

Laura Burló Parra

**IMPLICACIONES DE LA DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL Y EL
ESTRÉS OXIDATIVO EN LA DEMENCIA DE ALZHEIMER: REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Dirigido por el Dr. Santiago Mora Parada

Grado en Psicología



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Tarragona

2026

Agradecimientos:

Quiero agradecer a mi tutor Santiago por su orientación, dedicación y ayuda durante la realización de este trabajo.

A mis padres, a mi hermana Anna y a mis abuelos, por su apoyo, confianza y motivación constante a lo largo de esta etapa. Gracias por confiar siempre en mí y hacer que confíe en mí misma.

Y a mis amigas, especialmente a Anna, gracias por estar conmigo siempre y por creer en mí cuando yo no lo hacía.

Resumen:

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo en el que la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo desempeñan un papel relevante en su desarrollo y progresión. El objetivo de esta revisión sistemática es analizar la implicación de ambos mecanismos en la fisiopatología de la EA y su posible utilidad como biomarcadores y dianas terapéuticas.

La búsqueda bibliográfica se ha realizado mediante la base de datos PubMed siguiendo las directrices PRISMA. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se han seleccionado siete estudios empíricos.

Los resultados evidencian que la acumulación de β -amiloide y tau hiperfosforilada se relaciona con alteraciones del metabolismo energético, incremento de las especies reactivas de oxígeno (ERO), daño oxidativo y alteraciones en la homeostasis del calcio. Asimismo, se han identificado biomarcadores relacionados con el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, como la 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8oxoG), y posibles terapias dirigidas a mejorar la función mitocondrial y a reducir el estrés oxidativo.

En conclusión, la literatura revisada confirma que la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo participan significativamente en la fisiopatología de la EA y podrían constituir posibles dianas diagnósticas y terapéuticas.

Palabras clave:

Enfermedad de Alzheimer, Disfunción mitocondrial, Estrés oxidativo, Tau hiperfosforilada, β -amiloide, Biomarcadores, Neurodegeneración.

Abstract:

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder in which mitochondrial dysfunction and oxidative stress play a relevant role in its development and progression. The aim of this systematic review is to analyse the involvement of both mechanisms in the pathophysiology of AD and their potential usefulness as biomarkers and therapeutic targets.

The literature search was conducted using the PubMed database following the PRISMA guidelines. After applying the inclusion and exclusion criteria, seven empirical studies were selected.

The results show that the accumulation of β -amyloid and hyperphosphorylated tau is associated with alterations in energy metabolism, increased reactive oxygen species (ROS), oxidative damage and calcium homeostasis dysregulation. Furthermore, biomarkers related to oxidative stress and mitochondrial dysfunction, such as 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8oxoG), as well as potential therapies aimed at improving mitochondrial function and reducing oxidative stress, were identified.

To sum up, the reviewed literature confirms that mitochondrial dysfunction and oxidative stress play a significant role in the pathophysiology of AD and may constitute potential diagnostic and therapeutic targets.

Keywords:

Alzheimer's disease, Mitochondrial dysfunction, Oxidative stress, Hyperphosphorylated tau, β -amyloid, Biomarkers, Neurodegeneration.

ÍNDICE:

1. Marco teórico.....	1
1.1. Envejecimiento cerebral normal y demencia de Alzheimer.....	1
1.2. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer (EA) y relevancia sociosanitaria.....	2
1.3. Fisiopatología de la EA	3
1.3.1. Fisiopatología general de la enfermedad de Alzheimer.....	3
1.3.2. Bases neurológicas: β -amiloide y tau	3
1.3.3. Procesos asociados: neuroinflamación, apoptosis, alteración sináptica y metabolismo energético.....	5
1.4. Fisiología y deterioro mitocondriales en la EA.....	6
1.4.1. Fisiología mitocondrial normal	6
1.4.2. Disfunción mitocondrial.....	7
1.5. Estrés oxidativo en el sistema nervioso y en la EA	8
1.6. Relación entre la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo en la EA: justificación del estudio	9
2. Objetivos, hipótesis y pregunta de investigación.....	11
2.1. Objetivos	11
2.2. Hipótesis	11
2.3. Pregunta de investigación.....	11
3. Método y materiales	11
3.1. Diseño del estudio.....	11
3.2. Estrategia de búsqueda.....	12
3.3. Criterios de inclusión y de exclusión	12
3.3.1. Criterios de inclusión	12
3.3.2. Criterios de exclusión	12
3.4. Proceso de selección de estudios	13
3.5. Análisis de datos	14
4. Resultados	14

5. Discusión	21
6. Limitaciones	24
7. Conclusiones	25
8. Bibliografía	26

1. Marco teórico:

1.1. Envejecimiento cerebral normal y demencia de Alzheimer:

La demencia es un síndrome clínico caracterizado por un deterioro progresivo en múltiples dominios cognitivos, como la memoria, el lenguaje, las funciones ejecutivas y visoespaciales, la personalidad y el comportamiento, que afecta significativamente a las habilidades instrumentales y a las actividades de la vida diaria (Weller & Budson, 2018). La enfermedad de Alzheimer es la causa principal de demencia, representando alrededor del 80% de los casos (Weller & Budson, 2018; Reid et al., 2023).

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo complejo que, clínicamente, se manifiesta por un deterioro cognitivo progresivo, dependencia funcional y angustia emocional, junto con dificultades en la resolución de problemas, en la memoria y en la comunicación (Manczak et al., 2006; Reid et al., 2023; Ton et al., 2020).

Por otro lado, el envejecimiento cerebral normal implica cambios a nivel molecular, celular, vascular y cognitivo, incluyendo modificaciones en el árbol dendrítico, las espinas dendríticas y la sinapsis (Blinkouskaya & Weickenmeier, 2021; Peters, 2006). También se asocia con la acumulación gradual de proteínas neurotóxicas y de productos de desecho no eliminados, con cambios morfológicos como la atrofia cerebral, alteraciones en la sustancia gris y blanca, pérdida de volumen, dilatación ventricular y ensanchamiento de los surcos (Boland et al., 2018, citado en Blinkouskaya & Weickenmeier, 2021; Peters, 2006).

En resumen, mientras que el envejecimiento normal conlleva cambios leves que no comprometen significativamente la autonomía, la enfermedad de Alzheimer provoca un deterioro progresivo y grave que afecta de forma notable al funcionamiento diario y a la independencia del individuo.

1.2. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer (EA) y relevancia sociosanitaria:

Debido a la mejora de las condiciones socioeconómicas y de los sistemas públicos de salud, la población mundial ha aumentado, así como la esperanza de vida, de manera que el número de personas con demencia se ha duplicado o triplicado en las últimas décadas (Lee & Kim, 2022). En este contexto, se prevé que el número de personas con demencia alcance los 152 millones a mediados de siglo, con un mayor incremento en los países de ingresos bajos y medios (Zhang et al., 2021).

En España, la prevalencia aumenta notablemente con la edad, afectando al 4,2% de la población entre 65 y 74 años, al 12,5% en personas de entre 75 y 84 años y al 27,7% en mayores de 85 años. Además, la afectación es mayor en mujeres (11,1%) que en varones (7,5%) (Fundación de Alzheimer España, 2015). En Europa, la prevalencia de Alzheimer fue del 5,05% (Niu et al., 2016). En Estados Unidos, aproximadamente 5,8 millones de personas de 65 años o más padecían Alzheimer en 2020, cifra que se estima que alcanzará los 13,8 millones en 2050 (Alzheimer's Association, 2020).

