



Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Medicina

“Efecto del ejercicio físico sobre la unidad neurovascular, en el modelo murino transgénico 5xFAD para la enfermedad de Alzheimer”

TESIS

Como parte de los requisitos para obtener el grado de
Maestro en Ciencias en Biomedicina

Presenta

Anallely Pantoja Pantoja

Dirigido por:

Dra. Ana Gabriela Hernández Puga

Co- director:

Dr. Luis Oskar Soto Rojas

Querétaro, Qro. a 05 de mayo 2026

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:



Atribución — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



SinDerivadas — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Medicina

“Efecto del ejercicio físico sobre la unidad neurovascular, en el modelo murino transgénico 5xFAD para la enfermedad de Alzheimer”

TESIS

Como parte de requisitos para obtener el grado de Maestro en Ciencias en Biomedicina

Presenta

Anallely Pantoja Pantoja

Dirigido

Dra. Ana Gabriela Hernández Puga

Co-Dirigido

Dr. Luis Oskar Soto Rojas

Dra. Ana Sánchez Tuise

Vocal

Dr. Humberto Martínez Orozco

Vocal

Dr. Hébert Hernández Montiel

Vocal

Centro Universitario, Querétaro, Qro.

Fecha de aprobación por el Consejo Universitario mayo 2026 México

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia a nivel mundial y se caracteriza por la acumulación de placas de β -amiloide y la formación de marañas neurofibrilares, así como por alteraciones en la unidad neurovascular (UNV) y en la barrera hematoencefálica (BHE). En los últimos años, la disfunción de la UNV se ha reconocido como un evento temprano en la fisiopatología de la EA, lo que subraya la necesidad de identificar estrategias terapéuticas dirigidas a su modulación. El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto del ejercicio físico forzado sobre la integridad de la unidad neurovascular y el desempeño cognitivo en el modelo murino transgénico 5xFAD de EA. Se utilizaron ratones transgénicos 5xFAD y controles de tipo silvestre (WT), hembras, los cuales fueron sometidos a un protocolo de ejercicio físico durante tres meses. Se evaluaron parámetros conductuales mediante pruebas de campo abierto, de laberinto en Y y de reconocimiento de objetos. Asimismo, se realizaron análisis histológicos e inmunofluorescencia para determinar la acumulación de β -amiloide y la expresión de proteínas de uniones estrechas de la BHE, incluyendo claudina-5 (cldn 5) y zonula occludens-1 (ZO-1). Los resultados mostraron que el ejercicio físico incrementó la actividad locomotora, sin inducir cambios significativos en la memoria de trabajo ni en la de reconocimiento. A nivel histológico, no se observaron cambios globales en la acumulación de β -amiloide, aunque sí se identificaron efectos regionales. En cuanto a la BHE, la expresión de claudina-5 no presentó diferencias significativas, mientras que ZO-1 mostró un aumento en los grupos con ejercicio, tanto en WT como en 5xFAD, lo que evidencia una modulación diferencial de los componentes de las uniones estrechas. En conclusión, el ejercicio físico no revierte por completo las alteraciones cognitivas ni la carga amiloide en el modelo 5xFAD, pero modula selectivamente componentes de la barrera hematoencefálica, en particular ZO-1, lo que sugiere un efecto parcial sobre la unidad neurovascular. Estos hallazgos respaldan el potencial del ejercicio como estrategia no farmacológica dirigida a los procesos neurovasculares en la EA.

Palabras clave: Alzheimer, beta-amiloide, angiopatía, UNV, ejercicio

.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia worldwide and is characterized by the accumulation of β -amyloid plaques and the formation of neurofibrillary tangles, as well as alterations in the neurovascular unit (NVU) and the blood–brain barrier (BBB). In recent years, NVU dysfunction has been recognized as an early event in the pathophysiology of AD, highlighting the need to identify therapeutic strategies aimed at its modulation.

The aim of the present study was to evaluate the effect of forced physical exercise on neurovascular unit integrity and cognitive performance in the 5xFAD transgenic murine model of AD. Female 5xFAD transgenic mice and wild-type (WT) controls were subjected to a physical exercise protocol for three months. Behavioral parameters were assessed using the open field, Y-maze, and object recognition tests. Additionally, histological and immunofluorescence analyses were performed to determine β -amyloid accumulation and the expression of BBB tight junction proteins, including claudin-5 and zonula occludens-1 (ZO-1).

The results showed that physical exercise increased locomotor activity without inducing significant changes in working memory or recognition memory. At the histological level, no global changes in β -amyloid accumulation were observed, although regional effects were identified. Regarding the BBB, claudin-5 expression did not show significant differences, whereas ZO-1 expression was increased in the exercise groups, both in WT and 5xFAD mice, indicating a differential modulation of tight junction components.

In conclusion, physical exercise does not fully reverse cognitive alterations or amyloid burden in the 5xFAD model, but it selectively modulates components of the blood–brain barrier, particularly ZO-1, suggesting a partial effect on the neurovascular unit. These findings support the potential of exercise as a non-pharmacological strategy targeting neurovascular processes in AD.

Keywords: Alzheimer's disease, beta-amyloid, angiopathy, NVU, exercise.

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

A la Universidad Autónoma de Querétaro (UAQ).

A la maestría en Ciencias en Biomedicina, dirigida por la doctora Ana Sánchez Tussie.

Al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (SECIHTI)

Al Instituto de Neurobiología (UNAM) INB

A la Emérita Dra. en C. Sofía Díaz Miranda, por su invaluable apoyo y generosidad al brindar los modelos murinos, así como las facilidades y materiales de laboratorio necesarios para la realización de este proyecto.

A la técnica académica M. en C. Azucena Aguilar Vázquez, por la capacitación y enseñanza en procesos propios del laboratorio y técnicas de histología.

A la Dra. en C. Ana Gabriela Hernández Puga, por su apoyo, paciencia y acompañamiento durante el desarrollo de este trabajo.

Al Dr. en C. Oskar Soto Rojas, por su apoyo, enseñanza y disposición durante este proyecto.

Al Dr. en C. Humberto Martínez Orozco, por su apoyo y contribuciones académicas.

A la Dra. Erika Orta, M. en C. Karen Michelle Delgado Minjares y M. en C. Jesús Andrade por su apoyo.

Al M. en C. Israel Poblano Páez y a la Dra. en C. Jovana Pastén Castrejón, por su apoyo y colaboración en técnicas histológicas.

A los proyectos **PAPIIT IN227026, PAPIIT IN209325, Fondo para fortalecimiento de la investigación, Vinculación y Extensión FME-2024-2027.**

A las unidades de apoyo del INB: y Fondo para el

Microscopía: Dra. Elsa Nydia Hernández Ríos, Dra. Ericka Alejandra de los Ríos Arellano.

Bioterio: Dr. José Martín García Servín, Dra. Alejandra Castilla León, María

Análisis conductual: Dra. Deisy Gasca Martínez.

ÍNDICE

CONTENIDO

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
RESUMEN	3
ABSTRACT	4
AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES.....	5
ÍNDICE DE TABLAS	8
ÍNDICE DE FIGURAS.....	9
ABREVIATURAS Y SIGLAS	10
1.1 INTRODUCCIÓN	11
1.2 ANTECEDENTES	13
1.2.1. Demencia.....	13
1.2.2. Enfermedad de Alzheimer.....	13
1.2.3. Clasificación Enfermedad Alzheimer	14
1.2.4. Características Anatómicas	15
1.2.5. Sellos patognomónicos.....	16
1.2.6. Descripción de diferentes acumulaciones de beta-amiloide	18
1.2.7. Angiopatía Amiloide.....	20
1.2.8. Árbol vascular y unidad neurovascular	21
1.2.9. Barrera hematoencefálica y disfunción en EA	25
1.2.9 Tratamientos en EA	27
1.2.10 .Ejercicio físico como un tratamiento no farmacológico.....	29
1.2.11. Ejercicio Físico.....	29
1.2.12. Beneficios del ejercicio en EA.....	29
1.2.13. Ejercicio físico en murinos.....	31
1.2.14 .Modelos animales para estudio de EA	32
2. JUSTIFICACIÓN.....	33
2.1. HIPÓTESIS	34

2.2 OBJETIVO GENERAL	34
2.2.1 Objetivos específicos	34
3.MATERIALES Y MÉTODOS	35
3.1. Modelo experimental	35
3.2. Bioseguridad	36
4.METODOLOGÍA	36
4.1. Diseño experimental	36
4.2. Pruebas conductuales	38
4.2.1 Prueba campo abierto	38
4.2.2. Prueba reconocimiento de objetos	39
4.2.3. Prueba laberinto en Y	41
4.3. Anestesia y punto final.....	41
4.4. Obtención de muestras biológicas.....	42
4.5. Inmunotinción.....	42
4.5.1. Inmunohistoquímica.....	43
4.5.2 Inmunofluorescencia	45
4.5.3. Captura de imágenes	46
4.6. ANÁLISIS.....	47
4.6.1 Análisis morfométrico de vasos y cuantificación de placas positivas a beta amiloide. 47	
4.6.2. Análisis de inmunofluorescencia.....	48
4.6.3. Análisis estadístico	48
6. RESULTADOS.....	49
6.1.1 El ejercicio físico incrementa la actividad locomotora sin modificar la conducta tipo ansiedad en la prueba de campo abierto.....	49
6.1.2 El modelo 5xFAD presenta déficit en memoria de reconocimiento, sin mejoría tras el ejercicio físico	50
6.1.3 Ausencia de cambios en la memoria espacial en la prueba de laberinto en Y tras el ejercicio físico	51
6.1.4 El ejercicio físico no modifica la carga de β -amiloide en regiones hipocampales del modelo 5xFAD	52

6.1.5 El ejercicio físico disminuyó el número de placas amiloides en CA1, CA3 y corteza motora.....	53
6.1.6 El ejercicio físico disminuyó la angiopatía amiloide cerebral en fisura hipocampal.	55
6.1.7 El ejercicio físico no provocó cambios en la inmunosupresión de Claudina 5 en fisura hipocampal	56
6.1.8 El ejercicio físico provocó un aumento en la inmunorreactividad de ZO-1 en fisura hipocampal	57
7. DISCUSIÓN.....	58
8. CONCLUSIONES.....	61
9. PERSPECTIVAS DE ESTUDIO.....	62
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación de EA.....	14.
Tabla 2: Tipos de placas beta amiloide	7.
Tabla 3: Componentes de la UNV	24.
Tabla 4: Tratamientos aprobados por la FDA	27.
Tabla 5: Diferencias entre actividad y ejercicio físicos	28.
Tabla 6: Modificaciones producidas por el ejercicio a nivel cerebral	29.
Tabla 7: Grupos experimentales	35.
Tabla 8 : Anticuerpos	41.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Sellos patognomónicos	14.
Figura 2: Cerebro humano características Alzheimer	16.
Figura 3: Marañas neurofibrilares	17.
Figura 4. Placas neuríticas	17.
Figura 5: Procesamiento de la proteína APP por la vía amiloide	18.
Figura 6: Angiopatía amiloide	21.
Figura 7: Diferentes niveles del árbol vascular cerebral.....	22.
Figura 8: Disrupción de barrera hematoencefálica.....	27.
Figura 9: Protocolo de ejercicio	36.
Figura 10 Esquema de experimento	38.
Figura 11: Prueba de campo abierto	39.
Figura 12: Prueba de reconocimiento de objetos.....	40.
Figura 13: Prueba Y maze	41.
Figura 14: Proceso de inmunohistoquímica.....	44.
Figura 15 : Proceso inmunofluorescencia	46.
Figura 16. El ejercicio físico mejora la locomoción sin afectar la conducta ansiosa en el campo abierto.....	49.
Figura 17: Ausencia de efecto del ejercicio físico sobre el índice de discriminación en la prueba de reconocimiento de objetos	50.
Figura 18: El ejercicio físico no modifica la alternancia espontánea en el laberinto en Y	51.
Figura 19: El ejercicio físico no provoca cambios en la acumulación de agregados de Beta amiloide en las áreas del hipocampo Ca1, Ca3 y subículo.....	53.
Figura 20: El ejercicio físico provocó una disminución en la acumulación de las placas de beta-amiloide de Core denso en las áreas de CA1, CA3 y corteza motora.....	54.
Figura 21: El ejercicio físico provoca disminución en la acumulación de beta-amiloide en regiones perivasculares de la fisura hipocampal.....	55.
Figura 22: Claudina 5.....	56.
Figura 23. El ejercicio físico no provocó cambios en la inmunorreactividad de Claudina 5.....	56.
Figura 24: Zónula-1.....	57.
Figura 25. El ejercicio físico provocó cambios en la inmunorreactividad de Zonula 1	57.

ABREVIATURAS Y SIGLAS

ACC- Angiopatía amiloidea cerebral
APOE- Apolipoproteína
BHE- Barrera hematoencefálica
CLDN- 5- Claudina 5
EA- Enfermedad de Alzheimer
FSC- Flujo sanguíneo cerebral
MNFs- Marañas neurofibrilares
OMS- Organización Mundial de la Salud
PPA- Proteína precursora amiloide
PS- Presenilina
UNV- Unidad neurovascular
ZO-1- Zónula 1
βA- Beta amiloide
5X FAD- Quintuple transgénico modelo para Alzheimer

1.1 INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el trastorno neurodegenerativo y la demencia más comunes a nivel mundial, representando el 60-70% del total de demencias (OMS,2022). Actualmente alrededor de 55 millones de personas padecen esta condición a nivel mundial. En México, de acuerdo con las cifras más recientes de la Secretaría de Salud, hay un millón trescientas mil personas que cursan demencia (SSA, 2021). En el 2019, dicha patología derivó en una repercusión económica global de 1,3 billones de dólares. Además de ser la séptima causa de mortalidad en la población geriátrica (OMS,2019). Se estima un incremento de más de 110 millones de casos en 2050 asociado a la inversión en la pirámide poblacional y a ciertas comorbilidades (Instituto Nacional de Geriátrica, 2020). Con el aumento del envejecimiento demográfico y de la esperanza de vida, esta prevalencia seguirá al alza (Zhang et al. 2021).

En América Latina se observa un aumento de casos de EA en comparación con el resto del mundo, lo que podría deberse a la presencia de factores de riesgo como un bajo nivel educativo, diabetes, hipertensión, sedentarismo y el aumento del envejecimiento poblacional. Cabe resaltar que según estadísticas existe mayor población geriátrica de género femenino (Prince et al.,2013), esta una variante que podría influir ya que las mujeres son más propensas a desarrollar EA, por presentar una mayor longevidad y un desequilibrio hormonal en la etapa de la transición a la menopausia, en donde, los estrógenos marcan un desequilibrio en el sistema bioenergético del cerebro, afectando así múltiples dominios cognitivos (Scheyer et al. 2018).

La EA se caracteriza por presentar dos sellos patognomónicos: a) marañas neurofibrilares (MNFs) conformadas por la proteína Tau hiperfosforilada y b) depósitos extracelulares del péptido β -amiloide (β A). La acumulación de β -amiloide en regiones perivasculares cerebrales se ha descrito como angiopatía amiloide cerebral (AAC) y a su vez se ha asociado estrechamente con la disfunción de la unidad neurovascular (UNV) y barrera hematoencefálica (BHE), una alteración reportada hasta en un 90% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer en estudios post mortem (Muoio et al. 2014). Esta disrupción no solo favorece la pérdida de la homeostasis cerebral, sino que también contribuye a la

progresión de procesos neuroinflamatorios, estrés oxidativo y daño neuronal, consolidando su papel como un componente clave en la fisiopatología de la EA.

Como parte de la UNV, la BHE representa una estructura altamente especializada que regula de manera estricta el microambiente cerebral. Está conformada por uniones estrechas (tight junctions, TJ) y uniones adherentes (adherens junctions, AJ), las cuales aseguran la cohesión entre las células endoteliales y limitan el paso paracelular de sustancias. Su integridad es fundamental para el correcto funcionamiento neuronal y glial, ya que mantiene la homeostasis entre los componentes de la circulación sanguínea y el tejido cerebral (Vázquez et al. 2024).

Dentro de los componentes estructurales más relevantes de la BHE se encuentra la claudina-5 (Cldn-5), una proteína de adhesión clave en la formación de las uniones estrechas, cuya interacción homotípica genera una barrera de alta resistencia eléctrica que confiere selectividad en la permeabilidad. Además, la Cldn-5 se asocia al citoesqueleto de actina mediante proteínas adaptadoras como la zónula ocludens-1 (ZO-1), estableciendo una red estructural que garantiza la estabilidad y la funcionalidad de la BHE. Alteraciones en estos componentes han sido vinculadas con el incremento de la permeabilidad vascular cerebral observado en la enfermedad de Alzheimer, lo que refuerza la relevancia de la unidad neurovascular como un blanco potencial en el estudio de esta patología (Greene et al.2019).

En la actualidad, se han planteado posibles tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, que están encaminados a mejorar los síntomas de los pacientes y brindarles una mejor calidad de vida. Dentro de los tratamientos no farmacológicos se encuentra el “Ejercicio Físico”, que es una variedad de actividad física planificada, repetitiva y dosificada, realizada con el objetivo de mejorar o mantener uno o más componentes de la aptitud física, como la fuerza, la resistencia, la flexibilidad, la coordinación y la velocidad, entre otros (OMS, 2018).

Hay múltiples antecedentes que reafirman la efectividad del ejercicio físico en modelos murinos y humanos, como el aclaramiento del péptido beta amiloide, disminución del estrés oxidativo, aumento de neurotróficas y mecanismos relacionados a la neurogénesis (Andrade et al.2024). En este contexto, el ejercicio físico se ha propuesto como una intervención con efectos potenciales sobre distintos mecanismos asociados a la

enfermedad. No obstante, su impacto específico sobre la integridad de la BHE y sus componentes estructurales aún requiere mayor esclarecimiento. Por ello, el presente estudio evaluará el efecto del ejercicio físico forzado sobre las funciones cognitivas, la acumulación de β A y la integridad de la UNV en un modelo murino 5xFAD de EA.

1.2 ANTECEDENTES

1.2.1. Demencia

La demencia es un síndrome adquirido, con múltiples causas posibles, según el “Manual diagnóstico estadístico de los trastornos mentales” (DSM-5), se caracteriza por pérdida de la memoria y afectaciones de otras funciones cognitivas como lenguaje, praxis, gnosia y funciones ejecutivas, con un tiempo de evolución mayor a 6 meses (Dubois et al.2014). Estos rubros deben ser comparados con un nivel previo de la capacidad cognitiva del paciente y debe considerarse que es un proceso degenerativo de gravedad e intensidad progresivas, que incapacita las funciones ejecutivas y la realización de las actividades de la vida diaria (AVD) (Emmady et al.2022).

Posterior al diagnóstico clínico, es imprescindible identificar su etiología. Algunas de las principales demencias son: la EA, demencia frontotemporal, demencia vascular y demencia por cuerpos de Lewy (Goedert et al. 2006).

La demencia se ha considerado, según la OMS, una de las principales causas de discapacidad y dependencia en adultos mayores, lo que constituye un problema de salud creciente a nivel mundial.

1.2.2. Enfermedad de Alzheimer

La EA se clasifica como una de las principales demencias, según el World Alzheimer Report 2025. Abarca entre el 60 y el 80 % del total de demencias a nivel mundial.

Fue descrita por primera vez en 1906 por el Dr. Alois Alzheimer, quien la denominó “demencia presenil”. Sin embargo, fue hasta el año 1910 que el doctor Kraepelin, en su

libro “Texto de psiquiatría”, otorgó el término “Enfermedad de Alzheimer”, dando el crédito por el descubrimiento del Dr. Alois (Yang et al.2016). Este descubrimiento se basó en el caso de su paciente Auguste Deter, quien presentó una pérdida progresiva de la memoria, desorientación, cambios en la personalidad y alteraciones cognitivas graves. Posterior a su muerte, el cerebro fue examinado, encontrándose placas seniles y ovillos neurofibrilares (**Fig.1**) (Soria et al. 2019). (Möller et al.1998).

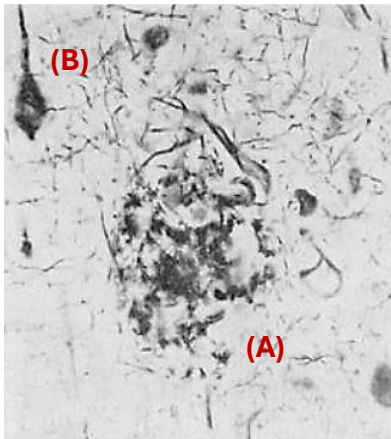


Figura 1. Sello patognomónico, fotomicrografías de la publicación de 1912 en el *Journal of Nervous and Mental Disease*. Método de plata de Bielschowsky, (A) muestra una “placa senil” y (B) “ovillos neurofibrilares” (Beach, et al.2022).

En la actualidad, la EA se define como un trastorno neurodegenerativo, irreversible y progresivo, caracterizado por hallazgos patognomónicos: placas de β A y MNFs, y que también presenta pérdida neuronal, neuroinflamación y disfunción vascular (DeTure et al. 2019).

1.2.3. Clasificación Enfermedad Alzheimer

La EA se presenta de manera esporádica en el 95 % de los casos; su etiología aún es desconocida, pero un factor genético asociado es la presencia de la apolipoproteína épsilon 4 (*ApoE4*). La segunda clasificación de EA es familiar o genética se presenta sólo el 1 al 5 % de los casos totales, de aparición temprana (Levin et al. 2019), existe una evidencia de un vínculo de mutaciones encontradas en los cromosomas 14, 19 y 21, los cuales están relacionados con la alteración de la proteína precursora amiloide (*APP*) y presenilina 1 y 2 (*PSEN 1 y 2*) que se relacionan con la síntesis de β A (**Tabla 1.**) (Breijyeh et al.2020) (Andrade et al. 2023).

Tabla 1. Clasificación de EA: Mutaciones genéticas y características relacionadas a β A (Charidimou, et al.2001)

EA Genética	EA Familiar
Mutaciones en genes <i>APP</i> , <i>PSEN1</i> y <i>2</i>	Factores genéticos <i>ApoE 4</i>
+ Producción de β A	- Degradación de β A
Acumulación de β A	

1.2.4. Características Anatómicas

En la EA se presentan cambios anatómicos derivados de la pérdida neuronal, existe una disminución del peso cerebral, donde un cerebro con EA alcanza un peso aproximado de 800 g, el cual se contrarresta con un cerebro adulto control que llega a pesar de 1300-1700 gramos. Se observa una atrofia bilateral cortical y simétrica, donde los surcos son más prominentes, provocando una disminución de la transparencia, fibrosis de las meninges y un aumento del tamaño de los ventrículos (Holtzman, et al. 2011) (Alvares, et al. 2008), Las áreas de afectación son; corteza frontal, parietal y en mayor grado una atrofia temporal medial que incluyen áreas importantes de asociación como hipocampo (**Fig. 2**) (Goedert et al.2006).

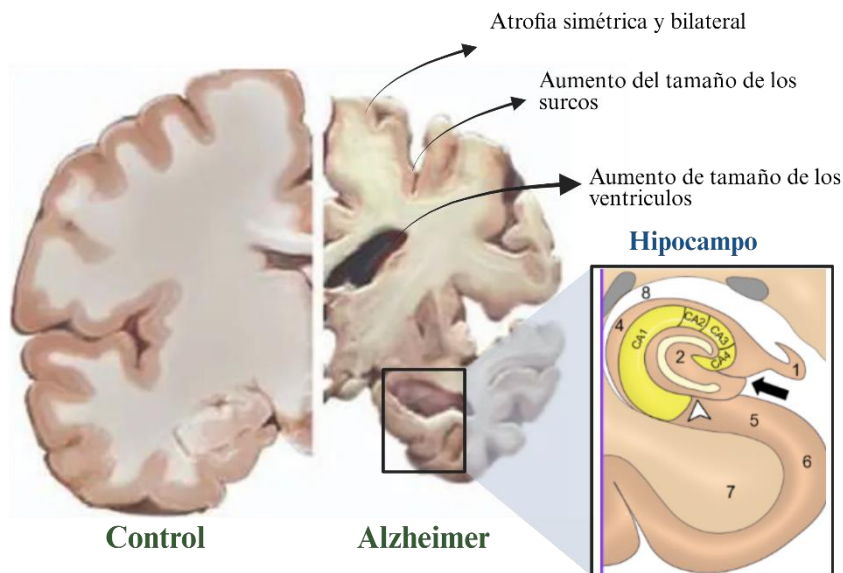


Figura 2. Cerebro humano: características de EA. Corte coronal: se observan características anatómicas de EA en comparación con el control. En la esquina inferior derecha se encuentra el hipocampo. (Holtzman et al. 2011) Fimbria, 2) giro dentado, 3) cuerno de Ammon del hipocampo (CA1 a CA4), 4) alveus, 5) subículo, 6) corteza entorrinal, 7) giro parahipocampal, 8) asta temporal del ventrículo lateral (Chauhan et al. 2021). [Modificada con BioRender.com](#)

1.2.5. Sellos patognomónicos

Los principales sellos patognomónicos de la EA se relacionan con acumulación proteica, la disminución de los cuerpos neuronales y lesiones en neuronas colinérgicas (Giuffrida et al. 2010).

Uno de los sellos es la MNF, conformada por la proteína Tau hiperfosforilada, que adopta una morfología característica en forma de flama (**Fig. 3**). La proteína Tau es una proteína de unión a microtúbulos (MT); en condiciones no patológicas, estabiliza el citoesqueleto de la célula. En la EA se observa una hiperfosforilación de la proteína tau, lo que induce la disociación de los MT y la formación de MNF. Provocando un aumento anormal de marañas neurofibrilares, trastornos del transporte axoplásmico y degeneración neuronal (Zhang et al. 2021).

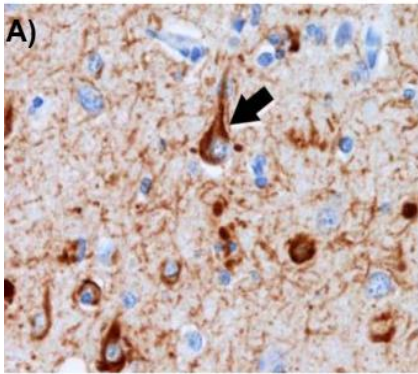


Figura 3.MNFs . Inmunohistoquímica del tejido cerebral humano. A) Acumulación de tau hiperfosforilada en los cuerpos celulares neuronales (flecha grande) (20X) (Holtzman et al. 2011).

El segundo sello es la presencia de depósitos extracelulares del péptido β A en el parénquima cerebral (placas neuríticas) (**Fig.4**). La proteína beta amiloide desencadena los efectos citotóxicos en la EA; estas placas se producen por procesamiento de la proteína precursora amiloide (*PPA*), que forma depósitos fibrilares insolubles. Los péptidos más relacionados son β A de 40 a 42 aminoácidos (aa) (Murphy et al. 2010).

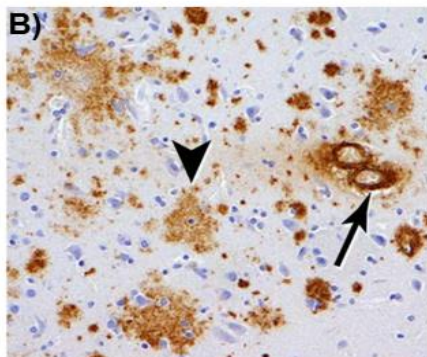


Figura 4. Placas neuríticas agregados del péptido $A\beta$ (flecha grande), angiopatía amiloide (flecha mediana) (20X). (Holtzman et al. 2011)

La $A\beta$ en procesos fisiológicos sanos contribuye a la regulación de sinapsis y plasticidad neuronal, a la actividad inmunológica y a la regulación de neurotransmisores; también actúa como reguladora de la BHE. La $A\beta$ no patológica actúa como un sello protector, preservando la integridad de la BHE y regulando los cambios cerebrovasculares. También se relaciona con procesos de angiogénesis; $A\beta$ en concentraciones nanomolares promueve la angiogénesis mediante preservación de las células endoteliales y regulación de fibroblastos (Azargoonjahromi et al. 2024) (Jeong et al.2022).

La proteína precursora amiloide (*PPA*) es una proteína transmembranal que cuenta con un dominio N-glicosilado extracelular y un extremo C citoplasmático. Sus isoformas varían entre 695 y 770 aa. La isoforma 695 se asocia principalmente con las neuronas. Las rutas por las que se procesa la *PPA* son: la vía no amiloidogénica, que genera proteína no patológica, y la vía amiloidogénica, que se relaciona con la EA. Por esta vía la *PPA*

por medio de escisión enzimática proteólisis de β -secretasa y γ -secretasa libera péptidos $A\beta$ de distintas longitudes de 36 a 42 aminoácidos (4-6 KDa) (Wolfe et al. 2019), pero específicamente el oligómero $A\beta_{42}$ en parénquima cerebral y $A\beta_{40}$ en vasos sanguíneos (Benilova et al. 2012) (**Fig. 5**). Las placas de $A\beta$ en la EA se relacionan con procesos de neurodegeneración, ya que desencadenan: disfunción sináptica, neuroinflamación, aumento de estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y alteraciones de metabolismo energético neuronal (Castellani, et al. 2014).

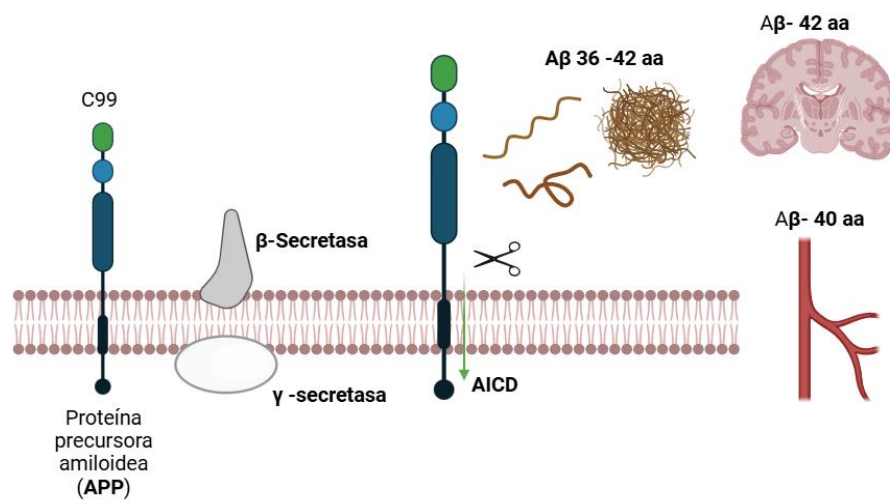
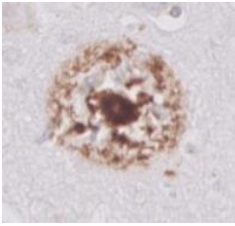
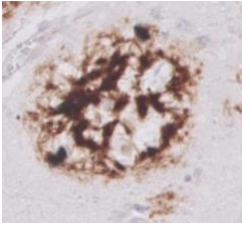
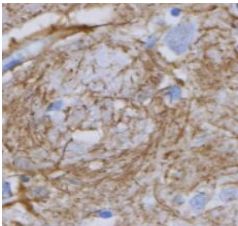
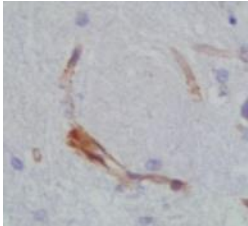


Figura 5. Procesamiento de la proteína APP por la vía amiloidogénica. La proteína transmembrana precursora de amiloide (*APP*) sufre un primer corte proteolítico por la enzima β -secretasa, generando un fragmento soluble denominado sAPP β , y otro que queda embebido en la membrana, llamado C99 por su longitud de 99 aminoácidos. Posteriormente, la enzima γ -secretasa escinde C99 en dos fragmentos: por un lado, el AICD y, por otro lado, el péptido $A\beta$ que puede presentar una longitud variable entre 36-42 aminoácidos, aunque las isoformas mayoritarias son las de 40 y 42 aminoácidos (Benilova et al.2012). **Creada con BioRender.com**

1.2.6. Descripción de diferentes acumulaciones de beta-amiloide

Los depósitos se clasifican conforme a: A) su localización; se dividen en parénquima cerebral (placas $A\beta$) y regiones vasculares. B) basado en el contenido: presencia de fibrillas beta plegadas o de axones y neuritas degenerados. Las placas del péptido beta amiloide (**Tabla 2**) son dinámicas en su formación, su diversidad se relaciona con mecanismos que involucran, transporte, depuración y degradación de $A\beta$. (Chen et al. 2017) (Janeiro et al. 2021).

Tabla 2. Tipos de placas beta amiloide. Clasificación de las placas A β -amiloide AAC, en función de sus características morfológicas, tamaño y composición.

Tipo de placas	Tamaño y Forma	Contenido
<p>Placas con núcleo</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Miden:30 a 100 μm <p>Estas placas contienen núcleos congófilos y pueden denominarse "compacta", "clásica", "madura" y "de grano grueso".</p>	<p>Beta amiloide (-40 y +42).</p>
<p>Placas difusas</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • 10 a > 100 μm <p>Estas placas tienen formas y tamaños muy laxos; pueden denominarse "placa algodonosa" y "placas tipo lago".</p>	<p>Beta amiloide (+40 y -42)</p>
<p>Placas neuríticas</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • 20 a 100 μm <p>Las placas neuríticas están compuestas por neuritas inflamadas, formadas por axones y dendritas. Se asocia el 80 % con placas con núcleo y el 20 % con placas difusas.</p>	<p>Beta amiloide (-40 y +42) Macrófagos, microglía.</p>
<p>Angiopatía amiloide</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasos sanguíneos pequeños y medianos. <p>Se encuentra Aβ plegado en las paredes vasculares.</p>	<p>Beta amiloide (39 y 40)</p>

1.2.7. Angiopatía Amiloide

La AAC es un trastorno cerebrovascular, donde se acumulan péptidos A β en áreas leptomeníngicas y capilares pequeños y medianos (Werner et al. 2018), que mantienen un calibre por debajo de 400 μ m (Zedde et al. 2023). Su padecimiento desencadena hemorragias intracraneales debido a la alteración de las paredes vasculares y, con ello, episodios de isquemia. Se relaciona con hemosiderosis y leucoencefalopatía inflamatoria. La AAC desencadena déficits cognitivos y eventos neurológicos focales transitorios. Se presentan en el 80-90% de los casos de EA (Kort et al. 2023) (Gatti et al. 2020).

La AAC se clasifica en leve, moderada y grave; estos valores son determinados por la cantidad de beta-amiloide depositada en vasos, pérdida de pericitos, fragmentación vascular y hemorragias (Rensink et al. 2003) (Vinters et al. 2000).

Aún no se han establecido por completo los mecanismos de agregación de A β (39-40) en paredes de las arterias. Se relaciona con una alteración en la acumulación y depuración de dicho péptido. Las áreas más afectadas son: lóbulos occipitales y en menor medida hipocampo, ganglios basales y cerebelo (Keable, et al. 2016).

El mecanismo de acumulación comienza a partir de *PPA* por vía amiloidogénica (**Fig.6**), que es segregada por las enzimas beta β y gama γ secretasa, produciendo agregados de β A de 39-40 aa. Se transporta a través de la BHE; aquí se ven afectados el transporte y la depuración en el torrente sanguíneo por medio de la alteración de receptores y transportadores de membrana: LRP-1, RAGE y BCRP. También influyen mecanismos de degradación de β A por medio de metaloproteasas (MMP) y Apolipoproteína épsilon (*APOE*). Generando, así, agregados de A β en arterias pequeñas y medianas. Los mecanismos fisiopatológicos antes descritos en la AAC podrían desencadenar una disfunción de la UNV en los pacientes con EA (Muio et al. 2014).

