



TRABAJO FIN DE GRADO

INFLUENCIA DE LA AUTOFAGIA EN LA
FISIOPATOLOGÍA DEL ALZHEIMER. NUEVAS
APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS.

Laura Del Castillo González

Tutor: Ricardo Usategui Martín

Tabla de contenido

Introducción	2
Alzheimer	2
Neuropatología en la enfermedad del Alzheimer	3
Tratamiento actual del Alzheimer	5
Autofagia	5
Hipótesis y objetivos	7
Materiales y métodos	8
Resultados y discusión	9
Implicación de la autofagia en la enfermedad de Alzheimer	9
Tratamientos y nuevas dianas terapéuticas	10
Conclusión	14
Bibliografía	15

Introducción

Algunos ejemplos de trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad del Alzheimer, la enfermedad del Parkinson y la enfermedad de Huntington, están asociadas a la acumulación de proteínas anormales en el cerebro. Se trata de proteínas mal plegadas que actúan como agregados tóxicos, dañando las células nerviosas y propiciando su muerte. En condiciones normales, la presencia de estas proteínas aberrantes, provocaría una respuesta celular, promoviendo la activación de la autofagia para su eliminación; pero, se ha demostrado que la autofagia disminuye debido a diversos factores, como la edad, alteraciones en los genes implicados en el proceso, acumulación excesiva de proteínas y sobrecarga del sistema de degradación o estrés oxidativo. [1] [2]

Alzheimer

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa relacionada con la edad, crónica y progresiva que afecta a la memoria y función cognitiva. Provoca un deterioro en cuanto a la memoria, la capacidad de pensamiento, cambios en la personalidad, deterioro del lenguaje, etc., además de ciertos cambios a nivel cerebral en estos pacientes, que empeoran gradualmente con el tiempo. Es la forma más común de demencia en personas mayores (60%-80%), pero no todas son a causa del Alzheimer. [3]

Dependiendo de la edad de aparición de la enfermedad, se puede clasificar en temprana, cuando se presenta en menores de 65 años, o tardía, cuando aparece posteriormente. Muchos de los casos de aparición temprana se deben a mutaciones patogénicas en tres genes, *APP*, *PSEN1* y *PSEN2*, con un tipo de herencia dominante, pero, aunque sea más agresiva y de aparición precoz, representa menos del 3% de los casos. [4]

Suele tener un comienzo leve por lo general, y suele empezar por pequeños olvidos, dificultad para realizar tareas corrientes, cambios en el ánimo y personalidad, etc., que progresivamente, avanza y afecta de forma significativa a la capacidad de la persona para realizar actividades básicas diarias. Debido a su elevada prevalencia y lo incapacitante que resulta en las etapas más avanzadas de la enfermedad, supone una gran carga sociosanitaria. [5]

En cualquier caso, no se comprende del todo la causa por la que se producen estos cambios en el medio cerebral, se supone una asociación de distintos factores de riesgo, como factores genéticos, ambientales (metales pesados, metales traza y otros), relacionados con el estilo de vida, sexo (más frecuente en mujeres), traumatismos

craneoencefálicos, enfermedades vasculares, infecciones y el aumento de la edad.[6] Y aunque el principal factor de riesgo sea la edad avanzada, su padecimiento y la progresión de la enfermedad no se consideran una consecuencia normal del envejecimiento. [7]

La mayor parte de los casos de Alzheimer se clasifican como de causa esporádica, hasta un 90%, lo que nos hace suponer que se esta enfermedad se debe a una interacción ambiental y genética compleja. Además de los tres genes mencionados anteriormente, cuyas mutaciones se han relacionado directamente con el padecimiento temprano de la enfermedad, la proteína precursora de beta-amiloide (*APP*), Presenilina 1 (*PSEN1*) y Presenilina 2 (*PSEN2*); también se han identificado más de 20 mutaciones vinculadas a un riesgo superior Alzheimer de aparición tardía como las mutaciones en el receptor de activación 2 expresado en células mieloides (*TREM2*), *ADAM10*, *PICALM*, etc., El más importante es el gen de la Apolipoproteína E aunque puede aparecer también en las formas esporádicas.[4]

Neuropatología en la enfermedad del Alzheimer

En los pacientes con Alzheimer, se produce una acumulación de proteínas aberrantes en el cerebro, produciéndose placas de beta-amiloide y ovillos neurofibrilares (formados por proteína tau hiperfosforilada) (*Ilustración 1*). La acumulación de estos productos, produce daño en las células cerebrales, lo que provoca su destrucción y pérdida de conexiones neuronales, lo que conlleva a la pérdida de memoria y deterioro cognitivo. [4] [8]