A nivel global, en 2010 se estimaba que el número de personas con Alzheimer era de 36,5 millones, es decir el 0,5% de la población mundial (Fundación de Alzheimer España, 2015).

Cabe destacar que el número de muertes por EA aumentó en un 142,2% entre 2000 y 2018 y la EA se convirtió en la quinta causa de muerte entre las personas mayores en Estados Unidos (Zhang et al., 2021).

Por ello, la enfermedad de Alzheimer constituye un importante reto sociosanitario a nivel global debido a su elevada prevalencia, su carácter progresivo y el impacto que genera tanto en la salud pública como en los sistemas sanitarios y sociales, lo que hace imprescindible comprender sus bases conceptuales y los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la enfermedad.

1.3. Fisiopatología de la EA:

1.3.1. Fisiopatología general de la enfermedad de Alzheimer:

La fisiopatología de la EA es multifactorial e implica procesos como la activación microglial, el aumento de citocinas proinflamatorias, el trastorno vascular y la disfunción mitocondrial acompañada de sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ERO) (Ton et al., 2020). Estos mecanismos contribuyen a la degeneración sináptica y neuronal, reflejando la interacción compleja entre procesos inflamatorios, neurodegenerativos y metabólicos que favorecen la progresión de la enfermedad (Ton et al., 2020).

Desde una perspectiva neuropatológica, la EA se caracteriza por la acumulación de placa de β -amiloide y la presencia de ovillos neurofibrilares de tau hiperfosforilada, siendo el hipocampo una de las primeras estructuras en presentar atrofia detectable (Henneman et al., 2009, citado en Blinkouskaya & Weickenmeier, 2021; Weller & Budson, 2018).

1.3.2. Bases neurológicas: β -amiloide y tau:

Las placas amiloides, compuestas principalmente de $A\beta$ agregado, y los ovillos neurofibrilares, compuestos por tau hiperfosforilada, son criterios diagnósticos neuropatológicos de la EA (Gouras et al., 2014).

1.3.2.1. β -amiloide:

La evidencia patológica, genética, biológica y de biomarcadores ha respaldado un papel importante del péptido β -amiloide ($A\beta$) en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (Gouras et al., 2014).

El β -amiloide ($A\beta$) es un péptido derivado de la proteína precursora amiloide (APP), una glicoproteína transmembrana implicada en procesos como el desarrollo cerebral y la plasticidad sináptica (Arnsten et al., 2025).

Tras su liberación al espacio extracelular, los monómeros de $A\beta$ se agregan formando oligómeros, protofibrillas y, finalmente, placas amiloides (Arnsten et al., 2025). Los principales fragmentos generados son $A\beta$ 1-40 y, en una

menor proporción, A β 1-42, que presenta una mayor tendencia a formar depósitos insolubles y constituye un componente principal de las placas seniles (Akasaka-Manyá & Manyá, 2020). Además, su producción puede verse incrementada por factores genéticos como mutaciones del alelo APOE4 (Arnsten et al., 2025).

Cabe destacar que el péptido A β se genera a lo largo de la vida, mientras que las placas amiloides constituyen un rasgo neuropatológico característico de la enfermedad de Alzheimer (Gouras et al., 2014).

La acumulación de β -amiloide, entre otros, se debe a mutaciones en las presenilinas PS1 y PS2, que favorecen la producción o agregación de A β , especialmente la forma A β 42, que es más larga y patológica (Verdile et al., 2004).

En términos de neurotoxicidad, los oligómeros A β se consideran especialmente neurotóxicos, dado que interfieren con la función sináptica, favorecen la pérdida de sinapsis y contribuyen a la hiperfosforilación de la proteína tau y al aumento del calcio intracelular. Asimismo, los fragmentos de APP también pueden tener efectos tóxicos (Arnsten et al., 2025).

1.3.2.2. Tau:

Tau es una proteína asociada a microtúbulos que regula su ensamblaje y estabilidad, desempeñando un papel fundamental en el mantenimiento de la estructura y función neuronal (Arnsten et al., 2025; Chen & Yu, 2023).

En la enfermedad de Alzheimer (EA), la proteína tau sufre procesos de hiperfosforilación que alteran su estructura, provocan su desprendimiento de los microtúbulos y favorecen su agregación. Como consecuencia, esta proteína se acumula en las neuritas y en los cuerpos celulares neuronales, formando ovillos neurofibrilares, una de las principales características patológicas de la EA. Estos cambios contribuyen a la desestabilización del citoesqueleto neuronal, a la degeneración sináptica y al deterioro de las funciones fisiológicas desencadenando apoptosis y pérdida neuronal, lo que finalmente se refleja en un declive cognitivo (Arnsten et al., 2025; Rawat et al., 2022).

Por otra parte, aunque tradicionalmente se ha considerado que la formación de fibrillas insolubles de tau es un evento clave en la EA, estudios recientes han demostrado que los oligómeros de tau más pequeños, solubles y no fibrilares desempeñan un papel más relevante en la neurotoxicidad y en la propagación del daño causado por esta proteína en el sistema nervioso central (Chen & Yu, 2023).

1.3.3. Procesos asociados: neuroinflamación, apoptosis, alteración sináptica y metabolismo energético:

La fisiopatología del Alzheimer no se limita a la acumulación de β -amiloide y tau, sino que implica otros procesos como la neuroinflamación, la apoptosis, la alteración sináptica y el metabolismo energético (Lin et al., 2025; Vallée et al., 2017).

En primer lugar, la neuroinflamación es un proceso mediado principalmente por la activación de células gliales y por la participación de neutrófilos y macrófagos. La acumulación de β -amiloide y tau hiperfosforilada estimula la liberación de citocinas proinflamatorias, potenciando la respuesta neuroinflamatoria (Heneka et al., 2015).

Además de la neuroinflamación, otro mecanismo clave en la neurodegeneración es la apoptosis. Este proceso se desencadena por la acumulación de proteínas aberrantes, que activan las caspasas a través de vías intrínsecas (mitocondriales) y extrínsecas, conduciendo a la muerte celular (Kumari et al., 2023).

A nivel funcional, estas alteraciones se traducen en una disfunción sináptica, caracterizada por fallos en la comunicación neuronal, la pérdida de sinapsis y alteraciones en los receptores NMDA y AMPA de glutamato, que provocan excitotoxicidad y desregulación del ion calcio (Ca^{2+}). Además, se ven afectados los sistemas GABAérgico y colinérgico, junto con el metabolismo energético y la función mitocondrial (Tönnies & Trushina, 2017).

Finalmente, las alteraciones en el metabolismo energético, especialmente a nivel mitocondrial, reducen la producción de energía y aumentan el estrés oxidativo. Durante el envejecimiento normal, las tasas metabólicas de

glucosa y oxígeno disminuyen y esta disminución se acentúa en la enfermedad de Alzheimer (Camandola & Mattson, 2017; D'Alessandro et al., 2025). Por ello, comprender la fisiología mitocondrial y su deterioro resulta clave para explicar los mecanismos subyacentes de la enfermedad de Alzheimer y su progresión. En este sentido, el metabolismo energético celular adquiere un papel central, lo que justifica el estudio de la función mitocondrial en la EA.

Estos mecanismos reflejan la naturaleza multifactorial de la EA, en la que convergen procesos inflamatorios, metabólicos y neurodegenerativos.

