

## Mecanismos moleculares del ejercicio físico en la enfermedad de Alzheimer: revisión sistemática

Marina Redondo Cadenas<sup>1</sup>, María José Cuevas<sup>2</sup> y Brisamar Estébanez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduada en Biotecnología (curso 2020-2024) Facultad de C.C. Biológicas y Ambientales. Universidad de León. [mredoco2@estudiantes.unileon.es](mailto:mredoco2@estudiantes.unileon.es)

<sup>2</sup> Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Dpto. Ciencias Biomédicas, Universidad de León, 24071, León. [mjcueg@unileon.es](mailto:mjcueg@unileon.es)

<sup>3</sup> Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Dpto. Ciencias Biomédicas, Universidad de León, 24071, León. [besteg@unileon.es](mailto:besteg@unileon.es)

### Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA), una de las patologías neurodegenerativas más prevalentes a nivel global, se caracteriza por un deterioro progresivo de la memoria y las funciones cognitivas, y carece actualmente de terapias curativas. Esta revisión tuvo como objetivo investigar sistemáticamente la evidencia sobre el impacto de la actividad física en los mecanismos moleculares de la EA y su influencia en el deterioro cognitivo. De los 229 artículos obtenidos en la búsqueda, se incluyeron 8 estudios en base a los criterios de elegibilidad. Los estudios evaluaron diversos protocolos de ejercicio y su efecto en procesos clave, como la acumulación de placas beta-amiloides, la formación de ovillos neurofibrilares, la neuroinflamación, el estrés oxidativo, y las alteraciones sinápticas y mitocondriales. A lo largo de la revisión, se examinaron las interacciones entre estas vías, ofreciendo una visión integral de los mecanismos patológicos subyacentes a la enfermedad y evidenciando que la actividad física ayuda a mitigar dichos procesos. Los resultados de esta revisión ponen de manifiesto el ejercicio como una intervención no farmacológica prometedora para ralentizar el avance de la EA.

### Palabras clave

Alzheimer, ejercicio físico, patología tau, placas beta-amiloides

### Introducción

El cerebro humano contiene una compleja red neuronal crucial para funciones cognitivas, como la memoria y el lenguaje. En la enfermedad de Alzheimer (EA), una de las enfermedades neurodegenerativas más comunes, se produce un deterioro progresivo de estas funciones, afectando a millones de personas en todo el mundo (Siddappaji y Gopal, 2021). Se estima que para 2050 el número de personas con EA superará los 150 millones (Nichols *et al.*, 2022).

La EA se desarrolla en diferentes estados sintomáticos en los que se observa un deterioro cognitivo y funcional progresivo. Inicialmente, el impacto en la vida diaria es mínimo, manifestándose en pérdidas de la memoria reciente, desorienta-

ción, o cambios de comportamiento y humor. A medida que la enfermedad avanza, el deterioro cognitivo y funcional se intensifica. Las pérdidas de memoria se vuelven más significativas, surgen dificultades en el habla, y se presentan trastornos del sueño y de personalidad, hasta que la persona llega a requerir asistencia constante y alcanza una dependencia total (Jack *et al.*, 2018). A nivel molecular, la EA se caracteriza por la acumulación de placas de péptidos beta-amiloide ( $A\beta$ ) y la formación de ovillos neurofibrilares de proteína tau, lo que desencadena procesos como la neuroinflamación crónica y la pérdida de sinapsis, que agravan la degeneración neuronal (Guo *et al.*, 2020; Siddappaji y Gopal, 2021). Este enfoque permite identificar cuatro estados: 1) estado preclínico, caracterizado por una captación anormal de péptidos  $A\beta$ , pero sin presencia de tau; 2) demencia leve o temprana, donde tau comienza a acumularse en la región temporal medial; 3) demencia moderada, con una captación media de tau en el neocórtex; 4) demencia grave o tardía con una alta acumulación de tau en el neocórtex (Therriault *et al.*, 2022).

Dado que actualmente no existe un tratamiento curativo para la EA, se ha propuesto el ejercicio físico como una alternativa no farmacológica de gran interés con efectos protectores o beneficiosos en la prevención o progresión de la EA (Hao *et al.*, 2023). Diversos estudios destacan el papel protector del ejercicio físico en la EA, tanto a nivel molecular, disminuyendo la acumulación de péptidos tóxicos y mejorando funciones sinápticas, como en el deterioro cognitivo, mejorando funciones como la memoria y la atención (Jia *et al.*, 2019). Además, el ejercicio reduce síntomas depresivos y de ansiedad, mejora la calidad del sueño y disminuye la agitación, contribuyendo a una mejor calidad de vida para los pacientes y sus cuidadores (Wu *et al.*, 2020).

El objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar la evidencia científica disponible sobre los efectos del ejercicio físico en los mecanismos moleculares implicados en la EA, así como en los aspectos cognitivos y conductuales asociados con su progresión.

## Material y métodos

Esta revisión sistemática se realizó siguiendo el *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). Entre marzo y junio de 2024, se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus y Web of Science (WOS). La selección de artículos se basó en los siguientes criterios de inclusión: (1) investigaciones en humanos diagnosticados con EA o modelos animales y (2) estudios que evaluaron los diferentes mecanismos moleculares en respuesta al ejercicio agudo y crónico. Los criterios de exclusión utilizados fueron: (1) investigaciones sobre tipos de demencia distintos al alzhéimer, (2) estudios que abordan entrenamientos cognitivos o de memoria, y que no consistan en entrenamientos físicos, (3) estudios que no evaluaran cambios en mecanismos moleculares clave, (4) artículos de revisión, correcciones, libros y otros textos diferentes a estudios clínicos, (5) estudios en un idioma distinto del inglés y (6) estudios publicados hace más de 10 años.

## Resultados y discusión

Se identificaron un total de 229 artículos usando las bases de datos Pubmed (47), SCOPUS (107) y WOS (75), tal y como se observa en la **Figura 1**. Tras eliminar los 46 duplicados, se hizo un cribado de los artículos restantes mediante sus títulos y resumen, observando variabilidad en la cantidad de estudios dedicados a los diferentes mecanismos moleculares en relación con el ejercicio. Tras leer los resúmenes, aplicar los criterios de exclusión e inclusión, y hacer una revisión más profunda de los estudios restantes, se seleccionaron los más adecuados para evaluar la relación entre el ejercicio físico y los mecanismos moleculares implicados en la progresión de la EA. Se redujeron a 8 los estudios incluidos en esta revisión, los cuales fueron analizados y sus características se ven sintetizadas en la **Tabla 1**.



**Figura 1.** Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios, basado en los criterios de inclusión y exclusión.

### Características de los estudios

Los estudios analizados utilizaron modelos transgénicos de ratones y ratas con mutaciones en los genes *APP* y *PSEN1* para emular la patología de la EA, como los ratones *APP/PS1* (Zhang *et al.*, 2019; Xia *et al.*, 2019; Hashiguchi *et al.*, 2020) y las ratas *TgF344 AD* (Yang *et al.*, 2022). Otros incluyen ratones *3xTG*, que además de *APP* y *PSEN1*, presentan mutaciones en el gen *MAPT* para la proteína tau (Liu *et al.*, 2020). Tanto en modelos animales como en humanos, los estudios muestran que el ejercicio físico es efectivo en retrasar o mitigar el daño en diversas fases de la enfermedad, aunque en etapas avanzadas es más difícil revertir el deterioro (Khodadadi *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2019).

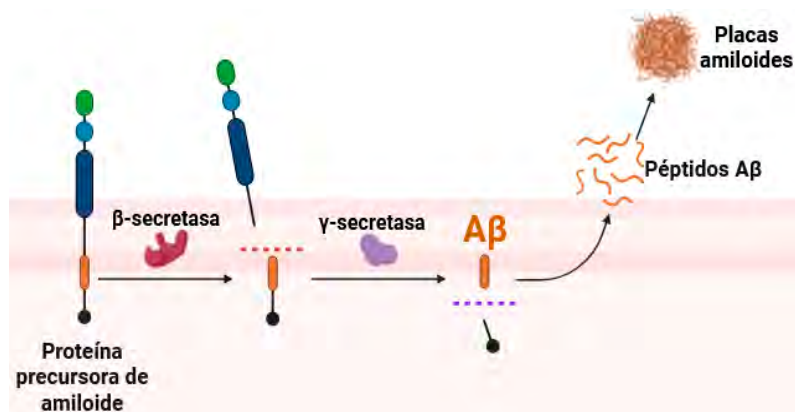
**Tabla 1.** Características básicas de los estudios seleccionados. Los resultados principales se refieren a los cambios tras intervenciones de ejercicio físico.

Estudio	Modelo de estudio	Intervención	Resultados principales tras intervenciones de ejercicio
Zhang <i>et al.</i> (2019)	Ratones APP/PS1 y WT	Entrenamiento aeróbico. 5 ses./sem. 12 sem.	(↑) IL-10, TGF-β; SOD, Mn-SOD (↓) TNF-α, IL-1β; Placas y péptidos Aβ; Microglía activada; Polarización hacia M2; MDA
Xia <i>et al.</i> (2019)	Ratones APP/PS1 y WT	Entrenamiento aeróbico. 5 ses./sem. 3 meses	(↓) Placas y péptidos Aβ; BACE1 y PSEN1; GRP78, p-PERK/PERK, p-eIF2α/eIF2α, ATF4
Hashiguchi <i>et al.</i> (2020)	Ratones APP/PS1 y WT	Entrenamiento de fuerza. 5 ses./sem. 4 sem.	(↓) IL-1α, IL-6, IL-4; Placas Aβ (=) IL-10
Delgado-Peraza <i>et al.</i> (2023)	Humanos con EA (50-90 años)	Entrenamiento aeróbico. 3 ses./sem. 16 sem.	(↑) proBDNF, BDNF, humanina
Liu <i>et al.</i> (2020)	Ratones 3xTG y WT	Entrenamiento de fuerza. 3 ses./sem. 4 sem.	(↓) TNF-α, IL-1β; Placas Aβ; P-tau, tau total; Activación de microglía (↑) Sinaptotagmina 1, sinaptobrevina 1; PGC1-α; Akt y GSK-3β (=) IL-10, IL-6; PSD95
Yang <i>et al.</i> (2022)	Ratas TgF344 y WT	Entrenamiento aeróbico. 3 ses./sem. 8 meses	(↓) IL-1α, IL-1β, IL-3, IL-6, TNF-α; Placas y péptidos Aβ; P-tau; Microglía activada; Marcadores de daño neuronal, degeneración, y apoptosis; Pérdida Sináptica; ROS, MDA, carbonilos en proteínas, 8 OHdG; Fis1 (↑) Densidad de espinas dendríticas; Mn-SOD; Mfn1
Khodadadi <i>et al.</i> (2018)	Ratas Wistar con inyección Aβ y WT	Entrenamiento aeróbico. 5 ses./sem. 4 sem.	(↓) Aβ42 (↑) IDE y NEP; LRP-1; Actividad de AMPK
Farias <i>et al.</i> (2021)	Mujeres con EA (media 68 años)	Entrenamiento aeróbico. 2 ses./sem. 11 sem.	(↑) IL-4; Sulfhidrilos, nitritos (=) IL-1β, TNF-α, IL-10 (↓) Carbonilos en proteínas, actividad de la catalasa, ROS

**Abreviaturas:** =, mantenimiento tras la intervención; ↑, aumento; ↓, disminución; P-tau, tau hiperfosforilado; sem., semana; ses., sesión; WT, Wild Type.

### Patología amiloide

La acumulación de péptidos Aβ es uno de los primeros indicadores de EA, y es resultado de un desequilibrio entre su producción y eliminación. Como muestra la **Figura 2**, este péptido, que se agrega formando placas amiloides, es generado a partir de la escisión de la proteína precursora de amiloide (APP, del inglés *Amyloid Precursor Protein*) por la acción de las enzimas β y γ secretasa (Chen *et al.*, 2017). Dichas placas afectan la transmisión sináptica y desencadenan respuestas inflamatorias (Kametani y Hasegawa, 2018). La eliminación de Aβ mediante proteasas o a través de la barrera hematoencefálica permite evitar su acumulación (Storck *et al.*, 2016).



**Figura 2.** Procesamiento de la APP mediante las secretasas  $\beta$  y  $\gamma$ , que llevan a la patología amiloide. Elaboración propia.

