

La disfunción de la Autofagia en la enfermedad del Alzheimer: Bioquímica y futuro terapéutico

Autophagy dysfunction in Alzheimer's disease: Biochemistry and therapeutic future

Ariana Serrano-Monge¹, Daniel Álvarez-Brenes², Isaac Calderón-Blanco³, Sofía Jiménez-Murillo⁴, Raquel Montoya-Mata⁵

Fecha de recepción: 15 de noviembre, 2024

Fecha de aprobación: 3 de marzo, 2025

Serrano-Monge, A; Álvarez-Brenes, D; Calderón-Blanco, I; Jiménez-Murillo, S; Montoya-Mata, R. La disfunción de la autofagia en la enfermedad del alzheimer: bioquímica y futuro terapéutico. *Tecnología en Marcha*. Vol. 38, N° 4. Octubre-Diciembre, 2025. Pág. 54-65.

 <https://doi.org/10.18845/tm.v38i4.7589>

1 Estudiante de Ingeniería en Biotecnología. Instituto Tecnológico de Costa Rica, Cartago, Costa Rica.

 aserrano@estudiantec.cr

 <https://orcid.org/0009-0009-3164-3707>

2 Estudiante de Ingeniería en Biotecnología. Instituto Tecnológico de Costa Rica, Cartago, Costa Rica.

 d.alvarez@estudiantec.cr

 <https://orcid.org/0009-0002-9574-4813>

3 Estudiante de Ingeniería en Biotecnología. Instituto Tecnológico de Costa Rica, Cartago, Costa Rica.

 iscalderon@estudiantec.cr

 <https://orcid.org/0009-0003-1594-7010>

4 Estudiante de Ingeniería en Biotecnología. Instituto Tecnológico de Costa Rica, Cartago, Costa Rica.

 sofijimenez@estudiantec.cr

 <https://orcid.org/0009-0009-5562-5562>

5 Estudiante de Ingeniería en Biotecnología. Instituto Tecnológico de Costa Rica, Cartago, Costa Rica.

 ramontoya@estudiantec.cr

 <https://orcid.org/0009-0008-9150-9641>



Palabras clave

Neuronas; enfermedad de Alzheimer; β -amiloide; autofagosomas; LC3.

Resumen

La Enfermedad de Alzheimer (AD), la cual es la principal causa de demencia, está caracterizada por la acumulación de β -amiloide y ovillos neurofibrilares, que causan deterioro cognitivo. En América Latina y el Caribe, la AD representa entre el 50% y el 84% de los casos de demencia, con proyecciones que indican un aumento a 13.7 millones de casos para 2050. El proceso de la autofagia celular, un proceso vital que mantiene la homeostasis al degradar células dañadas, es esencial para la salud neuronal. La disfunción de la autofagia se relaciona con la acumulación de proteínas mal plegadas en la AD. A pesar de que la autofagia se activa inicialmente como respuesta protectora frente a β -amiloide, su acumulación bloquea la degradación lisosómica, lo que resulta en la formación de oligómeros neurotóxicos y placas amiloideas, causando inflamación y daño neuronal. Alteraciones en proteínas clave como Beclin 1, PICALM y PSEN-1 agravan la acumulación de A β , afectando la producción de ATP y contribuyendo a la neurodegeneración. La eficacia de los tratamientos actuales sigue siendo objeto de debate en la comunidad científica debido a las limitaciones que estos presentan, incluyendo la dificultad de replicación de la enfermedad humana en modelos animales, la penetración insuficiente en el sistema nervioso central de los tratamientos y sus posibles efectos adversos. De esta forma, su futuro terapéutico se enfoca principalmente en ampliar los ensayos clínicos estudiando distintas rutas patológicas y enfocándose en biomarcadores para la detección temprana de la enfermedad.

Keywords

Neurons; Alzheimer's disease; β -amyloid; autophagosomes; LC3.

Abstract

Alzheimer's Disease (AD), which is the leading cause of dementia, is characterized by the accumulation of β -amyloid and neurofibrillary tangles, which cause cognitive impairment. In Latin America and the Caribbean, AD represents between 50% and 84% of dementia cases, with projections indicating an increase to 13.7 million cases by 2050. The process of cellular autophagy, a vital process that maintains homeostasis by degrading damaged cells, is essential for neuronal health. Autophagy dysfunction is related to the accumulation of misfolded proteins in AD. Although autophagy is initially activated as a protective response against β -amyloid, its accumulation blocks lysosomal degradation, resulting in the formation of neurotoxic oligomers and amyloid plaques, causing inflammation and neuronal damage. Alterations in key proteins such as Beclin 1, PICALM and PSEN-1 aggravate A β accumulation, affecting ATP production and contributing to neurodegeneration. The effectiveness of current treatments remains a subject of debate within the scientific community due to their limitations, including the difficulty in replicating the human disease in animal models, insufficient penetration into the central nervous system, and potential adverse effects. Therefore, its therapeutic future focuses primarily on expanding clinical trials by studying different pathological pathways and targeting biomarkers for early disease detection.

Introducción

La enfermedad del Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés) hace referencia a un trastorno neurodegenerativo relacionado con la edad y es la causa más común de demencia humana. Su primera descripción se realizó en 1906 y desde entonces se ha investigado ampliamente, no obstante, la base molecular de su patogénesis aún no se comprende con precisión ni existen intervenciones efectivas para detener o revertir su progresión [1, 2].