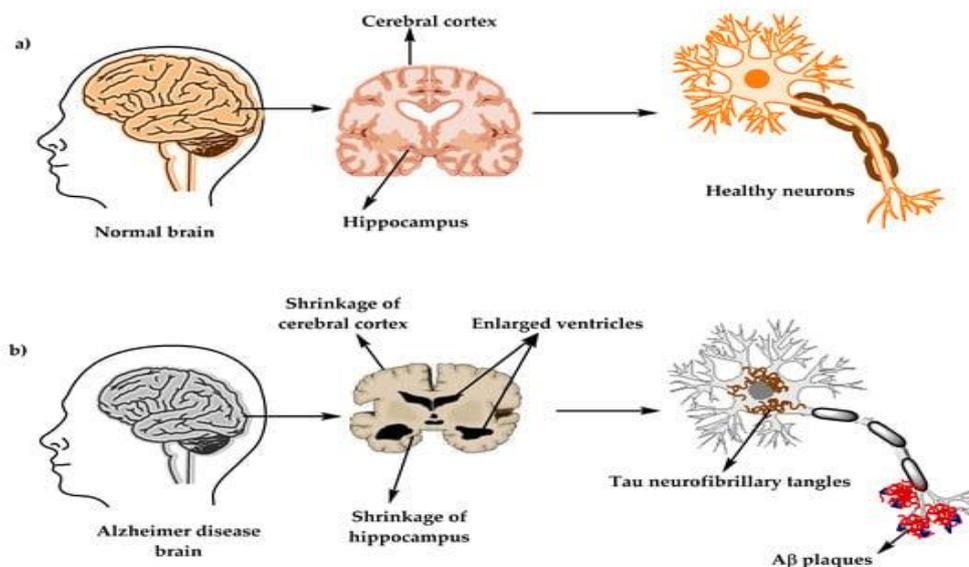


Ilustración 2 La estructura fisiológica del cerebro y las neuronas en (a) cerebro sano y (b) cerebro con enfermedad de Alzheimer. [6]

Se ha observado que las primeras regiones en las que se desarrollan los depósitos son: la neocorteza basal, la temporal y orbitofrontal del cerebro. Y, con el avance de la enfermedad, estos acúmulos se extienden finalmente a lo largo de la neocorteza, el hipocampo, el diencefalo, amígdala y los ganglios basales; llegando a extenderse aún más en casos críticos. Por lo tanto, se consideran los acúmulos de beta-amiloide y los ovillos neurofibrilares como principales actores en la progresión de la enfermedad.[7]

Diversos estudios han demostrado que, además de estos acúmulos y el daño directo que causan, hay evidencia también de que se encuentra alterada la plasticidad sináptica, se produce disfunción en la señalización del calcio, etc.; y que, debido a los acúmulos aberrantes, se produce además una activación crónica del sistema inmunológico (neuroinflamación). Esto lleva a la secreción de quimiocinas, citocinas proinflamatorias y neurotoxinas (como ROS u óxido nítrico), que pueden causar aún más daño neuronal y promover la neurodegeneración [9] [10].

De entre las lesiones que se producen en un cerebro con Alzheimer, vamos a remarcar las tres principales y su mecanismo de producción:

Por un lado, una de las principales lesiones observadas en esta enfermedad son las placas seniles. Son depósitos de proteína beta-amiloide a nivel extracelular y se pueden ver como placas neuríticas, difusas, de núcleo denso o de tipo clásico y compacto. Dentro del metabolismo y procesamiento de las proteínas beta-amiloide, se forman varios tipos de monómeros que pueden acumularse para formar placas y oligómeros solubles que pueden diseminarse por el cerebro. Por esta razón, tiene un papel importante en la neurotoxicidad y la función neural. Cuando estas placas más densas se acumulan en el hipocampo, la amígdala y la corteza cerebral pueden provocar daño en los axones y dendritas, estimulación de la microglía y los astrocitos, y pérdida de sinapsis, dando así deficiencias cognitivas. [6]

Otro de los acúmulos más importantes y característicos son los ovillos neurofibrilares. se trata de filamentos anormales de la proteína tau hiperfosforilada (principal componente de los ovillos encontrados en el cerebro de pacientes con Alzheimer). Cuando se enroscan entre sí, forman filamentos helicoidales emparejados que se acumulan en el citoplasma neuralpericarial, en las dendritas y axones, dando lugar a la pérdida de microtúbulos del citoesqueleto y proteínas asociadas a tubulina. [6]

Por último, la alteración final que se produce es la pérdida sináptica. Están involucrados mecanismos relacionados con el transporte axonal, daño mitocondrial, estrés oxidativo y otros procesos como la acumulación de beta-amiloide y proteínas tau.