1.4. Fisiología y deterioro mitocondriales en la EA:

1.4.1. Fisiología mitocondrial normal:

Las mitocondrias son las centrales energéticas de las células y desempeñan un papel fundamental en el metabolismo energético, ya que generan trifosfato de adenosina (ATP) a través del ciclo del ácido tricarboxílico (TCA), la cadena respiratoria mitocondrial y la fosforilación oxidativa (OXPHOS) (Li et al., 2022).

En el cerebro, la energía se obtiene a partir de la oxidación de la glucosa en condiciones aeróbicas (Tönnies & Trushina, 2017). Este proceso implica la conversión de la glucosa en piruvato mediante la glucólisis, su transformación en acetil-CoA y su entrada en el ciclo de Krebs, donde se genera NADH y FADH₂, que permiten la síntesis de ATP mediante la fosforilación oxidativa (Li et al., 2022).

Aunque la fosforilación oxidativa es más eficiente, las células pueden alternarla con la glucólisis, que permite una producción más rápida de energía, aunque menos eficiente (Li et al., 2022). En condiciones normales, la glucosa constituye el principal sustrato energético del cerebro, representando más del 20% del consumo energético corporal total, siendo clave su transporte a través de la barrera hematoencefálica y el catabolismo intracelular (Dewanjee et al., 2022).

Además, la mitocondria posee material genético propio, que codifica proteínas esenciales para la cadena respiratoria. Este material genético es especialmente vulnerable al daño por especies reactivas de oxígeno, por lo que la integridad del ADNmt es fundamental para la producción energética (Li et al., 2022).

Por tanto, cualquier alteración mitocondrial puede comprometer la viabilidad neuronal.

1.4.2. Disfunción mitocondrial:

La disfunción mitocondrial constituye un factor clave en la enfermedad de Alzheimer y se asocia con un hipometabolismo energético temprano, caracterizado por una disminución de la utilización de la glucosa y una alteración de las principales vías metabólicas, incluyendo el ciclo de Krebs, la glucólisis y la fosforilación oxidativa. Estudios de neuroimagen han demostrado una reducción temprana del metabolismo de la glucosa cerebral en pacientes con EA, apoyando la existencia de un déficit bioenergético asociado a la disfunción mitocondrial (Li et al., 2022; Swerdlow, 2017).

A nivel bioquímico, se han descrito alteraciones en la actividad de enzimas y una disminución de metabolitos energéticos y neurotransmisores, junto con una menor producción de ATP debido a fallos en la cadena respiratoria. En consecuencia, las células tienden a cambiar hacia un metabolismo menos eficiente basado en la glucólisis, fenómeno conocido como reprogramación metabólica (Li et al., 2022; Swerdlow, 2017).

Durante la progresión de la enfermedad, disminuyen el flujo sanguíneo cerebral y la utilización de glucosa se reduce hasta un 45%, lo que, junto con la deficiencia de transportadores de glucosa, acelera el deterioro cognitivo y favorece la neurodegeneración y la acumulación de A β (Dewanjee et al., 2022).

Además, la disfunción mitocondrial también implica alteraciones en su dinámica, con mayor fragmentación y desequilibrios entre los procesos de fisión y fusión, afectando así a la regulación bioenergética celular (Dewanjee et al., 2022). También, se reduce la producción de acetyl-coenzima A (acetyl-

CoA), comprometiendo la síntesis de acetilcolina, la señalización colinérgica y la integridad de la membrana celular neuronal (Dewanjee et al., 2022).

Por último, las mutaciones en el ADN mitocondrial (ADNmt) contribuyen a la disfunción mitocondrial, aumentando el estrés oxidativo y la acumulación de β -amiloide (Li et al., 2022).

En conjunto, estos procesos contribuyen de forma significativa al deterioro progresivo de la función neuronal y a la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

1.5. Estrés oxidativo en el sistema nervioso y en la EA:

El estrés oxidativo, un tipo de desequilibrio redox, es un mecanismo clave en la enfermedad de Alzheimer y está estrechamente vinculado con la disfunción mitocondrial y el aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) (Tönnies & Trushina, 2017).

Se define como un desequilibrio entre la producción de ERO y las defensas antioxidantes, lo que provoca daño celular, deterioro en el ADN y disfunción mitocondrial. El cerebro es especialmente vulnerable debido a su elevado consumo de oxígeno y limitadas defensas antioxidantes (Cho et al., 2016, citado en Bai et al., 2022; Dewanjee et al., 2022; Tönnies & Trushina, 2017).

Las mitocondrias son la principal fuente de ERO, generadas por la fuga de electrones al oxígeno en los complejos I y III de la cadena respiratoria mitocondrial, aunque existen mecanismos de control como enzimas antioxidantes y el sistema Nrf2, que activa mecanismos protectores (Dewanjee et al., 2022; Tönnies & Trushina, 2017).

En la EA, el daño mitocondrial y la disminución de las defensas antioxidantes favorecen la acumulación de ERO desde fases tempranas, provocando daño oxidativo en lípidos, proteínas y ADN. Además, metales como el hierro, el zinc y el cobre contribuyen a este proceso y a la agregación de A β y tau (Dewanjee et al., 2022; Tönnies & Trushina, 2017).

Finalmente, la liberación de ADNmt dañado activa respuestas inflamatorias, aumentando la producción de citocinas y ERO y generando un círculo vicioso

que intensifica la neuroinflamación y la disfunción mitocondrial, favoreciendo así la progresión de la enfermedad (Li et al., 2022).

Estos hallazgos refuerzan el papel del estrés oxidativo como un componente clave en la progresión de la enfermedad y su estrecha relación con la disfunción mitocondrial.

1.6. Relación entre la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo en la EA: justificación del estudio:

La evidencia actual muestra que el A β y la proteína tau hiperfosforilada contribuyen a la disfunción mitocondrial y al incremento del estrés oxidativo, alterando el metabolismo energético neuronal. Por ello, la disrupción bioenergética neuronal no solo es una consecuencia del daño neurodegenerativo, sino que podría desempeñar un papel activo en su progresión. Desde esta perspectiva, el metabolismo anómalo favorece cambios bioquímicos que promueven la hiperfosforilación de la tau y la progresión de la EA (Dewanjee et al., 2022).

Existe además una relación bidireccional entre la disfunción mitocondrial y la acumulación de A β . La hipótesis de la "cascada mitocondrial" propone que la disfunción mitocondrial podría preceder y contribuir a la acumulación de A β , mientras que los oligómeros de A β aumentan la neurotoxicidad, alteran la función sináptica y favorecen la hiperfosforilación de la proteína tau y el aumento del calcio intracelular (Arnsten et al., 2025; Swerdlow, 2017).

Por su parte, la tau hiperfosforilada inhibe el transporte peroxisómico dependiente de la kinesina, aumentando la vulnerabilidad al estrés oxidativo y promoviendo la degeneración neuronal (Rawat et al., 2022). Este fenómeno refuerza la idea de que las alteraciones en el transporte intracelular contribuyen de manera significativa a la disfunción celular y al daño oxidativo.

Respecto a la homeostasis del calcio, esta constituye un elemento clave en este proceso. En condiciones fisiológicas, los niveles de calcio citosólico se mantienen bajos mediante el bombeo de calcio al retículo sarcoplasmático (SERCA), proceso mediado por la bomba ATPasa SERCA (Arnsten et al., 2025). Asimismo, la inflamación y el propio A β 42 incrementan la

desregulación del calcio y potencian las acciones tóxicas, favoreciendo la patología amiloide (Arnsten et al., 2025). De este modo, la alteración de la homeostasis del calcio actúa como un nexo clave entre la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la neurodegeneración.

La alteración del transporte intracelular afecta a la distribución de las mitocondrias y del retículo endoplasmático, especialmente en la región periférica de los axones. Esto puede provocar la inhibición del metabolismo de la glucosa y los lípidos, la disminución de la producción de ATP y la pérdida de la homeostasis del calcio (Rawat et al., 2022). En conjunto, los niveles elevados de calcio citosólico resultan tóxicos y contribuyen a la hiperfosforilación de la proteína tau y a la degeneración neuronal (Arnsten et al., 2025). Estos procesos evidencian la existencia de una interacción compleja entre alteraciones metabólicas, iónicas y estructurales en la progresión de la enfermedad.

En síntesis, la evidencia científica sugiere la existencia de un círculo vicioso entre la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo, en el que la alteración bioenergética favorece la producción de ERO, las cuales, a su vez, potencian el daño mitocondrial.

En este contexto, los datos emergentes sugieren que las intervenciones dirigidas a mejorar la bioenergética neuronal podrían retrasar la aparición y la progresión de la enfermedad (Camandola & Mattson, 2017). Por ello, resulta fundamental profundizar en la relación entre la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo como posible diana terapéutica en la EA. En este sentido, el presente estudio se justifica en la necesidad de comprender estos mecanismos con el objetivo de contribuir al desarrollo de terapias más eficaces.

2. Objetivos, hipótesis y pregunta de investigación:

2.1. Objetivos:

La presente revisión tiene como objetivo, en primer lugar, estudiar el papel del estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial como mecanismos precursores en la Enfermedad de Alzheimer.

Por otra parte, en segundo lugar, analizar la importancia de estos mecanismos en la identificación de biomarcadores y posibles dianas terapéuticas.

2.2. Hipótesis:

H1: El estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial se manifiestan en fases tempranas de la Enfermedad de Alzheimer y contribuyen a su progresión.

H2: Las alteraciones del metabolismo energético y el *desequilibrio redox* en la enfermedad de Alzheimer se asocian con biomarcadores medibles de daño oxidativo y disfunción mitocondrial y pueden servir como dianas terapéuticas.

2.3. Pregunta de investigación:

¿En qué medida el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial contribuyen al desarrollo y progresión de la enfermedad de Alzheimer y permiten identificar biomarcadores y posibles dianas terapéuticas?

3. Método y materiales:

3.1. Diseño del estudio:

El presente estudio consiste en una revisión sistemática de la literatura científica basada en las directrices PRISMA *Statement*. El proceso de selección de los artículos científicos incluidos se describe mediante un diagrama de flujo PRISMA (Figura 1).

3.2. Estrategia de búsqueda:

La búsqueda bibliográfica se ha llevado a cabo mediante la base de datos PubMed.

La combinación de palabras clave utilizadas para buscar artículos científicos relacionados con el tema de estudio es la siguiente:

"alzheimer's disease" AND "oxidative stress" AND ("mitochondrial" AND ("damage" AND-OR "dysfunction")).

3.3. Criterios de inclusión y de exclusión:

La selección de los artículos científicos se basa en los siguientes criterios de inclusión y exclusión, con el fin de garantizar la relevancia de los estudios analizados:

3.3.1. Criterios de inclusión:

- Artículos publicados en los últimos 20 años.
- Artículos redactados en lengua inglesa.
- Artículos de carácter empírico.
- Artículos que, tras revisar el *abstract*, resultaron relevantes para los objetivos del presente estudio.

3.3.2. Criterios de exclusión:

- Artículos publicados fuera del período 2006-2026 (últimos 20 años).
- Artículos no escritos en inglés.
- Revisiones sistemáticas.
- Artículos repetidos.
- Artículos que, después de revisar el *abstract*, no resultaron relevantes para los objetivos del presente estudio.

3.4. Proceso de selección de estudios:

En la primera búsqueda se han identificado un total de 32 artículos.

Al aplicar el primer criterio de exclusión, seleccionar los artículos publicados en los últimos 20 años (2006-2026), la cantidad de artículos se redujo a 28.

A continuación, al aplicar el segundo criterio de exclusión, seleccionar los artículos únicamente escritos en inglés, el número de artículos se mantuvo en 28.

Seguidamente, al aplicar el tercer criterio de exclusión, eliminar todas las revisiones, la cifra de artículos disminuyó hasta 9.

Posteriormente, al aplicar el cuarto criterio de exclusión, excluir los artículos duplicados, el número de artículos se redujo a 8.

Finalmente, al aplicar el último criterio de exclusión, omitir los artículos que, después de revisar el *abstract*, no resultan relevantes para los objetivos del presente estudio, la muestra final quedó formada por 7 artículos.

El proceso de selección de los diferentes artículos se presenta resumido en el diagrama de flujo PRISMA (Figura 1).

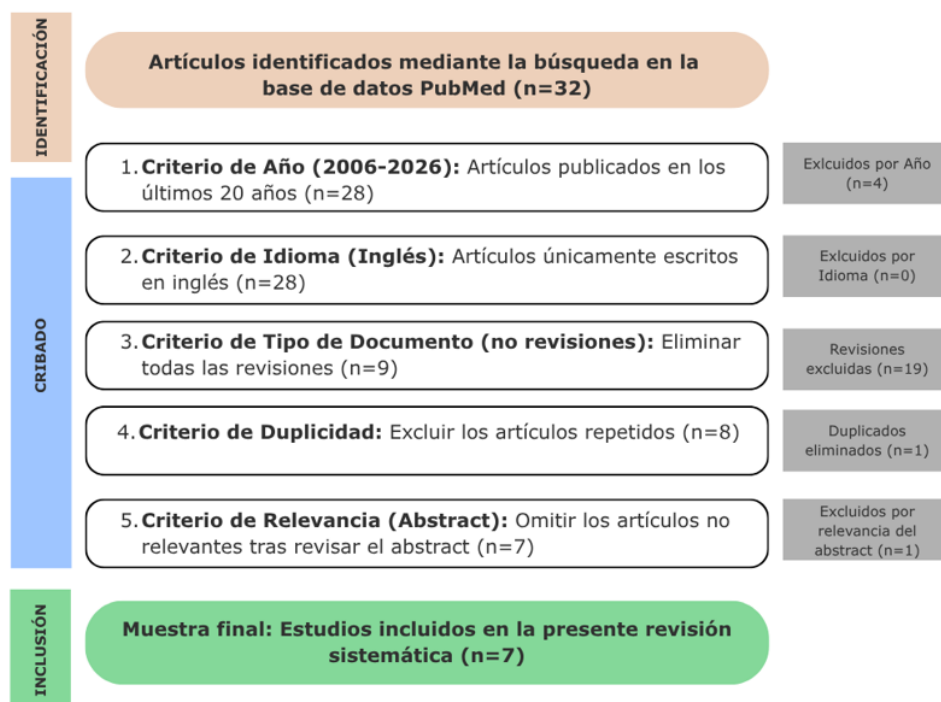


FIG. 1 DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA

3.5. Análisis de datos:

En este caso, se ha realizado un análisis cualitativo de la información mediante una síntesis narrativa de los resultados. Cabe destacar que no se ha llevado a cabo un metaanálisis, puesto que la variabilidad entre los estudios seleccionados no permite la comparación directa de los resultados.

Por cada estudio seleccionado, se ha llevado a cabo una extracción sistemática de información relevante para los objetivos del presente trabajo. En concreto, se ha incluido la siguiente información: muestra (N), tipo de muestra, variables analizadas, instrumentos usados, técnicas empleadas, resultados, conclusiones y otros hallazgos significativos.

4. Resultados:

Con el objetivo de sintetizar los hallazgos de los estudios seleccionados, se ha elaborado la siguiente tabla resumen, en la que se incluyen las características principales de cada investigación: la muestra analizada, las variables estudiadas, los instrumentos y técnicas empleadas, los resultados y otros hallazgos significativos relevantes en la Enfermedad de Alzheimer.

Estudio	Muestra	Tipo de muestra	Variables analizadas	Instrumentos y técnicas	Resultados	Otros hallazgos
Man czak et al. (2006)	- Ratones Tg2576 vs WT. - Células N2a de ratón que expresaban APP humano mutante o APP humano	Tejido cerebral cortical/hipocámpal de ratones (<i>ex vivo</i>), mitocondrias aisladas y cultivos de células neuronales (<i>in vitro</i>).	- VI: presencia de APP mutado/AB, edad. - VD: Localización y acumulación de AB, AM soluble e insoluble en mitocondrias, producción de ROS (H ₂ O ₂), actividad mitocondrial	Western Blot e inmunofluorescencia.	- ↑ H ₂ O ₂ en ratones Tg2576 @ 2 meses. - ↑ proteínas carboniladas. - ↑ APP mutante. - ↑ β-amiloide en las mitocondrias.	Se apoya la hipótesis de que la disfunción mitocondrial se asocia a la EA y que el estrés oxidativo aparece precozmente.

	de tipo silvestre.		(citocromo c oxidasa) y daño oxidativo mediante estudio de las proteínas carboniladas.		- ↓ actividad citocromo c oxidasa @ 2 meses. - ↑ ADN dañado @ 2 meses. - ↑ ADN dañado → ↑ estrés oxidativo en ratones Tg2576 @ 2 meses. - Aβ1-40, Aβ1-42 y APP en las mitocondrias neuronales. - ↑ placas amiloides. - ↑ Aβ soluble → ↑ H₂O₂.	
Faneli et al. (2013)	- Grupo experimental: ratones Tg2576 hembras y machos @ 3, 6, 9, 12 y 18 meses. - Grupo control: ratones WT machos y hembras.	Hipocampo (CA1).	VI: edad y genotipo. VD: - Número, tamaño y función de los peroxisomas (PMP70, Pex14x, AOX, THL). - Niveles antioxidantes SOD1, SOD2, GPX1, CAT y de marcadores de daño oxidativo ((acroleína	Western Blot e inmunohistoquímica, (inmunofluorescencia, inmunoelectromicroscopía).	En etapas tempranas, @ 3 meses: - ↑ PMP70 y AOX. - ↑ lípidos tóxicos y dañados. - ↑ PPARα y PGC-1α. - ↑ enzimas antioxidantes (SOD1, SOD2,	Los peroxisomas se podrían considerar posibles biomarcadores y dianas terapéuticas, ya que están implicados desde fases muy iniciales de la EA.

			8-OH (d)G), PGC-1 α , PPAR α). - B-oxidación de ácidos grasos y niveles de enzimas AOX y THL. - Variables histológicas: cambios en la región CA1 del hipocampo y astrogliosis.		GPX1, CAT). En fases avanzadas: - ↓ enzimas antioxidan tes. - ↑ peroxisom as en células gliales (astroglio sis). - ↓ eficiencia metabólic a. - ↓ capacidad antioxidan te. - ↑ estrés oxidativo.	
Chen et al. (2014)	7 grupos de ratas Sprague Dawley; 14 animales por grupo.	Región CA1 del hipocampo.	- VI: tratamiento (control, sham, modelo, donepezilo, BJ 8/24/48 mg/Kg). - VD: aprendizaje y memoria, niveles de MDA, SOD, CAT, GSH-Px, Ach, AchE, Na ⁺ /K ⁺ -ATPasa, monoaminas, serotonina, dopamina y noradrenalin	Inyección estereotáxica, ensayos enzimáticos (espectrofotometría), FCM, pruebas conductuales, histología (tinción HE), HPLC-ECD.	- ↑ aprendizaje y memoria. - ↓ daño neuronal. - ↓ estrés oxidativo. - ↑ actividad antioxidante. - ↑ metabolismo energético.	El bajijiasu adopta valor farmacológico real, dado que se compara con el donepezilo. Además, el compuesto no es tóxico ni produce cambios en los órganos.

			a, daño neuronal en la región CA1 del hipocampo y apoptosis neuronal.		- ↓ daño sistema colinérgico. - ↓ apoptosis.	
Lille et al. (2017)	449 personas : 161 EA, 96 controles clínicos no-EA, 192 controles sanos.	Sangre periférica, LCR.	VI: SNPs en genes de mantenimiento mitocondrial (PolG TFAM rs1937) y reparación BER (MutYH, OGG1, APE1 (rs1130409), PolB). - VD: biomarcadores LCR (Aβ42, T-tau, P-tau), rendimiento cognitivo.	MMSE, BDI, Cognistat, CT, genotipado TaqMan, análisis LCR, PCR en tiempo real, regresión logística.	- ↓ rendimiento cognitivo. - Tener una copia de rs1130409 APE1 → ↑ tau patológica. (estos resultados se observan también en los grupos controles clínicos y sanos).	Señala que la vía BER, que participa en la protección frente al estrés oxidativo, y TFAM como posibles biomarcadores. Apoya la idea de que los cambios genéticos afectan antes o de manera independiente al diagnóstico de EA.
Ton et al. (2020)	13 pacientes EA.	Sangre periférica y evaluación cognitiva.	- VI: suplementación de Kéfir 2mL/Kg diario durante 90 días. - VD: cognición, memoria, lenguaje, FFEE, función visoespacial, conceptualización y las capacidades de	- Cognitivos: MMSE, Test de memoria inmediata, prueba de memoria diferida, Cookie Theft Picture Test, Test de similitud, Test de Boston, Test de fluencia verbal, Trail making test A y Test del Reloj. - Laboratorio: ensayos citométricos y	- ↑ memoria, lenguaje, FFEE, la función visoespacial, la conceptualización y las capacidades de abstracción. - ↓ marcadores	El tratamiento restauró el potencial de la membrana mitocondrial.