Se cree que esta enfermedad es la consecuencia de factores como la edad, antecedentes familiares, antecedentes genéticos y lesiones cerebrales. De acuerdo con la edad de inicio, la enfermedad se divide en dos tipos: AD de inicio temprano (antes de los 65 años) y AD de inicio tardío (a los 65 años o después). La AD de inicio temprano es más agresivo, pero representa solo el 3% de todos los casos. Muchos casos de este tipo de AD están vinculados a mutaciones patogénicas en los genes APP, PSEN1 y PSEN2 que se heredan de manera autosómica dominante. Por otro lado, la AD de inicio tardío representa más del 90% de los casos. El APOE ε4 es considerado el gen de mayor riesgo para este tipo de AD, pero se han reportado otros genes de riesgo como el ADAM10, PICALM, TREM2, CLU, SORL1, CR1, BIN1, CD33, entre otros [2].

La autofagia hace referencia a la degradación mediada por lisosomas de los componentes citoplasmáticos. Este proceso ejerce un rol muy importante en el mantenimiento de la homeostasis celular. En los últimos años, se ha evidenciado que la disfunción de la autofagia presenta una estrecha relación con la patogénesis de la AD. Por este motivo, la modulación de la autofagia ha ganado atención como un enfoque prometedor para tratar el desarrollo patológico de la AD [3].

La Enfermedad de Alzheimer

Incidencia y prevalencia en América Latina y el Caribe (ALC)

El Alzheimer es la causa más común de demencia en América Latina y el Caribe, representando entre el 50% y el 84% de los casos. En esta región, la prevalencia e incidencia de la demencia han mostrado un aumento significativo en los últimos años [4]. De acuerdo con una publicación de la Pan American Health Organization, en América Latina y el Caribe se identificó veinticuatro estudios poblacionales sobre la prevalencia de demencia mediante una revisión sistemática en 2023. De estos estudios, se obtuvo que la prevalencia combinada de las personas con 80 años de edad o mayores fue del 23%, mientras que en aquellas con 90 años o más, fue del 39% [5]. Por otra parte, las estimaciones totales para la región evidencian una incidencia que varía de 0.96 a 1.4 casos nuevos cada minuto [5]. Además, se proyectó que el número de personas con demencia será de 13.7 millones para el año 2050, lo que equivale a un aumento del 205% en comparación con el año 2019 y se debe principalmente al envejecimiento de la población [5].

Neuropatología y etiología de la enfermedad

Una neurona es una célula eléctricamente excitable que recibe y envía información que permite la comunicación dentro del cuerpo. La neurona se puede dividir en tres partes básicas: las dendritas, que reciben información entrante, el soma o cuerpo celular, que es la porción biosintética de la célula que integra la información entrante, y por último, el axón, que envía un impulso eléctrico desde el cuerpo celular a las terminales del axón para comunicarse con otras células [6].

Las neuronas tienen características especiales que no se encuentran en otras células, como por ejemplo los cuerpos de Nissl, visibles en el cuerpo celular bajo el microscopio, estos le dan al citoplasma un aspecto granular y están compuestos por ribosomas y retículo endoplasmático rugoso, lo que permite la producción de grandes cantidades de proteínas [6].

La AD se relaciona con la acumulación de β -amiloide ($A\beta$) y ovillos neurofibrilares (NFTs) en el cerebro. Primero, estos acúmulos inician su proceso de formación en zonas en la neocorteza basal, temporal y orbitofrontal del cerebro. Conforme avanza la enfermedad, estos se extienden por toda la neocorteza/ a lo largo de la neocorteza, el hipocampo, la amígdala, el diencéfalo y los ganglios basales y, en casos críticos, se pueden expandir hasta el mesencéfalo, el tronco cerebral inferior y la corteza cerebelosa [7].

La β -amiloide se trata de péptidos generados a partir de la ruptura proteolítica de la APP (proteína precursora amiloidea) por medio de la enzima BACE-1 y el complejo γ -secretasa-PSEN-1. Asimismo, los genes que codifican para APP pueden sufrir mutaciones, aumentando su producción o la de sus formas neurotóxicas [8]. Los depósitos de β -amiloide a nivel extracelular forman placas seniles y oligómeros solubles que pueden dispersarse por el cerebro. $A\beta$ ejerce un rol importante en la neurotoxicidad y la función neural, por lo tanto, la acumulación de estas placas puede causar la estimulación de astrocitos y microglía, daño a los axones, dendritas, pérdida de sinapsis y deterioro cognitivo [9].

Por su parte, los ovillos neurofibrilares intracitoplasmáticos son agregados filamentosos insolubles que se producen cuando la proteína tau (T) se hiperfosforila por acción de quinasas que se activan cuando se polimerizan las fibrillas de amiloide [8, 7]. Tau es una proteína asociada a los microtúbulos, que se genera por *splicing* alternativo de ARNm a partir del gen MAPT en el cromosoma 17. Los NFTs son capaces de enrollarse entre sí y formar filamentos helicoidales pareados que se acumulan en el citoplasma de las neuronas, axones y dendritas, lo que lleva a la pérdida de microtúbulos del citoesqueleto y de proteínas asociadas a la tubulina [9].

El daño sináptico ocurre antes de la pérdida neuronal, lo que respalda la idea de que el fallo sináptico es una etapa trascendental en la patogénesis de la enfermedad [10]. El daño sináptico ocurre en la neocorteza y el sistema límbico debido a defectos en el transporte axonal, daño mitocondrial, estrés oxidativo y la acumulación de β -amiloide y tau en los sitios sinápticos [9]. Este daño se observa en una etapa temprana de la enfermedad y se reconoce como la principal causa de las alteraciones cognitivas [11].