Finalmente, el daño sináptico que se produce por estas lesiones, concretamente en el neocortex y sistema límbico, es lo que causa el deterioro de memoria y se observa ya por lo general en las primeras etapas de la enfermedad. [6]

Tratamiento actual del Alzheimer

Actualmente no existe ningún tratamiento curativo efectivo que frene o prevenga su progresión. Se trata de una enfermedad complicada y los tratamientos actuales están dirigidos a controlar la sintomatología y mejorar la calidad de vida de estos pacientes sin afectar o modificar su progreso. En las últimas décadas, la mayoría de los enfoques terapéuticos se han centrado en reducir los niveles de los agregados tóxicos, y aunque muchos han llegado a ensayos clínicos de fase III, no han mostrado la eficacia esperada. Este fracaso puede deberse a diversas razones, como que el tratamiento de estos pacientes se produzca en etapas avanzadas de la enfermedad, que el mecanismo patológico sobre el que se pretende intervenir no sea el adecuado, conocimiento insuficiente de la naturaleza tan compleja y multifactorial del Alzheimer, o fallos debidos al propio fármaco debido a interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas desfavorables.[5] [7]

Solo cuatro medicamentos están aprobados por la US FDA para el tratamiento del Alzheimer, de los cuales, tres de ellos (Rivastigmina, Galantamina y Donepezil) son inhibidores de la colinesterasa y la Memantina, dirigida al receptor *NMDA*. Su eficacia es bastante limitada y presenta variaciones interindividuales.[6]

Recientemente, también ha sido anunciada la aprobación de un nuevo anticuerpo monoclonal dirigido a los agregados beta-amiloides, el Aducanumab, pero se necesitan aún más ensayos para revisar su beneficio clínico. [4]

Autofagia

La autofagia se basa en la degradación y reciclaje de los componentes celulares dañados o no deseados mediante la acción de los lisosomas. La autofagia es por tanto un proceso crucial para mantener la homeostasis celular, encargándose de eliminar las proteínas mal plegadas, orgánulos disfuncionales y agregados tóxicos. [1]

Dentro de la autofagia, podemos distinguir tres formas principales, microautofagia, autofagia mediada por chaperonas y macroautofagia; en función de qué transporten a los lisosomas para degradar ([Ilustración 2](#)). La falta de nutrientes, es la forma de activación más frecuente en la autofagia. [1] En el presente trabajo nos referiremos a la macroautofagia como autofagia.

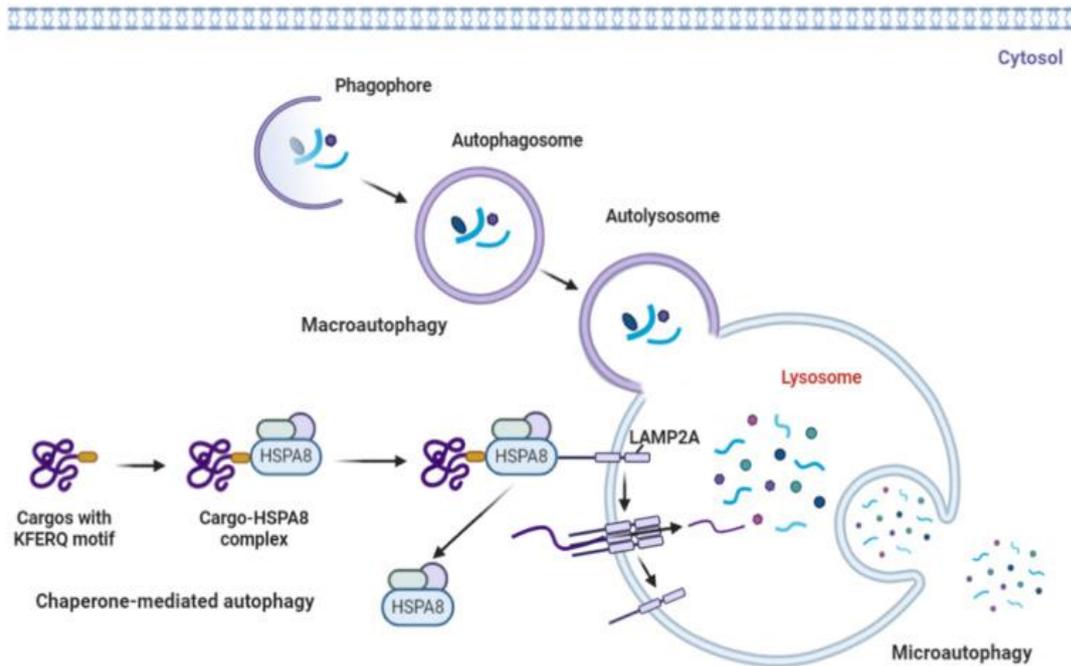


Ilustración 3. Ilustración esquemática de los tres tipos de autofagia.[11]

En cuanto a su mecanismo de acción, desde la inducción de la autofagia hasta la formación del autofagosoma, se dan una serie de procesos que están altamente regulados por “Genes Relacionados con la Autofagia” (ATG). Dentro de los complejos que inducen la autofagia, el complejo *ULK1/2-ATG13/101-FIP200* es el principal. Mediante su activación, se promueve la formación de la vesícula autofágica (fagóforo), donde el objetivo se ve envuelto por una vesícula de doble membrana y luego se transporta intracelularmente para fusionarse con los lisosomas. [12]