			abstracción, niveles de citoquinas, estrés oxidativo sistémico, daño/reparación del ADN, apoptosis en células sanguíneas y disfunción mitocondrial.	bioquímicos, JC-10, Annexin V/PI, 7-AAD.	proinflamatorios. -↓ ROS - ↑ bio-disponibilidad de NO. - ↓ fragmentación del ADN. - ↓ % de PARP-1. - ↓ apoptosis. - ↑ Viabilidad celular.	
Reid et al. (2023)	559 participantes del consorcio de TARCC: - 328 controles sanos. - 127 con DCL. - 104 con EA. Submuestra de plasma: 119 participantes.	Sangre periférica.	- VI: población (NHY vs MA), estado cognitivo, sexo, edad, educación, tabaquismo, diabetes, OGG1, APOE. - VD: carga de variantes 8oxoG en ADNmt celular y ccf-ADNmt.	Secuenciación Illumina NextSeq 550, amplificación REPLI-g, CDR, MMSE, identificación de variantes 8oxoG y extracción de ADN (buffy coat y plasma).	- ↑ estrés oxidativo (8oxoG) en población MA vs NHY. - ↑ estrés oxidativo (8oxoG) en mujeres MA. - Correlación entre el daño mitocondrial y la severidad de la EA. - Asociación entre 8oxoG y educación, IMC, sexo y	Se ha encontrado una relación entre la diabetes tipo 2 y la EA mediada por la disfunción mitocondrial. También, se ha observado que, a más niveles de estrógenos, menos estrés oxidativo.

					tabaquismo. - ↑ 8oxoG en personas con tabaquismo. - Diferencias entre ADN mt celular y circulante (ccf-ADN mt) como biomarcadores.	
Ni et al. (2026)	60 ratones Tg APP/PS1 divididos en 4 grupos experimentales + 9 WT. También, células SH-SY5Y tratadas con Aβ1-42.	<i>In vivo e in vitro.</i>	- VI: sinomenina, nicotina α-BTX, silenciamiento α7nAChR. - VD: cognición, placas AB, P-tau, sinapsis, estrés oxidativo, Ca ²⁺ , DDNF, MMP, apoptosis, ACh y vía α7nAChR/Nrf2/Keap1.	Laberinto de Morris, NOR, WB, IHQ, AnnexinV, Kits Ach/AChE/ChAT, Cultivo celular, siRNA, ensayos moleculares y de fluorescencia.	- ↑ memoria. - ↓ placas Aβ. - ↓ disfunción sináptica. - ↓ apoptosis. - ↓ daño mitocondrial. - ↓ estrés oxidativo. - ↓ ovillos neurofibrilares. - ↓ alteración Ca ²⁺ . - ↑ Nrf2. - Se modula el receptor neuronal acetilcolina	Se demuestra que los efectos neuroprotectores de la SIN dependen del receptor α7nAChR, dado que su bloqueo reduce los efectos.

					nicotínico $\alpha 7$. - Se valida el mecanis mo α -BTX (bloquead or $\alpha 7nAChR$) .	
--	--	--	--	--	---	--

TABLA 1, TABLA RESUMEN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Los estudios seleccionados se realizaron en distintos países y mayoritariamente emplearon diseños experimentales de carácter preclínico, principalmente en modelos animales.

En primer lugar, la literatura reporta una acumulación de proteína β -amiloide ($A\beta$) en las mitocondrias, identificada como factor clave en la alteración del metabolismo mitocondrial. En este contexto, Manczak et al. (2006) detectaron $A\beta 1-40$, $A\beta 1-42$ y APP (proteína precursora amiloide) en las mitocondrias de ratones Tg2576, confirmando así una relación directa entre los depósitos de β -amiloide y el funcionamiento mitocondrial. En la misma línea de investigación, Ni et al. (2026) demostraron una relación entre la acumulación de $A\beta$, el estrés oxidativo, el daño mitocondrial, la disfunción sináptica, las alteraciones en la homeostasis del calcio (Ca^{2+}) y la apoptosis, mecanismos asociados a la vía $\alpha 7nAChR/Nrf2/Keap1$. Estos resultados sugieren que existen mecanismos a nivel molecular que favorecen el progreso de la EA. En conjunto, estos hallazgos evidencian la asociación entre los depósitos de $A\beta$, el daño mitocondrial y el *desequilibrio oxidativo* en la progresión de la enfermedad.

En relación con el estrés oxidativo, Manczak et al. (2006) observaron que la acumulación de $A\beta$ en las mitocondrias se vincula con una alteración del *equilibrio redox* causada por un aumento de especies reactivas de oxígeno (ERO), en concreto H_2O_2 , y con una disminución de la actividad del citocromo c oxidasa, lo que refleja un deterioro del metabolismo energético que precede a la formación de placas amiloides. De forma similar, Fanelli et al. (2013) reportaron un aumento temprano de las enzimas antioxidantes SOD, CAT y GPX y de biomarcadores relacionados con el metabolismo lipídico, lo que

indica una respuesta compensatoria inicial que, en fases avanzadas, da lugar a un *desequilibrio redox* y, en consecuencia, a una intensificación del estrés oxidativo y alteraciones en los peroxisomas, orgánulos clave en la β -oxidación y en la regulación del estrés oxidativo.

Por otra parte, diferentes estudios destacan la implicación de mecanismos relacionados con el mantenimiento del ADN y la respuesta al daño oxidativo. Lillenes et al. (2017) evidenciaron una relación entre el rendimiento cognitivo, el mantenimiento del ADN mitocondrial (ADNmt), los procesos de reparación del ADN y la presencia de biomarcadores de tau hiperfosforilada, incluso en personas sin diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. En la misma línea, Reid et al. (2023) observaron que niveles elevados de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8oxoG) en el ADNmt se asocian con el riesgo y la progresión de la enfermedad, lo que refuerza su potencial como biomarcador de daño oxidativo y disfunción mitocondrial.

En este contexto, algunos estudios han identificado posibles dianas terapéuticas. Por un lado, Chen et al. (2014) identificaron que el tratamiento con bajijiasu en ratas Sprague Dawley reduce el daño neuronal, el desequilibrio redox, la apoptosis y el daño colinérgico y aumenta la capacidad de aprendizaje y memoria, la actividad antioxidante y el funcionamiento del metabolismo energético. Por otro lado, Ton et al. (2020) reportaron que la suplementación con kéfir se asocia con mejoras cognitivas, una reducción del estrés oxidativo, de la inflamación y del daño en el ADN y la restauración del potencial de la membrana mitocondrial.

En conjunto, estos resultados sugieren la existencia de un patrón común caracterizado por la interacción entre el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, procesos clave en la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

5. Discusión:

Los resultados obtenidos en la presente revisión sistemática confirman y amplían lo expuesto en el marco teórico, evidenciando que la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo constituyen mecanismos clave en la enfermedad de Alzheimer (EA), no solo como consecuencia del daño

neurodegenerativo, sino también como procesos implicados en fases tempranas de la enfermedad. En este sentido, la evidencia revisada refuerza la idea de que las alteraciones bioenergéticas y el *desequilibrio redox* participan activamente en la progresión neurodegenerativa y no constituyen únicamente efectos secundarios de la enfermedad.

En primer lugar, los hallazgos relativos a la acumulación de β -amiloide ($A\beta$) en las mitocondrias (Manczak et al., 2006; Ni et al., 2026) son coherentes con el marco teórico acerca del papel central de $A\beta$ en la fisiopatología de la EA. No obstante, los resultados aportan información adicional relevante: la localización mitocondrial de $A\beta$ sugiere que el daño mitocondrial puede iniciarse antes de la formación de placas de β -amiloide extracelulares. Esto refuerza la hipótesis de la “cascada mitocondrial” descrita previamente, según la cual la disfunción bioenergética podría preceder y favorecer el desarrollo de los eventos neuropatológicos característicos de la enfermedad.

Además, los resultados de Ni et al. (2026) refuerzan la interacción entre la alteración de la homeostasis del Ca^{2+} , la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo. La desregulación del calcio favorece la excitotoxicidad, altera la función mitocondrial y contribuye a la degeneración neuronal. Por ello, la alteración de la homeostasis del Ca^{2+} puede interpretarse como un punto de unión fisiopatológico entre el daño bioenergético, el desequilibrio oxidativo y la progresión de la enfermedad.