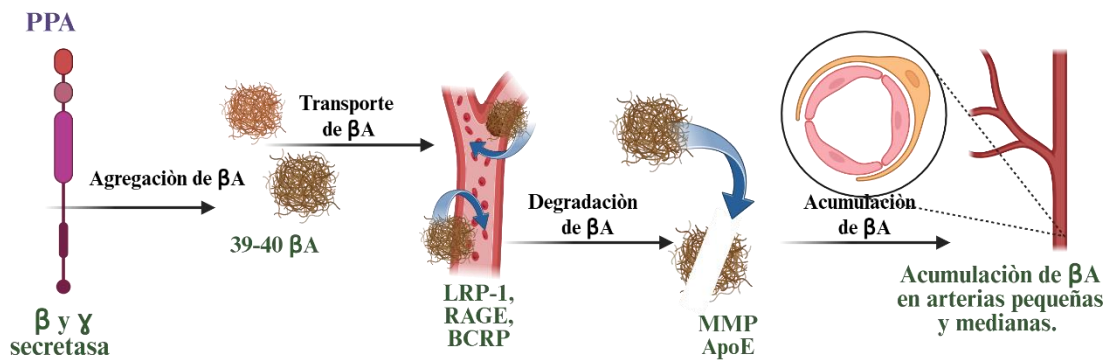


Figura 6. AAC. Esquema del procesamiento de la proteína precursora de amiloide (*PPA*) por las β - y γ -secretasas, que generan los péptidos β -amiloides ($A\beta$) 39–40. Estos péptidos pueden ser transportados a través de la barrera hematoencefálica mediante transportadores como **LRP-1, RAGE y BCRP**. La interacción con Apolipoproteína E (*ApoE*) y la degradación mediada por metaloproteinasas de matriz (**MMP**) influyen en su eliminación. La alteración de estos mecanismos favorece la acumulación de $A\beta$ en arterias cerebrales pequeñas y medianas, contribuyendo al desarrollo de **AAC** (fuente directa). **Creada con BioRender.com**

1.2.8. Árbol vascular y unidad neurovascular

El sistema nervioso central se encuentra irrigado por el polígono de Willis, que mantiene el suministro sanguíneo por medio de arterias: comunicantes anterior y posterior, cerebrales anteriores y posteriores, carótidas internas y arteria basilar. Derivando en un árbol vascular que se clasifica en: arterias piales, arterias penetrantes, arterias intraparenquimales y de forma más profunda, capilares (**Fig.7**) (Muoio et al. 2014).

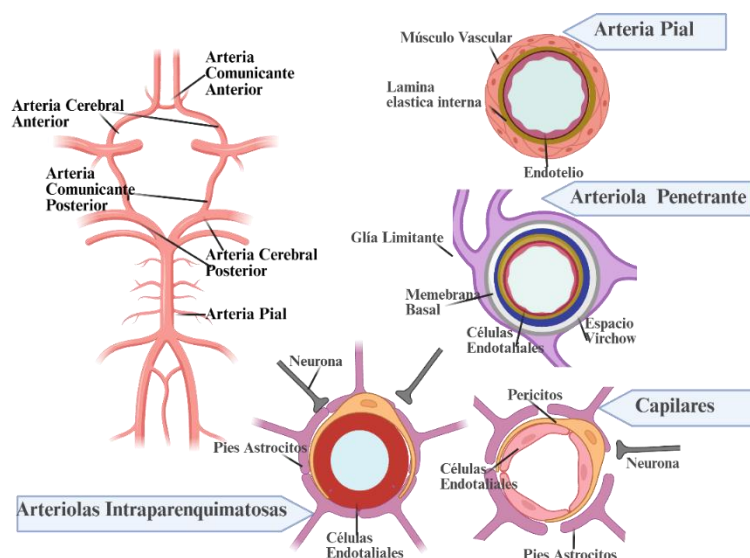


Figura 7. Diferentes niveles del árbol vascular. Organización vascular cerebral y componentes de UNV. Arterias piales, penetrantes, intraparenquimatosas y capilares. (Fuente directa) (Soto et al. 2022)

Una de las principales características de la vasculatura del sistema nervioso, es que cuenta con una unidad neurovascular y barrera hematoencefálica. Que tiene como principal característica mantener la hiperemia cerebral, es decir, regula el flujo sanguíneo mediante vasomoción, al igual que suministrar niveles adecuados de oxígeno y metabolitos necesarios para la actividad metabólica neuronal. Los componentes de la UNV varían según la región del árbol vascular cerebral, dependiendo de la profundidad y región anatómica donde se encuentren (**Tabla 3**) (Sweeney et al. 2018, Soto et al. 2022).

Tabla 3. Componentes de la UNV. Variabilidad de componentes alrededor de árbol vascular cerebral en diversos niveles, localización y funcionalidad. (Soto et al. 2021) (McConnell et al..2016) (Gong et al. 2025)

Árbol Vascular	Componentes	Localización	Asociadas
Arterias Piales	<ul style="list-style-type: none"> Múltiples capas de células musculares lisas. 	Se encuentran en la capa externa de la corteza,	Flujo sanguíneo cerebral y

	<ul style="list-style-type: none"> • Lamina elástica • Endotelio • Inervadas por fibras nerviosas sensoriales y periféricas 	rodeados por el líquido cefalorraquídeo.	homeostasis neuronal
Arteriolas Penetrantes	<ul style="list-style-type: none"> • Múltiples capas de células musculares lisas que se funden en una sola capa. • Lámina elástica menos prominente • Espacio perivascular ("espacio de Virchow-Robin") • Pies terminales astrocíticos • Células endoteliales • Membrana basal • Inervadas por fibras nerviosas sensoriales y periféricas 	Estructuras profundas de parénquima cerebral, ganglios basales, tálamo y el tronco encefálico	Depuración de desechos metabólicos mediante sistema glinfático

Arterias Interparenquimatosas	<ul style="list-style-type: none"> • Glía limitante • Membrana basal vascular • Células musculares lisas • Pies terminales astrocíticos • Células endoteliales • Carece de inervaciones 	Atraviesas sustancias blancas dirigidas hacia estructuras cerebrales profundas estructuras.	Hiperemia funcional (rápida administración de flujo sanguíneo)
Capilares	<ul style="list-style-type: none"> • Pericitos • Membrana basal-matriz extracelular • Pies terminales astrocíticos • Células endoteliales 	Desde el tercio medio de la corteza hacia estructuras profundas, exceptuando	Regulación de microambiente cerebral mediante BHE

Especificando la conformación de la UNV en la fase de capilares se encuentran:

Membrana basal: esta estructura se encuentra rodeando las células endoteliales, brinda soporte a pericitos, al igual que forma parte importante de la señalización en procesos relacionados con la regulación de BHE, conformada principalmente por colágeno V, láminas conformadas por glicoproteínas y proteoglicanos (Page et al. 2025).

Pericitos: son células murales que se encuentran en la pared de la membrana basal; están relacionadas con células endoteliales y glía (BHE). Algunas de sus funciones son: angiogénesis, regulación del flujo sanguíneo, modulación de la estabilidad y permeabilidad de BHE, ya que se ha demostrado que los pericitos secretan factores como angiopietinas, PDGFR-B y TGF-B que ayudan a la formación de uniones estrechas manteniendo la integridad de BHE (Andrade et al. 2022).

Astroцитos: sus pies perivasculares se encuentran rodeando la superficie capilar; su función es brindar un soporte metabólico mediante la reserva energética de glucógeno y la modulación de neurotransmisores y iones; se ven involucrados también en la vasomoción y ayudan al flujo de líquido cefalorraquídeo, contribuyendo a la depuración mediante el sistema glinfático (Won et al.2025).

Células endoteliales (CE): forman parte del recubrimiento de los vasos sanguíneos y brindan soporte a diversas funciones fisiológicas, como el equilibrio homeostático, mediante transportadores específicos, como Glut-1, relacionado con el transporte de nutrientes. Se ven involucradas en la regulación del tono vasomotor y de la permeabilidad (Salmina et al. 2010). En condiciones fisiológicas, las células endoteliales mantienen la integridad de la barrera hematoencefálica (Kalucka et al. 2020).

1.2.9. Barrera hematoencefálica y disfunción en EA

LaBHE es característica de los capilares cerebrales, una de sus principales funciones es restringir el paso de macromoléculas a la circulación sanguínea cerebral, manteniendo una homeostasis del sistema nervioso central, se divide en (Daneman et al. 2015) (Gawdi et al . 2023):

Uniones adherentes (AJ): que unen las membranas de las células endoteliales y están constituidas por: **a) VE-cadherina**, que interactúa entre sí para formar uniones hidrofílicas; a su vez, estas están ancladas al citoesqueleto por medio de cateninas (Mirotti et al. 2022). Este complejo brinda estabilidad estructural al endotelio y, por ende, ayuda a preservar la permeabilidad paracelular (Van et al. 2020). Se ha demostrado que en la EA se ve afectada la expresión de **VE-cadherina**, lo que provoca aumento de la permeabilidad vascular y, con ello, acúmulo de A β y aumento de señales inflamatorias y estrés oxidativo (Rius et al. 2015). **b) Moléculas de adhesión celular endoteliales (PECAM-CD31)** se encargan de la integridad endotelial y son consideradas un sensor en flujos sanguíneos; en la EA, la degradación de estas moléculas se relaciona con neuroinflamación crónica. **c) Las uniones de hendidura** son canales que conectan dos células, ayudando a la comunicación eléctrica y química entre ellas (Zenaro et al. 2017).

Uniones estrechas (TJ); parte esencial de las uniones estrechas es que forman un sellado del espacio intercelular entre las células endoteliales (CE) (Vázquez et al. 2024). Teniendo así una permeabilidad selectiva aproximada de 1000 dalton o menor a 1kdalton que es clave en procesos fisiológicos. Sus componentes son: a) Ocludinas, que se consideran proteínas reguladoras de la permeabilidad de la BHE; en la EA, las ocludinas son sumamente sensibles a la hiperfosforilación inducida por estrés oxidativo y por depósitos de A β . **b) Molécula de adhesión de uniones y selectiva de endotelio (JAM-ESAM)** controla las células inmunes a través de BHE, **ESAM** se relaciona con procesos de angiogénesis, en **EA**, la pérdida de estas moléculas se asocia a neuroinflamación y degeneración vascular. **c) :Las uniones tricelulares (LSR)** se encargan de sellar el espacio intercelular. **d) Claudinas** contribuyen a la estrechez paracelular entre CE, las claudinas que se expresa en TJ son claudinas 1, 3 ,5 y 12, pero una de las que se considera de mayor importancia es la **Claudina 5 (Cldn 5)** ya que es dominante en número en comparación con las demás, es una proteína de cuatro dominios transmembranales de 23 kDa. La función de sellado de Cldn 5 consiste en la interacción de una claudina 5 con su homóloga, uniéndose en “punta de beso” y formando un canal eléctrico con una alta resistencia de 1500–2000 $\Omega \cdot \text{cm}^2$, lo que la hace altamente selectiva; por sus propiedades, es considerada una diana terapéutica. Algunos estudios en humanos se han sugerido que Cldn 5 puede ser potencialmente un marcador bioquímico, ya que se ha demostrado una disminución de su presencia en sangre en pacientes con EA, relacionada con el daño provocado a BHE por EA (Tachibana et al 2024) (Greene et al. 2019). En modelos murinos se ha replicado los hallazgos, además, se ha observado una disminución de Cldn-5 perivascular cerca de placas de A β (Yao Ling et al . 2024). **e) Zónula ocludens (ZO)** son quinasas de guanylate que se encargan del anclaje, unen claudinas y ocludinas a citoesqueleto mediante filamentos de actina, contribuyendo a la estabilidad estructural de BHE. La clasificación de ZO son, 1, 2 y 3. ZO-1 es de las más estudiadas, en EA se ha demostrado que hay una disminución de esta, considerándose indicador sensible de daño estructural vascular (Zenaro et al.2017).

La EA se ha relacionado con disfunción de la UNV, favoreciendo el incremento de los depósitos amiloides y promoviendo el ambiente neuroinflamatorio (García et al. 2023). La ruptura de la BHE también es característica de la patología, la cual se deriva de una

disfunción y reducción de proteínas de uniones estrechas y adherentes, al igual que una desorganización de células endoteliales microvasculares (Bei et al. 2023). También se relaciona la pérdida de integridad vascular provocada por AAC (Ting et al. 2023). La disfunción endotelial se ha observado en el 90% de los casos de EA en estado post mortem (Tarawneh et al. 2022).

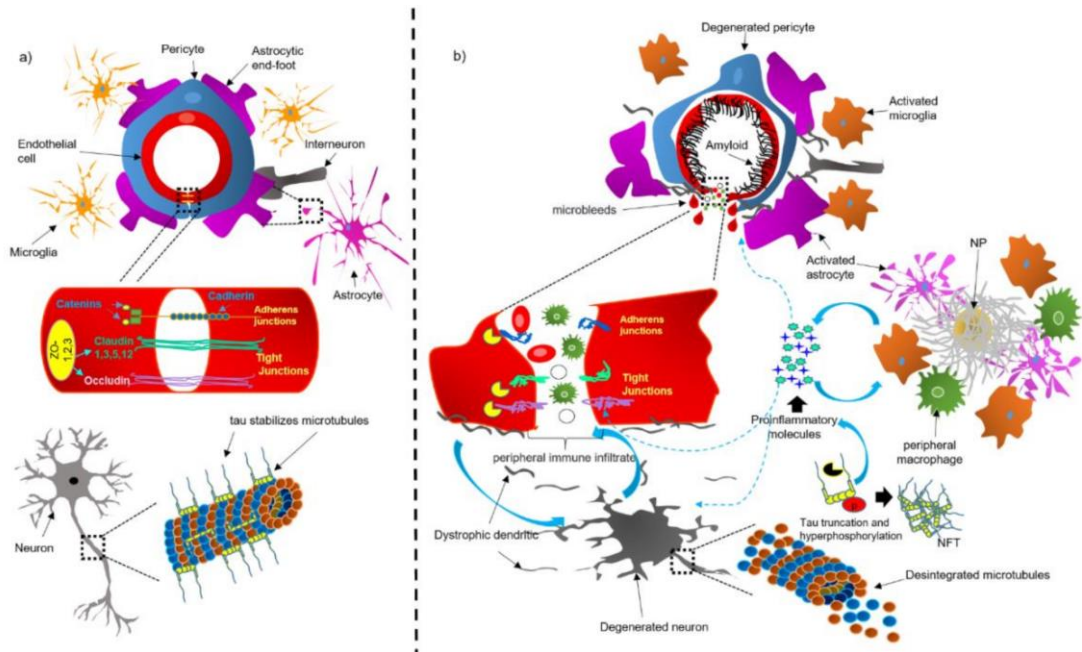


Figura 8: Disrupción de BHE, a) En condiciones normales, la UNV mantiene la integridad de la BHE, regulando el transporte molecular y la homeostasis cerebral. Además, la proteína **tau** estabiliza los microtubulos neuronales. **(b)** Disfunción vascular provocada por la permeabilidad de la **BHE**, lo que favorece microhemorragias, infiltración de células inmunes periféricas y liberación de moléculas proinflamatorias. A nivel neuronal se observan hiperfosforilación y truncamiento de tau, desestabilización de los microtubulos y degeneración neuronal, contribuyendo a la progresión de la enfermedad (Soto Et al., 2021)(fuente directa).

El tratamiento de la EA es complejo, en la actualidad no hay una cura específica. Se sugiere que el implementar varias intervenciones terapéuticas pueda tener mayor eficacia al mejorar o estabilizar temporalmente los síntomas que presenta el paciente en etapas leves y moderadas, brindando así una mejor calidad de vida.

Estas intervenciones se clasifican como farmacológicas, que son medicamentos regulados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). (Khan et al. 2020) (Qin et al. 2024) Y no farmacológicas se basan en entrenamientos cognitivos y físicos que han demostrado tener un impacto en la disminución de síntomas sin efectos secundarios. (De la Rosa et al. 2020)

Tabla 4. Tratamientos farmacológicos aprobados por la FDA. Actualmente existen tres clasificaciones de medicamentos aprobados para la EA. (Dorman et al. 2022) (González et al. 2025)

Tratamientos farmacológicos		
Nombre	Función	Limitaciones
Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Resguardan la presencia de acetilcolina en la hendidura sináptica, mejorando así las funciones cognitivas. El principal medicamento es donepezilo.	Conforme evoluciona la enfermedad, varía su efectividad según el estadio; puede verse relacionada con la disminución de la acetilcolina en EA.
Antagonista del receptor NMDA	Previene la excitotoxicidad producida por calcio, regula el glutamato y evita la afección neuronal. Medicamento sugerido es memantina	Margen terapéutico relacionado a dosis efectiva del medicamento.
Inmunoterapias	Inmunoterapias anti-A β mediante inmunidad activa o pasiva. Actualmente no existe ninguna inmunoterapia aprobada por la FDA dirigida a TAU.	Diana terapéutica, este caso A β , tiene roles benéficos en el SNC, los cuales pueden entorpecerse con esta intervención, a la par, no hay un tratamiento para TAU hiperfosforilada, la cual puede continuar con efectos aberrantes en EA.

1.2.10 .Ejercicio físico como un tratamiento no farmacológico

Los tratamientos no farmacológicos surgieron como opción debido a la ineficiencia y efectos secundarios de los tratamientos farmacológicos. Uno de los tratamientos con mayor evidencia científica ha sido el ejercicio físico. Según las directrices de la OMS de 2020, el ejercicio físico se clasifica como factor de protección para la prevención y el tratamiento de enfermedades no transmisibles.

1.2.11. Ejercicio Físico

El ejercicio físico es una subclasificación de la actividad física (**tabla 5**).

Tabla 5. Diferencias entre actividad y ejercicio físicos. Definición y parámetros de gasto energético. (Directrices de la OMS sobre actividad física y comportamientos sedentarios.) 2020).

Actividad Física	Ejercicio Físico
Definición: todo movimiento corporal que genere gasto energético.	Definición: se clasifica como una actividad física planificada, repetitiva y estructurada, que busca mantener o mejorar la forma física.
Gasto energético: 1.5 – 3 METs (equivalentes metabólicos)	Gasto Energético: + 6 METs (Equivalentes Metabólicos)

Algunos efectos fisiológicos inducidos por el ejercicio son: aumenta la capacidad cardíaca y pulmonar, mejora el sistema inmune, favorece la recomposición corporal y acelera el metabolismo, mejora el sistema musculoesquelético y genera beneficios a nivel cerebral.