Posteriormente, la membrana del fagóforo se elonga y se forman vesículas de autofagosoma que, finalmente, se acaban fusionando con los lisosomas, dando lugar a la maduración del autofagosoma y su carga pasa a ser degradada por hidrolasas lisosomales (Ilustración 3). [12]

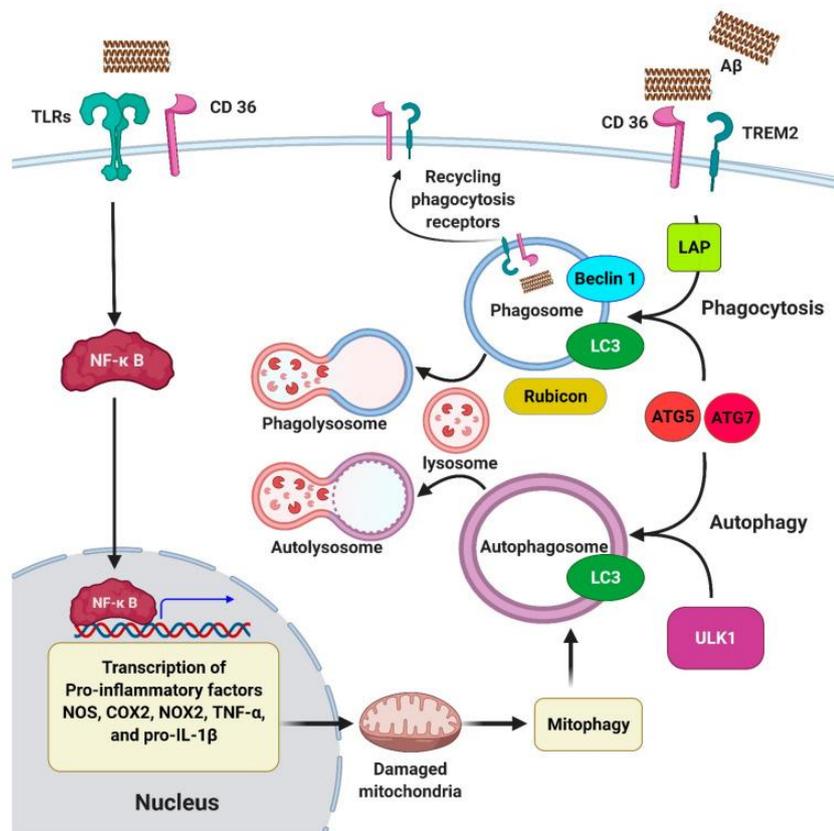


Ilustración 4. Proceso de activación y progreso de la autofagia.[5]

Hipótesis y objetivos

El Alzheimer es una enfermedad compleja que se ha considerado una de las enfermedades neurodegenerativas sin tratamiento curativo. Dentro de la etiopatogenia de esta enfermedad, se ha correlacionado en parte con el proceso de autofagia celular. Por ello, se especula que la autofagia podría ser una buena idea para el desarrollo de nuevos tratamientos destinados a frenar su progresión. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo, fue revisar la fisiopatología del Alzheimer y la influencia de la autofagia, exponer su relación y revisar el estudio de nuevos posibles fármacos que intervengan en el proceso de la autofagia en el Alzheimer.

Materiales y métodos

Para llevar a cabo la presente revisión bibliográfica se han utilizado bases de datos como son Pubmed o Elsevier, libros sobre fisiopatología, revistas de divulgación científica o webs de sociedades científicas. La bibliografía revisada se ha basado en:

- La fisiopatología del Alzheimer.
- Autofagia y su influencia en la neurodegeneración.
- Dianas terapéuticas en el proceso de autofagia para prevenir la neurodegeneración.
- Nuevas terapias y posibles fármacos en relación con la autofagia para el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer.

Las búsquedas se han realizado basándose en los siguientes términos: *“Neurodegeneration” “Autophagy + Neurodegeneration” “Autophagy +Alzheimer’s disease” “Autophagy + Therapeutic potential for AD” “New treatment targets + Alzheimer’s disease” “Alzheimer”*.

Se han incluido artículos tanto escritos en castellano como en inglés y no se ha utilizado ningún tipo de restricción temporal, pero dando prioridad a los artículos más recientes.

