

Estudios y Perspectivas Revista Científica y Académica, Pilar, Paraguay.  
ISSN en línea 23005-2599, abril-junio 2024,  
Volumen 4, Número 2.

DOI: <https://doi.org/10.61384/r.c.a.v4i2>

---

**RELACIÓN ENTRE EL USO DE TOXINAS DERIVADAS  
DE VENENOS DE ANIMALES APLICADAS A  
MOLÉCULAS PARA TRATAMIENTO DE ALZHEIMER**

*Relationship Between the Use of Toxins Derived from  
Animal Venoms Applied to Molecules for Alzheimer's  
Treatment*

---

**Mireya Castellanos Espinosa**

Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL),  
México

---



**E. COUTURE**  
INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO



**Estudios y Perspectivas**  
Revista Científica Multidisciplinar



DOI: <https://doi.org/10.61384/r.c.a..v4i2.247>

## Relación entre el Uso de Toxinas Derivadas de Venenos de Animales Aplicadas a Moléculas para Tratamiento de Alzheimer

---

**Mireya Castellanos Espinosa**

[mcastellanoses@uanl.edu.mx](mailto:mcastellanoses@uanl.edu.mx)

Estudiante de licenciatura de Biotecnología  
Genómica de la Facultad de Ciencias  
Biológicas de la Universidad Autónoma de  
Nuevo León (UANL)  
México

---

### RESUMEN

En el artículo se busca abordar la enfermedad de Alzheimer (EA), una forma prevalente de demencia neurodegenerativa caracterizada por el deterioro progresivo de la memoria, el comportamiento y la cognición. Se mencionan dos tipos principales de EA: la de inicio temprano familiar (FAD), asociada con mutaciones en los genes PSEN1 y PSEN2, y la de inicio tardío (SAD), vinculada con el alelo APOE4. La EA se agrava por factores genéticos y ambientales, incluyendo la interacción social y hábitos alimenticios. A lo largo de las décadas, la teoría colinérgica ha sido fundamental en la comprensión de la EA, enfocándose en la disminución de acetilcolina. Se explora el uso de toxinas animales para el tratamiento de EA. Por ejemplo, se discute el potencial de las toxinas del pez león y las arañas marrones para desarrollar nuevas terapias. Estas toxinas pueden bloquear la transmisión neuronal y ofrecer nuevos caminos para el tratamiento al prevenir la unión entre  $A\beta$  y  $\alpha 7AChR$ , una interacción clave en la patogénesis de la EA.

**Palabras Clave:** *Toxinas, Animales, Venenos*

**Recibido:** 18-abril-2024 / **Aprobado:** 23-mayo-2024

# Relationship Between the Use of Toxins Derived from Animal Venoms Applied to Molecules for Alzheimer's Treatment

## ABSTRACT

In the article, the focus is on Alzheimer's Disease (AD), a prevalent form of neurodegenerative dementia characterized by the progressive deterioration of memory, behavior, and cognition. Two main types of AD are mentioned: early-onset familial AD (FAD), associated with mutations in the PSEN1 and PSEN2 genes, and late-onset AD (SAD), linked to the APOE4 allele. AD is exacerbated by genetic and environmental factors, including social interaction and dietary habits. Over the decades, the cholinergic theory has been fundamental in understanding AD, focusing on the reduction of acetylcholine. The use of animal toxins for the treatment of AD is explored. For example, the potential of lionfish and brown spider toxins in developing new therapies is discussed. These toxins can block neuronal transmission and offer new avenues for treatment by preventing the binding between A $\beta$  and  $\alpha$ 7AChR, a key interaction in the pathogenesis of AD.