1.2.12. Beneficios del ejercicio en EA

El ejercicio físico ayuda a contrarrestar los efectos del deterioro cognitivo; el que cuenta con mayor número de estudios es el aclaramiento o disminución del péptido beta-amiloide, estudiado mediante diversas mediciones en humanos (Batista et al. 2018) (Hernández et al. 2010). En modelos murinos, a su vez, se aprecia una disminución de tau hiperfosforilada. Hay un aumento de neurotrófinas, principalmente BDNF, una disminución del estrés oxidativo e inflamación, aumento de neurotransmisores, así como conservación de estructuras y funcionalidad de BHE. Contrarrestando así las alteraciones producidas por EA y manteniendo la función cerebral. (Andrade et al. 2022) (Vasconcelos et al. 2021) (Agüera et al. 2020)

Algunos mecanismos desencadenados por el ejercicio físico en EA se han estudiado en modelos murinos y en humanos (Tabla 6).

Tabla 6. Modificaciones producidas por el ejercicio a nivel cerebral. Comparación de efectos obtenidos en general por diversos protocolos de ejercicio en modelos murinos y humanos. (Andrade et al. 2022) (De la Rosa et al. 2020) (Agüera et al. 2020)

Mecanismo	Murinos	Humanos
Señales patognomónicas	- Producción A β -Tau fosforilada +Aclaramiento A β	+Aclaramiento A β
Neurotrófinas	+BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) +NGF (Factor de crecimiento nervioso) +IGF (factor de crecimiento similar a la insulina)	+BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) +IGF (factor de crecimiento similar a la insulina)
Neuroinflamación	-Interleucinas: 10, 16 y 1 β -TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa) - Astroglisis + Astrocitos	- Interleucinas: 10 y 1 β -TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa)
Neurotransmisores	+ Serotonina +Noradrenalina +Receptores de dopamina	+Dopamina +Noradrenalina

Neurogénicos	+Arborización y densidad de espinas +Nuevas Células	+ Volumen cerebral
Estrés Oxidativo	+ Mitocondrias +Superóxido dismutasa (1y 2) +Glutación -Malondialdehído	-Actividad de catalasa
Efectos en BHE	+ Zo-1 +Claudina 5 +PDFGRB +Colágeno IV +Ocludina -MMP 9	+Ocludina +VCAM-1 +VEGF-A +Densidad de microvasculatura

1.2.13. Ejercicio físico en murinos

En diversos modelos murinos relacionados con EA se han implementado diversos protocolos de ejercicio con el fin de comprobar los beneficios antes mencionados, algunos de los métodos utilizados son: natación, escalar, ambiente enriquecido, rueda de ejercicio voluntario, cintas sin fin programadas.

Este tipo de ejercicio se puede clasificar en voluntario, en el que el sujeto realiza el ejercicio ad libitum, y en el ejercicio forzado, que es una actividad programada, con tiempo determinado y un gasto cardíaco y energético significativo. Este último se ha clasificado como eficaz para reducir la concentración de placas amiloide y mejorar la cognición de los pacientes con EA (Vasconcelos et al.2021). El ejercicio forzado debe cumplir con un tiempo específico; debe ser una actividad planeada, con un gasto energético considerable, y se mide por medio de Vo2max, que es el consumo de oxígeno máximo alcanzado en una actividad intensa, y este ayuda a definir los límites cardiorrespiratorios del individuo (Hawkins et al.2021).

1.2.14 .Modelos animales para estudio de EA

En la actualidad hay varios modelos murinos para el estudio de la EA, existen modelos específicos relacionados con la patología de EA familiar o de aparición temprana. Uno de ellos es el modelo quintuple transgénico para Alzheimer familiar , por su abreviatura 5x FAD, que expresa genes humanos relacionados con la proteína *APP* y *PSII*, y las siguientes mutaciones: suecas (*K670N/M671L*), Florida (*I716V*) y London (*V717I*) en *APP*, y las mutaciones *M146L* y *L286V* en *PSENI*, en un fondo genético del modelo murino C57BL6. Este modelo presenta la patología de EA en forma exacerbada, carece de la presencia de tau fosforilada. Cronológicamente, las manifestaciones de la enfermedad comienzan a los dos meses con la acumulación interneuronal del péptido A β 42, que posteriormente forma placas amiloides en zonas como el hipocampo y la capa V de la corteza. Se ha registrado una acumulación de A β en regiones perivasculares a los 4 meses de edad, así como una disfunción sináptica, activación de microglía y gliosis reactiva. A los 6 meses se presenta una importante disrupción de la BHE. Desencadenando así cambios conductuales y físicos en este modelo (Oakley et al. 2006).(Eimer et al. 2023). El modelo 5 x FAD es un excelente material de estudio por la aparición temprana de los sellos patológicos de la EA y la replicación de AAC.

2. JUSTIFICACIÓN

La EA representa un problema creciente de salud pública debido al envejecimiento poblacional y al incremento sostenido de su prevalencia, lo que genera un alto impacto social, económico y sanitario. A pesar de los avances en la comprensión de su fisiopatología, las estrategias terapéuticas actuales son limitadas y se centran principalmente en el control sintomático, por lo que existe una necesidad urgente de explorar intervenciones seguras, accesibles y con potencial para modificar la enfermedad.

En este contexto, el ejercicio físico se ha propuesto como una estrategia no farmacológica con efectos benéficos sobre la función cerebral, que incluye la modulación del flujo sanguíneo, la reducción de procesos inflamatorios y el impacto en mecanismos asociados a la neurodegeneración. Sin embargo, la mayoría de los estudios se han centrado en variables cognitivas o en la carga amiloide, mientras que su efecto sobre la UNV y, en particular, sobre la BHE, sigue siendo insuficientemente caracterizado.

La disfunción de la BHE y de la UNV se reconoce actualmente como un evento temprano en la EA, asociado a la acumulación de β -amiloide, a la alteración del microambiente cerebral y a la progresión del daño neurodegenerativo. No obstante, aún existe un vacío de conocimiento respecto a cómo las intervenciones, como el ejercicio físico, pueden modular de manera específica los componentes estructurales de la BHE, incluyendo proteínas de uniones estrechas como claudina-5 y ZO-1, particularmente en modelos de la EA de tipo familiar.

En este sentido, el presente estudio es relevante y novedoso, ya que evalúa de manera integral el efecto del ejercicio físico sobre la UNV en el modelo murino transgénico 5xFAD, ampliamente utilizado para el estudio de la EA familiar. A diferencia de aproximaciones previas, este trabajo integra análisis conductuales, histológicos y moleculares, lo que permite explorar no solo la carga amiloide, sino también la respuesta de los componentes clave de la BHE.

Los resultados de este estudio contribuirán a ampliar el conocimiento sobre los mecanismos neurovasculares implicados en la EA y permitirán valorar el potencial del ejercicio físico como intervención no farmacológica para la modulación de la UNV. Esto podría sentar bases para el desarrollo de estrategias terapéuticas complementarias enfocadas en etapas tempranas de la enfermedad y con mayor potencial de traslación clínica.

2.1. HIPÓTESIS

El ejercicio físico forzado contribuirá a preservar la integridad de la UNV y a mantener las funciones cognitivas, además de disminuir la acumulación de β -amiloide, en un modelo murino transgénico 5xFAD de la EA.

2.2 OBJETIVO GENERAL

Analizar el efecto del ejercicio físico forzado sobre la integridad de la UNV, las funciones cognitivas y la acumulación de β -amiloide en un modelo murino transgénico 5xFAD de EA

2.2.1 Objetivos específicos

1. Evaluar el efecto del ejercicio físico forzado en las funciones motoras, cognitivas de memoria de trabajo y espacial en ratones transgénicos 5x FAD para la EA.
2. Determinar el efecto del ejercicio físico forzado sobre la acumulación de péptidos $A\beta$ en el hipocampo y en las regiones perivasculares.
3. Evaluar el efecto del ejercicio físico forzado sobre las uniones estrechas de la BHE.

3.MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Modelo experimental

Se empleó el modelo murino quintuple transgénico para la EA familiar 5xFAD que expresa genes humanos relacionados con la *PPA* y *PSI 1* y presenta las siguientes mutaciones: suecas (*K670N/M671L*), Florida (*I716V*) y London (*V717I*) en *APP*, y las mutaciones *M146L* y *L286V* en *PSENI*, en un fondo genético del modelo murino C57BL/6.

Se empleó un tamaño de muestra de 10 ratones hembra por grupo para realizar los análisis estadísticos respectivos, cubriendo así las necesidades de sujetos sugeridas para muestras de histología y conducta. Los ratones fueron obtenidos del Bioterio del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Campus Juriquilla. Para la identificación de los ratones Tg, se realizaron pruebas de genotipificación mediante PCR para corroborar sus características (Tg(*APPSwFILon,PSENI*M146L*L286V*)6799*Vas*) de acuerdo con Oakley H, et al.2006.

Los sujetos experimentales fueron criados en condiciones óptimas de bioterio, establecidas por el Consejo de Investigación Nacional de las Academias Nacionales de los Estados Unidos de América y por el Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología (INB) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Los ratones se alojaron en cajas de policarbonato (12x12x25 cm), bajo ciclos de luz-oscuridad invertidos de 12 horas, a una temperatura de 22 °C, con alimento (Chow 5001, Lab Diet) y agua *ad libitum*.

3.2. Bioseguridad

La manipulación de los animales se llevó a cabo de acuerdo con los lineamientos de la Comisión de Ética de la FESI (CE/FESI/072022/1532) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), acorde con la Norma Oficial Mexicana de la Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural para la Pesca y Alimentación NOM-062-ZOO-1999. El presente estudio forma parte del proyecto "INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS Y CON EJERCICIO FÍSICO EN EL MODELO DE RATÓN QUÍNTUPLO-TRANSGÉNICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER FAMILIAR (5X FAD)", cuyo responsable es la DRA. SOFÍA YOLANDA DÍAZ MIRANDA, la cual fue avalada por la Comisión mencionada, con número de registro 150 A .

4.METODOLOGÍA

4.1. Diseño experimental

Se formaron los siguientes grupos de estudio: 1- WT Sedentario, 2- WT Ejercicio, 3- Tg Sedentario y 4- Tg Ejercicio (**Tabla 7**).

Los grupos 2 y 4 de ejercicio recibieron el siguiente tratamiento no farmacológico a los 3 meses de edad. Los ratones iniciaron sesiones de ejercicio en bandas caminadoras que se movían a una velocidad aproximada de 10 m/min durante 30 min, se brindaron 5 sesiones por semana durante un periodo de 3 meses. El protocolo de ejercicio se estandarizó según los parámetros descritos por Iang et al. (2023) (Fig. 9). Los ratones de los grupos 1 y 3 no recibieron tratamiento.



Figura 9: Protocolo de ejercicio. Bandas de ejercicio, línea de tiempo de administración de ejercicio, velocidad, periodicidad y tiempo de ejercicio empleado. [Creada con BioRender.com](https://www.biorender.com)

Tabla 7. Grupos experimentales. El experimento consta de 4 grupos experimentales, divididos en WT y Tg sedentarios, WT y Tg en ejercicio, con N = 10 por grupo y utilizando hembras para la realización del proyecto.

Grupos	Cantidad y Género	Tg – WT	Clasificación	Inicio (I) Fin de intervención (FI)
1	N= 10 ♀	C57/ B16	Sedentario	FI- 6 meses
2	N= 10 ♀	C57/ B16	Ejercicio	I-3meses FI- 6 meses
3	N= 10 ♀	5xFAD	Sedentario	FI – 6 meses
4	N= 10 ♀	5x FAD	Ejercicio	I-3 meses FI – 6 meses

Concluido el periodo de ejercicio, los ratones de todos los grupos experimentales contarán con 6 meses de edad y se comenzó con la evaluación cognitiva por medio de las pruebas de conducta y los análisis histológicos relacionados a presencia de péptido beta amiloide y compontes de la UNV Cldn- 5 y ZO-1.

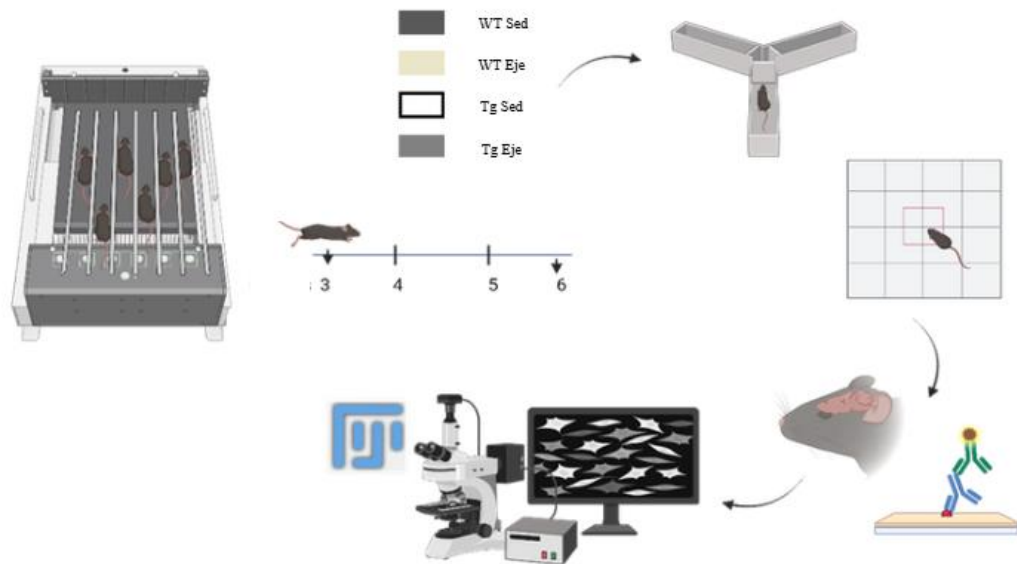


Figura 10: Esquema de experimento. Se clasifican los grupos de estudio, se inicia el tiempo de ejercicio desde 3 a 6 meses de edad, posteriormente los cuatro grupos realizan las pruebas de conductas, campo abierto, reconocimiento de objetos y laberinto en Y. al término se realiza las pruebas de inmunotinción. **Creada con BioRender.com**

Esta prueba evalúa rasgos motores, principalmente la deambulaci3n. Los cambios en la locomoci3n pueden relacionarse con alteraciones en procesos neurol3gicos. Tambi3n se evalúan parámetros emocionales como ansiedad, aunque se ha concluido que el aspecto emocional puede ser multifactorial. Se clasifica como tigmotaxis la afici3n del rat3n por permanecer cerca de las paredes, que puede interpretarse como un comportamiento similar a la ansiedad. Los ratones con menor ansiedad pasan mayor tiempo al centro (Kraeuter, Et al.,2019).

Inicialmente se coloca al rat3n en una superficie cuadrada de 33 cm x 33 cm, posteriormente se graba el trayecto realizado por un lapso de 10 minutos, para al final analizar la conducta de recorrido total en cm, dada por el programa Smart 3.7 (Seibenhener, et al.,2015).

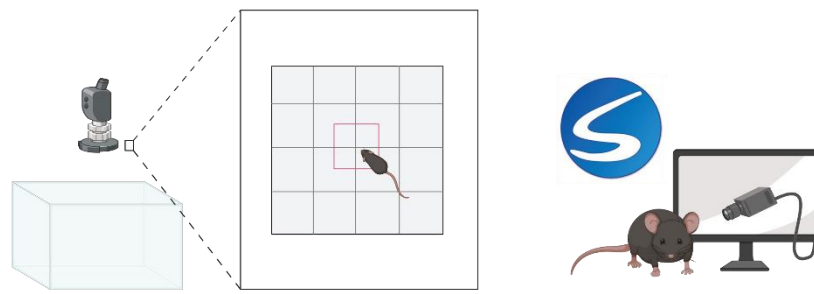


Figura 11: Prueba campo abierto. Se mide el recorrido total en la caja de,33x 33, en un tiempo de 10 minutos medidos en centímetros. [Creada con BioRender.com](https://www.biorender.com)

4.2.2. Prueba reconocimiento de objetos

Se realizó la prueba conductual de reconocimiento de objetos, basada en la tendencia natural de los ratones a explorar nuevos objetos y ambientes. Evaluando funciones de regiones cerebrales específicas implicadas en la memoria. Los objetos utilizados fueron similares en textura, color y tamaño, pero de formas geométricas distintas, clasificadas como señales ambientales apropiadas (Denninger et al. 2018).

La prueba de conducta consta de 3 días en los cuales se llevan a cabo: la habituación, el ensayo y la prueba. En el día de habituación: el ratón es colocado por 10 minutos en una caja de acrílico de 33x 33 cm (arena de prueba de campo abierto), con una base de aserrín e iluminación. Al siguiente día (ensayo): Después de 24 horas, inicia la fase de entrenamiento, donde se introducen 2 objetos idénticos (objetos A), los ratones permanecen explorando 10 minutos. Día 3 Prueba; Al día posterior a la fase de ensayo se realiza la prueba de reconocimiento de objeto novedoso, se reemplaza el objeto A por uno nuevo (objeto B).