Mecanismo de la Autofagia

La autofagia es un proceso celular que actúa como mecanismo de respuesta ante estrés para garantizar la supervivencia de células eucariotas y mantener la homeostasis y el equilibrio del metabolismo celular. En este proceso las células degradan componentes citoplasmáticos como proteínas anormales y orgánulos dañados por medio de los lisosomas, desencadena la formación de autofagosomas y el reciclaje de nutrientes [12, 13, 14]. El mecanismo del proceso autofágico se basa en la macroautofagia, la autofagia mediada por chaperonas y la microautofagia [12, 14].

La macroautofagia es un proceso metabólico que induce la degradación de vesículas conteniendo proteínas y orgánulos, que son envueltos por membranas bicapa de las células, a través de enzimas con capacidad de hidrolización, formando así autofagosomas. Los autofagolisosomas surgen por la unión de la membrana externa que cubre el material formado con proteínas y orgánulos, con la membrana lisosomal [12, 14, 15]. La formación de autofagosomas requiere de genes relacionados con la autofagia (ATGs), los cuales codifican para proteínas esenciales en el proceso de la autofagia. Entre dichas proteínas de mayor importancia se debe mencionar el complejo ULK y las vesículas ATG9, las cuales son capaces

de trasladarse hacia una zona cercana o directamente en el retículo endoplasmático (RE), donde se da la formación de los autofagosomas. El complejo ULK se conforma de ATG101, ATG13, FIP200 Y ULK1/2 propiamente con funciones relacionadas con la nucleación de la membrana de aislamiento o [12, 15]. Ambos grupos reclutan al complejo PtdIns3K para formar PtdIns3P y generar las membranas de aislamiento junto con otras proteínas como ATG2A/B y WIPI2 y proteínas provenientes del RE [12, 15]. La proteína ATG8/LC3 influye en el crecimiento y maduración de los autofagosomas y está involucrada en la unión del lisosoma [12, 15].

La autofagia mediada por chaperonas y la microautofagia están involucradas en la entrega de carga lisosomal y su degradación posterior. La diferencia se encuentra en su mecanismo de entrega, la autofagia mediada por chaperonas promueve la entrega y eliminación de lisosomas del conjunto de proteínas de la secuencia KFERQ (secuencia de aminoácidos Lys-Phe-Glu-Arg-Gln). Por otro lado, la microautofagia surge por la formación de pliegues, o bien invaginaciones tanto en la membrana lisosomal como endosómica, que ocasionan la digestión de sustratos [14].

Importancia Bioquímica del proceso

A nivel bioquímico, la autofagia es de suma importancia al influir en la estabilidad de los procesos metabólicos de la célula y de la energía preservada. La autofagia actúa como mecanismo de protección del ADN al evitar anomalías genómicas que pueden presentarse por mal plegamiento de proteínas y por orgánulos dañados. La autofagia también reduce los impactos negativos que pueden presentarse en diversos órganos al evitar anomalías en mitocondrias dañadas que pueden llegar a afectar el corazón como órgano de gran importancia en la regulación de energía para la actividad cardíaca [12, 13, 16]. La autofagia provoca respuestas de defensa en las células en situaciones de estrés, lo cual permite su preservación y previene la formación de posibles tumores. Este proceso activa el reciclaje de lípidos, aminoácidos y de fuentes de glucosa para contrarrestar señales de descompensación energética. De esta forma se induce la síntesis de ATP en múltiples rutas metabólicas a través de los componentes reciclados producto del proceso autofágico. También se incluye el papel desencadenado por los autofagosomas y su relación con la actividad neuronal, la formación de autofagosomas ayuda en la eliminación de acumulados de proteínas con mutaciones no deseadas mediante su digestión completa [14].

Las Células Nerviosas y su Proceso de Autofagia.

En los últimos años, la autofagia ha emergido como un campo de estudio relevante, especialmente en el contexto de las enfermedades del sistema nervioso. Las neuronas son particularmente vulnerables a diversas agresiones tanto internas como externas, tales como la isquemia/reperfusión (I/R), la inflamación, la crisis energética, los trastornos metabólicos y el estrés oxidativo, entre otros [17]. Ante estas condiciones de estrés, la autofagia puede activarse en distintos grados. La autofagia moderada, en particular, juega un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis neuronal, permitiendo la eliminación de agregados proteicos y orgánulos dañados, al tiempo que recicla componentes celulares como ácidos grasos, aminoácidos y ácidos nucleicos [17]. Por tanto, se reconoce que la autofagia leve a moderada es un mecanismo crucial para la supervivencia de las neuronas y para la preservación del equilibrio en el sistema nervioso central.

Las proteínas ATG7, ATG12, ATG16 y LC3 son fundamentales en la formación de autofagosomas a partir de fagóforos, activadas por el complejo ATG1, Beclin 1 y el complejo de clasificación vacuolar Vps34 [18]. La eliminación de ATG5 y ATG7 en células precursoras neuronales (NPCs) provoca la acumulación de cuerpos de inclusión citoplasmáticos, lo que resulta en neurodegeneración y déficits motores progresivos, destacando la autofagia como un sistema

fundamental para el control de calidad neuronal [19]. Además, estudios en modelos animales han confirmado la relevancia de la autofagia en la proliferación neuronal y el mantenimiento de células madre neuronales en la etapa postnatal. La pérdida de Ambra1, un activador de Beclin1, produce consecuencias graves como defectos en el desarrollo del tubo neural, acumulación de proteínas ubiquitinadas, desequilibrio en la proliferación celular y apoptosis excesiva, reflejando disfunción en la autofagia [19].