**Keywords:** *Toxin, Venom, Alzheimer's disease*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer es un tipo de demencia neurodegenerativa, siendo una de las más comunes, caracterizada por déficit progresivo de memoria, comportamiento y cognición; molecularmente hablando, existirá una aglomeración de proteínas mal plegadas que llevan a la pérdida de materia gris del cerebro por la sobre exigencia a neurotransmisores de astrocitos y neuronas [9,2], dicha enfermedad presenta una alta tasa de mortandad, dependencia a ciertos factores genéticos y en la mayoría de los casos a la edad[21,18]. Dentro de la EA se encuentra una división acorde al tiempo de inicio de la enfermedad, se pueden encontrar como “Alzheimer de inicio temprano familiar” (FAD) y “Alzheimer de inicio tardío” (SAD). FAD se caracteriza por ser más agresivo además de su iniciación entre edades de 35-50 años, además de presentar mutaciones en Presenilina uno (PSEN1) y Presenilina 2(PSEN2). SAD suele ocurrir esporádicamente en edades de 70 años en adelante, tener el loci APOE en mayor o menor cantidad, principalmente en el alelo APOE3 [15,8]. El trastorno neurodegenerativo de Alzheimer tiene en su paso una gran cantidad de estadísticas alrededor del mundo que da pronósticos exponenciales por la relación que tiene con el entorno del organismo como lo es la cantidad de interacción social, ejercicio, hábitos alimenticios, por mencionar algunos; Aun así, las estadísticas son sesgadas aún más en Latinoamérica, singularmente en México, pero ello no indique no se describa un aumento de incluso un 59% entre el año 2015-2017[10,5].

Durante las décadas que ha durado la investigación sobre EA han resaltado diferentes teorías respecto a su causa, una de las más antiguas pero populares ha sido la teoría colinérgica donde se parte de la baja producción de acetilcolina en pacientes con EA lo que lleva a irregularidades en la ruta metabólica completa de dicho neurotransmisor que está involucrado en memoria, aprendizaje y comportamientos considerados como superiores [21]. Basándose en esas teorías y uniendo diferentes campos de las ciencias, se han llevado a cabo diferentes planes farmacoterapéuticos para el tratamiento, aletargamiento y prevención para EA,[18].

Claramente la ciencia busca el explorar diferentes campos para la solución de problemas por ende se buscan respuestas en compuestos tanto sintéticos como naturales con el fin de tener una base para un nuevo medicamento, [9,18,11]. Se espera que con los avances científicos y tecnológicos se pueda partir de las moléculas in sílico a una investigación in vitro, pues las adversidades que traerá consigo el pasar de los años con esta enfermedad indica que se debe dar pie a investigaciones relacionadas a este tipo.

### **Epidemiología de Alzheimer en América Latina y en el Mundo**

Considerando los múltiples tipos de demencia se estima que, de los 50 millones de casos generales, al menos del 60-70% son casos de Alzheimer a nivel mundial, con tendencia a incrementar 146.2%; de hecho, hablando únicamente de Estados Unidos, es considerada la quinta causa de muerte, con un aumento de 5.8 a 13.8 millones para el año 2050, donde se ve influenciado el aumento exponencial por cuestiones genéticas, factores ambientales, estilo de vida de la sociedad, así como el factor socioeconómico [21,20,13].

Caso contrario, se determina por estadísticas en investigaciones que el bilingüismo elevada interacción social, un nivel educacional-económico estable, accesible ayuda a la reducción de la incidencia de EA en una persona, [20,13].

En concreto, Latinoamérica, durante la última década, aproximadamente el 12.1% ha aumentado la incidencia de demencia, por lo que para el 2050 se cuadruplicará, [7]. A partir del 2008 se creó la Red de Alzheimer de Herencia Dominante, donde destacan países como Colombia con 1905, Puerto Rico 672 y México con 463 individuos de un conjunto de 3853 de personas en riesgo de padecer FAD [10].

Concretamente en México en los años 90 se aplicaron dos de las primeras encuestas relacionadas a la salud de la población de adultos mayores llamadas Estudio de Salud, Bienestar y Envejecimiento (SABE) y Estudio Nacional sobre Salud y Envejecimiento en México (ENSAEM); pese a que los datos pueden estar sesgados, representa un aumento entre el año 2015-2017 del 59% [5].

## Teoría Colinérgica

Alrededor de una enfermedad tan compleja, se han desarrollado diferentes ideas y rutas de abordaje tanto para tratamiento, prevención y por supuesto su origen, como lo es la hipótesis de depósito de  $\beta$ -amiloide, hipótesis de proteína TAU, hipótesis relacionada a la neuroinflamación y una de las más aceptadas, así como antigua es la teoría colinérgica [21].