En esta misma línea, las alteraciones en el transporte intracelular y en la distribución de las mitocondrias y del retículo endoplasmático descritas por Rawat et al. (2022) en el marco teórico, contribuyen a explicar cómo la tau hiperfosforilada y el daño axonal pueden intensificar el estrés oxidativo y el déficit energético. De esta manera, los resultados revisados respaldan la idea de que la EA implica una interacción compleja entre la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo, las alteraciones sinápticas y la desregulación de calcio, mecanismos que actúan de manera interdependiente y potencian el deterioro neuronal progresivo.

Por otra parte, los resultados de Fanelli et al. (2013) aportan información adicional sobre la participación de los peroxisomas en la EA. Aunque el marco teórico se centra en el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, los

resultados sugieren que las alteraciones peroxisómicas pueden contribuir al *desequilibrio redox* y al deterioro metabólico. En este sentido, los resultados demuestran que el estrés oxidativo en la enfermedad de Alzheimer no depende exclusivamente de la disfunción mitocondrial, sino de la interacción con otros orgánulos implicados en el metabolismo celular.

Asimismo, el incremento de las especies reactivas de oxígeno (ERO) y la disminución de la enzima citocromo c oxidasa detectados por Manczak et al. (2006) evidencian un deterioro del metabolismo energético neuronal. Estos hallazgos refuerzan la existencia de una relación bidireccional entre la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo, en el que ambos se retroalimentan mutuamente. Así, la alteración de la cadena respiratoria favorece la producción excesiva de ERO y, a su vez, el daño oxidativo potencia el deterioro mitocondrial, contribuyendo a la perpetuación del daño neuronal.

En relación con el estrés oxidativo, el estudio de Fanelli et al. (2013) introduce un matiz importante no desarrollado en profundidad en el marco teórico: la posible existencia de mecanismos compensatorios en fases iniciales de la enfermedad. El aumento temprano de enzimas antioxidantes como SOD, CAT y GPX sugiere que el sistema celular intenta compensar el incremento del estrés oxidativo mediante mecanismos de defensa antioxidante. Sin embargo, en fases avanzadas de la enfermedad, esta respuesta compensatoria resulta insuficiente, lo que conduce a un *desequilibrio redox* progresivo y un aumento del daño celular. Estos resultados sugieren que los mecanismos antioxidantes podrían variar según la fase de la enfermedad.

Por otra parte, los estudios de Lillenes et al. (2017) y Reid et al. (2023) complementan el marco teórico al evidenciar la implicación del daño oxidativo sobre el ADNmt. Aunque este mecanismo no constituya el foco principal del presente estudio, los resultados sugieren que las alteraciones relacionadas con el daño oxidativo mitocondrial podrían contribuir al deterioro y al avance de la enfermedad. Asimismo, biomarcadores como la 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8oxoG) podrían resultar útiles para detectar procesos de daño oxidativo y disfunción mitocondrial.

En relación con las posibles dianas terapéuticas, los resultados obtenidos coinciden con lo planteado en la justificación del estudio. Las intervenciones

dirigidas a reducir el estrés oxidativo y mejorar la función mitocondrial, como el tratamiento con bajijiasu (Chen et al., 2014) o la suplementación con Kéfir (Ton et al., 2020), mostraron efectos beneficiosos sobre el daño neuronal, el metabolismo energético y el rendimiento cognitivo. Estos hallazgos indican que la modulación del equilibrio redox y de la bioenergética neuronal podría constituir una estrategia terapéutica prometedora.

La evidencia revisada permite confirmar las hipótesis planteadas, mostrando que la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo aparecen en fases tempranas de la enfermedad de Alzheimer y contribuyen significativamente a su progresión. Asimismo, las alteraciones del metabolismo energético y el *desequilibrio redox* se asocian con biomarcadores de daño oxidativo y disfunción mitocondrial, y podrían constituir posibles dianas terapéuticas. Por ello, el estudio de estos mecanismos resulta fundamental para comprender la fisiopatología de la EA y avanzar en el desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas más eficaces.

6. Limitaciones:

La mayoría de los estudios incluidos presentan un diseño experimental de carácter preclínico, principalmente en modelos animales, lo que limita la extrapolación directa de los resultados a la población humana.

Además, la heterogeneidad metodológica entre los estudios dificulta la comparación directa de los resultados encontrados, lo que justifica el uso de una síntesis narrativa en lugar de un metaanálisis.

Asimismo, la revisión se ha limitado a artículos publicados en la base de datos PubMed, por lo que podrían haberse excluido investigaciones relevantes publicadas en otras bases de datos científicas. Del mismo modo, el número de artículos revisados (n=7) pone de manifiesto la necesidad de desarrollar más investigaciones que permitan comprender el papel del estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial en la EA.

7. Conclusiones:

La presente revisión sistemática permite concluir que la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo desempeñan un papel clave en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, participando tanto en la progresión neurodegenerativa como en las fases tempranas de la enfermedad. La literatura revisada muestra que las alteraciones del metabolismo energético, el aumento de especies reactivas de oxígeno (ERO) y el daño oxidativo están vinculados con la acumulación de β -amiloide, la hiperfosforilación de tau, el desequilibrio homeostático del calcio y la apoptosis neuronal. Del mismo modo, los resultados respaldan la existencia de una relación bidireccional entre la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo, estableciendo así un círculo vicioso que favorece el deterioro neuronal progresivo.

Por otro lado, varios estudios destacan el potencial de biomarcadores relacionados con el daño oxidativo y la disfunción mitocondrial, como la 8oxoG y otras alteraciones del ADN mitocondrial, para la detección temprana y el seguimiento de la enfermedad. Asimismo, las intervenciones dirigidas a mejorar la función mitocondrial y reducir el *desequilibrio redox* muestran resultados prometedores como posibles estrategias terapéuticas. Sin embargo, sería necesario desarrollar más investigaciones en humanos para poder confirmar estos hallazgos y avanzar en el desarrollo de terapias eficaces para la EA.

8. Bibliografía:

- Alzheimer's Association. (2020). Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 16(3), 391—460. <https://doi.org/10.1002/alz.12068>
- Akasaka-Manyá, K., & Manyá, H. (2020). The role of APP O-glycosylation in Alzheimer's disease. *Biomolecules*, 10(11), 1569. <https://doi.org/10.3390/biom10111569>
- Arnsten, A. F. T., Del Tredici, K., Barthélemy, N. R., Gabitto, M., Van Dyck, C. H., Lein, E., Braak, H., & Datta, D. (2025). An integrated view of the relationships between amyloid, tau, and inflammatory pathophysiology in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 21(8), e70404. <https://doi.org/10.1002/alz.70404>
- Bai, R., Guo, J., Ye, X., Xie, Y., & Xie, T. (2022). Oxidative stress: The core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, 77, 101619. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101619>
- Beretti, F., Malenchini, M., Gatti, M., & Maraldi, T. (2025). Oxidative stress as a central mechanistic bridge between Alzheimer's and vascular pathologies in mixed dementia: Emerging evidence and therapeutic perspectives. *Biomedicines*, 14(1), 59. <https://doi.org/10.3390/biomedicines14010059>
- Blinkouskaya, Y., & Weickenmeier, J. (2021). Brain shape changes associated with cerebral atrophy in healthy aging and Alzheimer's disease. *Frontiers in Mechanical Engineering*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmech.2021.705653>
- Camandola, S., & Mattson, M. P. (2017). Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. *The EMBO Journal*, 36(11), 1474—1492. <https://doi.org/10.15252/emboj.201695810>
- Chen, D., Zhang, P., Lin, L., Zhang, H., Deng, S., Wu, Z., Ou, S., Liu, S., & Wang, J. (2014). Protective effects of bajijiasu in a rat model of A β 25-35-induced neurotoxicity. *Journal of Ethnopharmacology*, 154(1), 206—217. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.04.004>
- Chen, Y., & Yu, Y. (2023). Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: Interplay mechanisms and clinical translation. *Journal of Neuroinflammation*, 20(1), 165. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02853-3>
- D'Alessandro, M. C. B., Kanaan, S., Geller, M., Praticò, D., & Daher, J. P. L. (2025). Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, 107, 102713. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2025.102713>