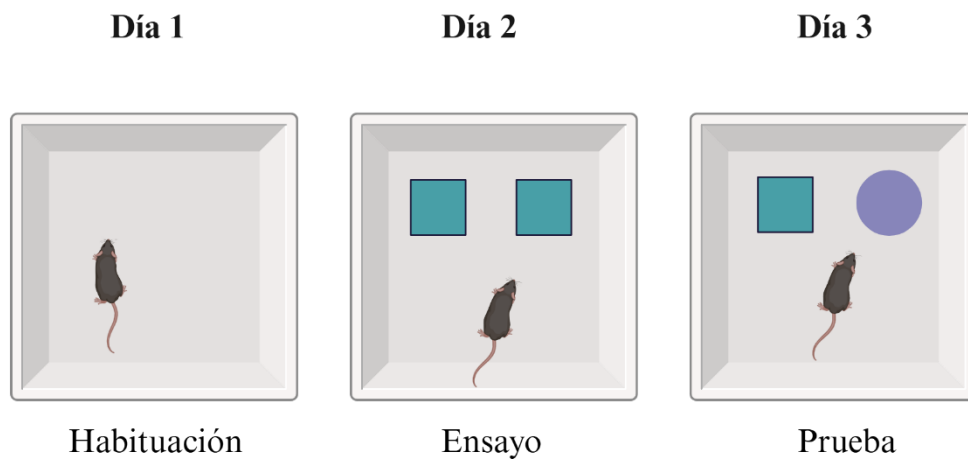


Figura 12: Prueba reconocimiento de objetos: día 1 prueba, día 2 ensayo y día 3 prueba. [Creada con BioRender.com](https://www.biorender.com)

El análisis de la conducta se realiza de manera: visualmente se evalúa el tiempo de exploración (segundos). En el video se registra como exploración: el acercamiento al objeto (el acercamiento del ratón al objeto en una periferia menor a 2 cm, donde el sujeto lleva la nariz hacia el objeto). Las fórmulas utilizadas para el tiempo de exploración fueron:

$$\text{Tiempo total de investigación} = \frac{\text{Tiempo en objeto novedoso}}{(\text{Tiempo en objeto novedoso} + \text{Tiempo en el objeto familiar}) * 100}$$

$$\text{Índice de discriminación} = \frac{\text{Tiempo en objeto novedoso} - \text{Tiempo en el objeto familiar}}{\text{Tiempo en objeto novedoso} + \text{Tiempo en el objeto familiar}}$$

4.2.3. Prueba laberinto en Y

La tarea de laberinto en Y se utiliza para evaluar la memoria a corto plazo, evaluando la alternancia espontánea por medio de la conducta innata que presentan los roedores al interesarse por superficies novedosas; con esto se evalúa la memoria de trabajo. De la cual se ve involucradas áreas cerebrales como hipocampo (Kraeuter et al. 2019)

La tarea se realiza en una superficie de tres brazos en forma de Y. Con un tiempo de exploración de 8 min, al final, analizar la conducta en el programa Smart 3.7.

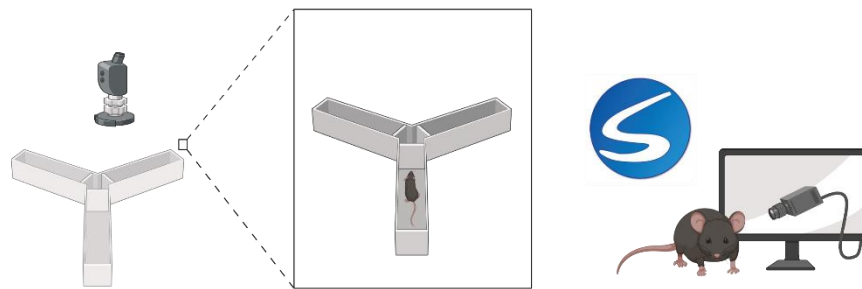


Figura 13: Laberinto en Y. Tiempo de 8 minutos, se mide índice de alternancia mediante software Smar 3.7. [Creada con BioRender.com](https://www.biorender.com)

Se evaluó el índice de alternancia en el cual se determina el número total de veces que se ha explorado el brazo entre las triadas realizadas en A, B y C.

4.3. Anestesia y punto final

Posteriormente, se procedió con el fin humanitario mediante decapitación, suministrando previamente una inyección letal de pentobarbital (50 mg/kg). Posterior a la decapitación, se llevó a cabo la disposición final de productos biológicos acorde con la Norma Oficial Mexicana de la Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural para la Pesca y Alimentación NOM-062-ZOO-1999, en su cláusula 10.6, los cadáveres serán depositados en bolsas de residuos de RPBI, para residuos de peligrosos biológicos e infecciosos. Los cuales fueron depositados en un refrigerador a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, especializado para estos residuos,

para posteriormente ser incinerados. Esto es debido a que esto es imprescindible para disminuir riesgos de salud.

4.4. Obtención de muestras biológicas

Se disecó el cerebro de los ratones, dividiéndolo en hemisferios, los cuales fueron conservados en dos condiciones experimentales: **(A)** en hielo seco y, posteriormente, en congelación ($-80\text{ }^{\circ}\text{C}$), para después realizar cortes en el plano coronal de 40 micras de espesor, usando un criostato deslizante. **(B)** Se conservó el segundo hemisferio en paraformaldehído al 4 M por un periodo de una semana; posteriormente, fue crioprotegido con sacarosa al 20%; se realizó un proceso de deshidratación y parafinización, para posteriormente ser cortado en vibratómico a 5 micras.

4.5. Inmunotinción

Se realizaron cortes sagitales. Se utilizaron $n = 3$ sujetos por grupo y, a su vez, se analizaron 3 tejidos cerebrales por sujeto, evaluando las siguientes variables (**tabla 8**):

Tabla 8: Anticuerpos. Se describen la localización anatómica de la región de estudio y las variables que se cuantifican en tejido cerebral, concentraciones, especificaciones.

Anticuerpo	Localización	Variables
<ul style="list-style-type: none"> • Bam 10- Mouse • Concentración: 1:1500 • Diana: Beta amiloide longitud aa 1-40 • Anticuerpo secundario: anti- 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipocampo (Ca1, Ca3 y subículo) • Vasos sanguíneos (fisura hipocampal) • Corteza motora 	<ul style="list-style-type: none"> • Densidad óptica • Número de placas presentes • Número de vasos + a beta amiloide

<p>mouse biotinilado (1:1000)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Corteza prefrontal 	<ul style="list-style-type: none"> ● Tipo de placas
<ul style="list-style-type: none"> ● Claudina 5- Rabbit ● Concentración: 1:200 ● Diana: Claudina 5 en uniones estrechas endoteliales. ● Anticuerpo secundario: Alexa Fluor 555 anti-Rabbit (1:1000) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Vasos sanguíneos (fisura hipocampal) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Densidad óptica
<ul style="list-style-type: none"> ● Zónula 1-Rabbit ● Concentración 1:200 ● Diana: Zónula 1 en uniones estrechas endoteliales. ● Anticuerpo secundario: Alexa Fluor 450 anti-Rabbit (1:1000) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Vasos sanguíneos (fisura hipocampal) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Densidad óptica

4.5.1. Inmunohistoquímica

La detección de beta amiloide, se llevó a cabo mediante la técnica de inmunohistoquímica indirecta empleando el método de amplificación avidina-biotina (ABC). El procedimiento se realizó en un periodo de dos días conforme al siguiente protocolo:

Día 1: Se utilizó tejido (B) que fue parafinado y posteriormente cortado en vibrátomo a 5 micras. Antes de la intervención, fue desparafinado y sometido a buffer de citratos (pH 6) por media hora. Posteriormente, fue lavado con solución amortiguadora de fosfatos (PBS 0.1 M, pH 7.4) durante 15 minutos para su rehidratación. Con el fin de inhibir la actividad de la peroxidasa endógena y reducir el ruido de fondo, los tejidos se incubaron en una solución de metanol al 10% y peróxido de hidrógeno (H₂O₂) al 10% durante 30 minutos. Se realizó una etapa de permeabilización y bloqueo de sitios inespecíficos mediante la incubación en PBS suplementado con Triton X-100 (PBS-T) y glicina 10 mM por 30 minutos. Finalmente, las muestras se incubaron con el anticuerpo primario (Bam 10-Mouse 1:1500) a 4°C durante 24 horas.

Día 2: Tras eliminar el exceso de anticuerpo primario mediante lavados con PBS, las secciones se incubaron con el anticuerpo secundario biotilado (anti-mouse 1:100) durante 90 minutos. De manera simultánea, se preparó el complejo AB (reagentes A y B) para estabilizarlo antes de su uso. El tejido se incubó en la solución AB durante 90 minutos, lo que permitió la formación de complejos de alta afinidad avidina-biotina. Se hizo el revelado mediante (DAB), monitoreando la aparición del precipitado café bajo el microscopio, posteriormente se hizo una tinción de hematoxilina y eosina por 5 minutos, las muestras fueron lavadas, montadas y analizadas mediante microscopía de campo claro.

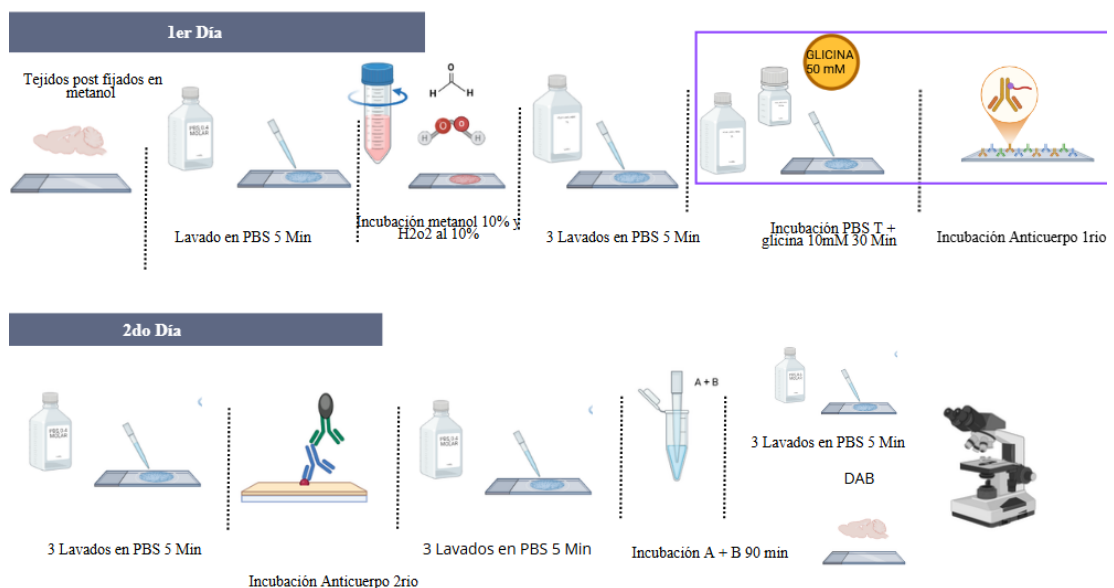


Figura 14: Inmunohistoquímica. Descripción días 1 y 2 del proceso PBS: solución salina tamponada con fosfatos; H₂O₂: peróxido de hidrógeno; TX-100: Triton X-100; Ac 1°: anticuerpo primario; Ac 2°: anticuerpo secundario; A-B: complejo avidina-biotina; DAB: 3,3'-diaminobencidina. [Creada con BioRender.com](https://www.biorender.com)

4.5.2 Inmunofluorescencia

Para el análisis de los componentes estructurales de la BHE en el modelo 5xFAD, se evaluaron mediante inmunodetección las proteínas Cldn-5 (anti-rabbit) y ZO-1; (anti-rabbit).

Día 1: se utilizaron secciones de tejido (A) previamente fijado con metanol frío a -20°C , por 20 minutos. Se rehidrataron en solución amortiguadora de fosfatos (PBS 0.1 M, pH 7.4). Para eliminar la actividad de peroxidasas endógenas, los tejidos se incubaron en una solución de metanol al 10% y peróxido de hidrógeno (H_2O_2) al 10%. Tras tres lavados con PBS, se procedió al bloqueo de sitios de unión inespecíficos mediante la incubación durante 60 minutos en una solución de PBS suplementada con Triton X-100 (PBS-T) y suero de cabra al 20%. Finalmente, las muestras se incubaron con el anticuerpo primario antes mencionado a 4°C durante 24 horas.

Día 2: Posterior a los lavados con PBS para eliminar el anticuerpo excedente, se aplicó el anticuerpo secundario conjugado a un fluoróforo (Alexa Fluor 450 para ambos tejidos) durante dos horas en oscuridad. Tras la incubación secundaria y los lavados correspondientes, se aplicó DAPI 1:1000 durante un minuto; posteriormente, se realizó un tratamiento con Sudán Negro B (preparado en etanol al 70%). Este paso se incluyó específicamente para extinguir auto fluorescencia . Finalmente, las secciones fueron lavadas para su análisis mediante microscopía de fluorescencia.

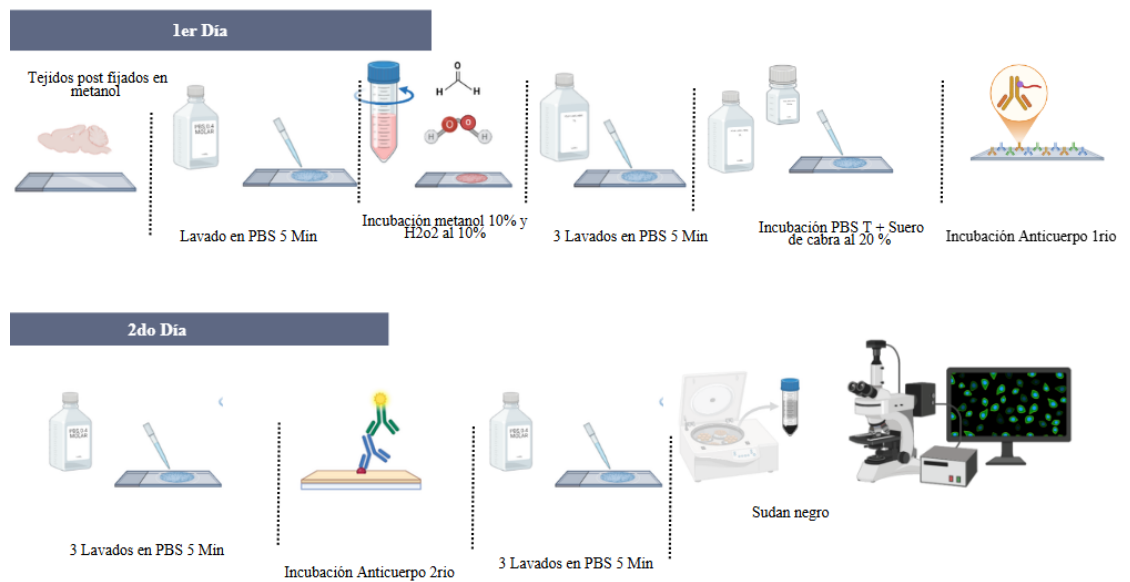


Figura 15: Inmunofluorescencia. Días 1 y 2 del proceso. PBS: solución salina tamponada con fosfatos; H₂O₂: peróxido de hidrógeno; PBS-T: PBS con Tween; Ac 1^o: anticuerpo primario; Ac 2^o: anticuerpo secundario. [Creada con BioRender.com](https://www.biorender.com)

4.5.3. Captura de imágenes

Para la toma de imagen de campo claro en las regiones de interés: CA1, CA3, subículo, corteza motora y prefrontal, se realizaron tomas con microscopio Nikon modelo Cil con un aumento de 20×. En la fisura hipocampal se utilizó un aumento de 40X para la toma de vasos sanguíneos, recuperando las fotos en formato TIFF.

Para la toma de imágenes de inmunofluorescencia en la fisura hipocampal se utilizó un microscopio Thorlabs (Cerna) , con un aumento de 40X, realizando un stack en Z con pasos de 0.5 micras. Se realizaron 20 tomas por marcador y 20 tomas por DAPI en zona de fisura hipocampal, se utilizó formato TIFF para almacenar las imágenes.

4.6. ANÁLISIS.

4.6.1 Análisis morfométrico de vasos y cuantificación de placas positivas a beta amiloide.

Se utilizó el programa Imagen Jv.54 Ifiji , comenzando con la calibración con herramienta, Set scale con una longitud conocida equiparando a píxeles.

La cuantificación de la carga de beta-amiloide en vasos se realizó mediante las imágenes de microscopio de campo claro, en formato TIFF, que fueron convertidas a escala de grises de 8 bits, RGB multicanal, utilizando el color rojo. El valor de “threshold” se determinó inicialmente en un grupo de control positivo (150) y se mantuvo constante para todas las imágenes del estudio, utilizando la herramienta “analyze particles” se tomó en cuenta vasos con tamaño únicamente con un área superior de 150 a 1250 μm^2 , con una circularidad de 0.00 a 0.35 micras con la herramienta “Measure” se obtuvo el número de vasos sanguíneos de la imagen, posteriormente se realizó una clasificación manual donde se incluían vasos con presencia de marcador Bam 10 mediante selección manual., evaluando las imágenes por número de vasos positivos .

De igual manera para medir densidad óptica de beta amiloide se realizaron los pasos anteriores, imagen de 8 bits, RGB multicanal utilizando color rojo y posteriormente “Dark background”, con un “threshold” de 100 y usando la herramienta de “Measure” para obtener el % área de marca comparado con el total de la imagen.

Para la cuantificación de placas de Core denso o Core difuso se utilizó la herramienta de “selección manual “y cuantificación del registro del número de placas por imagen,

clasificando las placas en:

- Placas con Core denso: son lesiones esféricas compactas, que cuentan con uno o múltiples núcleos pequeños.
- Placas con Core difuso: Las placas difusas de A β en forma de algodoncillo, carecen de núcleo, posiblemente representando este último una etapa preamiloide de agregación de A β . (Walker et al. 2020).

4.6.2. Análisis de inmunofluorescencia

Se exportaron grupos de imágenes formando un stack, donde se acumulan las 20 fotos que fueron tomadas. Posteriormente, se basaron en 8 bits, con un RGB multicanal utilizando el color rojo, y se utilizó “threshold” a 1500 para todas las fotos. Posteriormente, se utilizó la herramienta de “Measure” para determinar la intensidad de fluorescencia de ambos marcadores.

4.6.3. Análisis estadístico

Se realizó la prueba de normalidad de las variables de estudio mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Para determinar las posibles diferencias en los datos obtenidos de las pruebas de conducta y los análisis de inmunohistoquímica se aplicó la prueba de ANOVA de una vía, acoplada a una prueba post-hoc Tukey. Para determinar las diferencias de las placas de beta-amiloide de los grupos experimentales se realizó la prueba T de Student. Los análisis estadísticos se realizaron en el software Graphpad Prisma 10 (Dotmatics)

6. RESULTADOS

6.1.1 El ejercicio físico incrementa la actividad locomotora sin modificar la conducta tipo ansiedad en la prueba de campo abierto

Se observó un aumento del trayecto recorrido en los grupos de ejercicio en comparación con los grupos sedentarios; es decir, el ejercicio físico mejoró la marcha y la movilidad en los grupos Tg y WT con entrenamiento. Por el contrario, no se observaron diferencias significativas en el tiempo que los roedores permanecen en la periferia, lo cual al verse aumentado este parámetro se relaciona con una conducta similar a “estrés”, es decir, la implementación de ejercicio físico forzado no representó una tarea estresante o invasiva para los grupos que fueron sometidos a dicha actividad.