La teoría colinérgica parte en sí misma de un neurotransmisor llamado acetilcolina (ACh), el cual, junto con las neuronas colinérgicas ubicadas en el prosencéfalo básico (BFCN) participan en acciones consideradas complejas como el raciocinio, la memoria o el aprendizaje; además de que la ubicación trae como consecuencia que sea el lugar de liberación de la energía del sistema colinérgico en el sistema nervioso central; de igual forma, presenta una relevancia importante en ámbitos como la plasticidad sináptica, diferenciación neuronal y protección del sistema nervioso central [20].

Durante la formación de las neuronas colinérgicas el uso de la acetilcolina es importante, así como su enzima la acetilcolinesterasa (AChE) que con esto se unirá a presenilina-1 o -2, la cual es una proteína integral que por sí misma al tener una mutación puede causar FAD, la función de la proteína es esencial para el complejo de escisión de proteínas precursoras en la producción de  $\beta$ -amiloide [17]. Toda la señalización a su vez está mutuamente regulada por proteínas, así como ARN pequeño no codificante [21].

El sistema colinérgico con la  $\beta$  amiloide aunado con una fosforilación anómala de la proteína tau lleva a una inflamación de células nerviosas, apoptosis celular y con ende un sistema de neurotransmisión inestable [21].

Todo esto sucede por el hecho de una sobreexpresión de la enzima AChE, llevando a ACh a una drástica disminución, este hecho ha logrado que ciertas investigaciones científicas se dirigieran a inhibidores de la acetilcolinesterasa, pero su efectividad se ha denotado reducida [9].

## **Farmacoterapia usada en Alzheimer**

La terapia personalizada junto al campo de la farmacogenómica ayuda al mejoramiento de la eficacia en un sin número de enfermedades, pues su principal base es la consideración de variabilidades individuales para así conseguir un tratamiento terapéutico y preventivo óptimo, se ve dicha rama como una promesa no tan alejada al presente para tratar diferentes padecimientos; como lo es en este caso el Alzheimer, [17].

Medicamentos como el donepezilo; comercialmente conocido como Aricept, es un inhibidor reversible paliativo que aumenta los niveles de ACh cortical, teóricamente esto hace que de a la alza en la sinapsis colinérgica,[11]. Existen ensayos al seleccionado de medicamentos con mayor calidad para inhibir AChE ya sea de manera in sílico e in vitro con ayuda de la espectrofotometría con yoduro de acetilcolina, dentro de los resultados de publicaciones por mencionar algunos posibles fármacos son risperidona, domperidona, verapamilo y tamsulosina, algunos de dichos fármacos tienen comportamientos competitivos lo que puede llegar a ser una problemática aunque se conoce que tienen una mayor actividad y eficientes resultados con otros medicamentos paliativos, pero se llegaban a conclusiones aún más impresionantes, pues dentro de los 1516 medicamentos aprobados por la FDA (hasta el año 2019), solo 36, mostraban un perfil de acoplamiento así como estudios farmacogenómicos buenos comparándolos precisamente con donepezilo, [11].

Pese al uso y prueba de técnicas innovadoras, incluso fármacos ya autorizados por FDA, aún no se visualiza en un futuro cercano una disminución, ni la razón específica por la que la EA se padezca, todo este proceso comienza con los falsos positivos que arrojan los candidatos en las pruebas, por razones importantes como el sesgo en datos como la edad en las múltiples etapas del padecimiento, dichas pruebas rara vez son acompañadas de datos farmacocinéticos o farmacodinámicos para confirmar la entrada del fármaco al órgano diana; incluso, en los organismos de prueba hay ausencia de datos previos como sus antecedentes genéticos, así como el error humano en la selección de los mismos, [12].

En el área preventiva los biomarcadores candidatos también arrojan mejoras con desventajas considerables, como lo son los inhibidores de BACE1 logran disminuir los niveles de A $\beta$ , pero terminan empeorando aspectos como la cognición, el comportamiento y la atrofia cerebral, [13].

### **Uso de toxinas en EA**

Muchos medicamentos actuales son derivados de ciertos compuestos que pueden considerarse peligrosos para el ser humano en plantas y animales para diferentes padecimientos en diferentes órganos, en casos neurológicos no es la excepción; en el CINVESTAV Unidad Mérida, consideran que el pez león puede ser útil ya que el tipo de toxina tiene como función el parar la transmisión de señales entre neuronas motoras, atención y aprendizajes, por lo que posee cierta similitud con EA para ser estudiar las vías de progresión para posteriormente definir nuevas vías de tratamiento, [5].

Las arañas marrones del género *Loxosceles*, (específicamente las toxinas que posee), se considera una posible nueva bioherramienta para nuevas terapias, derivado de los péptidos ICK que lleguen los canales iónicas sensibles al ácido (ASIC) eso con el fin de activar el sistema nervioso de los depredadores que la acechan, además que los compuestos tóxicos son estables en diferentes ámbitos como térmico, químico, y biológicamente en el flujo gástrico, [7].

En enfermedades neurodegenerativas se crean especies oligoméricas que tienen una pérdida neuronal y función sináptica a las cuales pueden unirse A $\beta$  a las proteínas de ciertas membranas teniendo como consecuencia la definición de su toxicidad, esta problemática más la enzima  $\alpha$ 7AChR terminan por bloquear la transmisión neuronal al evitar la acción despolarizante en las membranas postsinápticas; dicho esto, en investigaciones de venenos de ofidios neurotóxicos, por lo que de manera in sílico investigadores logran modificar la  $\alpha$ -cobratoxina que fue obtenida de Portes- lès-Valence, Francia a la que llamaron m- toxin con el fin de prevenir la unión entre A $\beta$  y  $\alpha$ 7AChR, [10].



## **Perspectivas a futuro**

Un importante cambio es el tipo de modelo animal principal a usar para que el desarrollo de modelo preclínico fuera útil para ambas patologías (FAD y SAD), además de incluir más que solo las mutaciones conocidas/populares como ApoE4 como el receptor desencadenante expresado en células mieloides 2 (TREM2). Sobra decir que tener un contexto genético del modelo animal es ahora fundamental, así como un mayor desarrollo en protocolos de construcciones microgliales ya que comparándolo con aquellos relacionados a células neuronales, las construcciones microgliales no están a la par del desarrollo, [11].

Los investigadores que modificaron de manera in silico a la  $\alpha$ -neurotoxina, menciona que el diseño y entorno experimental actual no es óptimo además que la complejidad de la patogénesis y el punto exacto de inicio de la enfermedad son los impedimentos más importantes que evitan encontrar un medicamento competente, por lo que consideran una dirección novedosa para el tratamiento de EA, aunque por el momento ellos no considerarían la toxina modificada no es capaz de ser un agente terapéutico por una escasa biodisponibilidad cerebral, [10].

Conforme pase el tiempo se notará que el diseño experimental pasará de medir resultados de biomarcadores a; desde fases muy tempranas, conocer los mecanismos de funcionamiento, dentro de los nuevos diseños, el incluir los avances tecnológicos como CRISPR- Cas, transcriptómica, metabolómica, etc. Así como factores no tan innovadores pero obviados tanto que son pasados por alto como la epigenética, [13].

## **CONCLUSIÓN**

El tratamiento del Alzheimer sigue siendo un desafío significativo debido a la complejidad de su patogénesis y la baja biodisponibilidad cerebral de los agentes terapéuticos. Sin embargo, la investigación sobre toxinas animales ofrece una dirección novedosa y prometedora. La integración de tecnologías avanzadas como CRISPR-Cas y la consideración de factores epigenéticos serán cruciales en el desarrollo de futuros tratamientos. Es esencial continuar con

el desarrollo de modelos animales más representativos y protocolos más robustos para avanzar en la farmacoterapia de la EA.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alves, B. / O. / O.-. M. (2010, 25 junio). DECS. DeCS/MeSH Descriptores en Ciencias de la Salud.

