los principales factores implicados en la patogénesis de la EA y están interconectados patológicamente”(Dhami et al., 2023).

“Se estima que la prevalencia actual de la demencia es del 6,4% en las Américas y se prevé un incremento proporcional del 67% antes de 2030 y del 216% para 2050”(OMS, 2015). En México la prevalencia de la demencia es de 7,2 por mil y en Chile alcanza a 11,7 por mil. Este tipo de enfermedad conlleva enormes consecuencias personales, sociales y económicas, al provocar un aumento de los costos de los cuidados a largo plazo para los gobiernos, las comunidades, las familias y las personas, así como pérdidas de productividad en las economías. Se estima que el costo regional de la atención de las personas con demencia en 2010 superó los 46.000 millones de dólares. Los costos más elevados son los correspondientes a la asistencia social informal (35%), seguidos de los costos médicos directos (34%) y los de asistencia social (31%) (Sandra Huenchuan, 2018).

Por lo tanto, es tarea imprescindible establecer las causas etiopatológicas de la EA, ya que sólo así se podrán plantear opciones desde la industria farmacéutica y de alimentos para disminuir y retrasar su incidencia.

“Se distinguen dos tipos de EA: la EA familiar o de aparición temprana, y la EA esporádico o de aparición tardía, aunque ambas presentan rasgos histopatológicos comunes, su manifestación se debe a riesgos genéticos y ambientales diversos” (Rodero Romero & Eva Díaz Guerra Carlos Vicario Abejón, 2021).

“La EA familiar, se distingue por un modo de herencia autosómico dominante y un inicio temprano (menos de 60 años). La EA esporádica, presenta un patrón de herencia poligénica y se caracteriza por el desarrollo tardío de la enfermedad (después de los 60 años)”(Bertram et al., 2010).

La EA familiar muestra similitudes significativas con la forma esporádica, siendo la principal diferencia una manifestación más intensa de los síntomas y niveles más elevados de depósitos de especies largas de beta amiloide en la EA familiar.

La EA familiar también se divide en dos categorías: las variantes de inicio temprano y las de inicio tardío. En las familias con un inicio temprano de la EA, tanto hombres como mujeres tienen un riesgo equiparable de desarrollar demencia. En el caso de la EA familiar de inicio tardío, su transmisión puede manifestarse como un rasgo dominante en algunas familias, mientras que, en otras, puede estar vinculada a factores ambientales, genéticos o combinados (Farrer, 1990).

Las manifestaciones clínicas de la EA familiar no muestran diferencias significativas con respecto a la forma esporádica. Aunque la pérdida gradual de la memoria es el síntoma inicial más común, también se observan trastornos del lenguaje, ralentización en el procesamiento cognitivo, dificultades de atención, temblores, parkinsonismo, características extrapiramidales, mioclonías y episodios convulsivos (Jimenez-Escrig et al., 2005).

La herencia mendeliana está más comúnmente asociada con la aparición temprana de la EA familiar que con la variedad de inicio tardío. En un estudio de referencia, Martin y colaboradores (1991) identificaron dos extensas familias en Bélgica con EA familiar de inicio precoz. Sin embargo, las familias más significativas con inicio temprano de la EA han sido documentadas por Lopera y su equipo en Antioquia, Colombia. Estas familias presentan la mutación E280A en PS1 y muestran un efecto fundador (Arcos-Burgos et al., 2004).

Las formas familiares de la EA se deben a mutaciones en 3 genes principales:

- Gen de la presenilina1 (PSEN1)
- Gen de la presenilina 2 (PSEN2)
- Gen precursor de la proteína amiloide PPA

Genes de presenilinas PSEN1 y PSEN2.

“En 1995 se clonó el gen responsable del 50% de los casos familiares de la EA” (R. Sherrington et al., 1995). Este gen se llamó S182 y poco después se bautizó como Presenilina 1 (PSEN1). “Actualmente se han descrito 177 mutaciones distintas en PSEN1, las cuales causan EA a edades tan tempranas como los 23 años, aunque en la mayoría de los casos la enfermedad se presenta entre la cuarta y quinta décadas de vida” (Pérez-Tur J., 2001). “Pocos meses después de su descubrimiento, y gracias al proyecto internacional de secuenciación del genoma humano, se encontró en el cromosoma 1 una secuencia genética muy similar a PSEN1” (Rogaev, 1995). El análisis de este gen permitió descubrir el tercer locus relacionado con formas familiares de la enfermedad. Este gen, inicialmente llamado E5-1, se rebautizado como Presenilina 2 (PSEN2), es responsable de una proporción muy pequeña de los

casos de EA autosómicos dominantes (menos del 1%) y, a fecha de hoy, tan sólo se han descrito 77 mutaciones (Alzforum.org., 2023).

El hecho de que las mutaciones en PPA (proteína precursora del amiloide), PSEN1 y PSEN2 causen el mismo fenotipo, cambia la relación en el mecanismo molecular del procesamiento del péptido amiloide. De hecho, actualmente se conoce que las Presenilinas son un cofactor del complejo multiproteico de la enzima γ -secretasa (Clarimón Jordi & Setó Salvia Nuria, 2010).

“Quienes heredan la mutación en estos genes tienen prácticamente garantizado el desarrollar de la Enfermedad de Alzheimer” (Nianogo et al., 2022).

Factores genéticos de Enfermedad de Alzheimer

Hipótesis de la cascada amiloidogénica

“La patología de la EA se caracteriza por la presencia de placas β -amiloides y ovillos neurofibrilares. La Proteína Precursora del Amiloide (PPA) es procesada por las β y γ secretasas, dando lugar a la producción de péptidos β -amiloides”(Soto-Ospina, Pedronel Araque Marín, et al., 2021) .

“Entre los múltiples factores que desencadenan la aparición de EA, esta disposición genética debida a variaciones presentes en los genes que traducen proteínas como la PSEN1, la PSEN2 y la PPA” (A. Soto-Ospina et al., 2021b).

“La PSEN1 se encuentra en la región codificante del cromosoma 14 es la unidad catalítica de la enzima γ -secretasa, y se han identificado más de 200 mutaciones patogénicas de PSEN1 como causantes de la EA” (A. Soto-Ospina et al., 2021a) .

“La proteína PSEN2 que se encuentra en la región codificante del cromosoma 1 forma parte de la enzima γ -secretasa y se considera una proteína homóloga en función a la proteína PSEN1” (Levy-Lahad et al., 1996) (Y. Li et al., 2014).

La mutación en PPA provoca la EA al inducir cambios en la proteína BACE1, que es la principal β -secretasa responsable de la división del PPA en la región N-terminal del dominio β -amiloide. Esta alteración convierte el resto de la molécula en un sustrato para la enzima γ -secretasa. Como resultado, más PPA se metaboliza a lo largo de la vía amiloidogénica, lo que conduce a una mayor producción de β -amiloide (Y. Li et al., 2014).

La acumulación de β -amiloide tiene la capacidad de activar los astrocitos, que son células gliales fundamentales para el funcionamiento adecuado de las neuronas. Su función principal es regular el metabolismo energético cerebral. Estos astrocitos se encuentran alrededor de las placas seniles, lo que da lugar al proceso conocido como astrogliosis reactiva. Este proceso implica cambios en la morfología de los astrocitos y se caracteriza por la sobreexpresión de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), que forma parte del citoesqueleto intracelular de los astrocitos. La astrogliosis es uno de los primeros mecanismos desencadenados en la Enfermedad de Alzheimer, lo que hace que aumente su población y activación en respuesta al daño del tejido nervioso (Muramori et al., 1998).

“La activación de los astrocitos en la Enfermedad de Alzheimer juega un rol en el proceso inflamatorio pues estos pueden secretar citoquinas proinflamatorias como el TNF- α y la

interleucina-1 β , generando excitotoxicidad y conduciendo a la muerte neuronal" (M. K. Andrade et al., 2023).

"Las placas y las acumulaciones más pequeñas de β -amiloide pueden dañar las neuronas al interferir en la comunicación neurona-neurona, es decir, la sinapsis" (Hanseeuw et al., 2019).

Según esta hipótesis, la acumulación de oligómeros de β -amiloide promueve la formación de agregados de Tau hiperfosforilada, denominados nudos neurofibrilares, que inicialmente se desarrollan en la corteza cerebral y luego se extienden progresivamente hacia regiones límbicas, como el hipocampo. "En consecuencia, se plantea que la deposición de la proteína β -amiloide podría desencadenar la acumulación de ovillos neurofibrilares, la pérdida celular, el daño vascular y, en última instancia, la demencia asociada a la enfermedad de EA" (Selkoe & Hardy, 2016).

Igualmente, el incremento en la cantidad de β -amiloide tóxico puede deberse a una reducción en su proceso de degradación. En situaciones normales, el β -amiloide es eliminado mediante diversos mecanismos, como la degradación proteolítica llevada a cabo por endopeptidasas, la degradación lisosomal, que se realiza mediante la unión con APOE, su eliminación en el líquido intersticial e incluso su expulsión desde el cerebro a través de la barrera hematoencefálica (BBB). En condiciones patológicas, parece haber un desequilibrio en todos estos procesos de degradación y eliminación (Wang J, 2017).

La neurodegeneración en regiones cerebrales típicamente asociadas con la EA puede ocurrir independientemente de la patología de β -amiloide; en humanos hay cierto grado de atrofia cerebral relacionada con la edad junto con la pérdida anual de volumen

cortical que es aproximadamente del 0,5% en personas mayores cognitivamente sanas (Gálvez, 2016).

Varios estudios han evidenciado que, en individuos sin deterioro cognitivo, la presencia de biomarcadores anormales de β -amiloide se asocia con una progresión más acelerada de la atrofia, el hipometabolismo y el deterioro clínico/cognitivo en comparación con aquellos que no muestran indicios de biomarcadores relacionados con la deposición de β -amiloide (Jack et al., 2018).

Enfermedad de Alzheimer esporádico (EAe).

“La Enfermedad de Alzheimer esporádica (EAe) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva y crónica, cuyo principal factor genético de riesgo es el genotipo apolipoproteína E (APOE) $\epsilon 4/\epsilon 4$, secretada principalmente por astrocitos”(Rodero Romero & Eva Díaz Guerra Carlos Vicario Abejón, 2021)

“La EAe se caracteriza por la disminución de las funciones cognitivas especialmente la memoria a corto plazo, las causas del EAe no están completamente entendidas, factores genéticos y ambientales podrían contribuir en su desarrollo” (M. K. Andrade et al., 2023) .

La mayoría de los casos de EA son esporádicos o de aparición tardía, en los cuales influyen varios factores de riesgo, algunos no modificables como la edad y la presencia del alelo $\epsilon 4$ del gen APOE, y otros modificables como la hipertensión, la diabetes, la dieta, la actividad física y el nivel educativo.

En contraste, menos del 5% de los casos de EA tienen un origen hereditario, principalmente debido a la transmisión de mutaciones específicas en los genes responsables de la PPA y las PSEN1, PSEN2. Estas mutaciones interfieren con el proceso de

escisión de β -amiloide de la PPA, lo que conduce a la oligomerización y a la formación de placas de β -amiloide (Freudenberg-Hua et al., 2018).

Apolipoproteína E (APOE).

“Indiscutiblemente, la apolipoproteína E (APOE) ha sido identificada como el factor genético primordial, con una herencia de tipo semidominante, en el contexto de la EAe” (Yamazaki et al., 2019).

APOE es una glicoproteína anfipática, compuesta por 299 aminoácidos y se encuentra expresada en una variedad de tejidos, incluyendo riñón, bazo y glándulas adrenales, aunque su expresión es más predominante en el hígado, seguido por el cerebro. APOE posee la capacidad de unirse a diversos lípidos, lo que le permite cumplir principalmente la función de transportarlos a través del torrente sanguíneo hasta sus destinos celulares específicos (Yamazaki et al., 2019).

La APOE se produce predominantemente por astrocitos y microglía, aunque en situaciones de estrés celular, las neuronas también pueden sintetizarla. La APOE actúa como mediadora en la unión de lipoproteínas o lípidos complejos a receptores específicos pertenecientes a la familia de LDLR (Low-density lipoprotein receptor), lo que facilita su internalización y la utilización de estos lípidos en funciones celulares críticas, como la reparación de membranas y la mielinización axonal. Además de su función principal en el transporte de lípidos, la APOE también contiene dominios funcionales que le permiten unirse a otros ligandos, como la heparina y el β -amiloide (Kanekiyo et al., 2014).

El gen que codifica la APOE presenta tres isoformas que se distinguen únicamente por las secuencias de aminoácidos en las posiciones 112 y/o 158: Cys112 y Cys158 en APOE ϵ 2, Cys112 y Arg158 en APOE ϵ 3, y Arg112 y Arg158 en APOE ϵ 4. A pesar de que estas diferencias son sutiles, tienen un impacto significativo en la capacidad de la APOE para unirse a lípidos, heparina, β -amiloide y a los receptores de APOE (C. C. Liu et al., 2017).

El alelo más perjudicial de la proteína APOE es la ϵ 4 (ϵ 4), su efecto sobre la probabilidad de desarrollar la EA, así como la anticipación de la edad de inicio de la enfermedad, varía en función de la dosis génica (es decir, si una persona no porta dicho alelo, porta uno, o porta ambos). En cuanto a los otros alelos, el ϵ 3 es el más prevalente entre la población general, mientras que el ϵ 2 parece desempeñar un papel protector contra la enfermedad, aunque también conlleva un riesgo de hiperlipidemia periférica (Sonia Sanz Muñoz, 2018).