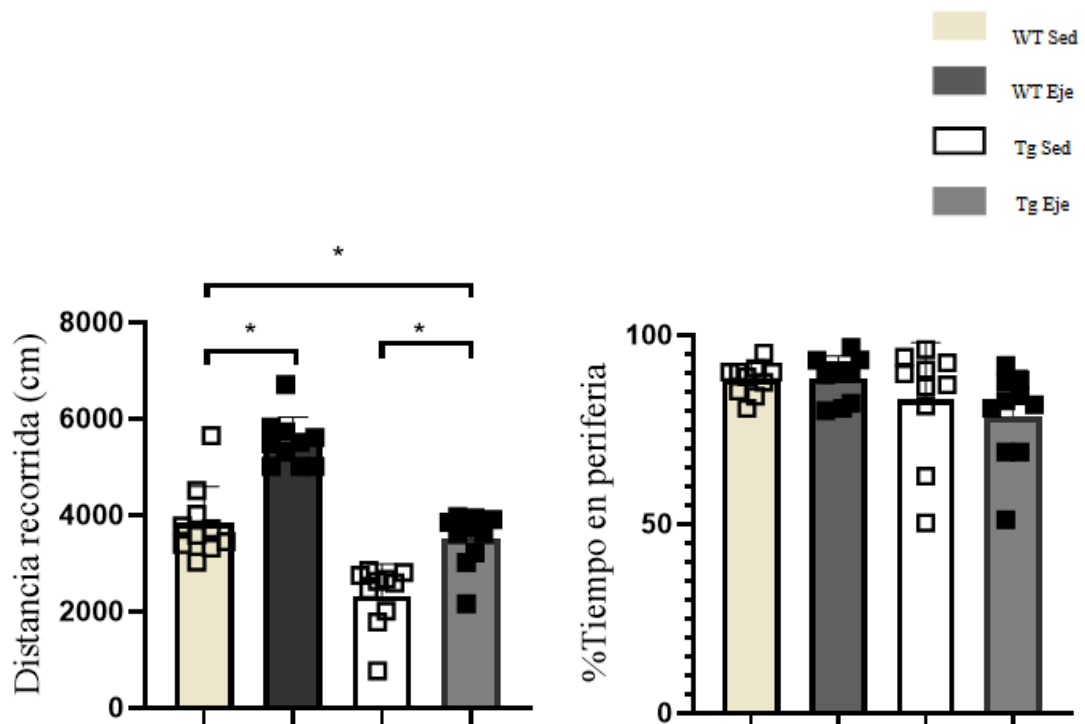


Figura 16. El ejercicio físico mejora la locomoción sin afectar la conducta ansiosa en el campo abierto. En el tiempo que transcurría entre el centro y la periferia hubo cambios significativos en el tiempo de la periferia (%) (Prueba de normalidad, ANOVA de una vía y prueba de Tukey, n = 10 por grupo; *p < 0.05).

6.1.2 El modelo 5xFAD presenta déficit en memoria de reconocimiento, sin mejoría tras el ejercicio físico

En la prueba de reconocimiento de objetos, no se observó una diferencia entre los grupos de ejercicio y los grupos sedentarios en cuanto al índice de discriminación. Se presentó una diferencia significativa entre el grupo control y el grupo transgénico, evidenciando la disminución de la memoria de trabajo en el modelo Tg y evidenciando así la disminución de la capacidad cognitiva en este modelo, específicamente en esta prueba.

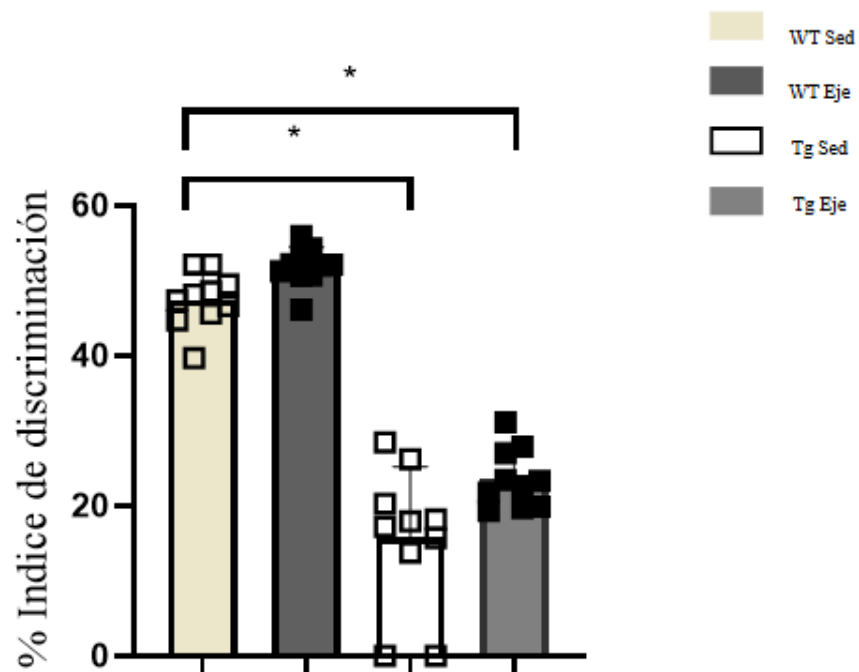


Figura 17: Ausencia de efecto del ejercicio físico sobre el índice de discriminación en la prueba de reconocimiento de objetos. Se evidencia una diferencia significativa en el índice de discriminación entre tg ejercicio y su control WT, lo que valida el declive cognitivo del modelo en esta prueba . (Prueba normalidad, ANOVA una vía y prueba Tukey n= 10 por grupo) * p < 0.05).

6.1.3 Ausencia de cambios en la memoria espacial en la prueba de laberinto en Y tras el ejercicio físico

En la prueba de laberinto Y, los resultados no muestran cambios en la alternancia entre los grupos WT y Tg que realizaron el protocolo de ejercicio. A su vez, no se mostraron diferencias en los grupos control, es decir, la comparación de Tg sedentario contra WT sedentario, no presentó una diferencia significativa en esta tarea, evidenciando una posible deficiencia del modelo en esta prueba.

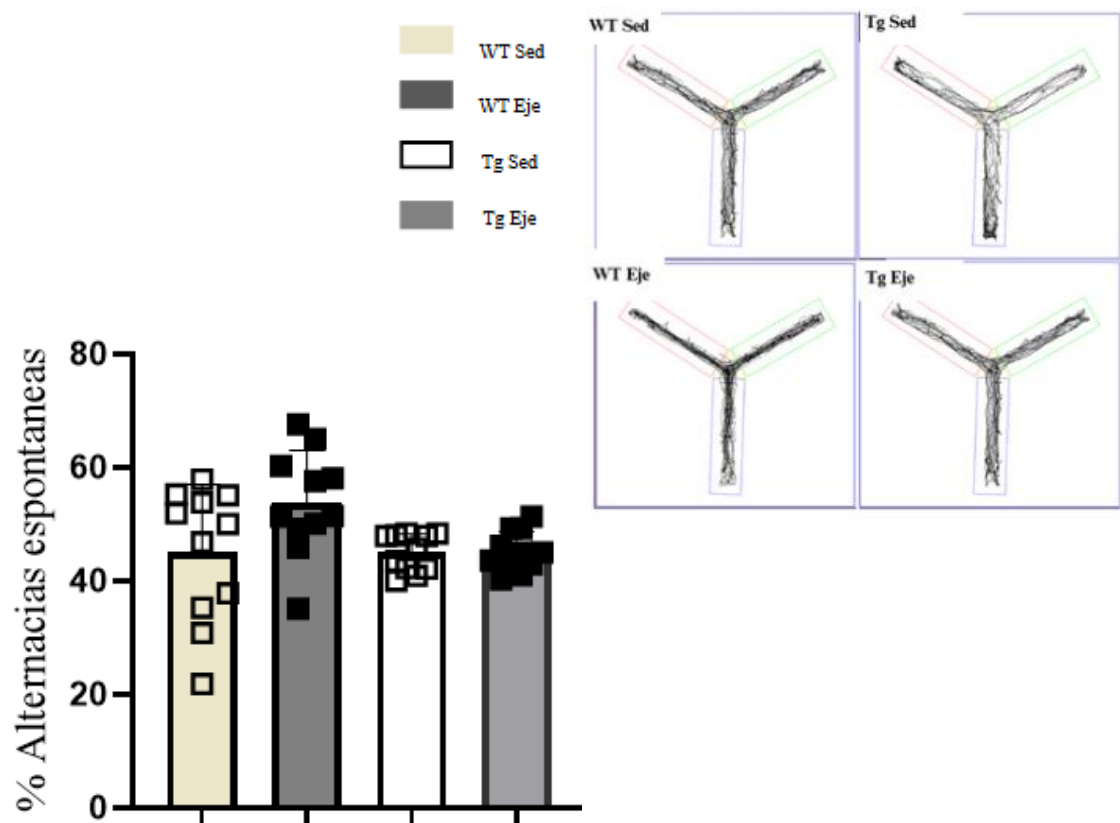
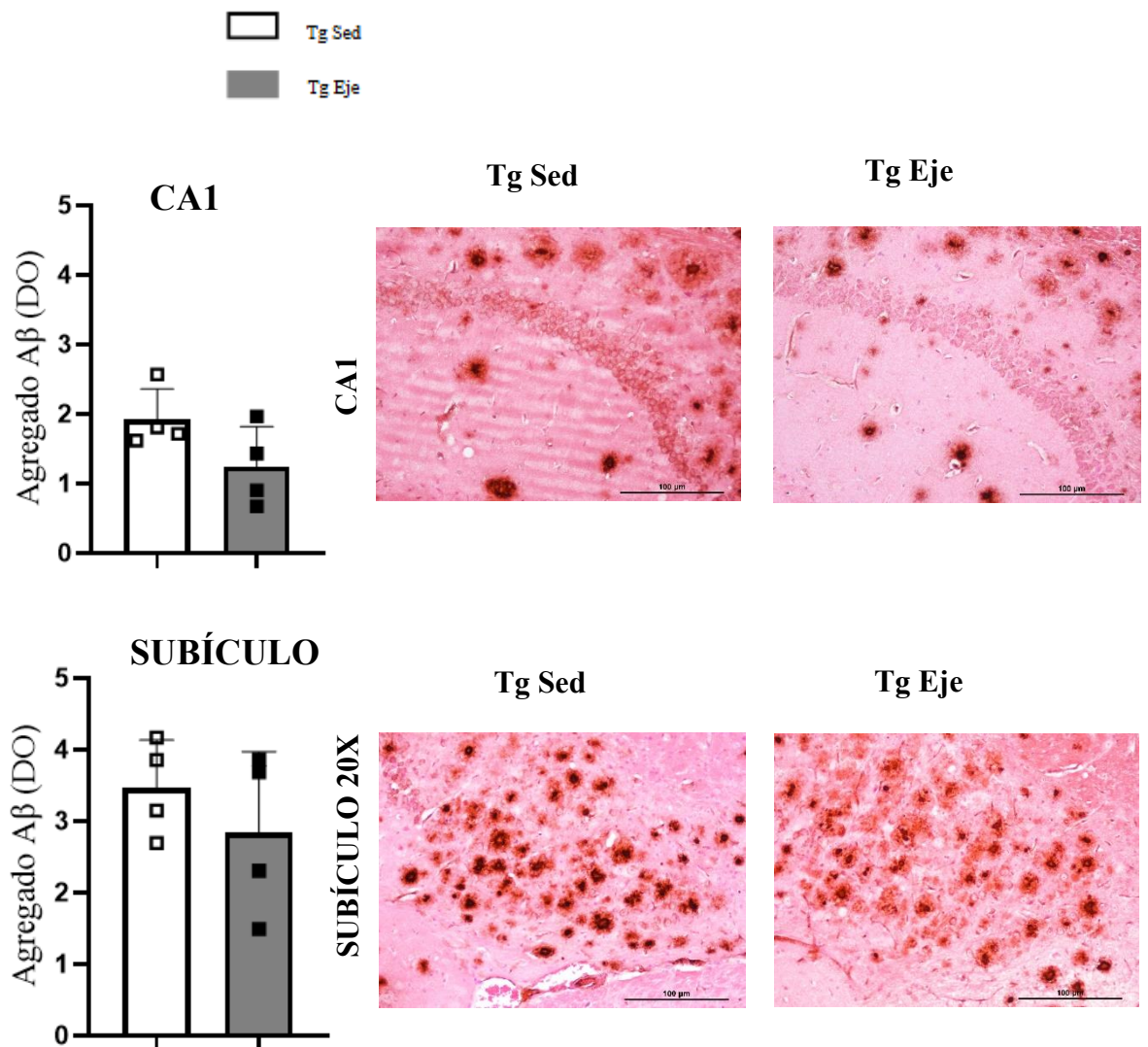


Figura 18: El ejercicio físico no modifica la alternancia espontánea en el laberinto en Y en WT y 5xFAD. En la esquina superior derecha se muestra el trayecto que realizaron los grupos trazado mediante el software Smart 3.7. (Prueba normalidad, ANOVA una vía y prueba Tukey $n= 10$ por grupo) * $p < 0,05$).

6.1.4 El ejercicio físico no modifica la carga de β -amiloide en regiones hipocampales del modelo 5xFAD

En la evaluación de los agregados de β -amiloide mediante análisis de densidad óptica, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las regiones hipocampales analizadas: CA1, CA3 y subículo. Entre el grupo transgénico sedentario y el grupo transgénico sometido a ejercicio.



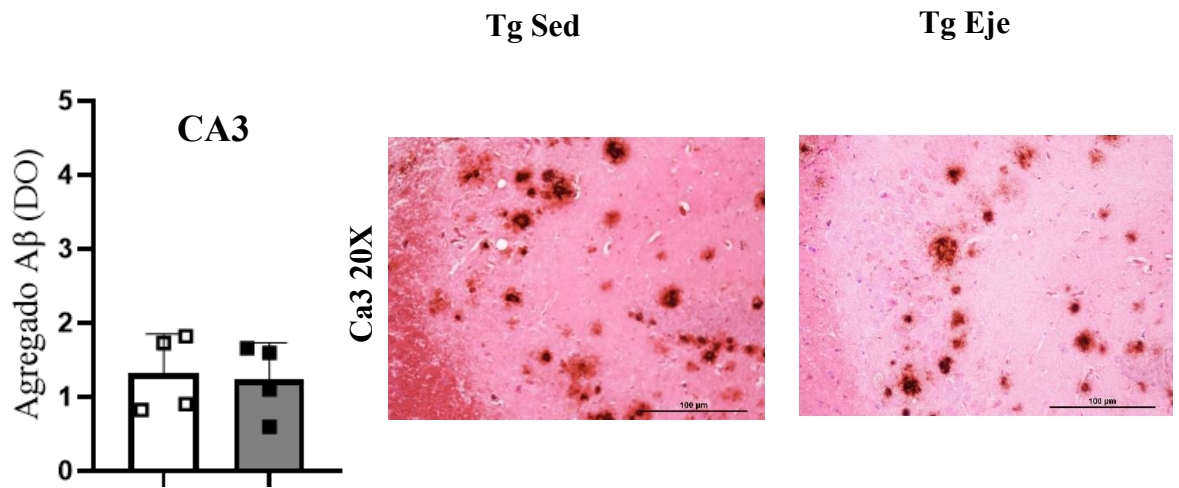


Figura 19: El ejercicio físico no provoca cambios en la acumulación de agregados de Beta amiloide en las áreas del hipocampo Ca1, Ca3 y subículo. (Prueba normalidad, T student t n=4 por grupo) * p < 0,05).

6.1.5 El ejercicio físico disminuyó el número de placas amiloides en CA1, CA3 y corteza motora.

En la cuantificación de las placas beta amiloide de Core denso y Core difuso, se encontró una disminución en CA1 de las placas de Core denso, comparando los grupos Tg sedentario y Tg ejercicio, de igual manera hubo una disminución de estas placas Core denso en las áreas de CA3 y en corteza motora, por otro lado no se encontró una diferencia significativa en las áreas de subículo y corteza prefrontal de dichas placas. En cuanto a la presencia de placas difusas, no se encontró diferencia significativa entre los grupos Tg y ejercicio en ninguna de las áreas mencionadas anteriormente.