Recuperado 23 de agosto de 2023, de <https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=52334>

Alghamdi, S., & Asif, M. (2021). Role of pyridazine analogs as acetylcholinesterase inhibitor: An approach for management of alzheimer's disease. Eurasian chemical communications, 3(7), 435-442. <https://doi.org/10.22034/ecc.2021.229705.1168>

Alfonzo Echeverría, V. J., Muñoz Pillasagua, H. D., Del Pezo Neira, L. A., Rosales Reyes, L. E., & Quimí Torres, R. A. (2024). Principios del constructivismo social en la Propuesta Pedagógica Institucional de la Unidad Educativa Particular Cristiana "New life". Estudios Y Perspectivas Revista Científica Y Académica, 4(2), 413-425. <https://doi.org/10.61384/r.c.a.v4i2.230>

Barros, A. (2020, 24 agosto). Lionfish Venom for Alzheimer's study. EARA. <https://www.eara.eu/post/lionfish-venom-helps-researchers-studying-alzheimer-s>

Becerra Amezcua, M. P. B. A., Puch Hau, C., & Collí Dulá, R. C. (2020, 11 agosto). Toxinas del pez león, un potencial para ayudar a entender el proceso del Alzheimer. Conexión. Recuperado 1 de septiembre de 2023, de <https://conexion.cinvestav.mx/Publicaciones/toxinas-del-pez-le243n-un-potencial-para-ayudar-a-entender-el-proceso-del-alzheimer#:~:text=Boletin%20de%20prensa-,Toxinas%20del%20pez%20le%C3%B3n%2C%20un%20potencial%20para%20ayudar%20a%20entender,h%C3%A1n%20mostrado%20inter%20C3%A9s%20por%20estudiarlo>

Brito-Aguilar, R. (2019). Dementia Around the World and the Latin America and Mexican Scenarios. Journal of Alzheimer's Disease, 71(1), 1-5. <https://doi.org/10.3233/jad-190177>

- Chaves-Moreira, D., Matsubara, F. H., Schemczssen-Graeff, Z., De Bona, E., Heidemann, V. R., Guerra-Duarte, C., Gremski, L. H., Chávez-Olórtegui, C., Senff- Ribeiro, A., Chaim, O. M., Arni, R., & Veiga, S. S. (2019). Brown spider (*Loxosceles*) venom toxins as potential biotools for the development of novel therapeutics. *Toxins*, 11(6), 355. [https://doi.org/10.3390/toxins1106\\_0355](https://doi.org/10.3390/toxins1106_0355)
- De Souza, J. M., Gonçalves, B. D. C., Gomez, M. V., Vieira, L. B., & Ribeiro, F. M. (2018). Animal toxins as therapeutic tools to treat neurodegenerative diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00145>
- Da Silva Santos, F., & López Vargas, R. (2020). Efecto del Estrés en la Función Inmune en Pacientes con Enfermedades Autoinmunes: una Revisión de Estudios Latinoamericanos. *Revista Científica De Salud Y Desarrollo Humano*, 1(1), 46–59. <https://doi.org/10.61368/r.s.d.h.v1i1.9>
- Elahi, F. M., Casaletto, K. B., La Joie, R., Walters, S. M., Harvey, D. J., Wolf, A., Edwards, L., Rivera-Contreras, W., Karydas, A., Cobigo, Y., Rosen, H. J., DeCarli, C., Miller, B. L., Rabinovici, G. D., & Kramer, J. H. (2020). Plasma biomarkers of astrocytic and neuronal dysfunction in early- and late- onset Alzheimer's disease. *Alzheimers & Dementia*, 16(4), 681-695. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.09.004>
- Fonar, G., Polis, B., Sams, D. S., Levi, A., Malka, A., Bal, N. V., Maltsev, A., Elliott, E., & Samson, A. O. (2021). Modified Snake  $\alpha$ -Neurotoxin Averts  $\beta$ - Amyloid Binding to  $\alpha 7$  Nicotinic Acetylcholine Receptor and Reverses Cognitive Deficits in Alzheimer's Disease Mice. *Molecular Neurobiology*, 58(5), 2322-2341. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02270-0>
- Guerra, M., Li, Y., Allegri, R. F., Mendez, P. F., Surace, E., Llibre-Rodriguez, J. J., Sosa, A. L., Alaez-Verson, C., Longoria, E., Tellez, A. G., Carrillo-Sánchez, K., Flores-Lagunes, L. L., Sánchez, V. H., Takada, L. T., Nitrini, R., Ferreira-Frota, N. A., Benevides-Lima, J., Lopera, F., Ramírez, L., . . . Bateman, R. J. (2020). Dominantly inherited Alzheimer's disease in Latin