“La variante ϵ 2 tiene una frecuencia aproximada del 6% en la población caucásica, ϵ 3 se encuentra en el 78% y ϵ 4 tiene una presencia del 16%” (Clarimón Jordi & Setó Salvia Nuria, 2010).

Cuando se comparan las frecuencias de cada una de las isoformas de la APOE entre pacientes y controles apareados por edad, existe, de forma consistente, un incremento del alelo ϵ 4 en pacientes con EA tardía respecto a controles sanos de edades avanzadas (Clarimón Jordi & Setó Salvia Nuria, 2010)

“La asociación del alelo ϵ 4 de la APOE con la EA es indiscutible, se ha observado un aumento de depósitos de placas en individuos con APOE - ϵ 4 positivo” (Zetterberg & Mattsson, 2014).

Los análisis patológicos de tejido cerebral post mortem en pacientes con EA y los estudios en modelos animales de la enfermedad, han revelado que el alelo APOE $\epsilon 4$ agrava la acumulación de β -amiloide y la formación de oligómeros β -amiloide neurotóxicos. Además, se ha observado que los astrocitos presentes en ratones que expresan el alelo $\epsilon 4$ de la APOE humana son menos eficaces en la eliminación de las placas de β -amiloide en comparación con los astrocitos que expresan el alelo $\epsilon 3$ (Simonovitch, 2016) y por ello, desencadenan un estado inflamatorio mayor.

“En contraste, el alelo $\epsilon 2$ se relaciona con una disminución en la acumulación de β -amiloide en el cerebro” (Sonia Sanz Muñoz, 2018).

El alelo $\epsilon 4$ experimenta una alteración en su estructura tridimensional, la cual, debido a la presencia de un aminoácido en su posición 112, provoca una interacción entre el dominio de unión al receptor N-terminal y el dominio de unión a lípidos C-terminal, lo que resulta en una disminución de la capacidad de unión a lípidos en comparación con los otros alelos (Rodero Romero & Eva Díaz Guerra Carlos Vicario Abejón, 2021).

Es importante destacar, que la producción principal de β -amiloide ocurre en las neuronas a través de la fragmentación proteolítica de la Proteína PPA. Posteriormente, este β -amiloide es eliminado del cerebro a través de diversas rutas, y cualquier alteración en estas vías puede llevar a la acumulación y deposición de β -amiloide en el tejido cerebral, a veces incluso dentro de las propias neuronas.

Es probable que la APOE facilite la eliminación del β -amiloide al activar tanto la degradación enzimática como la fagocitosis de una forma que depende de la lipidación y las

isoformas (APOE ϵ 2 > APOE ϵ 3 > APOE ϵ 4). No obstante, también se sugiere que la APOE podría obstaculizar la eliminación del β -amiloide (APOE ϵ 4 > APOE ϵ 3 > APOE ϵ 2) al competir con el β -amiloide por la unión a su receptor, propiciar su agregación o retener el β -amiloide impidiendo su eliminación a través de la barrera hematoencefálica (BBB) (Kanekiyo et al., 2014).

APOE se une al β -amiloide, pero la isoforma APOE - ϵ 4 tiene una afinidad menor que APOE – ϵ 3 y al parecer al menos parte de la asociación de APOE- ϵ 4 con la patología de la placa β -amiloide está relacionada con que APOE- ϵ 4 sea menos eficiente en la limpieza de la placa de β -amiloide del parénquima cerebral, esto explica porque las personas cognitivamente sanas presentan signos de biomarcadores de la patología β -amiloide a una edad más temprana que las personas que carecen del alelo APOE- ϵ 4.

El polimorfismo de APOE puede tener efectos sobre la fisiología cerebral que probablemente no están relacionados con sus efectos sobre la β -amiloide, los portadores de APOE- ϵ 4 tienen niveles más bajos de APOE en el cerebro y el líquido cefalorraquídeo y menos capacidad para transportar colesterol, esta reducción en la capacidad neuronal para transportar colesterol tiene consecuencias para la sinaptogénesis y los mecanismos de reparación. APOE puede contribuir a la vulnerabilidad de EA a través de efectos que no están relacionados con depósitos de β -amiloide (Zetterberg & Mattsson, 2014).

Hipótesis de la Tau.

La proteína Tau conocida también como la proteína estabilizadora de axones, forma parte de una familia de proteínas, participa en el ensamble de monómeros de tubulina dentro de los microtúbulos para dar lugar a la red de microtúbulos neuronales; los cuales contribuyen al mantenimiento de la forma celular y sirven como vía de transporte a través de los axones y dinámica sináptica (García & Jay, 2004).

“La proteína Tau, también establece vínculos entre microtúbulos y otros elementos del citoesqueleto como los neurofilamentos y otras proteínas como la espectrina y filamentos de actina”(Buée, 2000), “estas actividades están reguladas en gran parte por el estado de fosforilación de la proteína Tau” (Mandelkow, 1995).

Por mecanismos desconocidos, la proteína Tau sufre modificaciones importantes en el gen MAPT, que puede promover una fosforilación anormal, debida a la actividad desequilibrada de varias cinasas y fosfatasas, afectando su función biológica normal, bajo estas circunstancias la proteína Tau comienza a agregarse originando complejos proteicos denominados ovillos neurofibrilares (NFTS), los cuales son hallazgos histopatológicos característicos de la EA junto con las placas seniles (García & Jay, 2004).

“La patología relacionada con la proteína Tau, posiblemente se manifiesta inicialmente en la corteza entorrinal o en el tronco encefálico” (H., & D. T. K. Braak, 2013) “antes de llegar al hipocampo y a otras partes de las corteza temporal y parietal” (H., & B. E. Braak, 1991). “En el interior de las neuronas, los NFTS bloquean el transporte de nutrientes y otras moléculas esenciales para el funcionamiento normal y la supervivencia de las neuronas”. (Sato et al., 2018).

La acumulación de la proteína β -amiloide fuera de las neuronas y la formación de hebras retorcidas de la proteína Tau en el interior de las neuronas están vinculadas con la muerte de estas células y con el daño al tejido cerebral (“2023 Alzheimer’s Disease Facts and Figures.” 2023).

Relación entre la acumulación de proteínas β - amiloide y Tau.

“La acumulación del β -amiloide puede empezar antes de la acumulación anormal de la proteína Tau, además el aumento de la acumulación de β -amiloide se asocia con aumentos posteriores de la proteína Tau” (Hanseeuw et al., 2019).

Se cree que la presencia de las proteínas tóxicas β -amiloide y Tau activan a las células del sistema inmune en el cerebro llamadas microglías, las cuales intentan eliminar las proteínas tóxicas, así como los restos generalizados de células muertas o inviables por los daños e ineficiente maquinaria de reparación, lo que promueve que aparezca la inflamación crónica e inhibiendo y retrasando la función de las microglías (“2023 Alzheimer’s Disease Facts and Figures.” 2023).

Algunos individuos presentan acumulación de β -amiloide, seguida de patología de Tau, neurodegeneración y síntomas clínicos, mientras que otros tienen una enfermedad con predominio de Tau o presentan neurodegeneración en ausencia de signos claros de biomarcadores de patología de Tau o β -amiloide, lo cual apunta a que hay una relación más compleja de lo que se pensaba entre β -amiloide y la patología Tau, la neurodegeneración y el envejecimiento (López-Cuevas et al., 2020).

Aunque todavía se desconoce la causa subyacente de la enfermedad, la hipótesis más ampliamente aceptada es la hipótesis de la cascada amiloidogénica. De acuerdo con esta teoría, la acumulación de oligómeros de β -amiloide facilita la formación de enredos neurofibrilares compuestos por Tau hiperfosforilada, que se inician principalmente en la corteza y se propagan a lo largo de la enfermedad hacia áreas límbicas, como el hipocampo.

“De esta manera, se plantea que la deposición de la proteína β -amiloide podría ser el factor desencadenante de la acumulación de ovillos neurofibrilares, la pérdida celular, el daño vascular y, en última instancia, la demencia asociada a la EA” (Selkoe & Hardy, 2016).(Figura 1.)

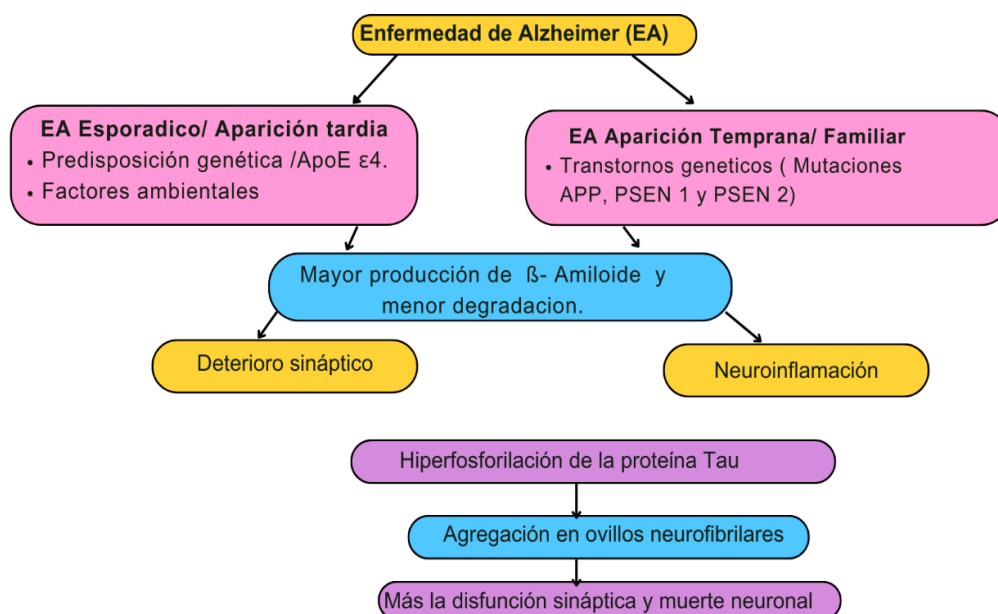


Figura 1. Este esquema representa la hipótesis amiloidogénica, que implica que tanto las formas genéticas de la EA familiar como la susceptibilidad genética y ambiental de la EA esporádica conducen a una mayor producción y una menor degradación de la proteína β -amiloide. Esto, a su vez, promueve la formación de agregados de β -amiloide en forma de oligómeros extracelulares, desencadenando un estado neuroinflamatorio y disfunción sináptica. Debido a los mecanismos neurotóxicos de la proteína β -amiloide, se produce una hiperfosforilación de la

proteína Tau y su agregación posterior en ovillos neurofibrilares, lo que agrava aún más la disfunción sináptica y la muerte neuronal que son características de la enfermedad.

Fuente: Elaboración propia.

Factores ambientales de Enfermedad de Alzheimer esporádico

El desarrollo de la EAe está vinculado a factores de estilo de vida. Aquellas personas que han completado un mayor número de años de educación formal, se involucran en empleos que requieren estimulación mental o mantienen una vida social activa, presentan un menor riesgo de desarrollar la EA (Sommerlad et al., 2019), "por otro lado, se ha demostrado que los antecedentes de lesiones cerebrales traumáticas" (Gardner et al., 2014) "o una mala salud cardiovascular (Newman, 2005), como la hipertensión o la obesidad, sobre todo en la mediana edad (40-59 años en la mayoría de los estudios), aumentan el riesgo de EA" (Amelianchik et al., 2022).

Los procesos de senescencia celular, que se inician como una respuesta al estrés y al daño en una célula, representan una vía alternativa de reacción a la muerte celular programada y son de suma importancia para prevenir la formación de células cancerosas y el envejecimiento (Rodier et al., 2007). Estos procesos, así como el envejecimiento en sí, pueden ser desencadenados por diversas causas, como el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y el deterioro de la función de la barrera hematoencefálica, lo que puede dar lugar a la hipoxia, un trastorno caracterizado por una reducción en el suministro de oxígeno a un tejido (Zetterberg & Mattsson, 2014).

Factores de riesgo como la edad, la genética y los antecedentes familiares no se pueden cambiar o modificar para reducir el riesgo de deterioro cognitivo y la demencia, sin embargo hay factores ambientales que son modificables y que podrían contribuir a retrasar o disminuir el riesgo de la aparición del deterioro cognitivo, según las recomendaciones para 2020 de la Comisión Lancet, sugieren que abordar factores de riesgo modificables podría prevenir o retrasar hasta un 40% de los casos de demencia (Livingston et al., 2020), a continuación mencionamos los principales factores ambientales que pueden influir en la prevalencia de EA:

Dieta: Salud cardiovascular y obesidad.

“Aunque el cerebro sólo representa el 2% del peso corporal, este consume el 20% del oxígeno y energía del cuerpo” (Mergenthaler et al., 2013).

Dado que la salud cerebral está estrechamente vinculada a la salud del corazón y del sistema circulatorio, resulta esencial que el corazón funcione de manera saludable para garantizar un adecuado flujo sanguíneo hacia el cerebro. Asimismo, unos vasos sanguíneos en buen estado facilitan el acceso del cerebro a una sangre rica en nutrientes, lo cual es fundamental para su funcionamiento óptimo (“2023 Alzheimer’s Disease Facts and Figures.” 2023).

Un ejemplo más claro de esta relación es el accidente cerebrovascular, que se produce cuando un vaso sanguíneo se bloquea o revienta, y genera un daño en el tejido que aumenta notablemente el riesgo de demencia, debido a la ausencia de oxígeno y nutrientes para las células neuronales en esa región anatómica (Kuzma et al., 2018).

“Existen factores que aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular y que también se asocian a un mayor riesgo de demencia, estos factores incluyen la hipertensión y la diabetes” (Gudala et al., 2013)(Reitz et al., 2011).

La edad a la que se desarrollan ciertos factores de riesgo parece influir en el riesgo de demencia.