- Dewanjee, S., Chakraborty, P., Bhattacharya, H., Chacko, L., Singh, B., Chaudhary, A., Javvaji, K., Pradhan, S. R., Vallamkondu, J., Dey, A., Kalra, R. S., Jha, N. K., Jha, S. K., Reddy, P. H., & Kandimalla, R. (2022). Altered glucose metabolism in Alzheimer's disease: Role of mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 193(Pt 1), 134—157. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.09.032>
- Fanelli, F., Sepe, S., D'Amelio, M., Bernardi, C., Cristiano, L., Cimini, A., Cecconi, F., Ceru, M. P., & Moreno, S. (2013). Age-dependent roles of peroxisomes in the hippocampus of a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 8(1), 8. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-8-8>
- Fundación Alzheimer España. (2015, 23 de marzo). *Cuál es su frecuencia*. <https://alzfae.org/cual-es-su-frecuencia/>
- Gouras, G. K., Olsson, T. T., & Hansson, O. (2014). β -amyloid peptides and amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*, 12(1), 3-11. <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0313-y>
- Heneka, M. T., Carson, M. J., Khoury, J. E., Landreth, G. E., Brosseon, F., Feinstein, D. L., Jacobs, A. H., Wyss-Coray, T., Vitorica, J., Ransohoff, R. M., Herrup, K., Frautschy, S. A., Finsen, B., Brown, G. C., Verkhratsky, A., Yamanaka, K., Koistinaho, J., Latz, E., Halle, A., . . . Kummer, M. P. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 14(4), 388-405. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)70016-5)
- Kumari, S., Dhapola, R., & Reddy, D. H. (2023). Apoptosis in Alzheimer's disease: Insight into the signaling pathways and therapeutic avenues. *Apoptosis*, 28(7-8), 943—957. <https://doi.org/10.1007/s10495-023-01848-y>
- Lee, J., & Kim, H. (2022). Normal aging induces changes in the brain and neurodegeneration progress: Review of the structural, biochemical, metabolic, cellular, and molecular changes. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 931536. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.931536>
- Li, Y., Xia, X., Wang, Y., & Zheng, J. C. (2022). Mitochondrial dysfunction in microglia: A novel perspective for pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 19(1), 248. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02613-9>

- Lillenes, M. S., Støen, M., Günther, C., Selnes, P., Stenset, V. T., Espeseth, T., Reinvang, I., Fladby, T., & Tønjum, T. (2017). Mitochondrial transcription factor A (TFAM) rs1937 and AP endonuclease 1 (APE1) rs1130409 alleles are associated with reduced cognitive performance. *Neuroscience Letters*, 645, 46—52. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.02.062>
- Lin, S., Zhan, Y., Wang, R., & Pei, J. (2025). Decoding neuroinflammation in Alzheimer's disease: A multi-omics and AI-driven perspective for precision medicine. *Frontiers in Immunology*, 16, 1616899. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1616899>
- Manczak, M., Anekonda, T. S., Henson, E., Park, B. S., Quinn, J., & Reddy, P. H. (2006). Mitochondria are a direct site of A β accumulation in Alzheimer's disease neurons: implications for free radical generation and oxidative damage in disease progression. *Human Molecular Genetics*, 15(9), 1437—1449. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl066>
- Misrani, A., Tabassum, S., & Yang, L. (2021). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 617588. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.617588>
- Ni, H., Xiong, Y., Liu, M., Liu, J., Liu, M., Zhang, L., Zhao, Y., Yi, L., Zhou, R., He, Q., Li, Y., Du, Q., Liu, L., Huang, Y., Ning, W., Zhou, H., & Dong, Y. (2026). Sinomenine inhibits oxidative stress to attenuate Alzheimer's disease pathology via $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor. *Phytomedicine*, 152, 157779. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2026.157779>
- Niu, H., Álvarez-Álvarez, I., Guillén-Grima, F., & Aguinaga-Ontoso, I. (2016). Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología*, 32(8), 523—532. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.016>
- Peters, R. (2006). Ageing and the brain. *Postgraduate Medical Journal*, 82(964), 84—88. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.036665>
- Rawat, P., Sehar, U., Bisht, J., Selman, A., Culberson, J., & Reddy, P. H. (2022). Phosphorylated tau in Alzheimer's disease and other tauopathies. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 12841. <https://doi.org/10.3390/ijms232112841>
- Reid, D. M., Barber, R. C., Jones, H. P., Thorpe, R. J., Sun, J., Zhou, Z., & Phillips, N. R. (2023). Integrative blood-based characterization of oxidative mitochondrial DNA damage variants implicates Mexican American's metabolic

- risk for developing Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 13(1), 14765. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41190-6>
- Stefaniak, O., Dobrzyńska, M., Drzymała-Czyż, S., & Przysławski, J. (2022). Diet in the prevention of Alzheimer's disease: Current knowledge and future research requirements. *Nutrients*, 14(21), 4564. <https://doi.org/10.3390/nu14214564>
- Swerdlow, R. H. (2017). Mitochondria and mitochondrial cascades in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 62(3), 1403—1416. <https://doi.org/10.3233/jad-170585>
- Ton, A. M. M., Campagnaro, B. P., Alves, G. A., Aires, R., Côco, L. Z., Arpini, C. M., Oliveira, T. G. E., Campos-Toimil, M., Meyrelles, S. S., Pereira, T. M. C., & Vasquez, E. C. (2020). Oxidative stress and dementia in Alzheimer's patients: Effects of synbiotic supplementation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 1—14. <https://doi.org/10.1155/2020/2638703>
- Tönnies, E., & Trushina, E. (2017). Oxidative stress, synaptic dysfunction, and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(4), 1105—1121. <https://doi.org/10.3233/jad-161088>
- Vallée, A., Lecarpentier, Y., Guillevin, R., & Vallée, J. (2017). Reprogramming energetic metabolism in Alzheimer's disease. *Life Sciences*, 193, 141—152. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.10.033>
- Verdile, G. (2004). The role of beta amyloid in Alzheimer's disease: still a cause of everything or the only one who got caught? *Pharmacological Research*, 50(4), 397—409. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2003.12.028>
- Weller, J., & Budson, A. (2018). Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*, 7, 1161. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14506.1>
- Zhang, X., Tian, Y., Wang, Z., Ma, Y., Tan, L., & Yu, J. (2021). The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 8(3), 313—321. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.15>