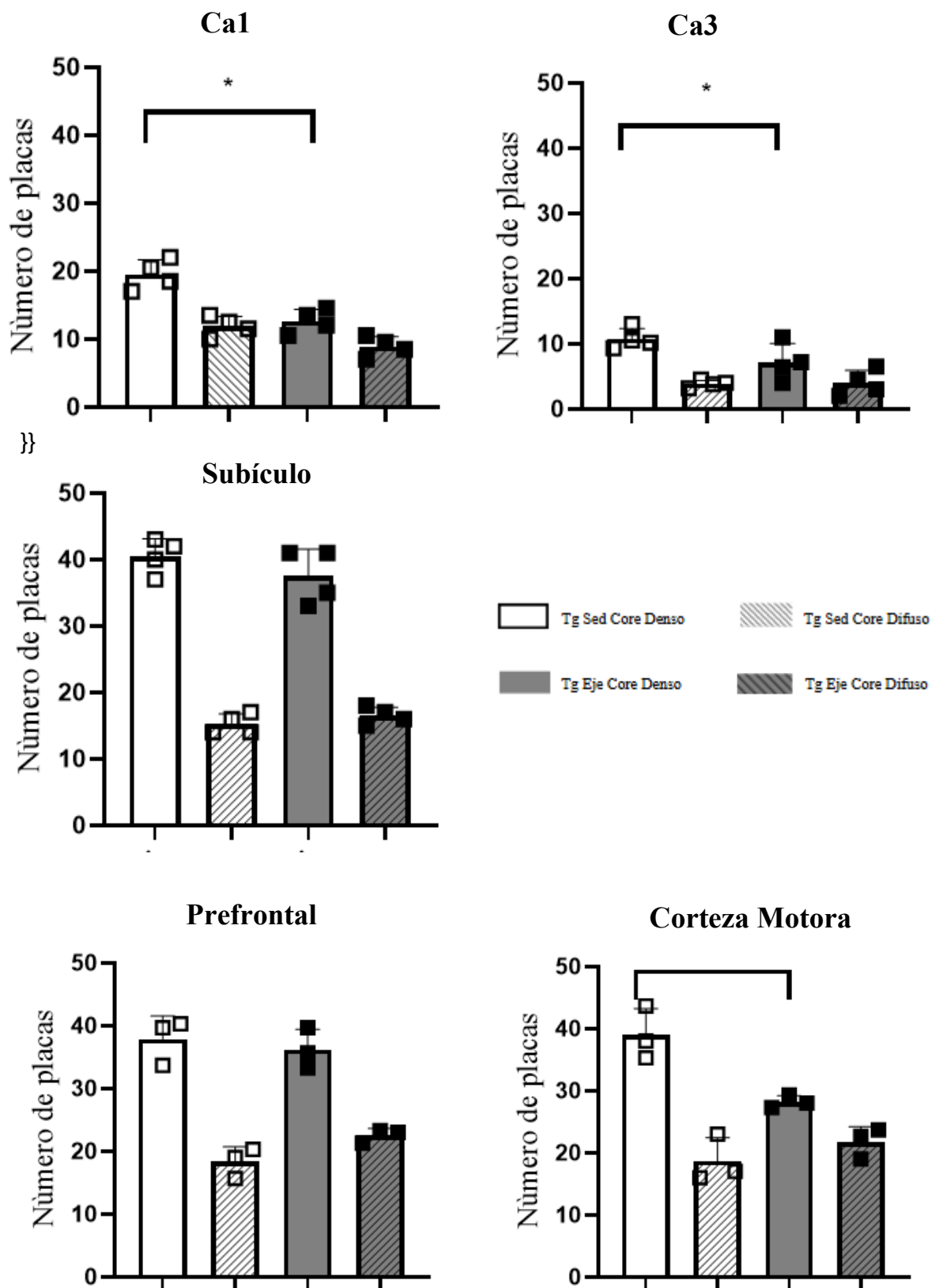


Figura 20: El ejercicio físico provocó una disminución en la acumulación de las placas de beta-amiloide de Core denso en las áreas de CA1, CA3 y corteza motora. (Prueba normalidad, ANOVA una vía y prueba Tukey n= 3 por grupo * p < 0,05).

6.1.6 El ejercicio físico disminuyó la angiopatía amiloide cerebral en fisura hipocampal.

Se encontró una disminución de la presencia de beta-amiloide en vasos de la fisura hipocampal en sujetos que realizaron 3 meses de ejercicio, en comparación con los sedentarios, derivando así en una disminución de la amiloidosis vascular.

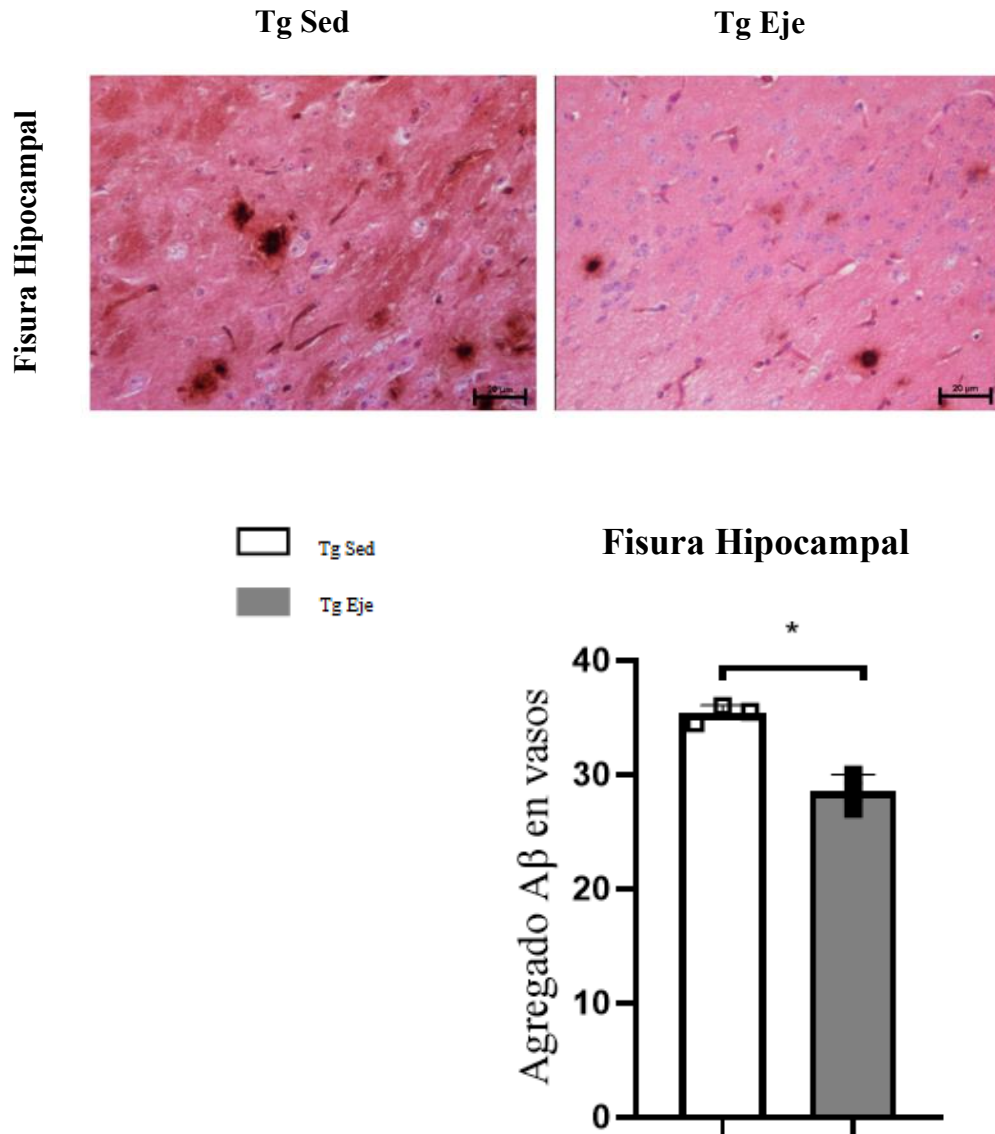


Figura 21: El ejercicio físico provoca disminución en la acumulación de beta-amiloide en regiones perivasculares de la fisura hipocampal. (Prueba normalidad, T student n= 3 por grupo * p < 0,05).

6.1.7 El ejercicio físico no provocó cambios en la inmunosupresión de Claudina 5 en fisura hipocampal

Como resultados de los componentes de uniones estrechas, se encontró que claudina 5 no presenta diferencias significativas en los grupos Tg ejercicio y su control Tg sedentarios, de igual manera no hay diferencia significativa en los grupos WT sedentarios y ejercicio y cabe recalcar que tampoco se mostró una diferencia entre el grupo Tg y WT sedentarios, es decir no se muestra un cambio significativo de esta componente de BHE ,entre el grupo control y el grupo que presenta la patología.

Figura 22: Claudina 5
Hipocampo Ratón 5x FAD
6 meses, corte sagital.
Marcador Cldn-5,
anticuerpo secundario
fluorescente 450, corte 40
micras. **a)** WT sedentario,
b) Tg sedentario, **c)** WT
ejercicio y **d)** Tg ejercicio.
Imágenes 40x, (Rojo Cldn-
5, Azul DAPI).

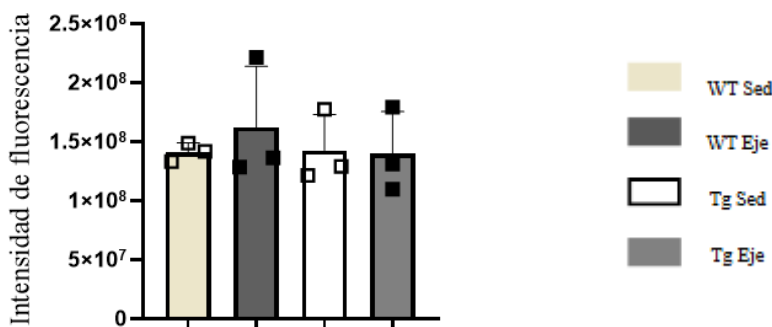
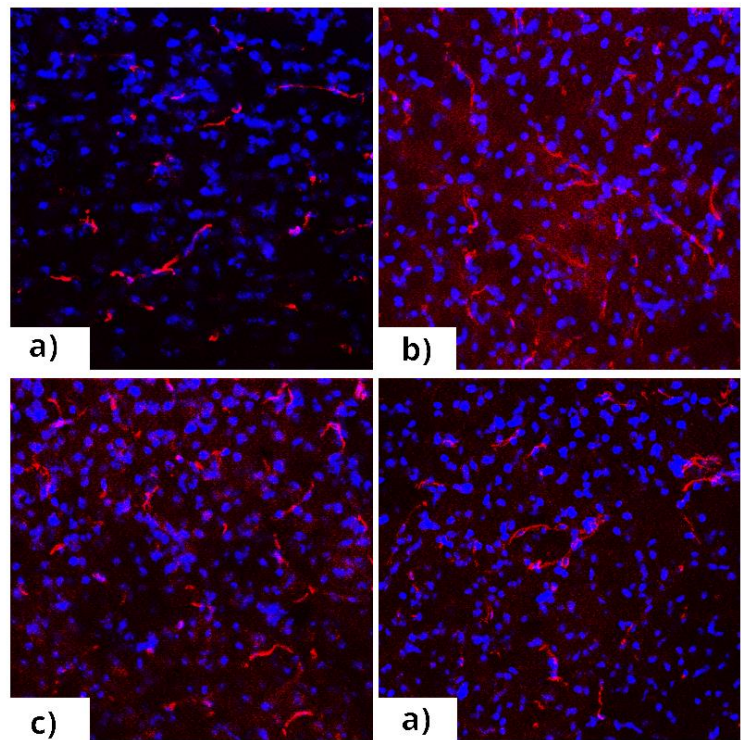


Figura 23. El ejercicio físico no provocó cambios en la inmunorreactividad de Claudina 5, entre grupos sedentarios y con ejercicio, transgénicos y WT. (Prueba normalidad, ANOVA una vía y prueba Tukey $n= 3$ por grupo) * $p < 0,05$).

6.1.8 El ejercicio físico provocó un aumento en la inmunorreactividad de ZO-1 en fisura hipocampal

En los siguientes resultados, se evidenció un aumento de la expresión de Zo-1 en los grupos WT y Tg que realizaron ejercicio durante tres meses, en comparación con sus controles. De igual manera, podemos observar una diferencia en la presencia de este marcador al comparar el grupo WT sedentario con el grupo Tg sedentario. Es decir, hay una disminución de este marcador entre el grupo control y el que expresa la patología.

Figura 24: Zónula-1
Hipocampo Ratón 5x FAD 6 meses, corte sagital. Marcador ZO_1, anticuerpo secundario fluorescente 450, corte 40 micras . **a)** WT sedentario, **b)** Tg sedentario, **c)** WT ejercicio y **d)** Tg ejercicio. Imágenes 40x, (verde ZO-1 , Azul DAPI).

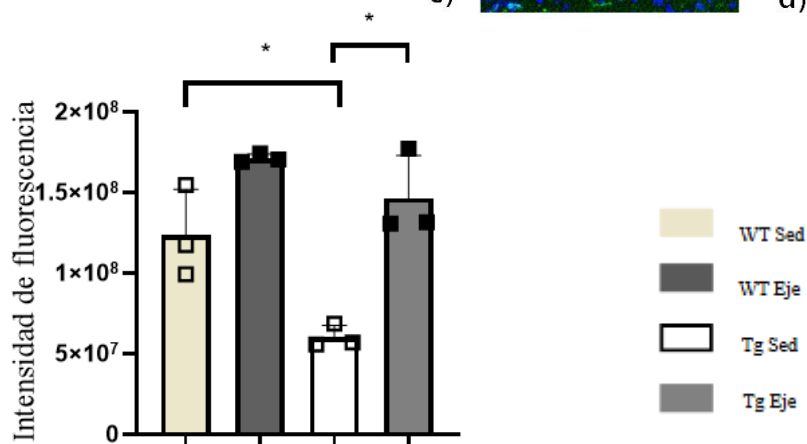
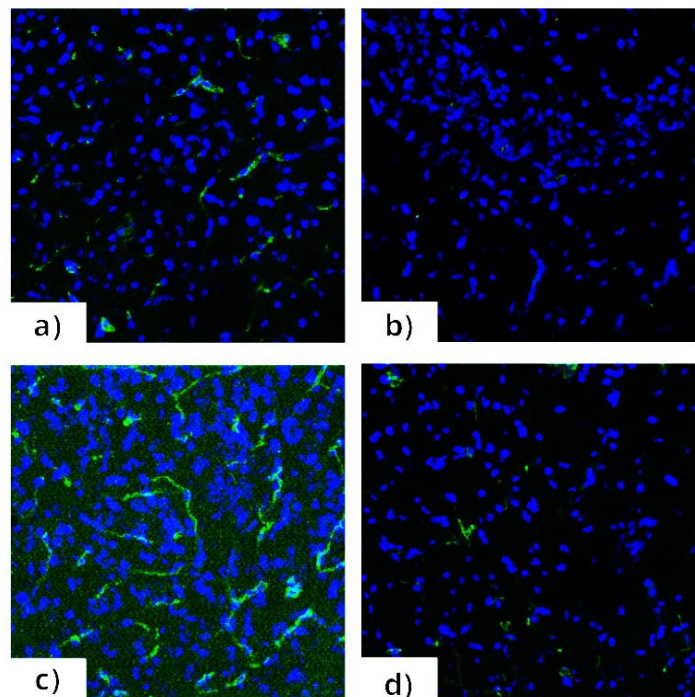


Figura 25. El ejercicio físico provocó cambios en la inmunorreactividad de Zonula 1 , entre grupos sedentarios y con ejercicio, transgénicos y WT. (Prueba normalidad, ANOVA una vía y prueba Tukey n= 3 por grupo) * $p < 0,05$).

7. DISCUSIÓN

El presente estudio, sugiere que la intervención con ejercicio indujo una diferencia significativa de la disminución de péptido beta amiloide en áreas de hipocampo y en regiones perivasculares del mismo. Estos hallazgos concuerdan con la literatura, donde se evidencia que el ejercicio físico forzado provoca un aclaramiento del péptido β A, en especial con el ejercicio físico realizado de forma forzada (Liang et al. 2022) (Svensson et al.2020) (Belaya et al.2021).

Los mecanismos que pueden favorecer este fenómeno son multifactoriales, se modula el procesamiento de *PPA* por la activación de la vía no amiloidogénica mediante BACE, disminuyendo la producción de β A (Koo, J. et al. 2016) (Zhang et al. 2019), así mismo se aumentan factores neurotróficos como BDNF, promoviendo procesos de neurogénesis y plasticidad, también favorecen la disminución de interleucinas proinflamatorias y metaloproteasas, también produce un aumento de neurotransmisores. Generando así un ambiente óptimo para la homeostasia cerebral (Pahlavani et al. 2023).

Enfocados en la sinergia que existe entre la preservación de la UNV y depuración del péptido β A, se sugiere que los mecanismos de reparación y depuración que podrían estar implicados por las modificaciones inducidas por los ejercicios son: aumento de LRPI que ayuda a la eliminación de β A por medio de transcitosis y eliminando mediante torrente sanguíneo, (Holmes et al.2017), También existe una regulación de procesos inflamatorio mediante el ejercicio físico que regula la vía relacionada con RAGE, es clave n la depuración del péptido β A en la BHE, ya que produce mecanismos que exacerban la inflamación en su interacción con β A , produciendo especies reactivas de oxígeno (ROS), volviendo a aumentar la expresión de RAGE y acumulación de péptido β A, el ejercicio físico modula dicho ciclo de retroalimentación favoreciendo la preservación de la UNV (Cai et al. 2016) (Barry et al. 2018). Otros mecanismos de reparación que pudieran mediar en el ejercicio físico son inducir mecanismos de angiogénesis y reparación vascular, modulando neurotróficas que favorecen la formación de nuevos vasos y la reestructuración de los ya existentes (Zhao et al. 2025).

En cuanto a UNV se tiene una regulación coordinada, entre algunos componentes de como pericitos, astrocitos y las uniones estrechas que preservan la homeostasis cerebral , Se establece que si se afecta la integridad de las uniones estrechas, activa las células gliales y facilita el reclutamiento de leucocitos en el cerebro, esto puede deberse a la presencia de dos inmunoglobulinas ICAM-1 y PECAM-1 que favorece la presencia prolongada de factores inflamatorios , provocando perdida de uniones estrechas por desprendimiento. Se piensa que el ejercicio físico puede modular la expresión de PECAM-1, favoreciendo la preservación de la UNV (Małkiewicz et al. 2019). De igual manera, otro mecanismo que puede intervenir en la reparación y que es potenciado por el ejercicio es mediante Irisina, que mejora la integridad vascular. Por su lado otro mecanismo que se atribuye al ejercicio es mediante VEGFR2 que favorece la reparación estructural vascular interactuando mediante Wnt y Notch pueden restablecer uniones estrechas (Zhao et al. 2025).

Especificando marcadores de interés en UNV, en el caso de ZO-1 se ha demostrado que el ejercicio físico, no solo preserva la expresión de proteínas de uniones estrechas por mecanismos antes descritos , sino que también puede mejorar su redistribución y anclaje al citoesqueleto endotelial, fortaleciendo la integridad estructural de la BHE. Este efecto podría estar mediado por la interacción de ZO-1 con otras proteínas como claudinas y ocludinas, así como por la activación de las vías de señalización previamente (Lee et al., 2025).

En el caso de Cldn-5 difiere en los hallazgos reportados en la patología en modelos murinos en su interacción con protocolos de ejercicio, se establece que los métodos utilizados de cuantificación compilan distintas variables de cuantificación al trabajo actual (Lian et al. 2023) (Małkiewicz et al. 2019)(Zhao et al. 2025), en este estudio la medición utilizada se basó en presencia de la proteína evaluando intensidad de fluorescencia , sin embargo se desconoce otros aspectos como, distribución de Claudina 5 en vasos sanguíneos por mediciones de densidad, área y perímetro de este marcador .