Por ejemplo, la obesidad en la mediana edad, la hipertensión y la prehipertensión (con valores de presión arterial sistólica de 120 a 139 mm Hg o presión diastólica de 80 a 89 mm Hg), así como el colesterol alto (Anstey et al., 2017), se asocian con un mayor riesgo de demencia en etapas posteriores de la vida. Por otro lado, la obesidad que aparece en edades avanzadas y la hipertensión que se desarrolla después de los 80 años se relacionan con un menor riesgo de demencia (Corrada et al., 2017).

El colesterol LDL se considera un factor de riesgo modificable para la demencia. Cuando se mide en la mediana edad (por debajo de los 65 años), existe una asociación moderada con un mayor riesgo de demencia, que se manifiesta más de 10 años después (Iwagami et al., 2021).

“Un metaanálisis concluyó que, para 2050, la prevalencia de la EA será un 9% mayor en Estados Unidos de lo previsto anteriormente, debido al drástico aumento de la obesidad de la población” (Amelianchik et al., 2022).

Nuevas evidencias indican que la adopción de una dieta cardiosaludable puede disminuir el riesgo de demencia. Un ejemplo de una dieta cardiosaludable es la

dieta mediterránea, que se caracteriza por un menor consumo de carnes y carbohidratos en comparación con una dieta estadounidense convencional. Además, la dieta mediterránea incluye más alimentos a base de vegetales y grasas monoinsaturadas, consideradas como grasas beneficiosas para la salud. (Hardman et al., 2016)(Ballarini et al., 2021) .

Baja actividad física y cognitiva.

“Varias investigaciones han indicado que las personas con un mayor número de años de educación formal tienen un menor riesgo de desarrollar la EA y otras demencias en comparación con aquellas que tienen menos años de educación formal” (“2023 Alzheimer’s Disease Facts and Figures.” 2023).

Estudios recientes sugieren que la educación formal no solo podría disminuir el riesgo de cambios cerebrales asociados con la EA, sino que también podría desempeñar un papel significativo en la conservación de la función cognitiva en la mediana y avanzada edad. “Además, se ha observado que la educación formal podría retrasar el inicio de los síntomas de la enfermedad” (“2023 Alzheimer’s Disease Facts and Figures.” 2023).

“El número de años de educación formal no es el único factor determinante de la función cognitiva, tener un trabajo mentalmente estimulante y realizar otras actividades mentalmente estimulantes también pueden ayudar a aumentar la reserva cognitiva” (Fisher GG, 2014).

“Algunas investigaciones, resaltan los efectos indirectos del número de años de educación formal, como sus efectos sobre el riesgo de demencia a través del estatus socioeconómico (ESE)” (McDowell I, 2007).

El ESE se define en función de ingresos, nivel educativo y otros factores como la seguridad económica y la percepción de la posición social. "En consecuencia, tener menos años de educación formal suele asociarse a un ESE bajo" (McDowell I, 2007).

"Además, se ha observado en algunas investigaciones que un bajo ESE se relaciona con una menor actividad física" (Frieden, Harold Jaffe, Cardo, et al., 2013) "y un mayor riesgo de desarrollar diabetes" (Menke et al., 2015), "hipertensión" (Frieden, Harold Jaffe, Moolenaar, et al., 2013) y hábitos de tabaquismo. Estos factores añaden riesgos adicionales de padecer demencia.

"Estudios llevados a cabo en 2022 han destacado que el ESE está asociado a modificaciones en la estructura cerebral, incluyendo variaciones en el volumen de materia gris, las cuales pueden tener un impacto en la capacidad cognitiva general" ("2023 Alzheimer's Disease Facts and Figures.," 2023).

Sueño inadecuado o mala calidad del sueño.

En personas con EAe algunos sistemas se alteran como el de la melatonina, este sistema tiene una relación fuerte con esta enfermedad, en un cerebro con la EA se puede apreciar una reducción en los niveles de melatonina de los fluidos y una menor expresión de los receptores MT1 y MT2 (M. K. Andrade et al., 2023).

La glándula pineal es la principal fuente de síntesis de melatonina, una hormona que desempeña un papel fundamental en la regulación de los ritmos circadianos, la reducción del estrés oxidativo, el fortalecimiento del sistema inmunológico y la mitigación de la inflamación.

Los niveles de melatonina decrecen en pacientes con EAe, por lo tanto, niveles anormales de esta hormona están relacionados con características importantes de esta enfermedad, además, la melatonina es capaz de atenuar la hiperfosforilación de la proteína Tau y es responsable de modular y proteger el sistema colinérgico (Y. Cheng et al., 2006).

El sistema colinérgico abarca neuronas situadas en el cerebro basal anterior, junto con sus axones extensos que se extienden hacia la corteza cerebral y el hipocampo. El cerebro basal anterior representa uno de los grupos de núcleos neuromoduladores más significativos en mamíferos, ya que envía proyecciones a una gran parte de la corteza cerebral y al sistema olfativo. Este sistema desempeña un papel esencial en diversos procesos cognitivos, como la atención, el aprendizaje, la memoria y la discriminación sensorial. (Alexia & Parra, 2020).

“El sistema colinérgico modula la función cognitiva, en la EA y en el proceso de envejecimiento hay disfunción colinérgica asociada al deterioro cognitivo y el daño progresivo de las fibras colinérgicas” (Orta-Salazar et al., 2014).

La melatonina también posee propiedades regulatorias en el sistema inmunológico, abarcando distintos estados inflamatorios. Estas propiedades incluyen la disminución en la expresión de moléculas de adhesión y la limitación de la migración de células hacia las áreas inflamadas. Además, se ha observado que la melatonina puede incrementar la eliminación de las placas β -amiloide en modelos de ratones, lo que se traduce en una mejora en la función cognitiva (Dan Zhu, 2016).

“Varias investigaciones sugieren que la melatonina tiene la capacidad de potenciar tanto la neurogénesis como la sinaptogénesis en el hipocampo en modelos animales” (Wongchitrat et al., 2016).

“Los investigadores han identificado que una función crucial del sueño consiste en depurar el cerebro de β -amiloide y otras sustancias tóxicas” (Makin Simon, 2019). “La baja calidad del sueño, como la que provoca la apnea, puede incrementar el riesgo al perturbar el flujo sanguíneo hacia el cerebro y los patrones habituales de actividad cerebral que son beneficiosos para la memoria y la atención” (A. G. Andrade et al., 2018).

Estrés oxidativo (Disfunción mitocondrial) Inflamación por el estrés y microbiota intestinal

De acuerdo con la evidencia actual, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la neuroinflamación, la acumulación de proteínas, la excitotoxicidad y las mutaciones genéticas se destacan como factores primordiales en el desarrollo de la EA, y estos elementos están relacionados de manera patológica entre sí.

“La microbiota intestinal desempeña un papel importante en la regulación de la neurodegeneración y la neuro inflamación en la EA” (Dhami et al., 2023). Por lo que el eje microbiota-intestino-cerebro es una vía de comunicación dinámica bidireccional que conecta la percepción cognitiva y emocional con las funciones intestinales periféricas. “Alteraciones en la composición de la microbiota intestinal pueden aumentar la permeabilidad del intestino, activar el sistema inmunológico, modificar la barrera hematoencefálica y, a largo plazo, contribuir a la neurodegeneración mediante el incremento de mediadores proinflamatorios” (Carabotti et al., 2015).

El incremento de los trastornos intestinales y la perturbación en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica resultan en una disbiosis, que se traduce en cambios en la composición y/o funciones de los microorganismos en el microbiota. Esto desencadena la liberación de amiloides y lipopolisacáridos, además de influir en la señalización NF- κ B y en una amplia variedad de citoquinas proinflamatorias, lo que en última instancia conduce a la pérdida de neuronas (Shoemark & Allen, 2015).

Actividad social.

“Múltiples estudios sugieren que mantener la actividad social y mental a lo largo de toda la vida puede resultar beneficioso para la salud cerebral y posiblemente disminuir el riesgo de desarrollar enfermedades como la EA y otros trastornos neurodegenerativos” (Ogino et al., 2019).

“Es factible que la disminución no identificada de la función cognitiva reduzca el interés y la capacidad de participar en actividades que involucran habilidades sociales y cognitivas” (“2023 Alzheimer’s Disease Facts and Figures.”, 2023).

Metabolitos secundarios.

Los metabolitos secundarios son compuestos orgánicos producidos por bacterias, hongos o plantas que no están directamente involucrados en las funciones habituales de crecimiento, desarrollo o reproducción de estos organismos, pero que poseen actividad biológica.

En el contexto de los hongos, estos compuestos activos funcionan como un mecanismo de defensa para salvaguardar a su hospedero frente a patógenos y herbívoros, lo que proporciona una nueva fuente de precursores y moléculas innovadoras con un gran valor en los campos de la agricultura y la medicina (Elvira Sánchez-Fernández et al., 2013).

Estudios químicos previos sobre *Hericiium erinaceus* han identificado una cantidad significativa de componentes bioactivos, incluyendo diterpenoides (erinacinas), compuestos aromáticos (hericerinas, erinacerinas y erinaceolactonas), esteroides, polisacáridos y glicoproteínas.

“Se ha informado que estos componentes aislados de *Hericiium erinaceus* poseen diversas actividades biológicas, como citotoxicidad, modulación del sistema inmunológico, promoción del factor de crecimiento nervioso y propiedades antidiabéticas” (Xie et al., 2022).

Ahora considerando la propuesta de utilizar un hongo como posible suplemento que permita obtener efectos beneficiosos respecto a la EAe, se realiza la descripción filogenética del hongo y la descripción de este:

Hericiium erinaceus.

Hericiium erinaceus, también conocido como Yamabushi take en japonés, Houtou en chino, Lion's Mane en inglés, y con varios otros nombres como Monkey's Champiñón, cabeza

de oso, champiñón cabeza de cerdo, barba blanca, anciano Man's Beard, Pom Pom y Bearded Tooth, anteriormente se clasificaba dentro de la clase Basidiomycetes, subclase Holobasidiomycetidae, orden Hericiales, familia Hericiaceae. Sin embargo, la taxonomía actualmente aceptada según Index Fungorum es la siguiente: Hericiaceae, Russulales, Incertae sedis, Agaricomycetes, Agaricomycotina, Basidiomycota (He et al., 2017).

Hericum erinaceus es un hongo que se considera un saprófito o, en algunos casos, un parásito débil, ya que generalmente se desarrolla en madera muerta y ocasionalmente se encuentra en los nudos o grietas de árboles de madera dura aún vivos. El cuerpo fructífero maduro es carnoso, semiesférico y blanquecino y el color se vuelve gradualmente amarillento a pardusco con la edad (He et al., 2017), **Figura 2.**

“Se ha utilizado como medicamento para los tratamientos gástricos en la medicina tradicional china desde hace más de 1000 años”(Ma et al., 2010).

Hericum erinaceus, es un hongo con propiedades culinarias y terapéuticas que se encuentra en diversas partes del mundo, incluyendo Asia Oriental, Europa y el hemisferio norte de América. Tiene una larga historia de uso terapéutico debido a su capacidad para promover la salud nerviosa y cerebral, se ha demostrado que posee un gran potencial en el tratamiento de trastornos neurológicos, ya que contiene compuestos neurotróficos que pueden atravesar la barrera hematoencefálica (Chong et al., 2020).

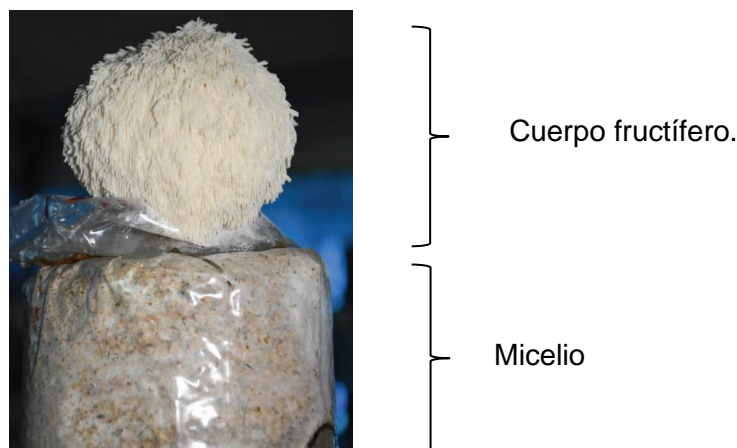


Figura 2. Cuerpo fructífero y micelio de *Hericiium erinaceus*.(I. C. Li et al., 2018)

“En cada 100 g de *Hericiium erinaceus* desecado, se encuentran en un rango de 61,3 - 77.5 g los azúcares totales, según el análisis proximal” (Shang et al., 2014). “Los principales polisacáridos representativos incluyen los β -glucanos, α -glucanos y los complejos glucano-proteína” (Rodrigues et al., 2015). “Además, se ha observado que el contenido total de polisacáridos en los cuerpos fructíferos de *Hericiium erinaceus* es mayor que en el micelio” (Mori et al., 1998).

Hasta ahora, se han aislado más de treinta y cinco polisacáridos de *Hericiium erinaceus*.

Investigaciones sobre actividades farmacológicas han demostrado que los polisacáridos de *Hericiium erinaceus* poseen el potencial de prevenir, aliviar o tratar diversas enfermedades graves, como el cáncer, úlcera gástrica, diabetes, hiperlipidemia, daño hepático y enfermedades neurodegenerativas.(Cheng et al., 2016) (J. S. Lee & Hong, 2010)(Shang HM, 2015)(Zhang et al., 2012).