Resultados y discusión

Implicación de la autofagia en la enfermedad de Alzheimer

La acción de la autofagia en las neuronas, además de la homeostasis proteica, implica otras funciones como la regulación axonal, la transmisión sináptica, promover una conectividad neuronal adecuada y el desarrollo de células madre neurales, y su desajuste parece ser uno de los principales factores que contribuyen a la disfunción cerebral en la neurodegeneración ([Ilustración 4](#)). [2]

Muchas enfermedades neurodegenerativas están asociadas a la acumulación de proteínas propensas a agregados. Y en cuanto al Alzheimer en concreto, existe una gran cantidad de evidencia, gracias en parte a la demostración de que los genes *ATG* están mutados en diversas enfermedades neurodegenerativas, ya que la autofagia es el proceso encargado de la eliminación de proteínas. Y, por otra parte, se ha postulado a su vez que las respuestas de la autofagia innata eliminan las reacciones neuroinflamatorias, relacionadas con la etiopatogenia de estas enfermedades. [9]

La patogenia del Alzheimer, se ha atribuido a agregados extracelulares de placas de beta-amiloide y ovillos neurofibrilares intracelulares como hemos mencionado anteriormente. Pero, tras el estudio de esta enfermedad durante estos últimos años, la neuroinflamación y la alteración de autofagia son dos de los procesos más conocidos en la enfermedad y actúan de forma bidireccional. Se ha demostrado que ambas patologías se encuentran presentes en el cerebro de un paciente con Alzheimer antes incluso de que presenten cualquier manifestación clínica. [7]

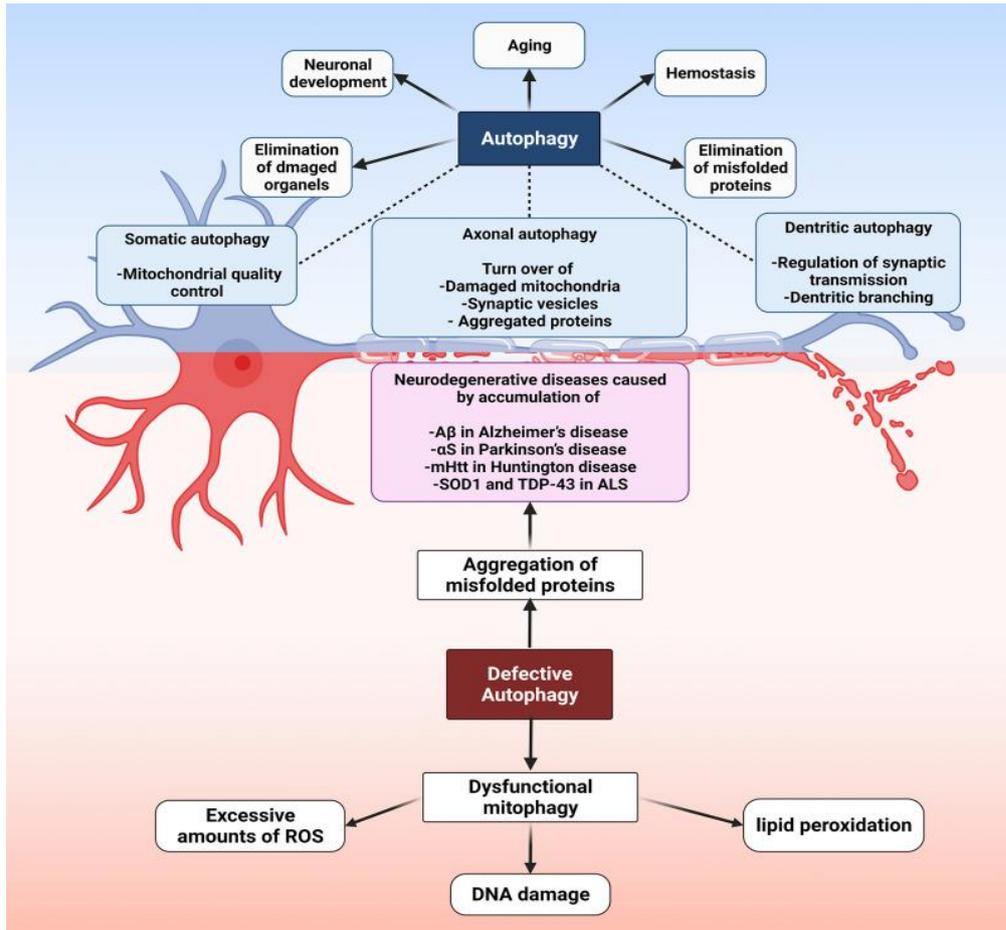


Ilustración 4 Autofagia en células neuronales y enfermedades neurodegenerativas [12]

Debemos remarcar también que la alteración de la autofagia o mitofagia está presente en la mayoría de los casos de Alzheimer, y se cree que la formación de agregados tóxicos y las alteraciones en la autofagia/mitofagia y la neuroinflamación son procesos interrelacionados, creando varios círculos viciosos en el curso de la enfermedad.[5] También se ha visto que la activación de la autofagia en estadios tempranos de la enfermedad otorga un papel protector en respuesta al estrés, pero resulta comprometida con la progresión de la enfermedad.