Estos cambios en la autofagia neuronal también afectan la homeostasis, facilitando la aparición de enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson y Huntington, caracterizadas por acumulación de proteínas mal plegadas, progresión con el envejecimiento y daño neuronal [17]. Dado que las neuronas son células postmitóticas, la reducción de la autofagia con la edad propicia la acumulación de proteínas defectuosas y organelos dañados, estableciendo la autofagia como un mecanismo citoprotector en la prevención de daños neurodegenerativos [17]. En experimentos con ratones donde las proteínas ATG5 o ATG7 fueron eliminadas en neuronas, se observó una disminución en la autofagia basal cerebral, acumulación de proteínas ubiquitinadas, p62 y agregados no degradables, además de pérdida neuronal significativa en el cerebro y corteza cerebelosa. En ausencia de ATG5, los ratones desarrollaron disfunción motora progresiva, destacando la función protectora de la autofagia contra la neurodegeneración [17].

Disfunción de la autofagia en la Enfermedad de Alzheimer.

Inicialmente, A β induce la generación de ROS, que a su vez activan la autofagia a través de la quinasa PI3 tipo III. Esta activación temprana de la autofagia parece ser una respuesta protectora contra el daño mitocondrial causado por A β . Sin embargo, conforme la enfermedad progresó, se produce un bloqueo en la degradación lisosómica, impidiendo la eliminación efectiva de los desechos celulares. Este fenómeno lleva a la acumulación ya mencionada de mitocondrias envejecidas, y de proteínas mal plegadas, especialmente en las terminales sinápticas y los procesos neuríticos [20]. En individuos sanos, la mayoría de los péptidos A β son de la forma A β 40 (no propensa a la agregación), mientras que A β 42, que es más propenso a la agregación, está en menor cantidad. En la AD, un desequilibrio entre la producción y la degradación de A β 42 provoca su acumulación y la formación de las fibrillas amiloideas. Si bien esta respuesta está destinada a limpiar los agregados amiloideos, resulta en el daño colateral a las neuronas, contribuyendo a la neurodegeneración. [21] Por otro lado, la presencia de NFTs está correlacionada con el grado de severidad de la enfermedad, ya que su número aumenta conforme progresó la enfermedad [22].

Además, la disfunción de la autofagia está relacionada con otras alteraciones en varias proteínas clave, como Beclin 1, PICALM y Presenilina-1 (PSEN-1). Beclin 1, que juega un papel esencial en las primeras etapas de la autofagia, se encuentra disminuida en las zonas afectadas del cerebro de pacientes con AD leve; esta reducción impide la correcta degradación de componentes intracelulares, lo que provoca la acumulación de A β y mitocondrias dañadas [23]. Por su parte, PICALM, implicada en la fusión de autofagosomas con lisosomas, se encuentra recortada, lo que reduce el flujo autofágico y causa su agrupación [24]. La PSEN-1 es encargada de la acidificación de los lisosomas, también se encuentra afectada, lo que impide la degradación adecuada del contenido de los autofagosomas fusionados; como resultado a largo plazo, se liberan enzimas lisosomales dañinas en el citoplasma, activando procesos de muerte celular. Además, PSEN-1 está asociada con la regulación de la homeostasis del calcio en el RE, y su alteración contribuye a la estimulación, la agregación de A β y afecta diversas vías de señalización celular [25]. Ahora bien, uno de los principales efectos de la acumulación de A β es el fallo mitocondrial. Conjuntamente, A β también inhibe la función de varias enzimas mitocondriales, como el complejo IV (*citocromo c oxidasa*), lo que interfiere con la fosforilación

oxidativa y afecta negativamente la producción de ATP. El estrés oxidativo causado por A β se agrava por su capacidad para modificar el potencial de membrana mitocondrial y del RE, lo que permite la entrada excesiva de iones como el calcio y el hierro [20].

El fallo sináptico es otra de las consecuencias graves de la acumulación proteica en la AD. En fases tempranas, la pérdida sináptica afecta principalmente al hipocampo, una región clave para el aprendizaje y la memoria. La sinaptofisina, una proteína clave en la liberación de neurotransmisores, es disminuida y afecta la transmisión sináptica. Los oligómeros de A β adicionalmente alteran los receptores postsinápticos, como NMDAr y AMPAr, responsables de la transmisión de glutamato y GABA. Asimismo, bloquean receptores esenciales, como los receptores de neurotrofinas trkB y p75NTr, el receptor de acetilcolina nicotínica nAChr, y el canal de calcio VGCC. Esta alteración bloquea el procesamiento cognitivo, causando neurodegeneración, pero no necesariamente la muerte neuronal inmediata [26].

El Futuro del Alzheimer: Papel de la Autofagia en su Estudio

La autofagia está regulada por diversas vías de señalización, incluida la vía de mTOR, cuyo tratamiento con Rapamycin ha demostrado ser efectivo [27]. En el contexto de la AD, la activación de mTOR puede inhibir la autofagia, lo que podría favorecer la acumulación de las proteínas dañinas mencionadas. Inhibir mTOR ha demostrado aumentar la actividad autofágica y reducir la acumulación de proteínas tóxicas en modelos experimentales [28, 29], aunque estos resultados aún son preliminares.

Asimismo, la autofagia se está estudiando como un posible biomarcador para la AD [30]. Algunos indicadores de la actividad autofágica pueden correlacionarse con la progresión de la enfermedad, lo que podría facilitar su diagnóstico y monitoreo. Las investigaciones actuales de la AD están explorando estrategias para modular la autofagia [31], como el uso de fármacos, intervenciones dietéticas y ejercicio, con la esperanza de encontrar nuevas formas de prevenir o tratar la enfermedad. Entre los medicamentos aprobados para abordar el avance de la enfermedad se encuentran los inhibidores de la acetilcolinesterasa, que alivian temporalmente los síntomas cognitivos, y los antagonistas del receptor NMDA (Memantina), que regulan la actividad del glutamato, un neurotransmisor [32]. Además, se han desarrollado anticuerpos monoclonales dirigidos a las placas de A β en el cerebro, diseñados para reducir la carga de esta proteína y frenar la progresión de la enfermedad [33]. Como se mencionó anteriormente, la alta concentración de estas proteínas está asociada con la AD, especialmente cuando el proceso de autofagia es deficiente. Sin embargo, la eficacia de estos tratamientos ha sido objeto de debate y controversia en la comunidad científica.

LC3 como marcador molecular del flujo autofágico: Transición y métodos de detección

En el contexto de la biología molecular, la proteína LC3 (*Microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3*) es ampliamente reconocida como un marcador molecular clave para evaluar el flujo autofágico [34]. Durante este proceso, LC3 se transforma entre dos formas específicas: LC3-I, una forma citosólica y no lipídica, y LC3-II, la cual surge tras la conjugación de LC3-I con fosfatidiletanolamina (cefalina). Este paso es fundamental, ya que LC3-II es la única forma que se asocia con las membranas de los autofagosomas, permitiendo que actúe como un marcador específico de estas vesículas autofágicas [34, 35].

La transición de LC3-I a LC3-II es un indicador directo de la formación de autofagosomas y, por lo tanto, del inicio del flujo autofágico. LC3-I es inicialmente procesada en su extremo carboxilo por la proteasa Atg4, lo que permite su conjugación a la cefalina y su integración en

las membranas interna y externa del autofagosoma en forma de LC3-II [35]. Una vez que el autofagosoma se fusiona con el lisosoma para formar un autolisosoma, LC3-II es degradada por las proteasas lisosomales [34].

Este proceso de lipidación y anclaje membranal convierte a LC3-II en un marcador efectivo y ampliamente utilizado para detectar el flujo autofágico. Además, la degradación de LC3-II sirve como un indicador de la culminación del proceso y proporciona una medida cuantitativa de la actividad autofágica [34]. En la monitorización de la conversión de LC3 en sus dos formas, se emplean métodos como inmunotransferencia (*Western Blot*) y análisis de inmunofluorescencia. Este último método permite visualizar en tiempo real el cambio de LC3-I a la forma LC3-II [35]. Para una cuantificación más precisa, se utiliza a menudo la variante GFP-LC3, que permite marcar y observar los autofagosomas en células vivas [34].

Tratamientos contemporáneos y terapias génicas.

Las terapias génicas están emergiendo como una estrategia de investigación para la AD, especialmente en la modulación de la autofagia neuronal. Estas terapias buscan introducir o modificar genes que pueden promover la producción de proteínas neuroprotectoras, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF por sus siglas en inglés), que no solo favorece la supervivencia neuronal, sino que también estimula la actividad autofágica [36]. Aumentar la expresión de BDNF puede mejorar la capacidad de las neuronas para eliminar proteínas mal plegadas [36] como las previas mencionadas que se acumulan en el cerebro de los pacientes con AD. De esta manera, la activación de la autofagia mediante terapias génicas podría contribuir a la reducción de la carga proteica tóxica y mejorar la función cognitiva.

Por otro lado, las terapias basadas en ARN, como los ARN de interferencia (RNAi), se están investigando para silenciar genes responsables de la producción de proteínas dañinas en la AD [37]. Al reducir su síntesis, estas terapias no solo abordan la causa subyacente de la enfermedad, sino que también facilitan la autofagia, permitiendo que las neuronas eliminen más eficientemente las proteínas tóxicas. Sin embargo, uno de los desafíos persistentes es la entrega efectiva de estos tratamientos al cerebro, dada la barrera hematoencefálica. La investigación continúa explorando métodos innovadores de administración, como nanopartículas y vectores virales [37], que pueden ayudar a llevar estas terapias a las neuronas, potenciando así la autofagia y ofreciendo nuevas esperanzas para el tratamiento de la AD.

Conclusiones

Con respecto a la AD, se enfatiza la necesidad de evitar la producción de ROS, que desencadenan el estrés oxidativo en las neuronas, promoviendo la acumulación del péptido A β y los NFTs. Además, en el ámbito de la bioquímica clínica, se propone la invención de marcadores moleculares que puedan relacionarse con la autofagia (como LC3) y el nivel de estrés oxidativo. Estos marcadores permitirían el diseño de pruebas diagnósticas no invasivas como exámenes de sangre o de orina, en los que se puedan determinar estos factores y establecer una relación directa entre ellos. El fundamento principal es buscar la similitud práctica a las pruebas ya existentes, como las pruebas de función renal, y estandarizar los valores y su interacción, como lo demuestra el índice de Castelli. La implementación de este enfoque permitiría la detección temprana de la AD, con la posibilidad de ser elegibles para el sometimiento a tratamientos y terapias génicas ya existentes. Finalmente, la aplicación de esta estrategia, junto con la medicina regenerativa y la biotecnología médica, podrían impulsar el desarrollo de una cura efectiva y segura.

Limitaciones

Varios factores metodológicos restringen la interpretación de los estudios actuales. Gran parte de la evidencia proviene de modelos animales transgénicos de Alzheimer, como ratones con APP, PSEN u otras mutaciones. Estos modelos reproducen aspectos aislados (por ejemplo, placas amiloides) pero no replican la complejidad de la enfermedad humana, especialmente en sus formas esporádicas y fases iniciales. De hecho, muchos modelos pasan por alto características patológicas tempranas del Alzheimer, lo que limita su validez [38]. Adicionalmente, medir la autofagia *in vivo* es técnicamente complejo, los ensayos en tejido cerebral suelen cuantificar proteínas (LC3-II, p62, entre otros.) o puntaje de autofagosomas, pero estos marcadores pueden interpretarse de forma ambigua. Por ejemplo, un incremento de LC3 puede deberse tanto a inducción de autofagia como a bloqueo de la fusión lisosomal [39].