Actividad Inmunorregulación y anti -tumor de *Hericiium erinaceus*

Los β -glucanos, que poseen una estructura de residuos de glucosa unidos por enlaces glucosídicos β -(1 \rightarrow 3) con puntos adicionales de ramificación β -(1 \rightarrow 6), exhiben

distintas afinidades hacia dectin-1, LacCer y receptores de eliminación de desechos. Esto desencadena respuestas diversas por parte del huésped, estimulando, de esta manera, las respuestas inmunológicas en las células afectadas mediante la activación de múltiples vías de señalización. Este proceso contribuye en cierta medida a lograr un efecto antitumoral (Lu Ren, 2012).

Al revisar las fuentes disponibles, se ha comprobado que los polisacáridos de *Hericiium erinaceus* no solo inducen directamente la apoptosis de las células tumorales y detienen el ciclo celular, sino que también tienen la capacidad de interactuar con diversos receptores celulares, lo que confiere un efecto prometedor en la lucha contra el cáncer (He et al., 2017).

Actividad Hepatoprotectora y antioxidante de Hericiium erinaceus

Hericiium erinaceus se ha reportado como poseedor de un efecto hepatoprotector que está, en cierta medida, relacionado con su actividad antioxidante. Un ejemplo es el estudio de Zhang y su equipo, quienes demostraron que uno de los endo-polisacáridos de tres fracciones de *Hericiium erinaceus* cultivado en suero de tofu proporcionaba protección contra el daño hepático inducido por el tetracloruro de carbono en ratones en vivo. Además, mostraba una sólida actividad de eliminación de radicales hidroxilos in vitro, actividad de eliminación de DPPH, capacidad de quelación de hierro y poder reductor (Zhang et al., 2012).

“Las investigaciones de Kim y colaboradores han demostrado las propiedades protectoras hepáticas de *Hericiium erinaceus*” (Kim et al., 2012). “Por otro lado, Cui et al. confirmaron el efecto protector de *Hericiium erinaceus* en la lesión hepática provocada por *Salmonella typhimurium*”

(Fangyuan Cui, 2016). Haciendo uso de *Hericiium erinaceus*, es posible prevenir y aliviar el daño hepático, lo que lo convierte en una opción ampliamente aplicable en alimentos funcionales y productos nutricionales.

Actividad Hipolipemiante de *Hericiium erinaceus*

Estudios experimentales realizados en ratas con hiperlipidemia inducida por la dieta, sugirieron que los exopolímeros producidos en el cultivo micelial sumergido de *Hericiium erinaceus* fueron capaces de reducir significativamente los niveles de colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad, colesterol total del hígado, triglicéridos plasmáticos y fosfolípidos (Park & Song, 2002).

Actividad anti- edad y anti- fatiga de *Hericiium erinaceus*

Es bien sabido que la capacidad antioxidante generalmente está relacionada con actividades anti-envejecimiento y anti-fatiga, numerosos estudios han respaldado las actividades antioxidantes y anti-envejecimiento de los polisacáridos de *Hericiium erinaceus*. Experimentos in vitro revelaron que los polisacáridos de *Hericiium erinaceus* tiene un notable efecto de eliminación de radicales hidroxilos ($\cdot\text{OH}$) y radicales libres de 1,1-difenil-2-trinitrofenilhidrazina (DPPH) (Rodrigues et al., 2015) (Han et al., 2013).

“Además, su capacidad fue prácticamente equivalente a la de la vitamina C en la eliminación de DPPH” (Jian-qiu Tu, 2021).

Actividad neuroprotectora de *Hericiium erinaceus*

Se ha dado a conocer que las hericenonas, una serie de derivados de alcohol bencílico de los cuerpos fructíferos, y las erinacinas, derivados de terpenoides del micelio, son sustancias bioactivas prometedoras que tienen la capacidad de estimular la síntesis del factor de crecimiento nervioso (NGF) tanto in vitro como in vivo (Hirokazu Kawagishi, 2008).

Mediante esta investigación, buscamos ampliar nuestro entendimiento acerca de los efectos neuroprotectores de los metabolitos secundarios provenientes del hongo *Hericiium erinaceus*.

Además de su función en las actividades anticancerígenas e inmunomoduladoras, los metabolitos secundarios de *Hericiium erinaceus* también muestran propiedades hipolipidémicas, antioxidantes y neuroprotectoras (Md Asaduzzaman Khan, 2013)., como se presenta en la Figura 3.

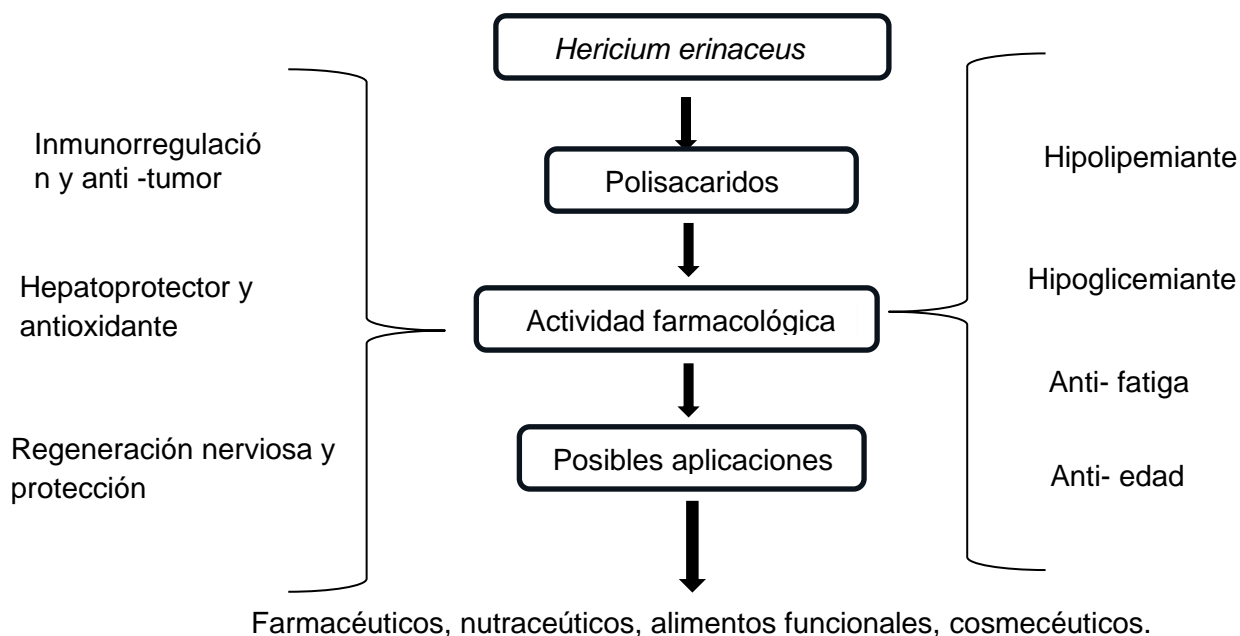


Figura 3. Propiedades biológicas de los polisacáridos de *Hericiium erinaceus* y sus posibles aplicaciones industriales (He et al., 2017)

Además, aunque aún no se han confirmado los efectos antidepresivos del consumo de *Hericiium erinaceus* en comparación con otros antidepresivos, considerando la fisiopatología neurogénica y neurotrófica de la depresión, *Hericiium erinaceus* podría representar una posible alternativa médica para el tratamiento de la depresión (Chong et al., 2020)

Erinacinas y su efecto en la neurogénesis.

Hericiium erinaceus, es de particular interés para esta revisión debido a sus componentes bioactivos, que pueden categorizarse en dos grupos: aquellos presentes en el cuerpo fructífero y los que se encuentran en el micelio. "Los betaglucanos y polisacáridos se encuentran en ambas partes del hongo, mientras que las hericinonas se encuentran exclusivamente en el cuerpo fructífero y las erinacinas únicamente en el micelio" (Ma et al., 2010).

Las erinacinas fueron inicialmente descubiertas y caracterizadas en 1994 por el químico japonés Kawagishi. Estas erinacinas son diterpenos que actúan como metabolitos secundarios y se encuentran exclusivamente en el micelio del hongo *Hericiium erinaceus*, siendo principalmente obtenidas a través de un proceso de fermentación líquida sumergida. Tanto las hericenonas como las erinacinas son compuestos de bajo peso molecular y relativamente hidrófobos, se ha demostrado que estimulan la síntesis del factor de crecimiento nervioso (NGF- en inglés nerve growth factor), y fomentan el crecimiento de neuritas inducido por NGF en las

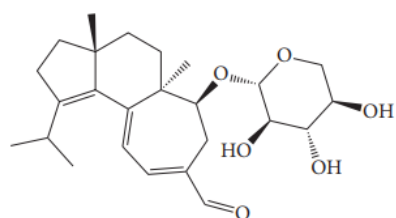
células nerviosas in vitro. La deficiencia funcional de NGF está vinculada con la EA y desempeña un papel en la causa de esta enfermedad (Ma et al., 2010).

En un bioensayo realizado con células astrogliales de ratón, se observó que las erinacinas provocaron una mayor secreción de NGF (factor de crecimiento nervioso) en el medio en comparación con las hericenonas. Ha habido un debate sobre si las hericenonas son compuestos activos que estimulan la biosíntesis de NGF, y resultados recientes han indicado que las hericenonas C, D y E no aumentaron la expresión del ARNm de NGF en concentraciones de 10-100 µg/ml en células 1321 N1 (Ma et al., 2010).

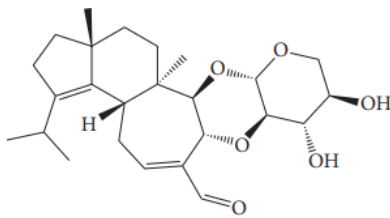
Las erinacinas, poseen una virtud única y especial: la protección y propiedad antiinflamatoria en las neuronas; uno de los primeros descubrimientos de las erinacinas fue su función en la estimulación del crecimiento de las neuronas mediante la activación del NGF, que son proteínas necesarias para la supervivencia y desarrollo de las neuronas. Cabe resaltar que la capacidad del cerebro para crecer y formar nuevas conexiones suele disminuir con la edad, lo que es uno de los factores en el deterioro cognitivo de las personas mayores y las enfermedades neurodegenerativas (Revista Alimentaria. España, 2022).

Hasta ahora, se han identificado un total de 15 erinacinas, denominadas erinacinas A-K y P-S, estudios han revelado que ocho de estas erinacinas exhiben varias propiedades neuroprotectoras, como la capacidad de aumentar la liberación de NGF (erinacinas A-I), reducir la acumulación de β amiloide, incrementar la expresión de la enzima degradadora de insulina (IDE) (erinacinas A y S), o aliviar el dolor neuropático (erinacina E). Mientras tanto, otras erinacinas se encuentran en fases

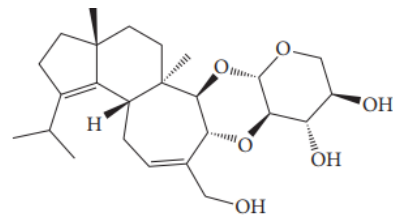
de investigación o presentan diferentes actividades farmacológicas. Aún no existen pruebas directas de que estos compuestos puedan atravesar la barrera hematoencefálica (I. C. Li et al., 2018). (Figura 4).



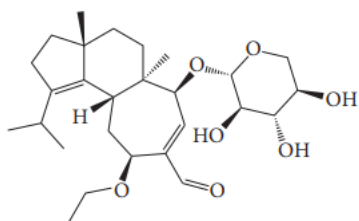
Erinacina A



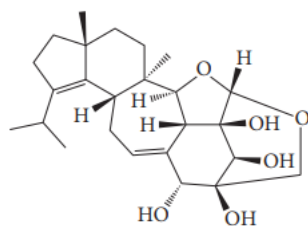
Erinacina B



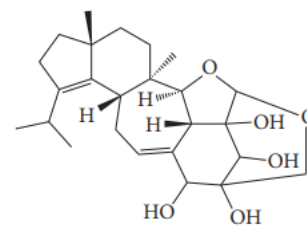
Erinacina C



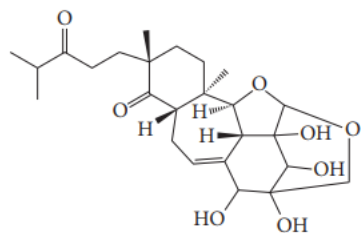
Erinacina D



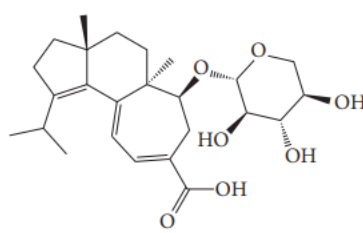
Erinacina E



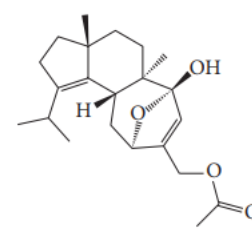
Erinacina F



Erinacina G



Erinacina H



Erinacina I

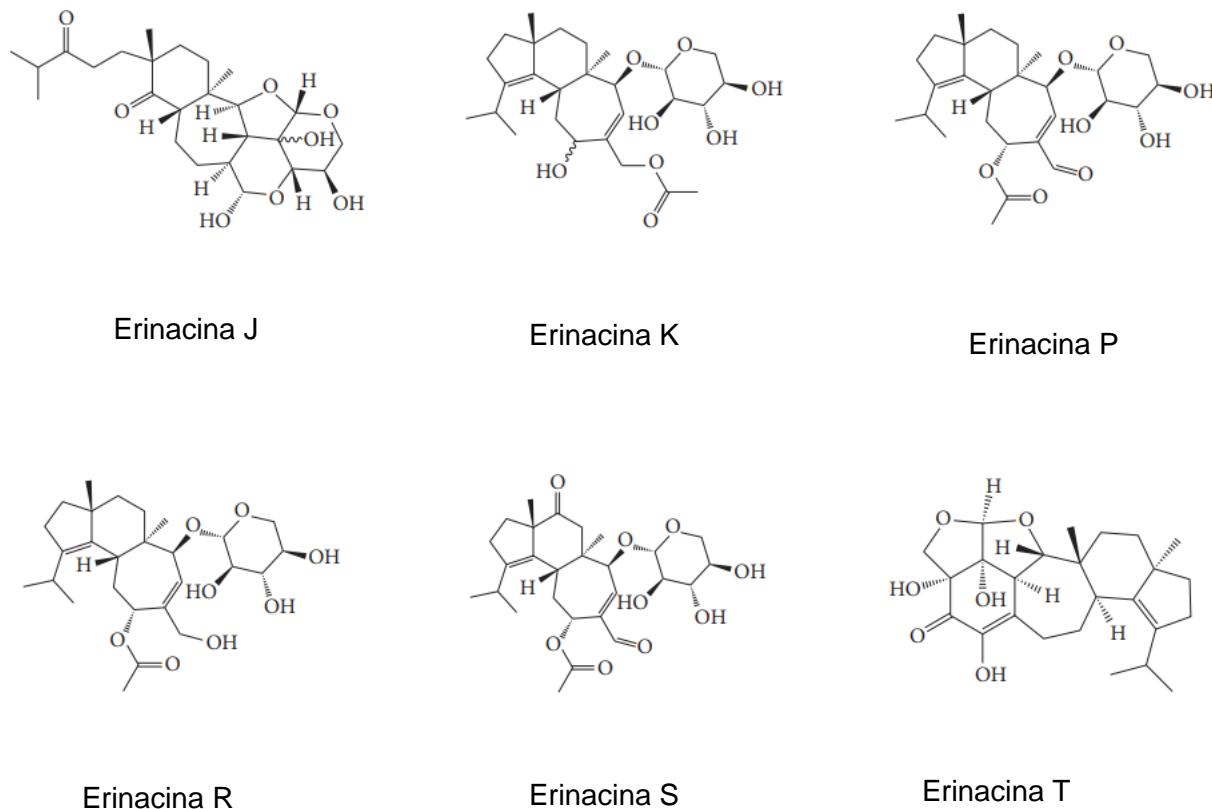


Figura 4. Estructuras químicas de 15 erinacinas. (I. C. Li et al., 2018)

“La erinacina A es actualmente el único agente bioactivo diseñado específicamente para correlacionar los resultados de estudios in vitro con los resultados observados en estudios in vivo” (Shimbo et al., 2005).

La erinacina A, que es el principal representante del grupo de las erinacinas, no solo exhibe un efecto potenciador en la síntesis de NGF in vitro, sino que también es capaz de aumentar el contenido de NGF y catecolaminas (Tipo de neurohormona elaborada por las células nerviosas y usada para enviar señales a otras células, son importantes para responder al estrés) en el locus coeruleus y el hipocampo

de ratas después de su administración a una dosis de 8 mg/kg de peso corporal.
(Shimbo et al., 2005)

“Esta mayor cantidad de NGF parece tener un impacto significativo en la supervivencia de las neuronas en diversas áreas del cerebro y mejora los resultados conductuales en varios modelos animales” (I. C. Li et al., 2018).

“Estos compuestos podrían tener aplicaciones útiles en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y neuropatías periféricas” (I. C. Li et al., 2018).

En un modelo experimental de accidente cerebrovascular, se observó un aumento significativo en la supervivencia celular, una disminución en la expresión de mediadores proinflamatorios y una reducción en el volumen del infarto después de una isquemia cerebral focal transitoria en ratas que recibieron una administración intraperitoneal de 1 mg/kg de erinacina A durante 90 minutos (K. F. Lee et al., 2014).

En otro estudio, se observó que la administración oral de erinacina A en ratones transgénicos dobles APP^{swe}/PS1 Δ E9 de 5 meses de edad aumentaba el nivel de IDE (enzima degradadora de insulina), lo que a su vez reducía la carga de placas de β -amiloide al promover la degradación de β -amiloide (Chen CC, 2016).

Estos estudios preclínicos, son sumamente prometedores y sugieren que la erinacina A demuestra eficacia en la reducción de la muerte celular causada por enfermedades neurodegenerativas.

Las Erinacinas A y C pueden actuar como estimuladores del NGF; la erinacina A y bajas concentraciones de erinacina S pueden reducir las placas β -amiloide (o placas seniles), cuya importancia es destacada debido a que las placas seniles están altamente relacionadas con la patogénesis de la EA; además, la erinacina S es capaz de mejorar la neurogénesis en ratas envejecidas y también puede ejercer efectos analgésicos y así aliviar el dolor (Revista Alimentaria. España, 2022).

Mecanismos de acción de los metabolitos de *Hericiium erinaceus* en la estimulación de la Neurogénesis.

La administración de *Hericiium erinaceus* parece estimular la neurogénesis en el hipocampo a través de la síntesis de NGF. El factor de crecimiento nervioso es esencial para regular la diferenciación, proliferación y mantenimiento de las células nerviosas.

Los extractos de *Hericiium erinaceus* han demostrado aumentar tanto la expresión de ARNm como la proteína de NGF en el hipocampo, sugiriendo que los compuestos activos del extracto pueden atravesar la barrera entre la sangre y el cerebro, promoviendo así la formación de nuevas células nerviosas en el hipocampo(Sun Ryu, 2018).

“Se reporto que la administración de 8 mg/kg de erinacina A resultó en un aumento de los niveles de NGF en el locus coeruleus e hipocampo de ratas”(Mari Shimbo, 2005).

Esto está en línea con el descubrimiento in vitro de que el extracto etanólico del cuerpo fructífero de *Hericiium erinaceu* tiene la capacidad de fomentar el crecimiento de neuritas en células PC12 y estimular la síntesis de NGF en células de astrocitoma humano 1321N1. Este estudio se llevó a cabo en 2008, por Mori et al. consistió en tratamientos con varios inhibidores de quinasas seguidos de la aplicación de extracto etanólico de *Hericiium erinaceus* en células 1321N1. Se observo que *Hericiium erinaceus* potenció la actividad del NGF, la cual se vio inhibida por el

inhibidor de la quinasa c-Jun N-terminal (JNK). La quinasa proteica serina-treonina JNK desempeña un papel crucial en la fosforilación de su sustrato aguas abajo, c-Jun, un componente del factor de transcripción activador 1 (AP-1)(Koichiro MORI et al., 2008). El extracto etanólico de *Hericiium erinaceus* estimuló la fosforilación de JNK y c-Jun, junto con la expresión de c-Fos. Estos hallazgos refuerzan la sugerencia de que el extracto etanólico de *H. erinaceus* mejora la síntesis de NGF mediante la activación de la vía de señalización JNK.

Hasta el año 2020, se han llevado a cabo estudios limitados en seres humanos con el hongo *Hericiium erinaceus*. En concreto, se han identificado solamente tres ensayos clínicos que han investigado la eficacia de la administración oral de *Hericiium erinaceus* para mejorar la patología cerebral.

En un estudio clínico llevado a cabo con hombres y mujeres japoneses de entre 50 y 80 años que habían sido diagnosticados con deterioro cognitivo leve, se observó que la administración oral de cápsulas que contenían 5 mg/g de erinacina A al día durante un período de 49 semanas condujo a mejoras significativas en la cognición y el aprendizaje. La elección de esta dosis se basó en el diseño de un estudio previo y se ajustó a las pautas de dosificación humanas establecidas por la FDA. (Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers Pharmacology and Toxicology Guidance fse or Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, 2005).

A lo largo del período de estudio, se llevaron a cabo evaluaciones cognitivas, exámenes oftalmológicos, recopilación de biomarcadores y neuroimagen, así como la realización del Mini-Examen del Estado Mental (MMSE), el Instrumento de Detección de Habilidades Cognitivas (CASI) y la evaluación de las Actividades

Instrumentales de la Vida Diaria (IADL)(I. C. Li et al., 2020) , "en este estudio se observó una notoria mejora en la función cognitiva en comparación con el grupo de control. Esta mejora se evaluó utilizando una escala de función cognitiva basada en la Escala de Demencia de Hasegawa revisada"(Koichiro MORI et al., 2008)).

En otro estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, la administración de 0,5 g de *Hericium erinaceus* procedente del cuerpo fructífero, incorporado en galletas durante un período de 4 semanas, demostró una disminución en los niveles de ansiedad y depresión en un grupo de mujeres menopáusicas (n = 30) en comparación con aquellas que recibieron un placebo. Esto se evaluó mediante la utilización de la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos y el Índice de Quejas Indefinidas (Nagano et al., 2010).

En el tercer estudio comparativo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos, se observó que el consumo de galletas que contenían 0,8 g de polvo seco del cuerpo fructífero de *Hericium erinaceus* tuvo un efecto beneficioso en la memoria a corto plazo y mejoró las funciones cognitivas en un grupo de 31 participantes con una edad promedio de 61,3 años durante un período de 12 semanas. Estas mejoras se evaluaron utilizando el Mini-Examen del Estado Mental (MMSE) (Saitsu et al., 2019).

El consumo de *Hericium erinaceus*, puede tener efectos beneficiosos para la salud pues es antioxidante, antidiabético, antiinflamatorio, antimicrobiano, anticancerígeno, antihiperlipidémico y antihipoglucémico, además de que es una opción natural para

el tratamiento de enfermedades como la EA y la Enfermedad de Parkinson (Chong et al., 2020).

Métodos de extracción de metabolitos del hongo *Hericiium erinaceus*.

“Con propiedades fisicoquímicas específicas y características de reacción bioquímica, los metabolitos *Hericiium erinaceus* pueden ser extraídos mediante diversos métodos, como la extracción con agua caliente y el método de disolución alcalina” (Yan et al., 2018), “hidrólisis enzimática (Zhu et al., 2014) , extracción ultrasónica (Valu et al., 2020), método de extracción asistida por microondas” (Yuuichi Ookushi, 2009) y cultivo sumergido para la biosíntesis de polisacáridos. Se pueden utilizar como fuentes de extracción el cuerpo fructífero, el micelio y el caldo de cultivo de *Hericiium erinaceus*. “Controlar el tiempo de extracción, la temperatura, la cantidad de enzima y la proporción material-líquido puede incrementar la tasa de extracción de polisacáridos de *Hericiium erinaceus*” (J. Liu et al., 2022).

El método ampliamente utilizado para la extracción de polisacáridos implica agitar los cuerpos fructíferos pulverizados en agua caliente durante varias horas, lo que resulta en un proceso muy demorado. En términos de duración, la irradiación de microondas en agua presenta una ventaja en la extracción de polisacáridos de los cuerpos fructíferos de *Hericiium erinaceus*, este enfoque fue investigado en un estudio liderado por Ookushi y sus colegas (Yuuichi Ookushi, 2006).

La investigación demostró que la extracción mediante irradiación de microondas en agua a 140 °C durante 5 minutos era prácticamente igual a la que se obtenía mediante calentamiento convencional externo a 100 °C durante 6 horas. Los principales polisacáridos obtenidos a través de la irradiación de microondas en agua eran β -d-glucanos ricos en uniones (1→3).

Para garantizar la seguridad alimentaria, se recomienda minimizar el empleo de solventes orgánicos tóxicos y enfocarse en dividir la materia prima en sus componentes básicos, como proteínas, lípidos, carbohidratos, vitaminas, minerales, etc., con el fin de utilizarlos de manera más efectiva en la producción del metabolito de interés. Este enfoque conlleva un proceso secuencial que incluye varias etapas:

1. Extracción de microondas con hidrogravedad.
2. Utilización de la extracción con dióxido de carbono supercrítico para obtener fracciones solubles de *Hericiium erinaceus*.
3. Sometimiento de la fase sólida restante a extracción asistida por enzimas o autohidrólisis no isotérmica con agua.

Estos procesos ecológicos propuestos han demostrado la capacidad de disolver más del 40% de *Hericiium erinaceus* (Parada et al., 2015).

La extracción asistida por enzimas se destaca por ser respetuosa con el medio ambiente, altamente eficiente y fácil de operar gracias a las condiciones de reacción relativamente suaves; las enzimas son capaces de descomponer eficazmente la pared celular, lo que favorece la liberación de polisacáridos bioactivos que forman parte de la estructura de las paredes celulares de los hongos. Este proceso se lleva a cabo utilizando la metodología de superficie de respuesta y el diseño de Box-Behnken, basados en experimentos que consideran factores individuales y pruebas ortogonales. Se ha logrado un máximo rendimiento del 13.46% de los polisacáridos de *Hericiium erinaceus*, en estudios que emplean métodos de

optimización en la extracción asistida por enzimas de los cuerpos fructíferos de *Hericiium erinaceus* con este tipo de extracción (Zhu et al., 2014).

Biosíntesis de metabolitos secundarios de *Hericiium erinaceus* mediante cultivo sumergido.

“En 1988, China reportó la primera ocasión en que se llevó a cabo el cultivo artificial *Hericiium erinaceus* mediante el uso de botellas y bolsas de polipropileno en troncos artificiales”(Chiharu Suzuki & Takashi Mizuno, 2009).

Los metabolitos secundarios bioactivos de los hongos medicinales que se pueden obtener a partir de cultivos sumergidos pueden no ser producidos en los cuerpos fructíferos. El monitoreo del consumo de nutrientes, la respiración y la producción de metabolitos en el medio de cultivo bajo condiciones de proceso controladas, es fundamental para optimizar el proceso. Varias investigaciones han demostrado que *Hericiium erinaceus* puede prosperar en diversos sustratos, abarcando tanto medios artificiales como alternativas económicas como residuos agrícolas y suero de tofu. Esto permite el cultivo a gran escala de este hongo en sustratos asequibles, lo que resulta beneficioso para la producción a gran escala (Fengjie Cui, 2010)(Shu Hui Hu, 2008)(Kulisic et al., 2004)(Malinowska et al., 2009)(Zhang et al., 2012).

“Recientemente se ha confirmado, que el estado de desarrollo del hongo cultivado ejerce una influencia significativa en la composición de los polisacáridos y, en consecuencia, en su actividad biológica” (Rodrigues et al., 2015).

El cultivo sumergido representa la opción más promisoría para lograr elevados rendimientos de biomasa micelial y erinacinas. Sin embargo, las hericenonas, hasta la fecha, solo pueden obtenerse a partir de los basidiomas.

Numerosos investigadores, han enfocado sus esfuerzos en la minimización del tiempo de fermentación en cultivos sumergidos, con el objetivo de maximizar la producción.

En tiempos recientes, se ha avanzado en la fermentación a gran escala y la aplicación de técnicas analíticas, como la espectrometría de masas combinada con cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC-MS) y la resonancia magnética nuclear bidimensional (2D-NMR), con el fin de detectar e identificar metabolitos secundarios bioactivos (Bills & Stadler, 2014).

Con el cultivo sumergido puede obtener una gran cantidad de micelio y productos de fermentación en un corto período de tiempo.

Los resultados obtenidos en un estudio para evaluar el impacto de las fuentes de carbono, la fuente de nitrógeno, la relación carbono/nitrógeno, la vitamina B1 (promotor) y el valor de pH en la biosíntesis de polisacáridos de *Hericiium erinaceus*, indicaron que el orden de influencia fue el siguiente: fuente de nitrógeno > fuente de carbono > valor de pH > Vitamina B1 (H.B. Sun, 2001).

Legislación aplicable para uso en alimentos

En Colombia, hasta el año 2022, no existía legislación aplicable para este tipo de ingredientes, y *Hericium erinaceus* solo podía utilizarse en suplementos dietarios. Sin embargo, "en junio de 2023, la SEAB aprobó su uso como componente en productos alimentarios. Este ingrediente puede ser empleado como un elemento secundario en alimentos, pero no es factible su utilización como ingrediente exclusivo ni como el componente principal" (ACTA 07 23, 2023).

Conclusiones

- Esta revisión podría servir como un recurso de referencia para la industria de alimentos y grupos de investigación que busquen iniciar nuevos proyectos centrados en la producción industrial de ingredientes funcionales, como el hongo *Hericiium erinaceus*. Esto representa una opción natural para la prevención y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como la EA.
- El consumo periódico de ingredientes funcionales como el hongo *Hericiium erinaceus* y la adopción de un estilo de vida saludable que incluye actividad física y mental pueden ser estrategias clave para mitigar el riesgo de prevalencia de la EA en personas con antecedentes familiares. Estas estrategias no solo pueden tener un impacto significativo en la vida de quienes tienen un riesgo genético de desarrollar esta enfermedad, sino también en la de su círculo cercano y, en última instancia, en la sociedad en su conjunto.
- Mediante tecnologías biotecnológicas, la producción industrial de *Hericiium erinaceus* podría ofrecer una alternativa más sostenible desde el punto de vista ambiental y promover alimentos funcionales con mayor calidad nutricional. Esto tendría un impacto positivo tanto en la economía de los países como en la nutrición de la población, ofreciendo una solución innovadora para pacientes con enfermedad de Alzheimer y abordando problemas de salud global. La biotecnología aplicada a la producción de *Hericiium erinaceus* tiene posible potencial en el ámbito alimentario y la atención a pacientes con EA en Colombia y en todo el mundo.

- La inclusión de ingredientes funcionales como las ericeninas de la Melena de León en productos alimentarios cotidianos, como galletas o bebidas, podría ofrecer una solución efectiva para reducir la prevalencia de enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Alzheimer, y con ello, los costos asociados a su atención. Este ingrediente, producido a nivel industrial mediante un proceso de cultivo y secado con tecnología "spray dryer," demuestra una excelente adaptabilidad a diversas matrices de alimentos sin alterar sus características, lo que lo convierte en una alternativa atractiva y funcional.
- En un contexto específico de Colombia, se estima que para 2023 habrá un considerable aumento en la cantidad de personas mayores de 60 años que padecen EA, lo que se traducirá en costos significativos tanto para los pacientes como para la sociedad en general (Javier Antonio Arango, 2022). El tratamiento y cuidado de pacientes con esta neurodegeneración representa un desafío económico importante, por lo que la inclusión de ingredientes funcionales de materias primas no convencionales para occidente, en formulaciones de consumo diario, podrían ofrecer una vía efectiva para mitigar la prevalencia de EA y reducir los costos asociados.

Referencias

- 2023 Alzheimer's disease facts and figures. (2023). *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 19(4), 1598–1695. <https://doi.org/10.1002/alz.13016>
- ACTA 07 23. (2023).
- Alexia, D., & Parra, N. (2020). "Rol del cerebro basal anterior en la SOFÍA FERNANDA ROMERO HERMOSILLA.
- Alzforum.org. (2023). *PSEN-2. (s/f). Alzforum.org*. <https://www.alzforum.org/mutations/psen-2>
- Amelianchik, A., Sweetland-Martin, L., & Norris, E. H. (2022). The effect of dietary fat consumption on Alzheimer's disease pathogenesis in mouse models. In *Translational Psychiatry* (Vol. 12, Issue 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02067-w>
- Andrade, A. G., Bubu, O. M., Varga, A. W., & Osorio, R. S. (2018). The Relationship between Obstructive Sleep Apnea and Alzheimer's Disease. In *Journal of Alzheimer's Disease* (Vol. 64, Issue s1, pp. S255–S270). IOS Press. <https://doi.org/10.3233/JAD-179936>
- Andrade, M. K., Souza, L. C., Azevedo, E. M., Bail, E. L., Zanata, S. M., Andreatini, R., & Vital, M. A. B. F. (2023). Melatonin reduces β -amyloid accumulation and improves short-term memory in streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's disease model. *IBRO Neuroscience Reports*, 14, 264–272. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2023.01.005>
- Anstey, K. J., Ashby-Mitchell, K., & Peters, R. (2017). Updating the evidence on the association between serum cholesterol and risk of late-life dementia: Review and meta-analysis. In *Journal of Alzheimer's Disease* (Vol. 56, Issue 1, pp. 215–228). IOS Press. <https://doi.org/10.3233/JAD-160826>
- Arcos-Burgos, M., Castellanos, F. X., Pineda, D., Lopera, F., Palacio, J. D., Palacio, L. G., Rapoport, J. L., Berg, K., Bailey-Wilson, J. E., & Muenke, M. (2004). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a Population Isolate: Linkage to Loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11. In *Am. J. Hum. Genet* (Vol. 75).

- Ballarini, T., van Lent, D. M., Brunner, J., Schröder, A., Wolfsgruber, S., Altenstein, S., Brosseron, F., Buerger, K., Dechent, P., Dobisch, L., Düzel, E., Ertl-Wagner, B., Fließbach, K., Freiesleben, S. D., Frommann, I., Glanz, W., Hauser, D., Haynes, J. D., Heneka, M. T., ... Wagner, M. (2021). Mediterranean Diet, Alzheimer Disease Biomarkers, and Brain Atrophy in Old Age. *Neurology*, 96(24), E2920–E2932. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012067>
- Bertram, L., Lill, C. M., & Tanzi, R. E. (2010). The genetics of alzheimer disease: Back to the future. In *Neuron* (Vol. 68, Issue 2, pp. 270–281). <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.10.013>
- Bills, G. F., & Stadler, M. (2014). Editorial comment - Discovery, distribution and biosynthesis of fungal secondary metabolites. In *Mycology* (Vol. 5, Issue 3, pp. 99–101). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/21501203.2014.943929>
- Braak, H. , & B. E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239–259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>
- Braak, H. , & D. T. K. (2013). the early pathological process in sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, 126(4), 615–618. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1170-1>
- Buée, L. , B. T. , B.-S. V. , D. A. , & H. P. R. (2000, August 1). Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Research Reviews*, 95–130.
- Byard, R. W. , & L. N. E. I. (2019). (2019). Wandering Dementia-A Syndrome with Forensic Implications. *Journal of Forensic Sciences*, 64(2), 443–445. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.13885>
- Carabotti, M., Scirocco, A., Antonietta Maselli, M., & Severi, C. (2015). *The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems* (Vol. 28). www.annalsgastro.gr
- Chen CC, T. T. C. C. N. C. L. L. C. W. S. Y. S. CC. (2016). Erinacine S, a Rare Sesterterpene from the Mycelia of *Herichium erinaceus*. *Journal of Natural Products*, 79(2), 438–441. [10.1021/acs.jnatprod.5b00474](https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00474)

- Cheng, J. H., Tsai, C. L., Lien, Y. Y., Lee, M. S., & Sheu, S. C. (2016). High molecular weight of polysaccharides from *Herichium erinaceus* against amyloid beta-induced neurotoxicity. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1154-5>
- Cheng, Y., Feng, Z., Zhang, Q. Z., & Zhang, J. T. (2006). Beneficial effects of melatonin in experimental models of Alzheimer disease. In *Acta Pharmacologica Sinica* (Vol. 27, Issue 2, pp. 129–139). <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2006.00267.x>
- Chiharu Suzuki & Takashi Mizuno. (2009). Cultivo de yamabushitake (*Herichium erinaceum*). *Food Reviews International*, 13, 419–421. <https://doi.org/10.1080/87559129709541128>
- Chong, P. S., Fung, M. L., Wong, K. H., & Lim, L. W. (2020). Therapeutic potential of *Herichium erinaceus* for depressive disorder. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21010163>
- Clarimón Jordi, & Setó Salvia Nuria. (2010). *Genetics of Alzheimers disease*.
- Corrada, M. M., Hayden, K. M., Paganini-Hill, A., Bullain, S. S., DeMoss, J., Aguirre, C., Brookmeyer, R., & Kawas, C. H. (2017). Age of onset of hypertension and risk of dementia in the oldest-old: The 90+ Study. *Alzheimer's and Dementia*, 13(2), 103–110. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.007>
- Dan Zhu, N. Y. Y.-Y. L. J. Z. C. J. P.-P. Z. (2016). M2 Macrophage Transplantation Ameliorates Cognitive Dysfunction in Amyloid- β -Treated Rats Through Regulation of Microglial Polarization. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 52(2), 483–495. 10.3233/JAD-151090
- Demencia. (s/f). Who.int. (2023, March 15). *Demencia*. Demencia. Datos y Cifras. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Dhami, M., Raj, K., & Singh, S. (2023). Relevance of gut microbiota to Alzheimer's Disease (AD): Potential effects of probiotic in management of AD. *Aging and Health Research*, 3(1), 100128. <https://doi.org/10.1016/j.ahr.2023.100128>

- EBSCO. (n.d.). *EBSCO Information Services, Inc.* | www.ebsco.com/es. EBSCO Information Services, Inc. . Retrieved July 8, 2023, from <https://www.ebsco.com/es/bibliotecas-academicas>
- Elsevier*. (n.d.). Elsevier.Com. Retrieved July 8, 2023, from <https://www.sciencedirect.com/>
- Elvira Sánchez-Fernández, R., Lorena Sánchez-Ortiz, B., Karina, Y., Sandoval-Espinosa, M., Ulloa-Benítez, Á., Armendáriz-Guillén, B., García-Méndez, C., & Macías-Rubalcava, M. L. (2013). Hongos endófitos: fuente potencial de metabolitos secundarios bioactivos con utilidad en agricultura y medicina. In *D.R. © TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas* (Vol. 132, Issue 2).
- Fangyuan Cui, X. G. J. Z. M. L. C. Z. N. X. H. Z. L. L. M. Z. & L. J. (2016). Protective Effects of Extracellular and Intracellular Polysaccharides on Hepatotoxicity by *Hericium erinaceus* SG-02. *Current Microbiology*, *73*(3), 379–385. 10.1007/s00284-016-1073-1
- Farrer, L. A. , M. R. H. , C. L. A. , S. G.-H. P. H. , B. T. D. , R. M. N. , M. M. J. , P. R. , N. L. , & H. L. (1990). Transmission and age-at-onset patterns in familial Alzheimer's disease: evidence for heterogeneity. *Neurology*, *3*(1), 395–403. https://doi.org/10.1212/wnl.40.3_part_1.395
- Fengjie Cui, Z. L. Y. L. L. P. L. P. Z. Z. L. L. Y. D. & D. H. (2010). Production of mycelial biomass and exo-polymer by *Hericium erinaceus* CZ-2: Optimization of nutrients levels using response surface methodology. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, *15*, 299–307. <https://doi.org/10.1007/s12257-009-0117-9>
- Fisher GG, S. A. I. F. F. J. G. J. T. LE. (2014). Mental work demands, retirement, and longitudinal trajectories of cognitive functioning. *J Occup Health Psychol* , 231–242.
- Freudenberg-Hua, Y., Li, W., & Davies, P. (2018). The role of genetics in advancing precision medicine for Alzheimer's Disease-A narrative review. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 5, Issue APR). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00108>
- Frieden, T. R., Harold Jaffe, D. W., Cardo, D. M., Moolenaar, R. L., Leahy, M. A., Martinroe, J. C., Spriggs, S. R., Starr, T. M., Doan, Q. M., King, P. H., Roper, W. L., Hill, C., Matthew Boulton,

C. L., Arbor, A., Virginia Caine, M. A., Barbara Ellis, I. A., Jonathan Fielding, G. E., Jones, T. F., Rima Khabbaz, T. F., ... William Schaffner, P. (2013). *Morbidity and Mortality Weekly Report Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staff MMWR Editorial Board* (Vol. 62, Issue 17).

Frieden, T. R., Harold Jaffe, D. W., Moolenaar, R. L., Leahy, M. A., Martinroe, J. C., Spriggs, S. R., Starr, T. M., Doan, Q. M., King, P. H., Roper, W. L., Hill, C., Matthew Boulton, C. L., Arbor, A., Virginia Caine, M. A., Barbara Ellis, I. A., Jonathan Fielding, G. E., Jones, T. F., Rima Khabbaz, T. F., Dennis Maki, G. G., ... William Schaffner, W. (2013). *CDC Health Disparities and Inequalities Report-United States, 2013 Supplement Morbidity and Mortality Weekly Report Supplement Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staff MMWR Editorial Board*.

Gálvez, M. (2016). *NEUROIMÁGENES EN DEMENCIAS* (Issue 1). DR.

García, T., & Jay, D. (2004). *Fosforilación de tau y enfermedad de Alzheimer* (Vol. 140, Issue 3).

Gardner, R. C., Burke, J. F., Nettiksimmons, J., Kaup, A., Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2014). Dementia risk after traumatic brain injury vs nonbrain trauma: The role of age and severity. *JAMA Neurology*, 71(12), 1490–1497. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.2668>

Gudala, K., Bansal, D., Schifano, F., & Bhansali, A. (2013). Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. *Journal of Diabetes Investigation*, 4(6), 640–650. <https://doi.org/10.1111/jdi.12087>

Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers Pharmacology and Toxicology Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. (2005). <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>

Han, Z. H., Ye, J. M., & Wang, G. F. (2013). Evaluation of in vivo antioxidant activity of *Hericium erinaceus* polysaccharides. *International Journal of Biological Macromolecules*, 52(1), 66–71. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2012.09.009>

- Hanseeuw, B. J., Betensky, R. A., Jacobs, H. I. L., Schultz, A. P., Sepulcre, J., Becker, J. A., Cosio, D. M. O., Farrell, M., Quiroz, Y. T., Mormino, E. C., Buckley, R. F., Papp, K. V., Amariglio, R. A., Dewachter, I., Ivanoiu, A., Huijbers, W., Hedden, T., Marshall, G. A., Chhatwal, J. P., ... Johnson, K. (2019). Association of Amyloid and Tau with Cognition in Preclinical Alzheimer Disease: A Longitudinal Study. *JAMA Neurology*, 76(8), 915–924. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1424>
- Hardman, R. J., Kennedy, G., Macpherson, H., Scholey, A. B., & Pipingas, A. (2016). Adherence to a Mediterranean-Style Diet and Effects on Cognition in Adults: A Qualitative Evaluation and Systematic Review of Longitudinal and Prospective Trials. In *Frontiers in Nutrition* (Vol. 3). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnut.2016.00022>
- Hardy, J. A. , & H. G. A. (1992, April 10). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science (New York, N.Y.)*, 184–185. <https://doi.org/10.1126/science.1566067>
- H.B. Sun, M. S. L. H. Y. C. (2001). | Study on the Optimization of *Hericium erinaceus* Polysaccharide (HEP) Production by Submerged Culture (I) -The Influence of Carbon and Nitrogen Resources on the Yield of HEP. *Food and Fermentation Industries*, 27(9), 30–33.
- He, X., Wang, X., Fang, J., Chang, Y., Ning, N., Guo, H., Huang, L., Huang, X., & Zhao, Z. (2017). Structures, biological activities, and industrial applications of the polysaccharides from *Hericium erinaceus* (Lion's Mane) mushroom: A review. In *International Journal of Biological Macromolecules* (Vol. 97, pp. 228–237). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.01.040>
- Hirokazu Kawagishi, C. Z. (2008). Compounds for dementia from *Hericium erinaceum*. *Portico*, 33(2), 149–155. [10.1358/dof.2008.033.02.1173290](https://doi.org/10.1358/dof.2008.033.02.1173290)
- Home - OMIM - NCBI. (n.d.). Nih.Gov. Retrieved July 8, 2023, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

- Hubbard, B. M., & Anderson, J. M. (1981). Age, senile dementia and ventricular enlargement. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 44(7), 631–635. <https://doi.org/10.1136/jnnp.44.7.631>
- International, D. (2015). *Informe Mundial sobre el Alzheimer 2015*. www.daviddesigns.co.uk
- Iwagami, M., Qizilbash, N., Gregson, J., Douglas, I., Johnson, M., Pearce, N., Evans, S., & Pocock, S. (2021). Blood cholesterol and risk of dementia in more than 1.8 million people over two decades: a retrospective cohort study. *The Lancet Healthy Longevity*, 2(8), e498–e506. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(21\)00150-1](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(21)00150-1)
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., ... Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. In *Alzheimer's and Dementia* (Vol. 14, Issue 4, pp. 535–562). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Javier Antonio Arango. (2022). *Alzheimer: Una realidad difícil de olvidar*. <https://www.ecr.edu.co/my-post7232b319>
- Jian-qiu Tu, H. L. Y. W. P. C. Z. L. (2021). A novel polysaccharide from *Hericium erinaceus*: Preparation, structural characteristics, thermal stabilities, and antioxidant activities in vitro. *Journal of Food Biochemistry*, 45(9). 10.1111/jfbc.13871
- Jimenez-Escrig, A., Gomez-Tortosa, E., Baron, M., Rabano, A., Arcos-Burgos, M., Palacios, L. G., Yusta, A., Anta, P., Perez, I., Hierro, M., Munoz, D. G., & Barquero, S. (2005). A multigenerational pedigree of late-onset Alzheimer's disease implies new genetic causes. *Brain*, 128(7), 1707–1715. <https://doi.org/10.1093/brain/awh501>
- Kanekiyo, T., Xu, H., & Bu, G. (2014). ApoE and A β in Alzheimer's disease: Accidental encounters or partners? In *Neuron* (Vol. 81, Issue 4, pp. 740–754). <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.045>

- Kim, H., Ra, K.-S., Hwang, J.-H., & Yu, K.-W. (2012). Immune Enhancement of *Herichium erinaceum* Mycelium Cultured in Submerged Medium Supplemented with Ginseng Extract. *The Korean Journal of Food And Nutrition*, 25(4), 737–746. <https://doi.org/10.9799/ksfan.2012.25.4.737>
- Koichiro MORI, Yutaro OBARA, Mitsuru HIROTA, Yoshihito AZUMI, Satomi KINUGASA, Satoshi INATOMI, & Norimichi NAKAHATA. (2008). Nerve Growth Factor-Inducing Activity of *Herichium erinaceus* in 1321N1. *Pharmaceutical Biology*, 39(9), 1727–1732.
- Kulusic, T., Radonic, A., Katalinic, V., & Milos, M. (2004). Use of different methods for testing antioxidative activity of oregano essential oil. *Food Chemistry*, 85(4), 633–640. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2003.07.024>
- Kuźma, E., Lourida, I., Moore, S. F., Levine, D. A., Ukoumunne, O. C., & Llewellyn, D. J. (2018). Stroke and dementia risk: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's and Dementia*, 14(11), 1416–1426. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.3061>
- Lee, J. S., & Hong, E. K. (2010). *Herichium erinaceus* enhances doxorubicin-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Letters*, 297(2), 144–154. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2010.05.006>
- Lee, K. F., Chen, J. H., Teng, C. C., Shen, C. H., Hsieh, M. C., Lu, C. C., Lee, K. C., Lee, L. Y., Chen, W. P., Chen, C. C., Huang, W. S., & Kuo, H. C. (2014). Protective effects of *herichium erinaceus* mycelium and its isolated erinacine a against ischemia-injury-induced neuronal cell death via the inhibition of iNOS/p38 MAPK and nitrotyrosine. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(9), 15073–15089. <https://doi.org/10.3390/ijms150915073>
- Levy-Lahad, E., Poorkaj, P., Wang, K., Fu, Y. H., Oshima, J., Mulligan, J., & Schellenberg, G. D. (1996). Genomic Structure and Expression of STM2, the Chromosome 1 Familial Alzheimer Disease Gene. In *GENOMICS* (Vol. 34).
- Li, I. C., Chang, H. H., Lin, C. H., Chen, W. P., Lu, T. H., Lee, L. Y., Chen, Y. W., Chen, Y. P., Chen, C. C., & Lin, D. P. C. (2020). Prevention of Early Alzheimer's Disease by Erinacine A-

- Enriched *Herichium erinaceus* Mycelia Pilot Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00155>
- Li, I. C., Lee, L. Y., Tzeng, T. T., Chen, W. P., Chen, Y. P., Shiao, Y. J., & Chen, C. C. (2018). Neurohealth Properties of *Herichium erinaceus* Mycelia Enriched with Erinacines. In *Behavioural Neurology* (Vol. 2018). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2018/5802634>
- Li, Y., Bohm, C., Dodd, R., Chen, F., Qamar, S., Schmitt-Ulms, G., Fraser, P. E., & St George-Hyslop, P. H. (2014). Structural biology of presenilin 1 complexes. In *Molecular Neurodegeneration* (Vol. 9, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-9-59>
- Liu, C. C., Hu, J., Zhao, N., Wang, J., Wang, N., Cirrito, J. R., Kanekiyo, T., Holtzman, D. M., & Bu, G. (2017). Astrocytic LRP1 mediates brain A β clearance and impacts amyloid deposition. *Journal of Neuroscience*, 37(15), 4023–4031. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3442-16.2017>
- Liu, J., Wang, W., Hu, Q., Wu, X., Xu, H., Su, A., Xie, M., & Yang, W. (2022). Bioactivities and molecular mechanisms of polysaccharides from *Herichium erinaceus*. In *Journal of Future Foods* (Vol. 2, Issue 2, pp. 103–111). Beijing Academy of Food Sciences. <https://doi.org/10.1016/j.jfutfo.2022.03.007>
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. In *The Lancet* (Vol. 396, Issue 10248, pp. 413–446). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- López-Cuevas, R., Baquero-Toledo, M., Cuevas-Jiménez, A., Martín-Ibáñez, N., Pascual-Costa, R., Moreno-Monedero, M. J., Cañada-Martínez, A., Peña-Bautista, C., Ferrer-Cairols, I., Álvarez-Sánchez, L., & Cháfer-Pericás, C. (2020). Prognostic value of cerebrospinal fluid

biomarkers in mild cognitive impairment due to Alzheimer disease. *Neurologia*.

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.07.026>

Lu Ren, C. P. Y. H. (2012). Antitumor activity of mushroom polysaccharides: a review. *Food & Function*, 3(11), 1118–1130. 10.1039/c2fo10279j

Ma, B. J., Shen, J. W., Yu, H. Y., Ruan, Y., Wu, T. T., & Zhao, X. (2010). Hericenones and erinacines: Stimulators of nerve growth factor (NGF) biosynthesis in *Herichium erinaceus*. In *Mycology* (Vol. 1, Issue 2, pp. 92–98). <https://doi.org/10.1080/21501201003735556>

Makin Simon. (2019). *NEUROLOGY Deep Sleep Gives Your Brain a Deep Clean*.

Malinowska, E., Krzyczkowski, W., Herold, F., Łapienis, G., Ślusarczyk, J., Suchocki, P., Kuraś, M., & Turło, J. (2009). Biosynthesis of selenium-containing polysaccharides with antioxidant activity in liquid culture of *Herichium erinaceum*. *Enzyme and Microbial Technology*, 44(5), 334–343. <https://doi.org/10.1016/j.enzmictec.2008.12.003>

Mandelkow, E. M. B. J. D. G. G. N. T. B. M. E. (1995, May 1). Tau domains, phosphorylation, and interactions with microtubules. *Neurobiology of Aging*, 355–362. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(95\)00025-a](https://doi.org/10.1016/0197-4580(95)00025-a)

Mari Shimbo, H. K. H. Y. (2005). Erinacine A increases catecholamine and nerve growth factor content in the central nervous system of rats. *Nutrition Research*, 25(6), 617–623. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2005.06.001>

Mary Ganguli, M. M. H. H. D. P. C. S. P. R. S. P. M. M. S. T. D. M. (2005, May). Alzheimer Disease and Mortality. *JAMA Neurology*, 779–784.

McDowell I, X. G. L. J. T. M. (2007). Mapping the connections between education and dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(2), 127–141.

Md Asaduzzaman Khan, M. T. R. L. M. M. R. (2013). *Herichium erinaceus*: an edible mushroom with medicinal value. *Journal of Complementary & Integrative Medicine*, 10(3), 253–258. 10.1515/jcim-2013-0001

- Menke, A., Casagrande, S., Geiss, L., & Cowie, C. C. (2015). Prevalence of and Trends in Diabetes among Adults in the United States, 1988-2012. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 314, Issue 10, pp. 1021–1029). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10029>
- Mergenthaler, P., Lindauer, U., Dienel, G. A., & Meisel, A. (2013). Sugar for the brain: The role of glucose in physiological and pathological brain function. In *Trends in Neurosciences* (Vol. 36, Issue 10, pp. 587–597). <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.07.001>
- Mori, H., Aizawa, K., Inakuma, T., Ichii, A., Yamauchii, R., & Kat01, K. (1998). Structural Analysis of the β -D-Glucan from the Fruit-body of *Herichium erinaceum*. In *J. Appl. Glycosci* (Vol. 45, Issue 4).
- Muramori, F., Kobayashi, K., & Nakamura, I. (1998). A quantitative study of neurofibrillary tangles, senile plaques and astrocytes in the hippocampal subdivisions and entorhinal cortex in Alzheimer's disease, normal controls and non-Alzheimer neuropsychiatric diseases. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 52(6), 593–599. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.1998.tb02706.x>
- Nagano, M., Shimizu, K., Kondo, R., Hayashi, C., Sato, D., Kitagawa, K., & Ohnuki, K. (2010). Reduction of depression and anxiety by 4 weeks *Herichium erinaceus* intake. In *Biomedical Research* (Vol. 31, Issue 4).
- Newman, A. B. , F. A. L. , L. O. , J. S. , L. C. , J. W. , I. D. , D. S. T. , & K. L. H. (2005). Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(7), 1101–1107. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53360.x>
- Nianogo, R. A., Rosenwohl-Mack, A., Yaffe, K., Carrasco, A., Hoffmann, C. M., & Barnes, D. E. (2022). Risk Factors Associated with Alzheimer Disease and Related Dementias by Sex and Race and Ethnicity in the US. *JAMA Neurology*, 79(6), 584–591. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.0976>

- Ogino, E., Manly, J. J., Schupf, N., Mayeux, R., & Gu, Y. (2019). Current and past leisure time physical activity in relation to risk of Alzheimer's disease in older adults. *Alzheimer's and Dementia*, 15(12), 1603–1611. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.07.013>
- Orta-Salazar, E., Cuellar-Lemus, C. A., Díaz-Cintra, S., & Feria-Velasco, A. I. (2014). Cholinergic markers in the cortex and hippocampus of some animal species and their correlation to Alzheimer's disease. In *Neurología* (Vol. 29, Issue 8, pp. 497–503). Spanish Society of Neurology. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.10.007>
- Paho.org. (2023). *Demencia* . Demencia. <https://www.paho.org/es/temas/demencia>
- Parada, M., Rodríguez-Blanco, A., Fernández de Ana Magán, F., & Domínguez, H. (2015). Sequential extraction of *Herichium erinaceus* using green solvents. *LWT*, 64(1), 397–404. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2015.06.008>
- Park, J., & Song, C. (2002). Hypolipidemic Effect of Exo-Polymer Produced in Submerged Mycelial Culture of Five Different Mushrooms. In *J. Microbiol. Biotechnol* (Vol. 12, Issue 6).
- Pérez-Tur J. (2001). Presenilinas en la génesis de la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*.
- R. Sherrington, E. I. R. Y. L. E. A. R. G. L. M. I. H. C. C. L. G. L. K. H., T. Tsuda, L. M. J.-F. F. A. C. B. M. P. M. S. S. I. R. L. P. L. N. I. C., D. Pollen, A. B. P. S. R. J. P. W. W. H. A. R. D. S. J. L. H. M. A. P.-V., & R. E. Tanzi, A. D. R. P. E. F. J. M. R. & P. H. S. G.-H. (1995). Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, 375(6534).
- Redalyc.org*. (n.d.). Retrieved July 8, 2023, from <https://www.redalyc.org/>
- Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. In *Nature Reviews Neurology* (Vol. 7, Issue 3, pp. 137–152). <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2011.2>
- Revista Alimentaria. España. (2022, July 14). Las Erinacinas y la salud neuronal. *Las Erinacinas y La Salud Neuronal*. <https://revistaalimentaria.es/industria/alimentacion-especial/las-erinacinas-y-la-salud-neuronal>

- Rodero Romero, A., & Eva Díaz Guerra Carlos Vicario Abejón, D. (2021). *MÁSTER EN NEUROCIENCIA*.
- Rodier, F., Campisi, J., & Bhaumik, D. (2007). Two faces of p53: Aging and tumor suppression. *Nucleic Acids Research*, *35*(22), 7475–7484. <https://doi.org/10.1093/nar/gkm744>
- Rodrigues, D. M. F., Freitas, A. C., Rocha-Santos, T. A. P., Vasconcelos, M. W., Roriz, M., Rodríguez-Alcalá, L. M., Gomes, A. M. P., & Duarte, A. C. (2015). Chemical composition and nutritive value of *Pleurotus citrinopileatus* var *cornucopiae*, *P. eryngii*, *P. salmoneus stramineus*, *Pholiota nameko* and *Hericium erinaceus*. *Journal of Food Science and Technology*, *52*(11), 6927–6939. <https://doi.org/10.1007/s13197-015-1826-z>
- Rogaev, E. I. , S. R. , R. E. A. , L. G. , I. M. , L. Y. , C. H. , L. C. , H. K. , & T. T. (1995). Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature*, *376*, 775–778.
- SABE COLOMBIA2015: ESTUDIO NACIONAL DE SALUD, BIENESTAR Y ENVEJECIMIENTO. RESUMEN EJECUTIVO Introducción*. (2015).
- Saitsu, Y., Nishide, A., Kikushima, K., Shimizu, K., & Ohnuki, K. (2019). Improvement of cognitive functions by oral intake of *Hericium erinaceus*. In *Biomedical Research (Tokyo)* (Vol. 40, Issue 4).
- Salthouse, T. A. (2004). What and when of cognitive aging. In *Current Directions in Psychological Science* (Vol. 13, Issue 4, pp. 140–144). <https://doi.org/10.1111/j.0963-7214.2004.00293.x>
- Sandra Huenchuan, M. del C. Z. S. D. G. C. G. A. M. y M. C. V. (2018). *Envejecimiento, personas mayores y Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible: perspectiva regional y de derechos humanos* (SANDRA HUENCHUAN, Ed.; Vol. 154). Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL).
- Sato, C., Barthélemy, N. R., Mawuenyega, K. G., Patterson, B. W., Gordon, B. A., Jockel-Balsarotti, J., Sullivan, M., Crisp, M. J., Kasten, T., Kirmess, K. M., Kanaan, N. M., Yarasheski, K. E., Baker-Nigh, A., Benzinger, T. L., Miller, T. M., Karch, C. M., Bateman, R. J., & Knight

Alzheimer, J. (2018). *Tau Kinetics in Neurons and the Human Central Nervous System SUMMARY*. 97(6), 1284–1298. <https://doi.org/10.1016/j.neuron>

SciELO.org. (n.d.). Scielo.Org. Retrieved July 8, 2023, from <https://scielo.org/es/>

ScienceDirect.com. (n.d.). Sciencedirect.Com. Retrieved July 8, 2023, from <https://www.sciencedirect.com/>

Selkoe, D. J., & Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine*, 8(6), 595–608. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606210>

Shang, H. M., Song, H., Jiang, Y. Y., Ding, G. D., Xing, Y. L., Niu, S. L., Wu, B., & Wang, L. N. (2014). Influence of fermentation concentrate of *Herichium caput-medusae* (Bull.:Fr.) Pers. On performance, antioxidant status, and meat quality in broilers. *Animal Feed Science and Technology*, 198, 166–175. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2014.09.011>

Shang HM, S. H. X. Y. N. S. D. G. J. Y. L. F. (2015). Effects of dietary fermentation concentrate of *Herichium caput-medusae* (Bull.:Fr.) Pers. on growth performance, digestibility, and intestinal microbiology and morphology in broiler chickens. *The Journal of the Science of Food and Agriculture*, 96(1), 215–222. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7084>

Shimbo, M., Kawagishi, H., & Yokogoshi, H. (2005). Erinacine A increases catecholamine and nerve growth factor content in the central nervous system of rats. *Nutrition Research*, 25(6), 617–623. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2005.06.001>

Shoemark, D. K., & Allen, S. J. (2015). The microbiome and disease: Reviewing the links between the oral microbiome, aging, and Alzheimer's disease. In *Journal of Alzheimer's Disease* (Vol. 43, Issue 3, pp. 725–738). IOS Press. <https://doi.org/10.3233/JAD-141170>

Shu Hui Hu, J. C. W. C. Y. W. S. L. H. K. S. C. S. J. C. Z. C. L. (2008). Bioconversion of agro wastes for the cultivation of the culinary-medicinal lion's mane mushrooms *Herichium erinaceus* (Bull. Fr.) Pers. and *H. laciniatum* (Leers) Banker (Aphylophoromycetideae) in Taiwan. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 10(4), 385–398. [10.1615/IntJMedMushr.v10.i4.120](https://doi.org/10.1615/IntJMedMushr.v10.i4.120)

- Simonovitch, S. S. E. B. A. I. T. F. D. H. D. M. , M. E. M. D. M. , P.-K. R. (2016). Impaired Autophagy in APOE4 Astrocytes. *Journal of Alzheimer's Disease*, 51(3), 915–927.
- Sommerlad, A., Sabia, S., Singh-Manoux, A., Lewis, G., & Livingston, G. (2019). Association of social contact with dementia and cognition: 28-year follow-up of the Whitehall II cohort study. *PLoS Medicine*, 16(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002862>
- Sonia Sanz Muñoz, B. G. & L. O. (2018, September 17). Understanding the Role of ApoE Fragments in Alzheimer's Disease. *Neurochemical Research*, 1297–1305.
- Soto-Ospina, A., Araque Marín, P., Bedoya, G. D. J., & Villegas Lanau, A. (2021). Structural Predictive Model of Presenilin-2 Protein and Analysis of Structural Effects of Familial Alzheimer's Disease Mutations. *Biochemistry Research International*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/9542038>
- Soto-Ospina, A., Pedronel Araque Marín, Gabriel Bedoya, Diego Sepúlveda Falla, & Andrés Villegas Lanau. (2021). Protein Predictive Modeling and Simulation of Mutations of Presenilin-1 Familial Alzheimer's Disease on the Orthosteric Site. *Frontiers* , 8, A. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.649990>
- Sun Ryu, H. G. K. J. Y. K. S. Y. K. and K.-O. C. (2018). Hericium erinaceus Extract Reduces Anxiety and Depressive Behaviors by Promoting Hippocampal Neurogenesis in the Adult Mouse Brain. *Journal of Medicinal Food*, 21(2).
- Valu, M. V., Soare, L. C., Sutan, N. A., Ducu, C., Moga, S., Hritcu, L., Boiangiu, R. S., & Carradori, S. (2020). Optimization of ultrasonic extraction to obtain erinacine a and polyphenols with antioxidant activity from the fungal biomass of hericium erinaceus. *Foods*, 9(12). <https://doi.org/10.3390/foods9121889>
- Villemagne, V. L. , B. S. , B. P. , B. B. , E. K. A. , S. O. , S. C. , M. S. L. , M. R. , M. P. , A. D. , R. C. C. , M. C. L. , & A. I. B. and L. (AIBL) R. G. (2013). (2013, April 12). Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *The Lancet. Neurology*, 12(4), 357–367.

- Wang J, G. B. M. C. W. Y.J. (2017). A systemic view of Alzheimer disease - insights from amyloid- β metabolism beyond the brain. *Nat Rev Neurol* , 13, 612–623.
- Whitehouse, P. J. , P. D. L. , S. R. G. , C. A. W. , C. J. T. , & D. M. R. (1982, March 5). Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science (New York, N. Y.)*, 1237–1239.
- Wongchitrat, P., Lansubsakul, N., Kamsrijai, U., Sae-Ung, K., Mukda, S., & Govitrapong, P. (2016). Melatonin attenuates the high-fat diet and streptozotocin-induced reduction in rat hippocampal neurogenesis. *Neurochemistry International*, 100, 97–109. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2016.09.006>
- Xie, G., Tang, L., Xie, Y., & Xie, L. (2022). Secondary Metabolites from *Hericium erinaceus* and Their Anti-Inflammatory Activities. *Molecules*, 27(7). <https://doi.org/10.3390/molecules27072157>
- Yamazaki, Y., Zhao, N., Caulfield, T. R., Liu, C. C., & Bu, G. (2019). Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. In *Nature Reviews Neurology* (Vol. 15, Issue 9, pp. 501–518). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0228-7>
- Yan, J. K., Ding, Z. C., Gao, X., Wang, Y. Y., Yang, Y., Wu, D., & Zhang, H. N. (2018). Comparative study of physicochemical properties and bioactivity of *Hericium erinaceus* polysaccharides at different solvent extractions. *Carbohydrate Polymers*, 193, 373–382. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.04.019>
- Yuuichi Ookushi, M. S. J. A. (2006). Optimization of Microwave-assisted Extraction of Polysaccharides from the Fruiting Body of Mushrooms. *Journal of Applied Glycoscience*, 53(4), 267–272. <https://doi.org/10.5458/jag.53.267>
- Yuuichi Ookushi, M. S. J. A. (2009). Effects of Microwave Irradiation on Water-soluble Polysaccharides of the Fruiting Body of *Hericium erinaceum*. *Journal of Applied Glycoscience*, 56(3), 153–157. <https://doi.org/10.5458/jag.56.153>

- Zetterberg, H., & Mattsson, N. (2014). Understanding the cause of sporadic Alzheimer's disease. In *Expert Review of Neurotherapeutics* (Vol. 14, Issue 6, pp. 621–630). Expert Reviews Ltd.
<https://doi.org/10.1586/14737175.2014.915740>
- Zhang, Z., Lv, G., Pan, H., Pandey, A., He, W., & Fan, L. (2012). Antioxidant and hepatoprotective potential of endo-polysaccharides from *Hericium erinaceus* grown on tofu whey. *International Journal of Biological Macromolecules*, 51(5), 1140–1146.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2012.09.002>
- Zhu, Y., Li, Q., Mao, G., Zou, Y., Feng, W., Zheng, D., Wang, W., Zhou, L., Zhang, T., Yang, J., Yang, L., & Wu, X. (2014). Optimization of enzyme-assisted extraction and characterization of polysaccharides from *Hericium erinaceus*. *Carbohydrate Polymers*, 101(1), 606–613.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.09.099>