Tratamientos y nuevas dianas terapéuticas

Debido al fracaso de muchos de los componentes estudiados y dirigidos a las proteínas tau y amiloides, se está valorando la intervención en el proceso de la autofagia para el tratamiento del Alzheimer. Como hemos mencionado anteriormente, la autofagia es un mecanismo encargado de la homeostasis proteica. A nivel cerebral, la autofagia en la microglía es capaz de degradar A β extracelular, y el sistema autofagia-lisosoma puede degradar diversas formas de tau (Ilustración 5). [10] Existe evidencia que

respalda que la acumulación de amiloide en el cerebro aumenta el riesgo de la enfermedad de Alzheimer, y aunque esta acumulación de productos tiene una causa multifactorial, algunos de los factores responsables son: el deterioro de la autofagia, flujo sanguíneo cerebral bajo, síntesis excesiva de ACHE, etc.

Por otra parte, la incidencia acumulada muestra que la degradación de las proteínas mal plegadas y los orgánulos defectuosos o deteriorados mediante la inducción de autofagia puede ser una buena opción terapéutica para el tratamiento del Alzheimer. Esto se debe a que la regulación a la baja de la autofagia tiene un papel esencial en la patogénesis de la enfermedad [4]. Además, los estudios han demostrado que la autofagia es un proceso altamente dinámico y regulado, y se encuentra conservado, por lo que se ha planteado que se podría intervenir y estimularlo a distintos niveles del proceso. esto supone el descubrimiento o investigación de varias nuevas dianas farmacológicas que hasta hace unos años no se planteaban en el tratamiento de esta enfermedad. Esto puede significar una nueva oportunidad de tratamiento y quizá un tratamiento que retrase o cure la enfermedad. [4] En general, en los últimos años, los fármacos dirigidos a la acumulación de amiloide han mostrado mucho potencial.

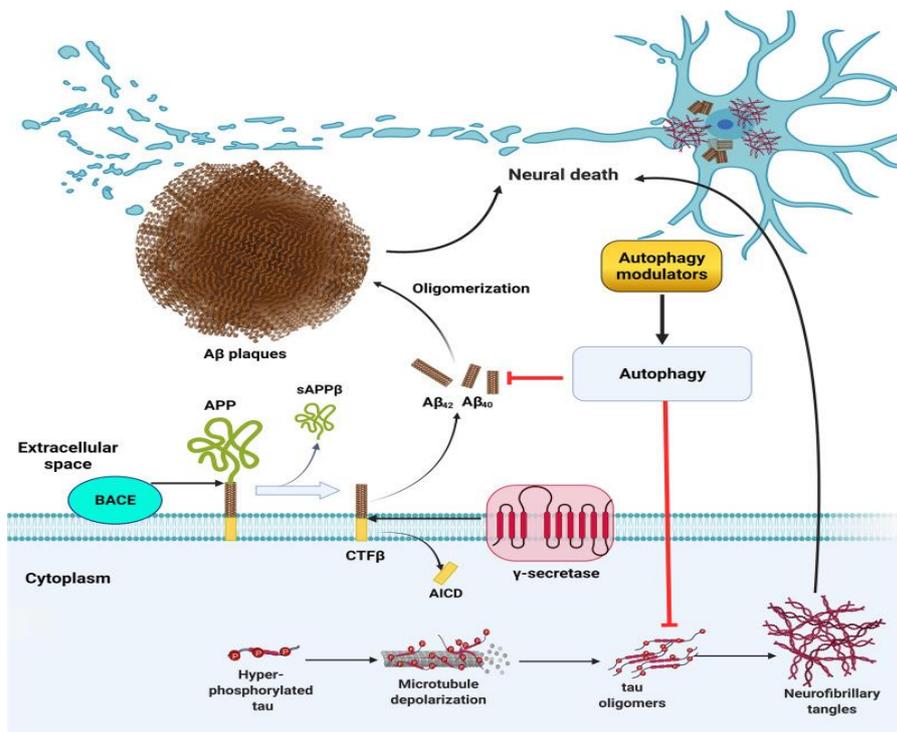


Ilustración 5 Mecanismo de beta-amiloide y agregación hiperfosforilada de tau en el cerebro[12]

En la [Tabla 1](#), se muestra un resumen de los fármacos/agentes que estimulan la autofagia que se han investigado en los últimos años, ya sea en modelos animales y/o probados seguros en varias fases de ensayos clínicos. [4]

Tabla 1. Componentes inductores de autofagia con potencial terapéutico para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer[4]