En cuanto a pruebas de memoria de trabajo y asociación, se sugiere que las deficiencias encontradas pueden deberse a: 1) El modelo 5xFAD presenta alteraciones conductuales progresivas que reflejan el deterioro cognitivo característico de la EA, diversos estudios

han demostrado déficits significativos en memoria espacial y memoria de trabajo, evidenciados por un menor desempeño en pruebas como laberinto en Y (Devi et al. 2016) y 2). Es importante considerar que las pruebas conductuales empleadas, no constituyen evaluaciones específicas de memoria, ya que su desempeño depende de múltiples factores adicionales como la actividad locomotora, la ansiedad, la motivación, incluso vista y audición. En el modelo 5xFAD y su WT (C57Bl6), se han reportado alteraciones en estos dominios, incluyendo hiperactividad y cambios en el comportamiento exploratorio, lo que puede influir significativamente en los resultados de dichas pruebas. En este sentido, un bajo rendimiento no necesariamente refleja un déficit en la evaluación de la memoria; esto puede condicionarse por variables conductuales no cognitivas. Por lo tanto, la interpretación de estas pruebas debe realizarse con cautela, considerando su limitada especificidad para evaluar memoria de manera aislada (Soare et al. 2024) (Savannah et al. 2025).

Las limitaciones del estudio deben considerarse al interpretar los resultados y al extrapolar sus implicaciones. En primer lugar, el uso del modelo murino 5xFAD, si bien reproduce de manera robusta la acumulación temprana de β A, no recapitula plenamente la complejidad de la EA esporádica en humanos. Este modelo se caracteriza por una progresión acelerada de la patología amiloide, con una representación limitada de otros procesos clave, como la patología tau, lo que puede influir en la respuesta al ejercicio físico y en la dinámica de la BHE.

En segundo lugar, la evaluación de la integridad de la BHE se centró en la cuantificación de proteínas de uniones estrechas como ZO-1 y claudina-5, lo cual, aunque relevante, no permite una caracterización funcional completa de la barrera. La evidencia actual sugiere que la disfunción de la BHE puede ocurrir en ausencia de cambios significativos en la expresión total de estas proteínas, debido a fenómenos como redistribución, fosforilación o alteraciones en su organización estructural. Por lo tanto, la ausencia de diferencias significativas no excluye la presencia de disfunción a nivel funcional.

Asimismo, no se evaluaron otros componentes clave de la UNV, como pericitos, astrocitos o transportadores implicados en la depuración de β A, lo que limita la comprensión integral de los mecanismos mediante los cuales el ejercicio podría estar ejerciendo efectos neuroprotectores.

Otra limitación importante radica en las pruebas conductuales empleadas. Tanto el laberinto en Y como la prueba de reconocimiento de objetos novedosos son evaluaciones multifactoriales que, además de la memoria, dependen de variables como la actividad locomotora, la ansiedad y la motivación. En el modelo 5xFAD, se han descrito alteraciones en estos dominios, lo que puede interferir con la interpretación de los resultados y limitar la especificidad de dichas pruebas para evaluar la memoria de manera aislada.

Adicionalmente, el periodo de intervención con ejercicio y el momento de evaluación pueden haber influido en la capacidad de detectar cambios significativos en la carga de β A. Es posible que los efectos del ejercicio se manifiesten inicialmente a nivel funcional o vascular, antes de observar modificaciones estructurales detectables en los depósitos amiloides, particularmente en modelos con progresión rápida de la enfermedad.

Como perspectivas futuras se sugiere el evaluar algunos otros componentes de la UNV y la permeabilidad de la misma, por otra parte en la cuantificación de placas β Ase sugiere enfocarse en evaluación de distintos tamaños de oligómeros y sus mecanismos de depuración, En el ámbito conductual, sería recomendable incluir pruebas con mayor especificidad para memoria dependiente del hipocampo, como el Morris Water Maze, se sugiere también la aplicación de un ejercicio físico con variables más robustas y medicaciones metabólicas que nos puedan afirmar que se han cumplido requerimientos específicos como niveles de oxigenación, gasto cardíaco, lactato, respiración mitocondrial, etc en sangre que corroboren la eficacia del ejercicio físico aeróbico

8. CONCLUSIONES

Con base en los resultados del estudio, se demuestra que el ejercicio físico forzado produce efectos moduladores sobre componentes de la UNV en el modelo murino 5xFAD para la EA. Aunque no se observa una mejora significativa en las funciones cognitivas, se evidencian cambios en la capacidad motora y se detecta una disminución de la beta-amiloide en las regiones hipocampales.

Enfocándonos en la modulación de ZO-1 producida por el ejercicio, en contraste con la estabilidad de Cldn-5, se sugiere que los componentes de uniones estrechas pueden actuar de manera diferente a estímulos fisiológicos, reiterando así la complejidad de la permeabilidad de la BHE. De igual manera, se observó que las placas de beta amiloide en diferentes regiones del hipocampo no se presentan de manera uniforme en el proceso patológico de la enfermedad de EA específicamente en este modelo 5xFAD.

Estos hallazgos concluyen que el ejercicio físico no revierte por completo las alteraciones fisiológicas y anatómicas del modelo de estudio, pero puede modular componentes relacionados con la integridad de la UNV y su relación con la patología de EA. Es decir, el ejercicio físico puede postularse como una terapia no farmacológica complementaria, teniendo en cuenta la importancia de la integridad de la UNV en etapas tempranas de la enfermedad.

9. PERSPECTIVAS DE ESTUDIO

Como perspectivas futuras se sugiere:

- Estudios complementarios sobre cuantificación y descripción exacta de las placas de β A clasificando por tamaños y composición,
- La cuantificación de ACC en vasos de manera longitudinal, evaluando así su formación en la luz de vaso, mejorando la precisión de la cuantificación.
- Se propone realizar cuantificaciones de componentes de BHE de manera más rigurosa y con imágenes a un mayor acercamiento, al igual que complementar con la evaluación de otros componentes de la UNV.
- Realizar pruebas de conducta y aptitudes físicas que tengan un mayor grado de sensibilidad.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J., & van der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's disease. *Lancet (London, England)*, 397(10284), 1577–1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4).

Alzheimer's disease facts and figures. (2023). *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 19(4), 1598–1695. <https://doi.org/10.1002/alz.13016>

Khan, S., Barve, K. H., & Kumar, M. S. (2020). Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Current neuropharmacology*, *18*(11), 1106–1125. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200528142429>

De la Rosa, A., Olaso-Gonzalez, G., Arc-Chagnaud, C., Millan, F., Salvador-Pascual, A., García-Lucerga, C., Blasco-Lafarga, C., Garcia-Dominguez, E., Carretero, A., Correas, A. G., Viña, J., & Gomez-Cabrera, M. C. (2020). Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Journal of sport and health science*, *9*(5), 394–404. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.01.004>

Batista, A. F., Forny-Germano, L., Clarke, J. R., Lyra E Silva, N. M., Brito-Moreira, J., Boehnke, S. E., Winterborn, A., Coe, B. C., Lablans, A., Vital, J. F., Marques, S. A., Martinez, A. M., Gralle, M., Holscher, C., Klein, W. L., Houzel, J. C., Ferreira, S. T., Munoz, D. P., & De Felice, F. G. (2018). The diabetes drug liraglutide reverses cognitive impairment in mice and attenuates insulin receptor and synaptic pathology in a non-human primate model of Alzheimer's disease. *The Journal of pathology*, *245*(1), 85–100. <https://doi.org/10.1002/path.5056>

Andrade-Guerrero, J., Rodríguez-Arellano, P., Barron-Leon, N., Orta-Salazar, E., Ledesma-Alonso, C., Díaz-Cintra, S., & Soto-Rojas, L. O. (2023). Advancing Alzheimer's Therapeutics: Exploring the Impact of Physical Exercise in Animal Models and Patients. *Cells*, *12*(21), 2531. <https://doi.org/10.3390/cells12212531>

Oakley, H., Cole, S. L., Logan, S., Maus, E., Shao, P., Craft, J., Guillozet-Bongaarts, A., Ohno, M., Disterhoft, J., Van Eldik, L., Berry, R., & Vassar, R. (2006). Intraneuronal beta-amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: potential factors in amyloid plaque formation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *26*(40), 10129–10140. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1202-06.2006>

Eimer, W. A., & Vassar, R. (2013). Neuron loss in the 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease correlates with intraneuronal A β 42 accumulation and Caspase-3 activation. *Molecular neurodegeneration*, *8*, 2. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-8-2>

Ting, K. K., Coleman, P., Kim, H. J., Zhao, Y., Mulangala, J., Cheng, N. C., Li, W., Gunatilake, D., Johnstone, D. M., Loo, L., Neely, G. G., Yang, P., Götz, J., Vadas, M. A.,

& Gamble, J. R. (2023). Vascular senescence and leak are features of the early breakdown of the blood-brain barrier in Alzheimer's disease models. *GeroScience*, 45(6), 3307–3331. <https://doi.org/10.1007/s11357-023-00927-x>

Tarawneh, R., Kasper, R. S., Sanford, J., Phuah, C. L., Hassenstab, J., & Cruchaga, C. (2022). Vascular endothelial-cadherin as a marker of endothelial injury in preclinical Alzheimer disease. *Annals of clinical and translational neurology*, 9(12), 1926–1940. <https://doi.org/10.1002/acn3.51685>

Hosseinzadeh, S., Noroozian, M., Mortaz, E., & Mousavizadeh, K. (2018). Plasma microparticles in Alzheimer's disease: The role of vascular dysfunction. *Metabolic brain disease*, 33(1), 293–299. <https://doi.org/10.1007/s11011-017-0149-3>

Robert, J., Button, E. B., Martin, E. M., McAlary, L., Gidden, Z., Gilmour, M., Boyce, G., Caffrey, T. M., Agbay, A., Clark, A., Silverman, J. M., Cashman, N. R., & Wellington, C. L. (2020). Cerebrovascular amyloid Angiopathy in bioengineered vessels is reduced by high-density lipoprotein particles enriched in Apolipoprotein E. *Molecular neurodegeneration*, 15(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00366-8>

Michaud, M., Balardy, L., Moulis, G., Gaudin, C., Peyrot, C., Vellas, B., Cesari, M., & Nourhashemi, F. (2013). Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(12), 877–882. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.009>

Dalkara, T., Gursoy-Ozdemir, Y., & Yemisci, M. (2011). Brain microvascular pericytes in health and disease. *Acta neuropathologica*, 122(1), 1–9. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0847-6>

World Health Organization: WHO & World Health Organization: WHO. (2023, 15 marzo). *Demencia*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

De Salud, S. (s. f.). *Enfermedad de Alzheimer, demencia más común que afecta a personas*. <https://www.gob.mx/salud/es/articulos/enfermedad-de-alzheimer-demencia-mas-comun-que-afecta-a-personas-adultas-mayores?idiom=es>

Instituto Nacional de Geriatria | Gobierno | Gob.mx. (s. f.). <https://www.gob.mx/inger>

- Zhang, X. X., Tian, Y., Wang, Z. T., Ma, Y. H., Tan, L., & Yu, J. T. (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>
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 9(1),63–75.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007>
- Scheyer, O., Rahman, A., Hristov, H., Berkowitz, C., Isaacson, R. S., Diaz Brinton, R., & Mosconi, L. (2018). Female Sex and Alzheimer's Risk: The Menopause Connection. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 5(4), 225–230. <https://doi.org/10.14283/jpad.2018.34>
- Soto-Rojas, L. O., Pacheco-Herrero, M., Martínez-Gómez, P. A., Campa-Córdoba, B. B., Apátiga-Pérez, R., Villegas-Rojas, M. M., Harrington, C. R., de la Cruz, F., Garcés-Ramírez, L., & Luna-Muñoz, J. (2021). The Neurovascular Unit Dysfunction in Alzheimer's Disease. *International journal of molecular sciences*, 22(4), 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms22042022>
- Abbott, N. J., & Friedman, A. (2012). Overview and introduction: the blood-brain barrier in health and disease. *Epilepsia*, 53 Suppl 6(0 6), 1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03696.x>
- Chen, J., Luo, Y., Hui, H., Cai, T., Huang, H., Yang, F., Feng, J., Zhang, J., & Yan, X. (2017). CD146 coordinates brain endothelial cell-pericyte communication for blood-brain barrier development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(36), E7622–E7631. <https://doi.org/10.1073/pnas.1710848114>
- Vasconcelos-Filho, F. S. L., da Rocha Oliveira, L. C., de Freitas, T. B. C., de Pontes, P. A. D. S., Rocha-E-Silva, R. C. D., Godinho, W. D. N., Chaves, E. M. C., da Silva, C. G. L., Soares, P. M., & Ceccatto, V. M. (2021). Effect of involuntary chronic physical exercise on beta-amyloid protein in experimental models of Alzheimer's disease:

Systematic review and meta-analysis. *Experimental gerontology*, 153, 111502. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111502>

Hawkins, M. N., Raven, P. B., Snell, P. G., Stray-Gundersen, J., & Levine, B. D. (2007). Maximal oxygen uptake as a parametric measure of cardiorespiratory capacity. *Medicine and science in sports and exercise*, 39(1), 103–107. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000241641.75>

Brejijeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(24), 5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>

Yang, H. D., Kim, D. H., Lee, S. B., & Young, L. D. (2016). History of Alzheimer's Disease. *Dementia and neurocognitive disorders*, 15(4), 115–121. <https://doi.org/10.12779/dnd.2016.15.4.115>

Arvanitakis, Z., Shah, R. C., & Bennett, D. A. (2019). Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA*, 322(16), 1589–1599. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.4782>

Seibenhener, M. L., & Wooten, M. C. (2015). Use of the Open Field Maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (96), e52434. <https://doi.org/10.3791/52434>

Krauter, A. K., Guest, P. C., & Sarnyai, Z. (2019). The Open Field Test for Measuring Locomotor Activity and Anxiety-Like Behavior. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1916, 99–103. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_9

Krauter, A. K., Guest, P. C., & Sarnyai, Z. (2019). The Y-Maze for Assessment of Spatial Working and Reference Memory in Mice. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1916, 105–111. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_10

Vázquez-Liébanas, E., Mocci, G., Li, W., Laviña, B., Reddy, A., O'Connor, C., Hudson, N., Elbeck, Z., Nikoloudis, I., Gaengel, K., Vanlandewijck, M., Campbell, M., Betsholtz, C., & Mäe, M. A. (2024). Mosaic deletion of claudin-5 reveals rapid non-cell-autonomous consequences of blood-brain barrier leakage. *Cell reports*, 43(3), 113911. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.113911>

Greene, C., Hanley, N., & Campbell, M. (2019). Claudin-5: gatekeeper of neurological function. *Fluids and barriers of the CNS*, 16(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s12987-019-0123->

Oakley, H., Cole, S. L., Logan, S., Maus, E., Shao, P., Craft, J., Guillozet-Bongaarts, A., Ohno, M., Disterhoft, J., Van Eldik, L., Berry, R., & Vassar, R. (2006). Intraneuronal beta-amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: potential factors in amyloid plaque formation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(40), 10129–10140. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1202-06.2006>

Walker L. C. (2020). A β Plaques. *Free neuropathology*, 1, 31. <https://doi.org/10.17879/freeneuropathology-2020-3025>

Koo, J. H., Kang, E. B., Oh, Y. S., Yang, D. S., & Cho, J. Y. (2017). Treadmill exercise decreases amyloid- β burden possibly via activation of SIRT-1 signaling in a mouse model of Alzheimer's disease. *Experimental neurology*, 288, 142–152. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.11.014>

Liang, F., Sun, F., He, B., & Wang, J. (2022). Treadmill Exercise Promotes Microglial β -Amyloid Clearance and Prevents Cognitive Decline in APP/PS1 Mice. *Neuroscience*, 491, 122–133. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.03.043>

Pahlavani H. A. (2023). Exercise therapy to prevent and treat Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 15, 1243869. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1243869>

DeTure, M. A., & Dickson, D. W. (2019). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular neurodegeneration*, 14(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0333-5>

Azargoonjahromi, A. La dualidad del amiloide- β : su papel en estados normales y en la enfermedad de Alzheimer. *Mol Brain* 17 , 44 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13041-024-01118-1>

Jeong, H., Shin, H., Hong, S., & Kim, Y. (2022). Physiological Roles of Monomeric Amyloid- β and Implications for Alzheimer's Disease Therapeutics. *Experimental neurobiology*, 31(2), 65–88. <https://doi.org/10.5607/en22004>

Castellani, RJ , Peclovits, A. y Perry, G. (2014). Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer . En *Patobiología de las enfermedades humanas: Una enciclopedia dinámica de los mecanismos de las enfermedades* (pp. 2014-2020). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386456-7.04604>

Janeiro, M. H., Ardanaz, C. G., Sola-Sevilla, N., Dong, J., Cortés-Erice, M., Solas, M., Puerta, E., & Ramírez, M. J. (2021). Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Advances in Laboratory Medicine*, 2(1), 39–50. <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0109>

Gatti, L., Tinelli, F., Scelzo, E., Arioli, F., Di Fede, G., Obici, L., Pantoni, L., Giaccone, G., Caroppo, P., Parati, E. A., & Bersano, A. (2020). Understanding the Pathophysiology of Cerebral Amyloid Angiopathy. *International journal of molecular sciences*, 21(10), 3435. <https://doi.org/10.3390/ijms21103435>

.Keable A., Fenna K., Yuen HM, Johnston DA, Smyth NR, Smith C., Al-Shahi Salman R., Samarasekera N., Nicoll JA, Attems J., et al. Depósito de β -amiloide en las paredes de las arterias leptomeníngicas humanas en relación con las vías de drenaje perivascular en la angiopatía amiloide cerebral. *Biochim. Biofísica. Acta.* 2016;1862:1037–1046. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.08.024. [DOI] [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Tachibana K, Hirayama R, Sato N, Hattori K, Kato T, Takeda H, Kondoh M. Association of Plasma Claudin-5 with Age and Alzheimer Disease. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 24;25(3):1419. doi: 10.3390/ijms25031419. PMID: 38338697; PMCID: PMC10855409

Qin, W., Pang, Y., Nie, S. *et al.* Enfermedad de Alzheimer e inmunoterapia. *Curr Med* 3 , 8 (2024). <https://doi.org/10.1007/s44194-024-00035-8>,