Desde la perspectiva clínica, las limitaciones son notables. Existe una brecha entre los hallazgos preclínicos y los resultados en pacientes, ya que pocos fármacos moduladores de autofagia han llegado a ensayos clínicos en Alzheimer. Hasta la fecha, ningún ensayo clínico ha completado la evaluación de rapamicina en pacientes con AD. La penetración insuficiente de muchas moléculas al sistema nervioso central supone otro obstáculo, por ejemplo, los inhibidores de mTOR de primera y segunda generación, eficaces en tejidos periféricos, apenas atraviesan la barrera hematoencefálica [40]. A esto se suma la ausencia de biomarcadores de autofagia validados en humanos, ya que actualmente, no se dispone de trazadores de imagen o marcadores en LCR/tejido que reflejen fielmente la actividad autofágica cerebral [41].

Las estrategias terapéuticas actuales también presentan sus propios obstáculos. Las aproximaciones génicas o basadas en ARN (por ejemplo, sobreexpresión de proteínas clave como Beclin-1 o uso de *antisense* oligonucleótidos) enfrentan retos de entrega selectiva al cerebro y riesgos de efectos off-target [41]. Por otro lado, los anticuerpos monoclonales anti-amiloide (como aducanumab o lecanemab) han mostrado capacidad para reducir placas β -amiloides, pero sus beneficios cognitivos son modestos y van acompañados de efectos adversos frecuentes, por ejemplo, en estudios de aducanumab, el edema cerebral se presentó en alrededor del 35% de los pacientes tratados [42].

Perspectivas futuras

La prevención de la AD depende en gran medida del progreso en la investigación, particularmente mediante un aumento en la cantidad de ensayos clínicos que evalúen la eficacia de nuevos fármacos, los cuales son clave para lograr su aprobación y extender su aplicabilidad clínica, dado que muchos de los tratamientos actuales presentan un rango de acción limitado. Por ejemplo, es necesario realizar más ensayos clínicos para evaluar la ventaja terapéutica de fármacos emergentes como la aducanumab, la rapamicina, el reseveratol, la curcumina, entre otros, conocidos por su acción en la potenciación de la autofagia [2, 43]. De esta forma, los enfoques prospectivos para el tratamiento de la AD deben abordar el estudio del metabolismo de A β , la proteína tau, los efectos inflamatorios, los receptores de neurotransmisores y la plasticidad sináptica, además de otros abordajes clínicos enfocados en la regulación de vías de señalización del metabolismo, cambios epigenéticos, el sistema vascular, la neurogénesis y la homeostasis proteica [44]. Por otro lado, el incentivo de formas de actividad física es de gran importancia ya que se ha comprobado la depuración de A β por medio de la estimulación de la autofagia en tejido periféricos como el hígado, músculos y cerebro a raíz de la actividad física, además de reducir el deterioro cognitivo mediante la mejora de la plasticidad sináptica [43].

Asimismo, la investigación biomédica a futuro para el tratamiento de la AD debe atender con detalle la relación del metabolismo hepático y la homeostasis cerebral ya que puede conllevar a la neurodegeneración debido a que la alteración de este genera variaciones en la deposición

de A β [2, 43]. Finalmente, futuras investigaciones deben centrarse en identificar biomarcadores sistémicos precisos de la autofagia, distintos a los cerebrales, cuya obtención no es viable en pacientes vivos. En su lugar, se deben priorizar biomarcadores periféricos y hepáticos que favorezcan una detección temprana, considerando los posibles efectos no deseados de intervenir su metabolismo [43].