Componente	Mecanismo de acción	Información sobre el modelo animal	Información del ensayo clínico
Rapamicina (y derivados)	Inhibición de mTOR	Reduce las placas de beta amiloide, taupatías y mejora la cognición	Regula la disminución de algunos marcadores de senescencia y mejora el rendimiento físico relacionado con la senescencia
Litio	Activación de AMPK	Reduce taupatías	Mejora la cognición
Cúrcuma	Inhibición de mTOR	Reduce las placas de amiloide y mejora la cognición	Reduce la inflamación
Resveratrol	Activación de AMPK	Reduce las placas de amiloide	Mejora la cognición
Glucosamina	Activación de AMPK e Inhibición de mTOR	No aplicado en modelos animales de la enfermedad de Alzheimer todavía	Mejora la osteoartritis
Metformina	Activación de AMPK y CMA, e inhibición de mTOR	Reduce las placas de amiloide, taupatías y mejora la cognición	Mejora la cognición
Oleuropeína	Activación de AMPK e inhibición de mTOR	Reduce las placas de amiloide y mejora la cognición	Mejora la homeostasis de la glucosa
Memantina	Activación de la autofagia de manera dependiente/independiente de mTOR	Reduce las placas de amiloide, taupatías y	Aprobado por la FDA para el tratamiento de Alzheimer

		mejora la plasticidad sináptica y la cognición	
Carbamazepina	Activación de la autofagia de manera dependiente/independiente de mTOR	Reduce las placas de amiloide y mejora la cognición	Aprobado por la FDA para el tratamiento de epilepsia, neuralgia del trigémino, etc.
Nilotinib	Inhibición de mTOR, elevación del complejo de formación VPS34	Reduce las placas de amiloide y mejora la cognición	Reduce la acumulación de amiloide
Espermidina	Activación de la autofagia mediante la modulación de Beclin-1	No se ha aplicado aún a modelos animales	Reduce la presión arterial y el riesgo de enfermedad cardiovascular
Ribósido de nicotinamida	Activación de la mitofagia	Reduce las placas de amiloide, taupatías y mejora la cognición	Mejora limitadamente la cognición.

Por otra parte, cabe mencionar el uso de oxigenoterapia hiperbárica. Es una medida no farmacoterapéutica, pero la creciente evidencia indica que la hipoxia puede afectar muchos aspectos de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, incluida la patología beta-amiloide y tau, la autofagia, la neuroinflamación, el estrés oxidativo y la función mitocondrial. Se ha visto que el uso de oxígeno hiperbárico en pacientes con Alzheimer mejora el suministro de oxígeno y las condiciones hipóxicas, mejorando las funciones cognitivas y el metabolismo de la glucosa a nivel cerebral. [10]

Otra alternativa que se ha visto prometedora ha sido el uso de terapia con células madre. Se basa en el uso de células madre mesenquimales y se puede usar por varios mecanismos para el tratamiento de esta enfermedad, como la reducción de la neuroinflamación, la eliminación de A β y tau, la recuperación funcional de la autofagia, la restauración de la función de la barrera hematoencefálica y el transporte mitocondrial,

y el aumento de la acetilcolina niveles. Por el momento, se ha demostrado en modelos animales de la enfermedad de Alzheimer que mejora el déficit cognitivo y alivian la neuropatología.[10]

Conclusión

Es evidente la importancia de la autofagia en la fisiopatología del Alzheimer, por ello el desarrollo de tratamientos destinados a modular la autofagia podrían ser importantes en el freno de su evolución y control de su sintomatología.

Bibliography

1. Fleming A, Bourdenx M, Fujimaki M, Karabiyik C, Krause GJ, Lopez A, et al. The different autophagy degradation pathways and neurodegeneration. *Neuron* 2022;110:935-66.
2. Kist M, Vucic D. Cell death pathways: intricate connections and disease implications. *EMBO J.* 2021;40:e106700.
3. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *The Lancet* 2011;377:1019-31.
4. M Sose P, Mahesh Doshi G, P Kale P. An Update on Autophagy as a Target in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr. Drug Targets* 2023;
5. Eshraghi M, Adlimoghaddam A, Mahmoodzadeh A, Sharifzad F, Yasavoli-Sharahi H, Lorzadeh S, et al. Alzheimer's Disease Pathogenesis: Role of Autophagy and Mitophagy Focusing in Microglia. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:3330.
6. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Mol. Basel Switz.* 2020;25:5789.
7. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int. J. Nanomedicine* 2019;14:5541-54.
8. Lei P, Ayton S, Bush AI. The essential elements of Alzheimer's disease. *J. Biol. Chem.* 2021;296:100105.
9. Klionsky DJ, Petroni G, Amaravadi RK, Baehrecke EH, Ballabio A, Boya P, et al. Autophagy in major human diseases. *EMBO J.* 2021;40:e108863.
10. Zhang F, Zhong RJ, Cheng C, Li S, Le WD. New therapeutics beyond amyloid- β and tau for the treatment of Alzheimer's disease. *Acta Pharmacol. Sin.* 2021;42:1382-9.
11. Zhang Z, Yang X, Song YQ, Tu J. Autophagy in Alzheimer's disease pathogenesis: Therapeutic potential and future perspectives. *Ageing Res. Rev.* 2021;72:101464.
12. Eshraghi M, Ahmadi M, Afshar S, Lorzadeh S, Adlimoghaddam A, Rezvani Jalal N, et al. Enhancing autophagy in Alzheimer's disease through drug repositioning. *Pharmacol. Ther.* 2022;237:108171.
13. Reddy PH, Oliver DM. Amyloid Beta and Phosphorylated Tau-Induced Defective Autophagy and Mitophagy in Alzheimer's Disease. *Cells* 2019;8:488.
14. Fang EF, Hou Y, Palikaras K, Adriaanse BA, Kerr JS, Yang B, et al. Mitophagy inhibits amyloid- β and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease. *Nat. Neurosci.* 2019;22:401-12.