- America: Genetic heterogeneity and clinical phenotypes. *Alzheimers & Dementia*, 17(4), 653-664. <https://doi.org/10.1002/alz.12227>
- Hassan, M., Raza, H., Abbasi, M. A., & Moustafa, A. A. (2019). The exploration of novel Alzheimer's therapeutic agents from the pool of FDA approved medicines using drug repositioning, enzyme inhibition and kinetic mechanism approaches. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 2513- 2526. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.115>
- Imbimbo, B. P., Ippati, S., Watling, M., & Balducci, C. (2021). Accelerating Alzheimer's disease drug discovery and development: What's the way forward? *Expert Opinion on Drug Discovery*, 16(7), 727-735. <https://doi.org/10.1080/17460441.2021.1887132>
- Knopman, D. S., Amieva, H., Petersen, R. C., Chételat, G., Holtzman, D. M., Hyman, B. T., Nixon, R. A., & Jones, D. (2021). Alzheimer disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>
- Lopez, S. M. M., Aguilar, J. S., Fernandez, J. B. B., Lao, A. G. J., Estrella, M. R. R., Devanadera, M. K., Ramones, C. M. V., Villaraza, A. J. L., Guevarra, L., Santiago-Bautista, M. R., & Santiago, L. A. (2021). Neuroactive venom compounds obtained from *Phlogiellus bundokalbo* as potential leads for neurodegenerative diseases: insights on their acetylcholinesterase and beta- secretase inhibitory activities in vitro. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, 27. <https://doi.org/10.1590/1678-9199-jvatitd-2021-0009>
- Penney, J., Ralvenius, W. T., & Tsai, L. (2019). Modeling Alzheimer's disease with iPSC- derived brain cells. *Molecular Psychiatry*, 25(1), 148-167. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0468-3>
- Ruiz García, L. A., & Aguilera Rojas, S. E. (2024). Salud Oral, Hábitos Alimentarios y Estado Nutricional de Estudiantes Universitarios en la Institución Universitaria Colegios de Colombia UNICOC. *Revista Científica De Salud Y Desarrollo Humano*, 5(2), 226–248. <https://doi.org/10.61368/r.s.d.h.v5i2.134>

- Rubio-Ponce, J., Escudero-Nahón, A., Murillo Cárdenas, C. A., & Mercado-López, P. (2023). Educación Virtual para la Formación Integral en Sustentabilidad: Una Revisión Sistemática. *Emergentes - Revista Científica*, 3(2), 01–20. <https://doi.org/10.60112/erc.v3i2.28>
- Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J. L., & Van Der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 397(10284), 1577-1590. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32205-4)
- Shafique, F., Ali, N., & Ali, A. (2023). Pharmacogenomics in autoimmune diseases. En Elsevier eBooks (pp. 299-321). <https://doi.org/10.1016/b978-0-443-15336-5.00004-x>
- Stanciu, G., Luca, A., Rusu, R. N., Bild, V., Chiriac, S. I. B., Solcan, C., Bild, W., & Ababei, D. C. (2019). Alzheimer's Disease Pharmacotherapy in Relation to Cholinergic System Involvement. *Biomolecules*, 10(1), 40. <https://doi.org/10.3390/biom10010040>
- Vázquez Ruíz, H. D. (2024). Análisis de la Responsabilidad Social Empresarial en Farmacéuticas: Perspectivas y Desafíos. *Revista Veritas De Difusão Científica*, 4(2), 137–156. <https://doi.org/10.61616/rvdc.v4i2.51>
- Waqar, M., & Batool, S. (2017). In Silico analysis of binding interaction of conantokins with NMDA receptors for potential therapeutic use in Alzheimer's disease. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s40409-017-0132-9>
- Zhang, X. Y., Tian, Y., Wang, Z., M, Y., MA, Tan, L., & Yu, J. (2021). The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *JPAD*, 1-9. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.15>
- Zhiru, C., Huang, J., Yang, S., & Hong, F. (2022). Role of Cholinergic Signaling in Alzheimer's Disease. *Molecules*, 27(6), 1816. <https://doi.org/10.3390/molecules27061816>