Referencias

- [1] A. Litwiniuk, G. R. Juszczak, A. M. Stankiewicz, and K. Urbańska, "The role of glial autophagy in Alzheimer's disease," *Molecular Psychiatry*, vol. 28, no. 11, pp. 4528–4539, Sep. 2023, doi: <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02242-5>
- [2] Z. Zhang, X. Yang, Y. Q. Song, and J. Tu, "Autophagy in Alzheimer's disease pathogenesis: Therapeutic potential and future perspectives," *Ageing research reviews*, vol. 72, p. 101464, Dec. 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101464>
- [3] A. Rahman, S. Rahman, H. Rahman, M. Rasheduzzaman, A. N. M Mamun-Or-Rashid, J. Uddin, R. Rahman, H. Hwang, M. G Pang, and H. Rhim, "Modulatory Effects of Autophagy on APP Processing as a Potential Treatment Target for Alzheimer's Disease," *Biomedicines*, vol. 9, no. 1, p. 5, 2021, doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9010005>
- [4] F. Lopera, N. Custodio, M. Rico-Restrepo, R. F. Allegri, J. D. Barrientos, E. García-Batres, I. L. Calandri, C. Calero-Moscoso, P. Caramelli, J. C. Duran-Quiroz, A. M. Jansen, A. J. Mimenza-Alvarado, R. Nitrini, J. F. Parodi, C. Ramos, A. Slachevsky, and S. M. Dozzi-Brucki, "A task force for diagnosis and treatment of people with Alzheimer's disease in Latin America," *Frontiers in Neurology*, vol. 14, Jul. 2023, doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1198869>
- [5] Pan American Health Organization, "Dementia in Latin America and the Caribbean: Prevalence, Incidence, Impact, and Trends over Time," Washington, DC: PAHO. Accessed: Nov. 9, 2024. [Online]. Available: <https://doi.org/10.37774/9789275126653>
- [6] K. Wiles, C. Wilson, J. M. Ramiro-Díaz, G. Kallifatidis, and S. Mukhopadhyay, "The Neuron," in *Anatomy and Physiology I: An Interactive Histology Atlas*, 2024. [Online]. Available: <https://pressbooks.pub/aandp1histologyatlasandworkbook/chapter/the-neuron/>
- [7] S. Tiwari, V. Atluri, A. Kaushik, A. Yndart, and M. Nair, "Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics," *International Journal of Nanomedicine*, vol. 14, pp. 5541-5554, Jul. 2019, doi: <https://doi.org/10.2147/IJN.S200490>
- [8] D. Barragán-Martínez, M. A. García-Soldevilla, A. Parra-Santiago, and J. Tejeiro-Martínez, "Enfermedad de Alzheimer," *Medicine*, vol. 12, no. 74, pp. 4338-4346, Mar. 2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.03.012>
- [9] Z. Breijeh and R. Karaman, "Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment," *Molecules*, vol. 25, no. 24, p. 5789, Dec. 2020, doi: <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
- [10] S. Meftah and J. Gan, "Alzheimer's disease as a synaptopathy: Evidence for dysfunction of synapses during disease progression," *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, vol. 15, p. 1129036, Mar. 2023, doi: <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2023.1129036>
- [11] M. Wu, M. Zhang, X. Yin, K. Chen, Z. Hu, Q. Zhou, X. Cao, Z. Chen, and D. Liu, "The role of pathological tau in synaptic dysfunction in Alzheimer's diseases," *Translational Neurodegeneration*, vol. 10, no. 45, Nov. 2021, doi: <https://doi.org/10.1186/s40035-021-00270-1>
- [12] X. Pang, X. Zhang, Y. Jiang, Q. Su, Q. Li, and Z. Li, "Autophagy: Mechanisms and Therapeutic Potential of Flavonoids in Cancer," *Biomolecules*, vol. 11, no. 2, p. 135, Jan. 2021, doi: <https://doi.org/10.3390/biom11020135>
- [13] A. S. Gross and M. Graef, "Mechanisms of Autophagy in Metabolic Stress Response," *Journal of Molecular Biology*, vol. 432, no. 1, pp. 28–52, Jan. 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.09.005>
- [14] N. Peker and D. Gozuacik, "Autophagy as a Cellular Stress Response Mechanism in the Nervous System," *Journal of Molecular Biology*, vol. 432, no. 8, pp. 2560–2588, Apr. 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.01.017>
- [15] H. Morishita and N. Mizushima, "Diverse Cellular Roles of Autophagy," *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, vol. 35, no. 1, pp. 453–475, Oct. 2019, doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100818-125300>
- [16] H. Feng, N. Wang, N. Zhang, and H. Liao, "Alternative autophagy: mechanisms and roles in different diseases," *Cell Commun Signal*, vol. 20, no. 1, p. 43, Dec. 2022, doi: <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00851-1>

- [17] Y. Li, Z. Hong, and R. Sheng, "The Multiple Roles of Autophagy in Neural Function and Diseases," *Neuroscience Bullet*, vol. 40, pp. 363-382, Oct. 2023, doi: <https://doi.org/10.1007/s12264-023-01120-y>
- [18] N. H. Ali, H. M. Al-kuraishy, A. I. Al-Gareeb, S. A. Alnaaim, A. Alexiou, M. Papadakis, H. M. Saad, and G. E. Batiha, "Autophagy and autophagy signaling in Epilepsy: possible role of autophagy activator," *Molecular Medicine*, vol. 29, no. 142, Oct. 2023, doi: <https://doi.org/10.1186/s10020-023-00742-2>
- [19] A. Fassio, A. Falace, A. Esposito, D. Aprile, R. Guerrini, and F. Benfenati, "Emerging Role of the Autophagy/Lysosomal Degradative Pathway in Neurodevelopmental Disorders With Epilepsy," *Frontiers in Cellular Neuroscience*, vol. 14, Mar. 2020, doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00039>
- [20] D. R. Hernández-Espinosa, V. Barrera-Morín, O. Briz-Tena, E. A. González-Herrera, K. D. Laguna-Maldonado, A. S. Jardínez-Díaz, M. Sánchez-Olivares, and D. Matuz-Mares, "El papel de las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno en algunas enfermedades neurodegenerativas," *Revista de la Facultad de Medicina*, vol. 62, no. 3, pp. 6-19, May 2019, doi: <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2019.62.3.03>
- [21] J. Poejo, J. Salazar, A. M. Mata, and C. Gutierrez-Merino, "The relevance of amyloid B-Calmodulin complexation in neurons and brain degeneration in Alzheimer's disease," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 9, p. 4976, May 2021, doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22094976>
- [22] M. Hasegawa, "Structure of NFT: Biochemical Approach," *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 1184, pp. 23-34, Jan. 2019, doi: https://doi.org/10.1007/978-981-32-9358-8_2
- [23] V. Cecarini *et al.*, "Neuroprotective effects of p62(SQSTM1)-engineered lactic acid bacteria in Alzheimer's disease: a pre-clinical study," *Aging*, vol. 12, no. 16, pp. 15995-16020, Aug. 2020, doi: <https://doi.org/10.18632/aging.103900>
- [24] K. Ando *et al.*, "Picalm reduction exacerbates tau pathology in a murine tauopathy model," *Acta Neuropathologica*, vol. 139, no. 4, pp. 773-789, Jan. 2020, doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02125-x>
- [25] S. Raut, R. Patel, and A. J. Al-Ahmad, "Presence of a mutation in PSEN1 or PSEN2 gene is associated with an impaired brain endothelial cell phenotype in vitro," *Fluids and Barriers of the CNS*, vol. 18, no. 1, p. 3, Jan. 2021, doi: <https://doi.org/10.1186/s12987-020-00235-y>
- [26] A. Álvarez-Castillo, J. M. Rodríguez-Alfaro, and A. Salas-Boza, "Influencia de la enfermedad de Alzheimer en los sistemas de neurotransmisión sináptica," *Revista Médica Sinergia*, vol. 5, no. 4, p. e442, Apr. 2020, doi: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i4.442>
- [27] D. Rapaka, V. R. Bitra, S. R. Challa, and P. C. Adiukwu, "mTOR signaling as a molecular target for the alleviation of Alzheimer's disease pathogenesis," *Neurochemistry International*, vol. 155, p. 105311, Feb. 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2022.105311>
- [28] H. Querfurth and H. K. Lee, "Mammalian/mechanistic target of rapamycin (mTOR) complexes in neurodegeneration," *Molecular Neurodegeneration*, vol. 16, no. 1, Jul. 2021, doi: <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00428-5>
- [29] D. Agarwal, R. Kumari, A. Ilyas, S. Tyagi, R. Kumar, and N. K. Poddar, "Crosstalk between epigenetics and mTOR as a gateway to new insights in pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease," *International Journal Of Biological Macromolecules*, vol. 192, pp. 895-903, Dec. 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.10.026>
- [30] M. Castellazzi *et al.*, "Autophagy and mitophagy biomarkers are reduced in sera of patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment," *Scientific Reports*, vol. 9, no. 1, p. 20009, Dec. 2019, doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56614-5>
- [31] Q. Cai and D. Ganesan, "Regulation of neuronal autophagy and the implications in neurodegenerative diseases," *Neurobiology Of Disease*, vol. 162, p. 105582, Jan. 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105582>
- [32] N. Rodríguez-Espinosa, M. G. Colaço-Harmand, and M. A. Moro-Miguel, "Uso de antipsicóticos en los pacientes con demencia en España: comparación con la prescripción de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y de la memantina, y análisis de las asociaciones," *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, vol. 59, no. 2, p. 101446, Mar. 2024, doi: <https://doi.org/10.1016/j.regg.2023.101446>
- [33] J. Cummings, A. M. L. Osse, D. Cammann, J. Powell, and J. Chen, "Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies for the Treatment of Alzheimer's Disease," *BioDrugs*, vol. 38, no. 1, pp. 5-22, Nov. 2023, doi: <https://doi.org/10.1007/s40259-023-00633-2>
- [34] I. Tanida, T. Ueno, and E. Kominami, "LC3 and Autophagy," *Methods in molecular biology*, vol. 445, pp. 77-88, 2008, doi: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-157-4_4
- [35] Promega Corporation, "Autophagy Detection | LC3 Conversion assay," Worldwide Promega. Accessed: Nov. 10, 2024. [Online]. Available: <https://www.promega.com/es-es/products/cell-health-assays/autophagy/>

- [36] T. K. S. Ng, C. S. H. Ho, W. W. S. Tam, E. H. Kua, and R. C. Ho, "Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in Patients with Alzheimer's Disease (AD): A Systematic Review and Meta-Analysis," *International Journal Of Molecular Sciences*, vol. 20, no. 2, p. 257, Jan. 2019, doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20020257>
- [37] S. Arora, T. Kanekiyo, and J. Singh, "Functionalized nanoparticles for brain targeted BDNF gene therapy to rescue Alzheimer's disease pathology in transgenic mouse model," *International Journal Of Biological Macromolecules*, vol. 208, pp. 901-911, May 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.03.203>
- [38] M. S. Pádua, J. L. Guil-Guerrero, J. A. M. Prates, and P. A. Lopes, "Insights on the Use of Transgenic Mice Models in Alzheimer's Disease Research," *International Journal Of Molecular Sciences*, vol. 25, no. 5, p. 2805, Feb. 2024, doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25052805>
- [39] M. H. Kung, Y. S. Lin, and T. H. Chang, "Aichi virus 3C protease modulates LC3- and SQSTM1/p62-involved antiviral response," *Theranostics*, vol. 10, no. 20, pp. 9200-9213, Jul. 2020, doi: <https://doi.org/10.7150/thno.47077>
- [40] P. L. Xie, M. Y. Zheng, R. Han, W. X. Chen, and J. H. Mao, "Pharmacological mTOR inhibitors in ameliorating Alzheimer's disease: current review and perspectives," *Frontiers In Pharmacology*, vol. 15, p. 1366061, May 2024, doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1366061>
- [41] S. M. Fernandes, J. Mayer, P. Nilsson, and M. Shimozawa, "How close is autophagy-targeting therapy for Alzheimer's disease to clinical use? A summary of autophagy modulators in clinical studies," *Frontiers In Cell And Developmental Biology*, vol. 12, Jan. 2025, doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1520949>
- [42] A. Rahman *et al.*, "Aducanumab for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review," *Psychogeriatrics*, vol. 23, no. 3, pp. 512-522, Feb. 2023, doi: <https://doi.org/10.1111/psyg.12944>
- [43] Z. M. Hein *et al.*, "Autophagy and Alzheimer's Disease: Mechanisms and Impact Beyond the Brain," *Cells*, vol. 14, no. 12, p. 911, Jun. 2025, doi: <https://doi.org/10.3390/cells14120911>
- [44] Y. Hara, N. McKeehan, and H. M. Fillit, "Translating the biology of aging into novel therapeutics for Alzheimer disease," *Neurology*, vol. 92, no. 2, pp. 84-93, Jan. 2019, doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006745>

Declaración sobre uso de Inteligencia Artificial (IA)

Los autores aquí firmantes declaramos que no se utilizó ninguna herramienta de IA para la conceptualización, traducción o redacción de este artículo.