“Influencia de la autofagia en la fisiopatología del Alzheimer. Nuevas aproximaciones terapéuticas.”

Laura Del Castillo González
Tutor: Dr. Ricardo Usategui Martín



INTRODUCCIÓN

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa relacionada con la edad, crónica y progresiva que afecta a la memoria y función cognitiva. Provoca un deterioro en cuanto a la memoria, la capacidad de pensamiento, cambios en la personalidad, deterioro del lenguaje, etc.

A día de hoy, no se comprende del todo la causa por la que se producen estos cambios en el medio cerebral, se supone una asociación de distintos factores de riesgo, como factores genéticos, ambientales (metales pesados, metales traza y otros), relacionados con el estilo de vida, sexo (más frecuente en mujeres), traumatismos craneoencefálicos, enfermedades vasculares, infacciones y el aumento de la edad.

En cuanto a la autofagia se basa en la degradación y reciclaje de los componentes celulares dañados o no deseados mediante la acción de los lisosomas. La autofagia es por tanto un proceso crucial para mantener la homeostasis celular, encargándose de eliminar las proteínas mal plegadas, orgánulos disfuncionales y agregados tóxicos.

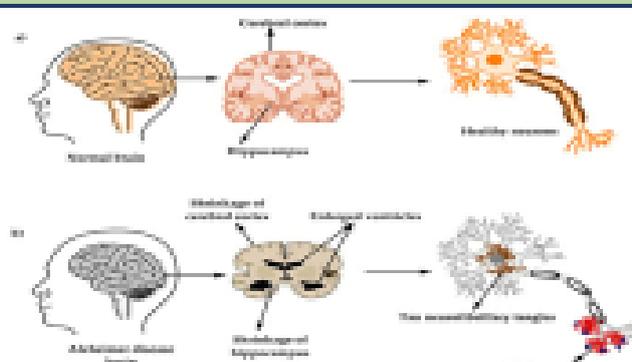


Ilustración 1. La estructura fisiológica del cerebro y los neuronas en (a) cerebro sano y (b) cerebro con enfermedad de Alzheimer.

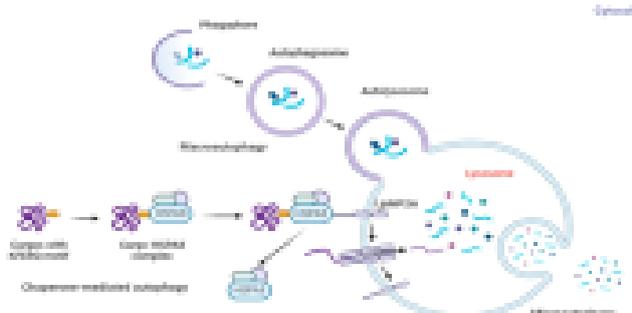


Ilustración 2. Ilustración esquemática de los tres tipos de autofagia.

OBJETIVOS

- ✓ **Principal:** revisar la fisiopatología del Alzheimer y la influencia de la autofagia, y exponer su relación.
- ✓ **Secundario:** revisar el estudio de nuevos posibles fármacos que intervengan en el proceso de la autofagia en el Alzheimer.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es una revisión bibliográfica, por lo que se han usado bases de datos como Pubmed o Elsevier, revistas de divulgación científica o webs de sociedades científicas.

La bibliografía revisada se ha basado en diversas búsquedas relacionadas con el Alzheimer, la autofagia, la relación entre la autofagia y la patogenia del Alzheimer, tratamientos de la enfermedad del Alzheimer, etc.

RESULTADOS

- Existe evidencia de la implicación de la autofagia en el Alzheimer. Se ha postulado que las respuestas de la autofagia innata eliminan las reacciones neuroinflamatorias, relacionadas con la etiopatogenia de estas enfermedades.
- Tras diversos estudios estos últimos años, la neuroinflamación y la alteración de autofagia son dos de los procesos más conocidos en la enfermedad y se conoce que actúan de forma bidireccional.
- Están en desarrollo diversos tratamientos basados en la autofagia mediante el uso de terapia molecular, además hay estudios sobre la terapia con células madre y el uso de oxigenoterapia hiperbárica, que parecen actuar también en el proceso de la autofagia.

CONCLUSIONES

Es evidente la importancia de la autofagia en la fisiopatología del Alzheimer, por ello el desarrollo de tratamientos destinados a modular la autofagia podrían ser importantes en el freno de su evolución y control de su sintomatología.

BIBLIOGRAFÍA:

