

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Biotecnología

**NEURODEGENERACIÓN Y
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.
ENFOQUE EN PROTEINOPATÍAS.
¿CAUSA O EFECTO?**

Autora: Gabriela Álvarez González

Villaviciosa de Odón, *Junio, 2025*

Título del Trabajo: Neurodegeneración y enfermedad de Alzheimer. Enfoque en
proteíopatías. ¿Causa o efecto?

Tutora: Cristina Blázquez Barbadillo

ÍNDICE

RESUMEN	4
1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1. Enfermedades neurodegenerativas y su impacto global.....	5
1.2. Enfermedad de Alzheimer (EA).....	5
1.3. Proteinopatías asociadas a EA.....	6
1.4. Controversia científica: ¿Causa o efecto?	8
2. OBJETIVOS.....	9
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	10
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	11
4.1. Evidencias que apoyan las proteinopatías como causa primaria.....	12
4.2. Evidencias que sugieren que las proteinopatías son consecuencia.....	16
4.3. Limitaciones terapéuticas: ¿fracaso del enfoque o de la hipótesis?	19
4.4. ¿Y si no hay una única causa?: Hacia modelos multifactoriales.....	22
4.4.1 Un nuevo enfoque desde la biotecnología sumando la inteligencia artificial	23
5. CONCLUSIONES.....	26
6. BIBLIOGRAFÍA	27

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es uno de los mayores retos de la medicina actual, no solo por su impacto sanitario, sino también por las implicaciones sociales y personales que conlleva. Se trata de una dolencia neurodegenerativa que avanza de forma lenta pero implacable, afectando a la memoria, la capacidad de razonar y, con el tiempo, a la autonomía de quienes la sufren.

Tradicionalmente, se ha atribuido el deterioro cerebral a la acumulación de proteínas mal plegadas, beta-amiloide y la proteína tau, como las principales culpables del deterioro cerebral. Pero ¿y si estas proteínas no fueran la causa, sino una consecuencia? Este trabajo explora precisamente esa pregunta. A través de una revisión de la literatura científica más reciente, se analiza si las llamadas proteinopatías son el primer paso en la cascada del Alzheimer o si están precedidas por otros procesos como la inflamación cerebral, el estrés oxidativo o los fallos en los sistemas de limpieza celular. También se revisan los tratamientos actuales que, a pesar de centrarse en eliminar estas proteínas, han tenido un impacto clínico muy limitado.

Se propone, por tanto, un cambio de enfoque: dejar de ver el Alzheimer como una enfermedad de una sola causa y empezar a entenderlo como una red compleja de factores interconectados. En este sentido, la biotecnología y la inteligencia artificial emergen como herramientas clave para abordar la enfermedad de manera más personalizada y eficaz. Todo ello, sin perder de vista la necesidad de que estas soluciones estén alineadas con una innovación responsable y sostenible.

Este trabajo plantea abrir la puerta a nuevas líneas de investigación y cuestionar los modelos actuales del tratamiento del Alzheimer, apostando por una visión más amplia y multifactorial de la enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, beta-amiloide, proteína tau, neurodegeneración, inteligencia artificial.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas (EN) constituyen un reto de primer orden debido a su elevada prevalencia, impacto económico y social y, fundamentalmente, por la ausencia de tratamientos efectivos [1]. Las EN afectan al sistema nervioso central y se caracterizan por la pérdida progresiva e irreversible de neuronas [2], conduciendo inevitablemente a la discapacidad y la dependencia de los pacientes. Entre estas enfermedades, la enfermedad de Alzheimer (EA) ocupa un lugar destacado por ser la causa más común de demencia, afectando a millones de personas en todo el mundo y generando una importante carga social y económica [1].

1.1. Enfermedades neurodegenerativas y su impacto global

Las enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer, el Parkinson y la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), entre otras, afectan a millones de personas en todo el mundo y su incidencia no deja de aumentar conforme lo hace la esperanza de vida [3]. Se estima que en 2050 el número de personas con demencia podría alcanzar los 139 millones a escala global. El gran impacto económico que supone que millones de personas la padezcan, asciende a 1,3 billones de dólares anuales, y se proyecta que para 2030 esta cifra se duplique, alcanzando los 2,8 billones de dólares, lo que podría sobrecargar los sistemas sanitarios y sociales [4]. En España, el coste asociado a esta enfermedad se sitúa en 31.000 euros por paciente y año [5].

1.2. Enfermedad de Alzheimer (EA)

El Alzheimer es una enfermedad del cerebro que avanza de forma lenta pero progresiva y, lamentablemente, no tiene cura. Afecta sobre todo a la memoria, la forma de pensar y el comportamiento de quien la padece. A nivel cerebral, se caracteriza por la acumulación anormal de dos proteínas: la beta-amiloide y la tau. La primera forma unas placas entre las neuronas y la segunda se acumula dentro de ellas, dando lugar a los llamados ovillos neurofibrilares. Estas acumulaciones son lo que se conoce como proteinopatías, un grupo

de enfermedades donde ciertas proteínas se agrupan de forma anómala, dañando el sistema nervioso.

A nivel molecular, se ha propuesto que la acumulación de beta-amiloide y tau induce una cascada de eventos patológicos, entre ellos, la disfunción sináptica, la neuroinflamación y, en última instancia, la muerte neuronal, lo que conlleva a una pérdida progresiva de la función cognitiva [6]. Sin embargo, persiste una incógnita fundamental en la investigación del Alzheimer: ¿estas agregaciones proteicas son la causa primaria de la neurodegeneración o representan una consecuencia de otros procesos patológicos subyacentes?

1.3. Proteinopatías asociadas a EA

Dentro de la EA, las proteinopatías desempeñan un papel crucial en la progresión de la enfermedad. Los principales agregados proteicos implicados son:

- **Beta-amiloide (A β):** Pequeño fragmento proteico derivado de la proteína precursora amiloide (APP) que se acumula en el espacio extracelular formando placas seniles. Su presencia ha sido asociada con alteraciones en la comunicación neuronal, activación de la respuesta inmune e inflamación crónica [7].
- **Proteína Tau:** Normalmente, esta proteína estabiliza los microtúbulos neuronales. Sin embargo, en la EA sufre un proceso de hiperfosforilación que la hace propensa a agregarse, formando ovillos neurofibrilares intracelulares, que afectan al transporte axonal y contribuyen a la degeneración neuronal [7].
- **Ovillos neurofibrilares:** Acumulaciones de tau hiperfosforilada en el interior de las neuronas, cuya presencia ha sido relacionada con la disrupción del transporte intracelular y el colapso del citoesqueleto neuronal, llevando finalmente a la muerte celular [7].

Estas alteraciones se han relacionado con la disrupción de la función neuronal y la muerte celular, pero aún no se sabe con certeza si son la causa inicial del Alzheimer o una consecuencia de otros procesos patológicos subyacentes [7].

La acumulación sostenida de estas proteínas mal plegadas compromete gravemente la funcionalidad neuronal. La acumulación extracelular de beta-amiloide favorece la formación de placas que alteran la comunicación entre neuronas, activan células gliales y desencadenan la liberación de citocinas proinflamatorias, mientras que los ovillos neurofibrilares de tau, al interrumpir el transporte axoplásmico, provocan disfunción sináptica y degeneración neuronal. En conjunto, estas acumulaciones desencadenan una cascada de respuestas celulares patológicas que no solo incluyen la pérdida estructural y funcional de las neuronas, sino también la activación del sistema inmunitario cerebral, el aumento del estrés oxidativo y la alteración del metabolismo energético [7].

De este modo, las proteinopatías no pueden entenderse de forma aislada, sino como elementos interrelacionados dentro de un entorno celular progresivamente disfuncional, en el que diversos procesos convergen y se retroalimentan. Entre estos mecanismos, destacan tres procesos que no pueden considerarse secundarios, sino componentes esenciales en la fisiopatología del Alzheimer, cuya presencia se ha detectado de forma temprana tanto en modelos experimentales como en estudios clínicos:

- **Neuroinflamación:** Respuesta del sistema inmune del cerebro que podría desempeñar un papel clave en la progresión del Alzheimer [8].
- **Estrés oxidativo:** Producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS) que dañan estructuras celulares, promoviendo la muerte neuronal [9].
- **Alteraciones metabólicas:** Disfunción mitocondrial y resistencia a la insulina en el cerebro, que podrían contribuir al deterioro neuronal [10].

1.4. Controversia científica: ¿Causa o efecto?

A pesar de los avances en la investigación, sigue sin estar claro si las proteinopatías son el evento primario que desencadena la neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer o si, por el contrario, son una consecuencia de otros procesos patológicos que ocurren previamente.

Algunos estudios sugieren que la acumulación de proteínas mal plegadas, como beta-amiloide y tau, actúa como el factor inicial que desencadena la disfunción neuronal y la progresión de la enfermedad. Desde esta perspectiva, la neurodegeneración sería el resultado directo de un fallo en los mecanismos de control de la homeostasis proteica. Sin embargo, otras investigaciones plantean que procesos como la neuroinflamación, el estrés oxidativo o alteraciones metabólicas podrían ocurrir primero, facilitando posteriormente la acumulación proteica.

La falta de una relación causal clara entre las proteinopatías y la progresión clínica de la EA sigue siendo un desafío en la investigación. Por ejemplo, algunos estudios han mostrado que la eliminación de placas de beta-amiloide en pacientes con EA no conlleva una mejora significativa de los síntomas [11], lo que ha llevado a considerar que la acumulación proteica podría ser un fenómeno secundario en respuesta a otros mecanismos patológicos. A su vez, investigaciones recientes han señalado que la neuroinflamación y el estrés oxidativo pueden preceder a la acumulación de proteínas mal plegadas [12], lo que refuerza la idea de que el Alzheimer podría ser el resultado de múltiples procesos interconectados en lugar de una única causa identificable.

A lo largo de este trabajo, se explorarán las distintas líneas de evidencia en torno al papel de las proteinopatías en la enfermedad de Alzheimer, contrastando hallazgos que las señalan como el evento desencadenante con aquellos que apuntan a otros factores en la progresión de la enfermedad. El análisis de la literatura científica más reciente permitirá contextualizar el estado actual del conocimiento y las incógnitas que aún persisten, abriendo la puerta a nuevas perspectivas en la investigación de esta patología.

2. OBJETIVOS

Objetivo principal

Explorar si la acumulación de proteínas como beta-amiloide y tau en la enfermedad de Alzheimer actúa como causa principal o como consecuencia de otros procesos celulares previos.

Objetivos secundarios

- Analizar la literatura científica más reciente sobre el papel de estas proteínas en la progresión de la enfermedad.
- Investigar si procesos como la inflamación cerebral, el estrés oxidativo o las alteraciones metabólicas podrían anteceder y favorecer la aparición de las proteinopatías.
- Evaluar por qué muchas terapias dirigidas a eliminar estas proteínas no están dando los resultados esperados en pacientes.
- Valorar cómo la biotecnología y la inteligencia artificial pueden ofrecer enfoques más integradores y personalizados para abordar el Alzheimer desde una perspectiva multifactorial.
- Relacionar todo lo anteriormente mencionado con los Objetivos de Desarrollo Sostenible, sobre todo con el ODS 3 (Salud y Bienestar), el ODS 4 (Educación de calidad), el ODS 9 (Innovación e Infraestructura), el ODS 10 (Reducción de las desigualdades) y el ODS 17 (Alianzas para lograr los objetivos), aportando ideas que contribuyan a una medicina más eficaz, equitativa y sostenible.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo se ha desarrollado como una revisión bibliográfica narrativa, centrada en el análisis y la comparación de estudios científicos recientes sobre el papel de las proteinopatías en la enfermedad de Alzheimer.

Para ello, se ha seguido un enfoque sistemático en las siguientes fases:

1. Selección de fuentes: Se consultaron múltiples bases de datos científicas y repositorios de información biomédica, entre ellos: PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, ScienceDirect, SpringerLink, Nature, JSTOR, Dialnet, SciELO, MedlinePlus, así como sitios web de organismos oficiales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización de las Naciones Unidas (ONU). Se priorizaron artículos revisados por pares, publicados entre 2010 y 2025, en inglés y en español.

2. Criterios de inclusión y exclusión:

Se incluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis, artículos originales, ensayos clínicos y fuentes oficiales relevantes para los objetivos planteados.

Se excluyeron publicaciones duplicadas, con evidencia insuficiente o que no se centraban directamente en el tema de estudio.

3. Estrategia de búsqueda: Para la búsqueda de información se utilizaron operadores booleanos como AND, OR y NOT para combinar conceptos y filtrar los resultados. Algunos ejemplos fueron:

- "Alzheimer AND beta-amyloid AND tau"
- "Proteinopathy OR proteínopatías AND neuroinflammation"

- "Alzheimer AND (oxidative stress OR mitochondrial dysfunction)"
- "Alzheimer NOT Parkinson"

Estas combinaciones facilitaron la obtención de artículos clave directamente relacionados con la pregunta de investigación.

4. Análisis de la información: Los artículos seleccionados se organizaron por temas, en función de los objetivos del trabajo. Se revisaron los puntos en los que los estudios coincidían y también aquellos en los que existían diferencias o resultados contradictorios. Se dio especial importancia a trabajos que ofrecieran nuevas formas de entender la enfermedad y a propuestas terapéuticas desde una perspectiva biotecnológica.

5. Elaboración del trabajo: La estructura del trabajo se diseñó a partir de un índice temático, en coherencia con los objetivos planteados. El análisis se llevó a cabo desde un enfoque crítico y multidisciplinar, integrando consideraciones sobre sostenibilidad, equidad, innovación y salud global. En este sentido, se ha tenido en cuenta la contribución del presente estudio a varios Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), especialmente el ODS 3 (Salud y Bienestar) y el ODS 9 (Industria, Innovación e Infraestructura), así como el ODS 4 (Educación de calidad), el ODS 10 (Reducción de las desigualdades) y el ODS 17 (Alianzas para lograr los objetivos), en línea con una visión de la ciencia orientada al impacto social, educativo y colaborativo.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La enfermedad de Alzheimer continúa siendo una de las patologías neurodegenerativas más estudiadas, y, al mismo tiempo, una de las más enigmáticas desde el punto de vista etiopatogénico. A pesar de los notables avances en neurobiología molecular, imagen cerebral y genética, la secuencia de eventos que conducen a la disfunción sináptica, muerte neuronal y deterioro cognitivo sigue sin estar completamente definida. En el núcleo de esta incertidumbre se encuentra la pregunta fundamental que articula este

trabajo: ¿son las proteinopatías —la acumulación de beta-amiloide ($A\beta$) y proteína tau hiperfosforilada— la causa de la enfermedad o son, por el contrario, una consecuencia de otros procesos celulares previamente alterados?

La literatura científica actual ofrece argumentos en ambas direcciones. Diversos estudios han defendido un papel causal primario de estos agregados proteicos, apoyándose en datos genéticos, modelos animales y biomarcadores en fases preclínicas. En contraposición, otras investigaciones sitúan a las proteinopatías como un fenómeno posterior, resultado de desequilibrios en la homeostasis celular, incluyendo alteraciones en la proteostasis, neuroinflamación sostenida o estrés oxidativo crónico.

Esta dualidad de interpretaciones no solo influye en el modelo conceptual de la enfermedad, sino que tiene un impacto directo en el desarrollo de estrategias terapéuticas. Si los agregados proteicos son el desencadenante principal, entonces dirigir los esfuerzos hacia su eliminación o prevención debería tener efectos clínicos significativos. Sin embargo, si son una consecuencia de otras alteraciones sistémicas o intracelulares, las terapias focalizadas en $A\beta$ o tau podrían estar abordando un síntoma y no la causa.

Por ello, en esta sección se revisan no sólo las principales evidencias experimentales y clínicas a favor y en contra del papel causal de las proteinopatías, sino también los resultados obtenidos con terapias dirigidas contra ellas. El análisis crítico de estos tratamientos, sus limitaciones y controversias, permite abordar de forma más amplia la hipótesis de causa o efecto, y revalorizar la complejidad biológica de la EA, desde una perspectiva biotecnológica.

4.1. Evidencias que apoyan las proteinopatías como causa primaria

Uno de los pilares teóricos más debatidos en el estudio de la enfermedad de Alzheimer (EA) es la denominada hipótesis amiloide. Esta hipótesis sostiene que la acumulación extracelular de péptidos beta-amiloide ($A\beta$), resultantes del procesamiento anómalo de la

proteína precursora amiloide (APP), constituye el evento desencadenante que inicia una cascada de procesos patológicos neurodegenerativos [13,14].

En condiciones fisiológicas, la APP puede ser procesada por la vía no amiloidogénica mediante la acción de la α -secretasa, generando fragmentos solubles no tóxicos. Sin embargo, en la vía amiloidogénica, las enzimas β - y γ -secretasa fragmentan APP en péptidos $A\beta$, principalmente $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$, siendo este último más propenso a la agregación y formación de placas seniles. Estas placas se depositan en el espacio extracelular del cerebro, especialmente en la corteza y el hipocampo, interfiriendo con la transmisión sináptica, activando células gliales (microglía y astrocitos) y promoviendo la liberación de citocinas proinflamatorias, lo que agrava el entorno neurotóxico [15].

Desde un punto de vista genético, la hipótesis ha sido reforzada por el hallazgo de mutaciones autosómicas dominantes en los genes APP, PSEN1 y PSEN2, que codifican, respectivamente, la proteína precursora amiloide y componentes del complejo γ -secretasa [16]. Estas mutaciones, asociadas a formas familiares de EA de inicio precoz, conducen a un aumento absoluto o relativo de la isoforma $A\beta_{42}$, intensificando su tendencia a formar agregados [17].

La validación experimental de esta hipótesis se ha apoyado en el uso de modelos animales transgénicos, especialmente ratones modificados genéticamente para expresar versiones humanas mutadas de APP, PSEN1 o PSEN2. Estos modelos recapitulan algunas de las características patológicas más relevantes de la EA humana, como la formación progresiva de placas de $A\beta$, neuroinflamación, alteraciones en la plasticidad sináptica y déficits en la memoria espacial y contextual, evaluados mediante pruebas como el laberinto de Morris. Aunque no reproducen fielmente todos los aspectos clínicos de la enfermedad —por ejemplo, la formación de ovillos neurofibrilares de tau suele estar ausente o es limitada—, sí permiten observar una progresión patológica que en muchos casos refleja las etapas preclínicas del Alzheimer humano [14,18].

Un hallazgo clave que ha sustentado aún más la hipótesis es el uso de técnicas de imagen cerebral como la tomografía por emisión de positrones (PET) con trazadores específicos (por ejemplo, Pittsburgh compound B, PiB). Estos estudios han demostrado que la acumulación de A β puede detectar cambios cerebrales hasta 20 años antes de que aparezcan los síntomas clínicos, lo que convierte al A β en un biomarcador preclínico de gran valor diagnóstico y terapéutico [19].

No obstante, y pese a su sólida base experimental, la hipótesis amiloide ha sido objeto de una creciente controversia. Se han documentado casos post mortem de individuos con una elevada carga de placas de A β , pero sin deterioro cognitivo clínico aparente, fenómeno que ha dado lugar al concepto de resiliencia cognitiva [20]. Además, la cantidad total de A β en el cerebro no siempre se correlaciona con la severidad de los síntomas clínicos, mientras que la carga de ovillos neurofibrilares de tau sí muestra una relación más estrecha con el deterioro cognitivo [21]. Esta observación ha llevado a muchos autores a considerar que la tauopatía es un mejor predictor del curso clínico de la enfermedad.

En esta línea, diversos estudios clínicos, neuropatológicos y de imagen han centrado su atención en otra proteína: la tau. En los últimos años, se ha observado que la carga de ovillos neurofibrilares formados por tau hiperfosforilada guarda una correlación mucho más estrecha con el deterioro cognitivo de los pacientes que la cantidad de beta-amiloide depositado en el cerebro [20]. Esta constatación ha llevado a muchos investigadores a reconsiderar el peso relativo de ambos agregados proteicos y a preguntarse si, en realidad, la tauopatía podría ser el evento neurotóxico más directamente ligado a la progresión clínica de la enfermedad.

Esta revisión del papel de la tau no se basa solo en observaciones clínicas. En estudios con modelos animales modificados genéticamente para producir versiones alteradas de la proteína tau humana (como la mutación P301L), se ha visto que los animales desarrollan acumulaciones de tau dentro de las neuronas sin necesidad de que haya amiloide. Además, estos animales muestran pérdida de sinapsis, inflamación cerebral y problemas de

memoria al mismo tiempo [22]. De hecho, aunque no tengan placas de amiloide, sufren daños importantes en el cerebro, lo que sugiere que la patología de tau, por sí sola, puede ser suficiente para causar neurodegeneración.

Una de las cosas más sorprendentes de la proteína tau es que puede moverse de una neurona a otra. Se ha visto que la tau alterada es capaz de pasar a través de las conexiones sinápticas y así ir extendiendo el daño de manera progresiva y siguiendo un patrón determinado. Este comportamiento, parecido al de los priones, ayudaría a explicar por qué en el Alzheimer, la tau, se extiende siguiendo un recorrido bastante predecible: empieza en las zonas del cerebro relacionadas con la memoria y las emociones y, poco a poco, avanza hacia áreas más amplias de la corteza cerebral, tal como describen los conocidos estadios de Braak [23,24]. Además, a medida que la tau se va acumulando en nuevas zonas, las personas empeoran en sus capacidades cognitivas.

En paralelo, el desarrollo de técnicas de imagen basadas en tomografía por emisión de positrones (PET) ha permitido cuantificar de forma no invasiva la carga de tau en vida. Uno de los trazadores más utilizados, el ^{18}F -AV-1451, ha mostrado una fuerte correlación con la extensión de la patología tau observada post mortem, así como con el grado de deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer [25,26]. A diferencia de lo que ocurre con el β -amiloide, que puede acumularse de forma silente durante décadas sin provocar síntomas clínicos evidentes, la presencia de tau detectada mediante PET se relaciona estrechamente con el estadio clínico del paciente y con la atrofia cerebral progresiva [27]. Esta diferencia ha sido interpretada por muchos como una evidencia de que la tau no solo refleja el daño neuronal, sino que podría tener un papel activo en la patogénesis de la enfermedad.

No obstante, la duda permanece. ¿La tau se desregula como evento primario o es una consecuencia de una célula ya dañada? Hay estudios que muestran que factores como el estrés oxidativo, los problemas en las mitocondrias o una inflamación crónica en el cerebro pueden hacer que la tau se fosforile en exceso o que no se elimine bien por los sistemas de limpieza celular [28]. Incluso se ha planteado, que la toxicidad de la tau podría

depender del amiloide, y que ambos, tau y $A\beta$, formarían parte de una red de daños donde no hay un único origen claro, sino muchas interacciones entre ellos [29].

El papel de tau, por tanto, sigue siendo ambivalente: ¿es el principal factor de daño funcional?, ¿es un amplificador de los efectos de $A\beta$?, ¿o responde a otros procesos aún más primarios como la inflamación o el metabolismo neuronal alterado? La investigación actual no ha logrado zanjar la cuestión. Lejos de simplificar, los hallazgos recientes apuntan a que la tauopatía podría desempeñar un papel clave en el proceso neurodegenerativo, pero no necesariamente constituir su origen único.

4.2. Evidencias que sugieren que las proteinopatías son consecuencia

Frente a la idea tradicional de que la acumulación de beta-amiloide y tau es el punto de partida de la neurodegeneración, ha surgido otra visión: quizá estas proteínas mal plegadas no sean la causa principal, sino más bien una consecuencia de problemas celulares que ya existían antes. Esta perspectiva ha ganado fuerza en los últimos años gracias al desarrollo de tecnologías más precisas de imagen, transcriptómica y análisis funcional en modelos animales y humanos.

Desde este punto de vista, la formación de agregados de proteínas no sería el primer problema, sino una reacción secundaria de células que ya están dañadas y no consiguen mantener su equilibrio interno. Se han identificado varios procesos que podrían actuar como desencadenantes o facilitar la aparición de estas proteinopatías:

- **Neuroinflamación temprana**

Numerosos estudios han evidenciado que la activación de células gliales, especialmente microglía y astrocitos, se produce en estadios muy precoces de la enfermedad, incluso antes de que se detecten placas de $A\beta$ u ovillos de tau mediante técnicas histológicas o de imagen [30].

La microglía, encargada de la vigilancia inmunitaria en el sistema nervioso central, responde a cambios en el entorno extracelular (como DAMPs, ROS o proteínas anómalas) liberando citocinas proinflamatorias como IL-1 β , TNF- α o IL-6. Esta activación prolongada promueve un entorno inflamatorio crónico que puede disrumpir la función sináptica, alterar la integridad de la barrera hematoencefálica y facilitar el mal plegamiento proteico al generar estrés en el retículo endoplasmático y disminuir la eficacia de la autofagia [31].

Los astrocitos, por su parte, cuando entran en estado reactivo también empeoran el entorno del cerebro: liberan sustancias inflamatorias, disminuyen su capacidad para eliminar el exceso de glutamato y dejan de cumplir bien su función de apoyo a las neuronas. Todo este ambiente de inflamación mantenida podría aparecer antes de que se acumulen las proteínas, creando un terreno perfecto para que empiecen a agregarse [32].

- **Estrés oxidativo y disfunción mitocondrial**

Las neuronas son altamente dependientes del metabolismo oxidativo, y su actividad genera, de forma inevitable, especies reactivas de oxígeno (ROS). En condiciones fisiológicas, los sistemas antioxidantes (como el glutatión, la superóxido dismutasa o la catalasa) neutralizan estos radicales libres. Sin embargo, con la edad o en situaciones de disfunción mitocondrial, estos sistemas se saturan, y se produce una acumulación de ROS que daña proteínas, lípidos de membrana y ácidos nucleicos [33].

Este daño oxidativo puede inducir modificaciones postraduccionales en tau y A β , facilitando su desestabilización estructural y aumentando su propensión a la agregación. Además, el estrés oxidativo puede inhibir la actividad de proteasas responsables de la degradación proteica, como las proteasas lisosomales o los componentes del proteasoma [33].

También se ha visto que, en algunos modelos animales, los problemas en las mitocondrias aparecen antes de que se acumulen A β y tau. Cuando las mitocondrias fallan, producen

más radicales libres, liberan citocromo c y activan mecanismos que llevan a la muerte celular, lo que agrava aún más el daño y rompe el equilibrio interno de la célula. [33,34].

- **Alteraciones en la proteostasis y mecanismos de eliminación proteica**

El mantenimiento del equilibrio proteico celular, la proteostasis, depende de la correcta traducción, plegamiento, modificación, transporte y degradación de las proteínas. Este sistema es especialmente vulnerable en las neuronas, dado su elevado volumen de proteínas funcionales y su incapacidad para regenerarse [33,34].

Con el envejecimiento o bajo condiciones de estrés celular crónico, los sistemas de control de calidad como las chaperonas moleculares, el sistema ubiquitina-proteasoma y la autofagia lisosomal pueden verse comprometidos. Esto disminuye la capacidad de la célula para reconocer y eliminar proteínas mal plegadas o dañadas, lo que permite que A β y tau, proteínas estructuralmente inestables, se acumulen y formen agregados [35,36,37].

Además, se ha demostrado que los propios agregados de A β y tau pueden secuestrar chaperonas o saturar las rutas de eliminación, generando un bucle de retroalimentación positiva: a mayor carga proteica, menor capacidad de depuración, y por tanto mayor acumulación [36].

Desde este punto de vista, la acumulación de proteínas mal plegadas no sería la causa principal de la enfermedad, sino más bien una señal de alarma, un aviso visible de que la célula ya no puede mantener su equilibrio. Es decir, A β y tau serían una consecuencia (aunque también podrían empeorar el problema) de un daño más profundo en el funcionamiento general de las neuronas.

Lejos de invalidar el papel de las proteinopatías, esta visión invita a repensar su papel en la enfermedad: ¿son la chispa que inicia la neurodegeneración, o el humo que señala que algo más profundo lleva tiempo ardiendo? Esta duda sigue sin resolverse, y se sitúa en el centro de muchos de los debates actuales en la investigación sobre el Alzheimer.

4.3. Limitaciones terapéuticas: ¿fracaso del enfoque o de la hipótesis?

Uno de los argumentos más sólidos para cuestionar el papel central de las proteinopatías como causa primaria del Alzheimer proviene del fracaso parcial o ausencia de eficacia clínica significativa de múltiples estrategias terapéuticas dirigidas contra estas proteínas.

Tiene sentido pensar que, si el beta-amiloide o la tau fueran realmente los responsables directos del daño en el cerebro, eliminarlos debería mejorar los síntomas. Pero lo cierto es que, en la práctica, los ensayos clínicos no siempre han conseguido demostrar esa mejora de forma clara, lo que ha hecho que muchos empiecen a plantearse si se está mirando en la dirección correcta.

En los últimos años, se han desarrollado y aprobado varios anticuerpos monoclonales dirigidos contra diferentes formas de A β , como aducanumab, lecanemab y donanemab. Estos fármacos están diseñados para reconocer específicamente formas agregadas de A β , como protofibrillas o placas maduras, y promover su eliminación a través de mecanismos inmunitarios, como la fagocitosis mediada por microglía. En términos de biomarcadores, estos anticuerpos han mostrado eficacia clara en la reducción de la carga amiloide cerebral, evidenciada mediante neuroimagen por PET con trazadores específicos [38].

Sin embargo, cuando se analiza el efecto real en los pacientes, los resultados son bastante modestos. Aunque en algunos estudios se han detectado mejoras en test cognitivos como el CDR-SB o el ADAS-Cog, esas mejoras, aunque sean estadísticamente significativas, no son suficientes en la práctica: no se traducen en un cambio que el paciente o su entorno perciban realmente, ni alteran de forma importante el avance de la enfermedad [38].

Además, el uso de estos fármacos no está exento de riesgos. Se han documentado efectos adversos graves, siendo los más relevantes el síndrome ARIA (Amyloid-Related Imaging Abnormalities), que incluye [38]:

- ARIA-E: Edema vasogénico cerebral, que puede causar cefaleas, confusión y convulsiones.

- ARIA-H: Microhemorragias cerebrales, detectadas por RMN.
- Alteraciones del estado mental, náuseas y reacciones inmunológicas.

Estos efectos secundarios son especialmente prevalentes en pacientes portadores del alelo APOE $\epsilon 4$ por una combinación de fragilidad vascular, mayor carga de amiloide en los vasos y una respuesta inmune más intensa o disfuncional, lo que complica aún más su aplicación en poblaciones de riesgo [38,39].

El hecho de que la eliminación de A β no produzca una mejora clínica sustancial ha generado dos interpretaciones contrapuestas:

1. **Hipótesis temporal (enfoque):** Algunos investigadores sostienen que estas terapias, aunque dirigidas a la diana correcta, se aplican demasiado tarde, cuando ya existe una pérdida neuronal irreversible. Dado que la acumulación de A β puede comenzar décadas antes del inicio de los síntomas, se plantea que para que el tratamiento sea efectivo, debería administrarse en etapas preclínicas o incluso presintomáticas [40].
2. **Hipótesis etiológica (modelo):** Otros autores argumentan que el fracaso clínico sugiere que el A β no es la causa primaria del Alzheimer, sino una consecuencia de otras alteraciones celulares más profundas, como la neuroinflamación, el estrés oxidativo o el colapso de la proteostasis. Desde este punto de vista, la acumulación de A β sería más bien una señal de que algo va mal, pero no la causa principal del problema. Esto explicaría por qué eliminar el A β no cambia realmente la evolución de la enfermedad [41].

La proteína tau también ha sido objeto de investigaciones terapéuticas, especialmente debido a la fuerte correlación entre la carga de ovillos neurofibrilares y la severidad del deterioro cognitivo. A diferencia del A β , cuya acumulación no siempre se asocia con síntomas, la patología de tau parece estar más estrechamente relacionada con el daño real en el funcionamiento del cerebro [42].

Se han desarrollado múltiples anticuerpos monoclonales dirigidos contra formas extracelulares de tau, como semorinemab, gosuranemab y zagotenemab, con el objetivo de bloquear su propagación transináptica. Esta estrategia se basa en la hipótesis de que la tau patológica se comporta como una proteína priónica, capaz de inducir el mal plegamiento de tau normal en células vecinas. Sin embargo, los ensayos clínicos con estos anticuerpos han mostrado resultados clínicos muy modestos o nulos. En la mayoría de los casos, no se han observado mejoras significativas en funciones cognitivas, funcionales o conductuales, y en algunos estudios ni siquiera se ha conseguido una disminución consistente de la carga de tau [43].

Además de los anticuerpos, se están investigando otros enfoques [44]:

- Inhibidores de quinasas (como GSK3 β y CDK5) para evitar la hiperfosforilación de tau.
- Moduladores de su agregación.
- Estabilizadores de microtúbulos para restaurar el transporte axoplásmico.

Aunque algunos compuestos han mostrado actividad biológica prometedora *in vitro* o en modelos murinos, los resultados en humanos siguen siendo poco concluyentes y, por tanto, insuficientes para confirmar el papel de tau como diana terapéutica eficaz [44].

El conjunto de evidencia disponible apunta a una conclusión inquietante: la eliminación de A β o tau no garantiza mejoras clínicas, lo que sugiere que estas proteínas podrían no ser el origen de la neurodegeneración, sino consecuencias o marcadores de otros procesos celulares más profundos.

Desde un punto de vista biotecnológico, también hay que tener en cuenta que los fallos en los tratamientos pueden estar relacionados con los modelos preclínicos usados durante su desarrollo. La mayoría de los fármacos se han probado en ratones modificados genéticamente para producir en exceso proteínas humanas como APP o tau, provocando así una acumulación artificial. Sin embargo, estos modelos no reproducen la complejidad

del Alzheimer esporádico, no tienen en cuenta factores de riesgo como la edad, el metabolismo o la inflamación y tampoco reflejan de forma fiel cómo avanza realmente la enfermedad en los humanos [44].

Esta falta de traslación entre los modelos experimentales y la clínica humana puede ser uno de los factores clave que explique el fracaso repetido de las terapias en humanos. En este contexto, la validación preclínica de nuevas dianas debe replantearse con modelos más fisiológicos, que integren biología del envejecimiento, neuroinmunología y dinámicas metabólicas reales.

Los fracasos (o éxitos parciales) de las terapias dirigidas a las proteinopatías no invalidan por completo su participación en la enfermedad, pero sí cuestionan su papel como causa única o primera. Estas limitaciones actúan como una advertencia contra la simplificación excesiva del Alzheimer, recordándonos que tratar una enfermedad compleja con una sola diana molecular puede no ser suficiente. ¿Estamos tratando los síntomas moleculares o atacando verdaderamente el origen de la enfermedad? La investigación futura deberá asumir un enfoque multifactorial, en el que las proteinopatías sean entendidas no como entidades aisladas, sino como parte de una red patológica interconectada, que incluye componentes inmunológicos, metabólicos y epigenéticos. Solo así será posible avanzar hacia tratamientos realmente eficaces y personalizados.

4.4. ¿Y si no hay una única causa?: Hacia modelos multifactoriales

Durante mucho tiempo se pensó que la enfermedad de Alzheimer tenía una causa principal: la acumulación de una proteína concreta. Pero esa visión está quedando atrás. Cada vez más estudios apuntan a que no hay un único culpable, sino una especie de tormenta perfecta donde varios procesos dañinos se mezclan, se alimentan entre sí y acaban provocando el deterioro del cerebro [7].

Esta forma de ver la enfermedad, como un conjunto de desequilibrios que se retroalimentan, ayuda a entender por qué los tratamientos centrados en una sola diana

(como eliminar el beta-amiloide o la tau) no están dando los resultados esperados. Parece que llegamos tarde o, simplemente, no estamos atacando la raíz del problema [7].

Sabemos que hay varios procesos que pueden aparecer antes incluso de que se acumulen estas proteínas mal plegadas:

- La inflamación crónica en el cerebro, que altera el entorno de las neuronas y favorece que las proteínas se plieguen mal [8].
- El estrés oxidativo, que daña componentes clave de la célula y puede empujar a la tau a fosforilarse más de la cuenta [9].
- Los fallos en los sistemas de limpieza celular, que hacen que A β y tau se acumulen no porque se produzcan más, sino porque no se eliminan bien [35].

Visto así, las proteinopatías podrían no ser el origen del Alzheimer, sino más bien una señal de que las células ya llevaban tiempo funcionando mal.

4.4.1 Un nuevo enfoque desde la biotecnología sumando la inteligencia artificial

Si aceptamos que la EA no tiene una única causa, entonces tampoco puede tener una única solución. En los últimos años, la biotecnología ha empezado a evolucionar en esta dirección, proponiendo terapias que actúan sobre múltiples frentes de forma simultánea. Herramientas como CRISPR [45], el ARN interferente [46] o la nanotecnología ya están siendo exploradas para intervenir en mecanismos específicos de la enfermedad con una precisión sin precedentes. Todas estas estrategias tienen algo en común: asumen que el Alzheimer es un fenómeno complejo y multifactorial, no un problema con una única raíz [17].

En este nuevo paradigma entra en juego una herramienta emergente que promete marcar la diferencia: la inteligencia artificial (IA). Hay que pensar en cómo se usa ya esta revolucionaria herramienta en el cáncer de mama. La IA analiza imágenes, datos genéticos y clínicos, y encuentra patrones que el ojo humano no es capaz de ver. Este

hecho ha permitido detectar tumores antes, clasificar mejor a los pacientes y ajustar tratamientos de forma mucho más precisa [47]. Si esto ya es una realidad en el cáncer, ¿por qué no en el Alzheimer?

De hecho, aunque el uso de la inteligencia artificial en el Alzheimer aún está dando sus primeros pasos, ya hay avances interesantes. Por ejemplo, se están entrenando programas que aprenden a detectar pequeños cambios en el cerebro en resonancias o PET, incluso muchos años antes de que aparezcan los primeros síntomas [11]. También se están usando para calcular el riesgo que tiene una persona de desarrollar la enfermedad, combinando información genética, biomarcadores y antecedentes médicos [30]. Y no solo eso: la IA puede analizar cómo habla o se comporta un paciente, captando señales sutiles de deterioro que a simple vista podrían pasar desapercibidas [45]. Otra línea prometedora es la de agrupar a los pacientes según cómo funciona su biología, no solo por los síntomas que presentan [29]. Eso ayudaría a elegir mejor los tratamientos para cada persona. Incluso en los ensayos clínicos, la IA está empezando a servir para seleccionar a los participantes más adecuados y seguir mejor cómo responden a los fármacos [47].

Este enfoque integrador no solo tiene un valor científico. También se alinea con varios Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), como el ODS 3 (Salud y Bienestar), al impulsar una medicina más eficaz y centrada en la persona [48]; el ODS 4 (Educación de calidad), por fomentar la formación científica avanzada y el pensamiento crítico [49]; el ODS 9 (Industria, Innovación e Infraestructura), al promover una innovación útil y responsable [50]; el ODS 10 (Reducción de las desigualdades), al abrir la puerta a tratamientos más inclusivos y personalizados [51]; y el ODS 17 (Alianzas para lograr los objetivos), ya que el desarrollo de estas soluciones exige colaboración entre disciplinas, instituciones y países [52].

Aplicar biotecnología e inteligencia artificial al estudio del Alzheimer no busca únicamente curar, sino hacerlo de forma más justa, precisa y sostenible. Supone pasar de un modelo basado en una única diana a otro donde se entienden mejor las redes de

alteraciones que configuran la enfermedad, en sintonía con una visión global de la medicina del futuro.

Cuando miramos la enfermedad desde este ángulo, el beta-amiloide y la tau dejan de ser los únicos protagonistas. Siguen siendo importantes, sí, pero ya no pensamos en ellos como “el enemigo”, sino como mensajes de un sistema que lleva tiempo en desequilibrio. Esto también explica por qué hay personas con muchas placas de amiloide y ningún síntoma, y otras que desarrollan demencia sin grandes depósitos proteicos. Quizá estamos intentando abrir puertas distintas con la misma llave.

Por eso, también es necesario replantear los modelos experimentales. Muchos de los ratones modificados genéticamente que se usan en investigación no reflejan la complejidad del Alzheimer humano. Necesitamos modelos más realistas y estrategias de ensayo que tengan en cuenta la diversidad biológica real de los pacientes.

En resumen, pensar que el Alzheimer es una enfermedad multifactorial no es rendirse al caos. Es aceptar que sólo si entendemos toda la red de procesos implicados podremos intervenir de verdad. Y eso exige nuevas formas de investigar, de diagnosticar y de tratar. Herramientas como la biotecnología y la inteligencia artificial no nos complican la tarea, sino que son unas aliadas fundamentales para comprender mejor la enfermedad y diseñar soluciones más ajustadas a su complejidad.

Desde una mirada crítica, considero que el modelo más plausible en la actualidad es el de una interacción multifactorial, donde los agregados proteicos actúan como amplificadores del daño neuronal, pero no como su origen exclusivo. Integrarlas en un enfoque terapéutico más amplio que contemple la biología del envejecimiento, la inmunorregulación cerebral y los mecanismos de proteostasis es, sin duda, el camino hacia tratamientos verdaderamente eficaces. Asumir esta complejidad no es una señal de derrota conceptual, sino una oportunidad de avanzar hacia una medicina más precisa, humana y transformadora. La integración de herramientas como la inteligencia artificial, capaces de analizar grandes volúmenes de datos clínicos y moleculares, puede ser

decisiva para clasificar mejor a los pacientes y ajustar terapias a sus perfiles biológicos específicos. Solo desde un enfoque verdaderamente integrador será posible avanzar en la lucha contra una de las enfermedades más desafiantes del siglo XXI.

5. CONCLUSIONES

1. La revisión de la literatura no permite confirmar de forma definitiva si las proteínopatías son la causa o una consecuencia en la enfermedad de Alzheimer. Lo que sí queda claro es que la acumulación de beta-amiloide y tau no puede entenderse de forma aislada.
2. Existen muchas evidencias que apuntan a que procesos como la neuroinflamación, el estrés oxidativo o las alteraciones metabólicas podrían iniciar el daño neuronal mucho antes de que aparezcan los depósitos de proteínas.
3. Las terapias dirigidas exclusivamente a eliminar beta-amiloide o tau han demostrado eficacia en reducir estas proteínas, pero no han logrado mejorar de forma clara los síntomas de los pacientes, lo que refuerza la idea de que el enfoque terapéutico actual necesita una revisión profunda.
4. El Alzheimer parece responder mejor a un modelo multifactorial: una red de procesos alterados que se retroalimentan, y no una única causa. Este cambio de mirada abre la puerta a estrategias terapéuticas más completas y personalizadas.
5. La biotecnología y la inteligencia artificial pueden convertirse en herramientas clave para avanzar en esta dirección, al permitir una mejor clasificación de pacientes y el diseño de tratamientos personalizados. Este enfoque se alinea con varios Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), especialmente el ODS 3 (Salud y Bienestar) y el ODS 9 (Industria, Innovación e Infraestructura), pero también con el ODS 4 (Educación de calidad), al fomentar el conocimiento científico y la formación avanzada; el ODS 10 (Reducción de las desigualdades), al proponer soluciones más

inclusivas y equitativas; y el ODS 17 (Alianzas para lograr los objetivos), al promover la colaboración entre disciplinas, instituciones y países.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: An analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022;7(2):e105–e125. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8).
2. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(7):a028035. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028035>.
3. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):939–953. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30295-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3)
4. Organización Panamericana de la Salud. El mundo no está abordando el reto de la demencia [Internet]. 2021 Sep 2 [citado 2025 May 14]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/2-9-2021-mundo-no-esta-abordando-reto-demencia>
5. Fundación Pasqual Maragall. Costes ocultos del Alzheimer: Impacto económico para la sociedad [Internet]. 2020 Sep 1 [citado 2025 May 14]. Disponible en: <https://blog.fpmaragall.org/costes-ocultos-alzheimer>
6. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's

- disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(4):535–62. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
7. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: Causes and treatment. *Molecules.* 2020;25(24):5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
8. Twarowski B, Herbet M. Inflammatory processes in Alzheimer's disease—Pathomechanism, diagnosis and treatment: A review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6518. <https://doi.org/10.3390/ijms24076518>
9. Song T, Song X, Zhu C, Patrick R, Skurla M, Santangelo I, et al. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation, and metabolic alterations in the progression of Alzheimer's disease: A meta-analysis of in vivo magnetic resonance spectroscopy studies. *Ageing Res Rev.* 2021;72:101503. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101503>
10. Burillo J, Marqués P, Jiménez B, González-Blanco C, Benito M, Guillén C. Insulin resistance and diabetes mellitus in Alzheimer's disease. *Cells.* 2021;10(5):1236. <https://doi.org/10.3390/cells10051236>
11. Shcherbinin S, Evans CD, Lu M, Andersen SW, Pontecorvo MJ, Willis BA, et al. Association of amyloid reduction after Donanemab treatment with tau pathology and clinical outcomes: The TRAILBLAZER-ALZ randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2022;79(10):1015–1024. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.2793>
12. Crescioli C, Paronetto MP. The emerging role of phosphodiesterase 5 inhibition in neurological disorders: The state of the art. *Cells.* 2024;13(20):1720. <https://doi.org/10.3390/cells13201720>

13. Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci.* 2003;26:81–104. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.26.043002.094919>
14. Durães F, Pinto M, Sousa E. Old drugs as new treatments for neurodegenerative diseases. *Pharmaceuticals.* 2018;11(2):44. <https://doi.org/10.3390/ph11020044>
15. Zhang YW, Thompson R, Zhang H, Xu H. APP processing in Alzheimer's disease. *Mol Brain.* 2011;4:3. <https://doi.org/10.1186/1756-6606-4-3>
16. Lanoiselée HM, Nicolas G, Wallon D, Rovelet-Lecrux A, Lacour M, Rousseau S, et al. APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases. *PLoS Med.* 2017;14(3):e1002270. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002270>
17. Niazi SK, Magoola M, Mariam Z. Innovative therapeutic strategies in Alzheimer's disease: A synergistic approach to neurodegenerative disorders. *Pharmaceuticals.* 2024;17(6):741. <https://doi.org/10.3390/ph17060741>
18. Goodman LD, Bellen HJ. Recent insights into the role of glia and oxidative stress in Alzheimer's disease gained from *Drosophila*. *Curr Opin Neurobiol.* 2022;72:32–38. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2021.07.012>
19. Vlassenko AG, Benzinger TL, Morris JC. PET amyloid-beta imaging in preclinical Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2012;1822(3):370–379. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.11.005>
20. Jo M, Lee S, Jeon YM, Kim S, Kwon Y, Kim HJ. The role of TDP-43 propagation in neurodegenerative diseases: integrating insights from clinical and experimental studies. *Exp Mol Med.* 2020;52(10):1652–1662. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00513-7>

21. Lee VM, Goedert M, Trojanowski JQ. Neurodegenerative tauopathies. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:1121–1159. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.1121>
22. Ballatore C, Lee VY, Trojanowski JQ. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8:663–672. <https://doi.org/10.1038/nrn2194>
23. Liu Q, Yang D, Zhang J, Wei Z, Wu G, Chen M. Analyzing the spatiotemporal interaction and propagation of ATN biomarkers in Alzheimer's disease using longitudinal neuroimaging data. *arXiv* [Preprint]. 2021. <https://arxiv.org/abs/2103.04376>
24. Goedert M, Masuda-Suzukake M, Falcon B. Like prions: The propagation of aggregated tau and α -synuclein in neurodegeneration. *Brain.* 2017;140(2):266–278. <https://doi.org/10.1093/brain/aww230>
25. Smith R, Puschmann A, Schöll M, Ohlsson T, van Swieten J, Honer M, et al. 18F-AV-1451 tau PET imaging correlates strongly with tau neuropathology in MAPT mutation carriers. *Brain.* 2016;139(9):2372–2379. <https://doi.org/10.1093/brain/aww163>
26. Passamonti L, Vázquez Rodríguez P, Hong YT, Allinson KS, Williamson D, Borchert RJ, et al. 18F-AV-1451 positron emission tomography in Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain.* 2017;140(3):781–791. <https://doi.org/10.1093/brain/aww340>
27. Mattsson N, Schöll M, Strandberg O, Smith R, Palmqvist S, Insel PS, et al. 18F-AV-1451 and CSF T-tau and P-tau as biomarkers in Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med.* 2017;9(9):1212–1223. <https://doi.org/10.15252/emmm.201707809>

28. Sienes Bailo P, Llorente Martín E, Calmarza P, Montolio Brea S, Bravo Gómez A, Pozo Giráldez A, et al. Implicación del estrés oxidativo en las enfermedades neurodegenerativas y posibles terapias antioxidantes. *Adv Lab Med.* 2022;3(4):351–360. <https://doi.org/10.1515/almed-2022-0022>
29. Bloom GS. Amyloid- β and tau: The trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol.* 2014;71(4):505–508. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5847>
30. Janeiro MH, Ardanaz CG, Sola-Sevilla N, Dong J, Cortés-Erice M, Solas M, et al. Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Adv Lab Med.* 2021;2(1):39–50. <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0109>
31. Smith JA, Das A, Ray SK, Banik NL. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases. *Brain Res Bull.* 2012;87(1):10–20. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2011.10.004>
32. Escartin C, Galea E, Lakatos A, O'Callaghan JP, Petzold GC, Serrano-Pozo A, et al. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nat Neurosci.* 2021;24(3):312–325. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00783-4>
33. Bhaskaran S, Kumar G, Thadathil N, Piekarz KM, Mohammed S, Lopez SD, et al. Neuronal deletion of MnSOD in mice leads to demyelination, inflammation and progressive paralysis that mimics phenotypes associated with progressive multiple sclerosis. *Redox Biol.* 2023;59:102550. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102550>
34. Fuente Muñoz CE de la, Arias Alvarez C. Mitocondrias en el cerebro y sus alteraciones en la enfermedad de Alzheimer. *Educ Quím.* 2022;33(2):18–36. <https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2022.2.80086>

35. Shen Y, Ye B, Chen P, Wang Q, Fan C, Shu Y, Xiang M. Cognitive decline, dementia, Alzheimer's disease and presbycusis: Examination of the possible molecular mechanism. *Front Neurosci.* 2018;12:394. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00394>
36. Muchowski PJ, Wacker JL. Modulation of neurodegeneration by molecular chaperones. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(1):11–22. <https://doi.org/10.1038/nrn1587>
37. Schwartz AL, Ciechanover A. Targeting proteins for destruction by the ubiquitin system: Implications for human pathobiology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2009;49:73–96. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.051208.165340>
38. Cummings J, Osse AML, Cammann D, Powell J, Chen J. Anti-amyloid monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease. *BioDrugs.* 2024;38(1):5–22. <https://doi.org/10.1007/s40259-023-00633-2>
39. Foley KE, Wilcock DM. Three major effects of APOE ϵ 4 on A β immunotherapy-induced ARIA. *Front Aging Neurosci.* 2024;16:1412006. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1412006>
40. Folch J, Ettcheto M, Petrov D, Abad S, Pedrós I, Marín M, et al. Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: Estrategia frente a la proteína β -amiloide. *Neurología.* 2018;33(1):47–58. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.03.012>
41. CORDIS. Factores moleculares en la neuroinflamación y la enfermedad de Alzheimer [Internet]. Bruselas: Comisión Europea; 2021 [citado 2025 may 14]. Disponible en: <https://cordis.europa.eu/article/id/445232-molecular-players-in-neuroinflammation-and-alzheimer-s-disease/es>

42. Fuente-Rocha J de la. Taupatía en la enfermedad de Alzheimer. *Med Interna Mex.* 2017;33(4):515–521.
43. Cai W, Zhang H, Wu Y, Yao Y, Zhang J. Comparative efficacy and safety of Gosuranemab, Semorinemab, Tilavonemab, and Zagotenemab in patients with Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Aging Neurosci.* 2025;16:1465871. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1465871>
44. Congdon EE, Ji C, Tetlow AM, Jiang Y, Sigurdsson EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease: current status and future directions. *Nat Rev Neurol.* 2023;19(12):715–736. <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00883-2>
45. Kiani L. New CRISPR-based strategies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2023;19(9):507. <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00856-5>
46. Jain S, Bhushan B, Mishra AK, Singh R. Unlocking therapeutic potential of siRNA-based drug delivery system for treatment of Alzheimer's disease. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2024;102(Pt B):106413. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.106413>
47. Eisemann N, Bunk S, Mukama T, et al. Nationwide real-world implementation of AI for cancer detection in population-based mammography screening. *Nat Med.* 2025;31:917–924. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03408-6>
48. Naciones Unidas. Objetivo 3: Salud y Bienestar [Internet]. [citado 2025 May 13]. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/health/>
49. Campaña Mundial por la Educación. Objetivo de Desarrollo Sostenible 4: Educación de calidad [Internet]. CME España; 2023 Feb 23 [citado 2025 May

- 14]. Disponible en: <https://cme-espana.org/2023/02/23/objetivo-de-desarrollo-sostenible-4-educacion-de-calidad/>
50. Pacto Mundial de las Naciones Unidas. ODS 9: Industria, innovación e infraestructura [Internet]. Madrid: Pacto Mundial de las Naciones Unidas; [citado 2025 May 13]. Disponible en: <https://www.pactomundial.org/ods/9-industria-innovacion-e-infraestructura/>
51. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD). Objetivo 10: Reducción de las desigualdades [Internet]. PNUD; [fecha de publicación desconocida] [citado 2025 May 14]. Disponible en: <https://www.undp.org/es/sustainable-development-goals/reduccion-desigualdades>
52. Naciones Unidas. Objetivo 17: Revitalizar la Alianza Mundial para el Desarrollo Sostenible [Internet]. Naciones Unidas; [fecha de publicación desconocida] [citado 2025 May 14]. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/globalpartnerships/>