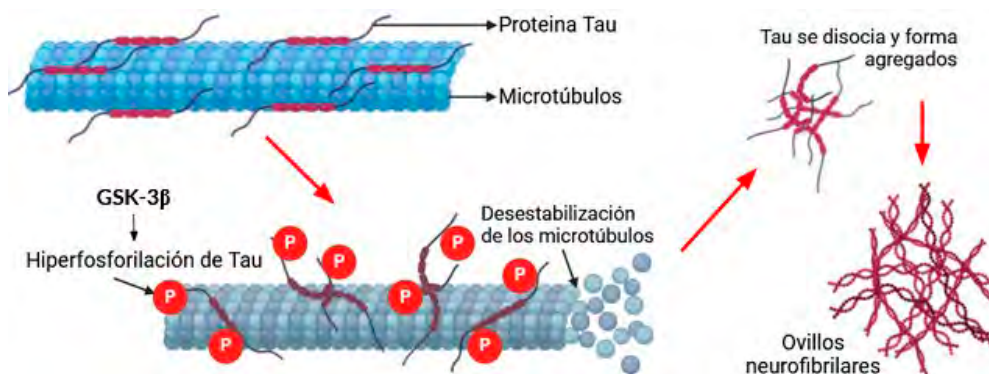
El ejercicio físico reduce las placas de A $\beta$  en el hipocampo de modelos animales (Khodadadi *et al.*, 2018; Xia *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2019; Hashiguchi *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2022), disminuyendo también los niveles alterados de A $\beta$ 40/42 en el cerebro y plasma (Khodadadi *et al.*, 2018; Xia *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2019; Yang *et al.*, 2022). Este efecto protector puede deberse a que el ejercicio restaura los niveles de las enzimas NEP (neprilisina) e IDE (enzima degradadora de insulina) (Khodadadi *et al.*, 2018), y aumenta la expresión de LRP1 (receptor de la apolipoproteína E) en el hipocampo y plasma, facilitando la eliminación de A $\beta$ . También reduce marcadores de estrés del retículo endoplasmático, disminuyendo así vías que favorecen la actividad de BACE1 ( $\beta$ -secretasa) y PSEN1 (presenilina 1), responsables de la producción de APP (Xia *et al.*, 2019; Nagar *et al.*, 2023).

### Patología tau

En la EA la proteína tau, responsable de estabilizar microtúbulos, sufre en hiperfosforilaciones reguladas por quinasas como la GSK-3 $\beta$  (del inglés, *Glycogen Synthase Kinase 3 beta*). Como muestra la **Figura 3**, esto provoca su disociación de los microtúbulos y la formación de ovillos neurofibrilares, que interrumpen el transporte axonal y el mantenimiento de la estructura celular, agravando la patología (Sinsky *et al.*, 2021). Estos ovillos no solo deterioran la función neuronal, sino que también contribuyen a la neuroinflamación (Maphis *et al.*, 2015).

Los estudios de Xia *et al.* (2019), Liu *et al.* (2020) y Yang *et al.* (2022) mostraron que el ejercicio físico reduce los niveles de tau hiperfosforilado, disminuyendo los ovillos neurofibrilares y ralentizando el avance del alzhéimer. Además, los estudios de Delgado Peraza *et al.* (2023) evidenciaron un aumento de los factores neurotróficos derivados del cerebro BDNF (del inglés, *Brain-derived neurotrophic factor*) y proBDNF, lo que podría estar relacionado con una mejo-

ra en la neuroprotección. El incremento de BDNF puede estar relacionado con la activación de la vía AMPK/PGC-1 $\alpha$  en el hipocampo (Khodadadi *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2020), siendo esta última clave para aumentar la expresión de FNDC5 (Fibronectin type III Domain Containing 5), precursor de la irisina, que a su vez induce la producción de BDNF (Wrann *et al.*, 2013). Además, PGC-1 $\alpha$  (del inglés, *Peroxisome proliferator activated receptor-Gamma Coactivator-1 alpha*) reduce la expresión de BACE1 (Mota y Sastre, 2021) y la irisina puede aumentar la NEP, factores que contribuyen a la eliminación de péptidos A $\beta$  (Kim *et al.*, 2023). La acumulación de péptidos A $\beta$  inhibe la vía PI3K/Akt, que lleva a la fosforilación de tau mediante GSK-3 $\beta$  (Tokutake *et al.*, 2012). Sin embargo, tras el ejercicio, la activación de Akt aumenta, lo que impide la fosforilación excesiva de tau, favoreciendo la reducción de sus agregados y mejorando la cognición (Liu *et al.*, 2020).

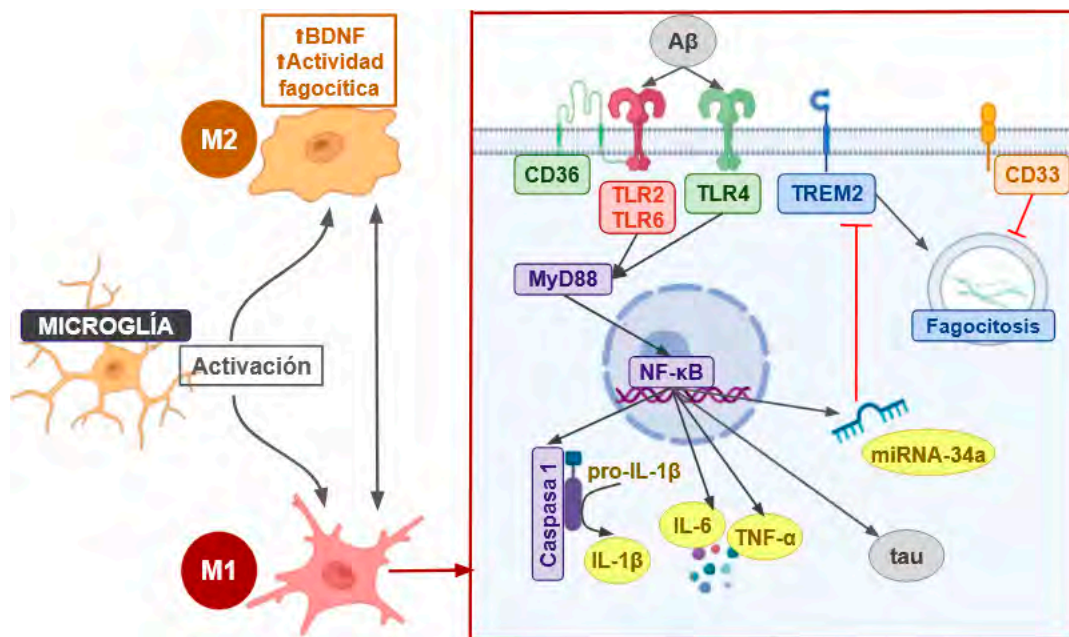


**Figura 3.** Proceso de hiperfosforilación de la proteína tau y su disociación de los microtúbulos formando ovillos neurofibrilares. Modificada de Siddappaji y Gopal (2021).

### Neuroinflamación

Las células microgliales se activan de manera crónica en la EA, pudiendo polarizarse hacia el fenotipo M1 (proinflamatorio) o M2 (antiinflamatorio) (Leng y Edison, 2021; Zhang *et al.*, 2019). Como se ilustra en la **Figura 4**, los receptores TLR (del inglés, *Toll-like receptors*), al reconocer patrones de los agregados de A $\beta$ , desencadenan la producción de NF- $\kappa$ B (del inglés, *Nuclear Factor kappa B*), promoviendo una cascada inflamatoria y el predominio del fenotipo M1 (Heneka *et al.*, 2014; Liu *et al.*, 2017). En cambio, el fenotipo M2, inducido por señales antiinflamatorias, favorece la fagocitosis y la eliminación de A $\beta$  (Zhang *et al.*, 2019).

Los estudios revisados mostraron que el ejercicio físico reduce la activación de la microglía y los astrocitos en la corteza frontal e hipocampo (Liu *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2022). El trabajo de Zhang *et al.*, (2019) reveló que el entrenamiento polariza la microglía hacia el fenotipo M2, reduciendo el M1, lo que sugiere un cambio hacia un estado antiinflamatorio.



**Figura 4.** Representación esquemática de la activación de la microglía hacia los fenotipos M1 y M2 en respuesta a señales antiinflamatorias (M2) y proinflamatorias (M1). A la derecha, se observa el proceso mediado por los agregados de Aβ sobre las células microgliales de tipo M1. Elaboración propia.

En modelos animales con Alzheimer, el ejercicio cambia la morfología microglial, favoreciendo la fagocitosis (Yang *et al.*, 2022). El análisis de citoquinas mostró una disminución de aquellas proinflamatorias (interleucina (IL)-1α, IL-6, IL-1β y TNF-α [del inglés, *Tumor Necrosis Factor- alpha*]) y un aumento de las antiinflamatorias (IL-4, IL-10, TGF-β [del inglés, *Transforming Growth Factor-beta*]) tras el ejercicio, apoyando la hipótesis de una transición del fenotipo M1 al M2 y una reducción general de la neuroinflamación (Zhang *et al.*, 2019; Hashiguchi *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020; Farias *et al.*, 2021; Yang *et al.*, 2022).

### Estrés oxidativo

Interacciones entre agregados de Aβ y metales con potencial redox facilitan la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS, del inglés *Reactive Oxygen Species*), superando la capacidad antioxidante y llevando a las células a un estado de estrés oxidativo (Clarke *et al.*, 2015). Este ciclo de estrés oxidativo contribuye a la fosforilación de tau y activa la neuroinflamación, amplificando el daño neurodegenerativo (Huang *et al.*, 2016).

En varios de los estudios evaluados se ha podido observar que el ejercicio redujo significativamente los marcadores de daño oxidativo en proteínas, lípidos y ADN (Farias *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2019; Yang *et al.*, 2022). Además, el ejercicio también influyó positivamente en la actividad de enzimas antioxidantes. La enzima superóxido dismutasa (SOD) y su isoforma mitocondrial (Mn-SOD),

mostraron niveles aumentados tras el ejercicio. Así, se apreció tanto una reducción en la producción de ROS, como una potenciación de la capacidad antioxidante (Zhang *et al.*, 2019; Yang *et al.*, 2022).

### Alteraciones de la sinapsis

Las acumulaciones de proteínas A $\beta$  y tau interfieren en la maquinaria sináptica, llevando a disfunciones y pérdidas de sinapsis, al reducirse la densidad dendrítica y la cantidad de conexiones sinápticas (Mijalkov *et al.*, 2021), provocando una disminución de la plasticidad sináptica (Griffiths y Grant, 2023).

El ejercicio físico aumentó la expresión de las proteínas presinápticas sinaptotagmina 1 y sinaptobrevina 1 en las fracciones del sinaptosoma, mejorando la transmisión sináptica y previniendo la degeneración neuronal (Liu *et al.*, 2020). La sinaptotagmina 1 regula la exocitosis y reciclaje de vesículas con neurotransmisores, mientras que la sinaptobrevina 1 facilita su fusión con la membrana presináptica (Li *et al.*, 2017; Haberman *et al.*, 2012). Además, el ejercicio aumentó los niveles de la proteína asociada a los microtúbulos MAP2 (del inglés, *Microtubule-associated protein 2*), manteniendo la densidad de espinas dendríticas, y de la proteína básica de la mielina MBP (del inglés, *Myelin Basic Protein*), que facilita los impulsos nerviosos y sinapsis (Yang *et al.*, 2022).

### Alteraciones mitocondriales

La disfunción mitocondrial en la EA afecta la producción de energía celular y aumenta las ROS, agravando el daño neuronal (Yang *et al.*, 2020). Las proteínas que regulan la fisión y fusión mitocondrial, como Fis1 (*Fission 1*) y Mfn1 (*Mitofusin 1*), se ven alteradas, llevando a una fragmentación excesiva (Wang *et al.*, 2009). El transporte mitocondrial, esencial para el suministro de energía en las sinapsis, también se ve afectado, lo que provoca acumulación de mitocondrias disfuncionales en algunas áreas y una escasez de mitocondrias sanas en otras (Sheng y Cai, 2012).

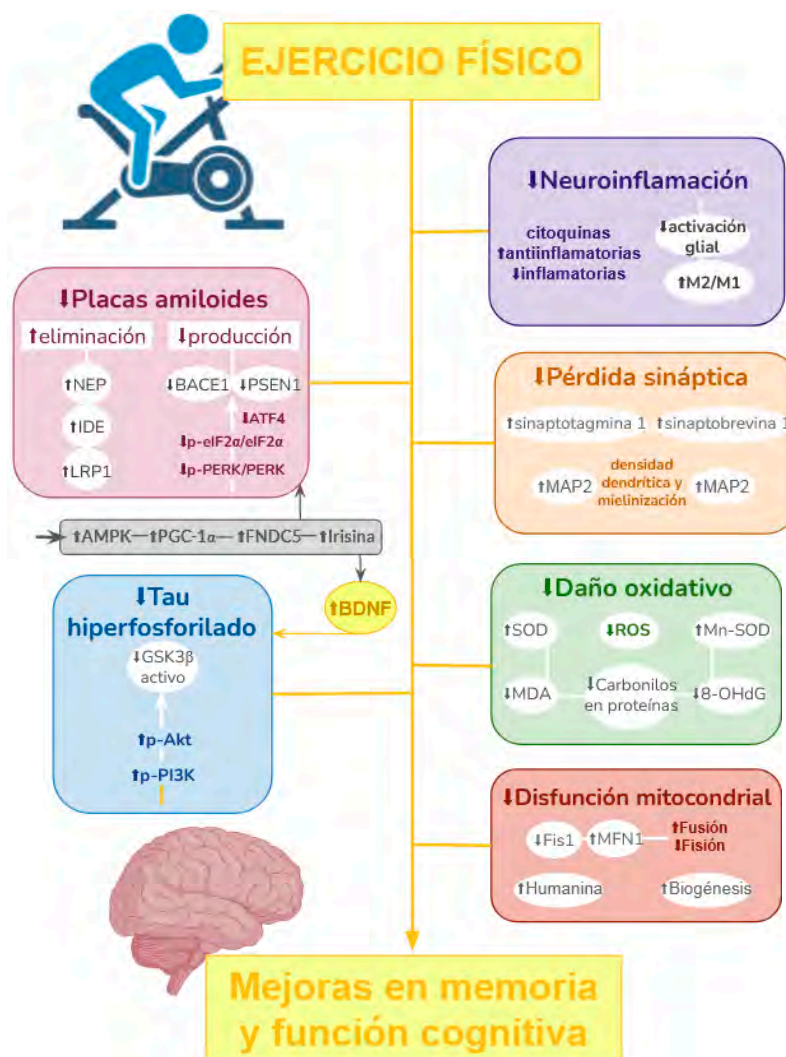
El entrenamiento aumentó los niveles de PGC-1 $\alpha$ , que activa genes implicados en la biogénesis mitocondrial (Liang y Ward, 2006), ayudando a compensar la degradación mitocondrial (Khodadadi *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2020). El ejercicio incrementó también Mfn1, que regula la fusión de la membrana mitocondrial, y disminuyó Fis1, participante en la fisión (Yang *et al.*, 2022). Además, se elevaron los niveles de humanina, un péptido mitocondrial con propiedades neuroprotectoras (Delgado Peraza *et al.*, 2023). La disminución la hiperfosforilación de la proteína tau (Xia *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2022) podría mejorar el transporte axonal al estabilizar los microtúbulos. Asimismo, la disminución de GSK-3 $\beta$  activo, que libera las cinesinas de los microtúbulos, podría contribuir a este efecto positivo del ejercicio en el transporte axonal (Pigino *et al.*, 2009; Liu *et al.*, 2020).



Cognición

El análisis de los estudios evidenció que la actividad física tiene un impacto positivo en la preservación de la función cognitiva y el aprendizaje en los modelos de la EA (Khodadadi *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2019; Hashiguchi *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2022). En estudios con humanos también se demostraron mejoras en la atención y en la coordinación motora, destacando el papel protector del ejercicio en el deterioro cognitivo asociado con el Alzheimer (Farias *et al.*, 2021).

A modo de resumen, la **Figura 5** recoge los principales mecanismos patogénicos asociados a la EA que se ven afectados por el ejercicio físico. El conjunto de estos efectos es capaz de inducir mejoras en la función cognitiva.



**Figura 5.** Efectos de ejercicio físico en los componentes de las vías moleculares involucradas en la EA. Elaboración propia.

## Conclusiones

Los estudios revisados indican que el ejercicio físico, tanto de fuerza como aeróbico, modula las dos principales características patológicas de la EA: 1) reduce la acumulación de placas amiloides en el hipocampo, promoviendo la eliminación del péptido A $\beta$  y disminuyendo su producción, y 2) potencia las vías que regulan la fosforilación de la proteína tau, con la consecuente reducción de ovillos neurofibrilares. Asimismo, el entrenamiento físico protege frente al daño neuronal mediante varios mecanismos: 1) la polarización de la microglía hacia un fenotipo antiinflamatorio (M2), reduciendo la liberación de citoquinas proinflamatorias; el aumento de enzimas antioxidantes, y la disminución de marcadores de daño oxidativo; 2) la estimulación de la biogénesis mitocondrial y la recuperación de la dinámica mitocondrial; y 3) la preservación de la morfología neuronal y conexiones sinápticas. Estos hallazgos sugieren que el ejercicio puede ser una intervención no farmacológica eficaz para ralentizar la progresión de la EA. Sin embargo, se necesitan más estudios, especialmente en humanos y con protocolos de ejercicio estandarizados, para identificar las formas de entrenamiento más efectivas en diferentes etapas de la enfermedad.

## Referencias

- Brandt, R., Trushina, N. I. y Bakota, L. 2020. Much more than a cytoskeletal protein: physiological and pathological functions of the non-microtubule binding region of tau. *Frontiers in Neurology*, 11:590059.
- Chen, M., Wang, J., Jiang, J., Zheng, X. *et al.* 2017. APP modulates KCC2 expression and function in hippocampal GABAergic inhibition. *eLife*, 6:e20142.
- Clarke, J. R., Lyra e Silva, N. M., Figueiredo, C. P., Frozza, R. L. *et al.* 2015. Alzheimer-associated A $\beta$  oligomers impact the central nervous system to induce peripheral metabolic deregulation. *EMBO Molecular Medicine*, 7(2):190-210.
- Delgado-Peraza, F., Noguerras-Ortiz, C., Simonsen, A. H., Knight, D. D. A. *et al.* 2023. Neuron-derived extracellular vesicles in blood reveal effects of exercise in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research and Therapy*, 15(1):156.
- Farias, J. M. D., Santos Tramontin, N., Pereira, E. V., de Moraes, G. L. *et al.* 2021. Physical exercise training improves judgment and problem-solving and modulates serum biomarkers in patients with Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology*, 58(9):4217-4225.
- Griffiths, J. y Grant, S. G. N. 2023. Synapse pathology in Alzheimer's disease. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 139:13-23.
- Guo, T., Zhang, D., Zeng, Y., Huang, T. Y. *et al.* 2020. Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 15(1):40.

- Haberman, A., Williamson, W. R., Epstein, D., Wang, D. *et al.* 2012. The synaptic vesicle SNARE neuronal synaptobrevin promotes endolysosomal degradation and prevents neurodegeneration. *Journal of Cell Biology*, 196(2):261-276.
- Hao, Z., Liu, K., Zhou, L. y Chen, P. 2023. Precious but convenient means of prevention and treatment: physiological molecular mechanisms of interaction between exercise and motor factors and Alzheimer's disease. *Frontiers in Physiology*, 14:1193031.
- Hashiguchi, D., Campos, H. C., Wuo-Silva, R., Faber, J. *et al.* 2020. Resistance exercise decreases amyloid load and modulates inflammatory responses in the APP/PS1 mouse model for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 73(4):1525-1539.
- Heneka, M. T., Kummer, M. P. y Latz, E. 2014. Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nature Reviews Immunology*, 14(7):463-477.
- Huang, W. J., Zhang, X. y Chen, W. W. 2016. Role of oxidative stress in Alzheimer's disease (review). *Biomedical Reports*, 4(5):519-522.
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C. *et al.* 2018. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 14(4):535-562.
- Jia, R. X., Liang, J. H., Xu, Y. y Wang, Y. Q. 2019. Effects of physical activity and exercise on the cognitive function of patients with Alzheimer disease: A meta-analysis. *BMC Geriatrics*, 19(1):181.
- Kametani, F. y Hasegawa, M. 2018. Reconsideration of amyloid hypothesis and tau hypothesis in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 12:25.
- Khodadadi, D., Gharakhanlou, R., Naghdi, N., Salimi, M. *et al.* 2018. Treadmill exercise ameliorates spatial learning and memory deficits through improving the clearance of peripheral and central amyloid-beta levels. *Neurochemical Research*, 43(8):1561-1574.
- Kim, E., Kim, H., Jedrychowski, M. P., Bakiasi, G. *et al.* 2023. Irisin reduces amyloid- $\beta$  by inducing the release of neprilysin from astrocytes following downregulation of ERK-STAT3 signaling. *Neuron*, 111(22): 3619-3633.
- Leng, F. y Edison, P. 2021. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nature Reviews Neurology*, 17(3):157-172.
- Liang, H. y Ward, F. W. 2006. PGC-1 $\alpha$ : a key regulator of energy metabolism. *Advances in Physiology Education*, 30(4):145-51.
- Liu, T., Zhang, L., Joo, D. y Sun, S. C. 2017. NF- $\kappa$ B signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2:17023.
- Liu, Y., Chu, J. M. T., Yan, T., Zhang, Y. *et al.* 2020. Short-term resistance exercise inhibits neuroinflammation and attenuates neuropathological changes in 3xTg Alzheimer's disease mice. *Journal of Neuroinflammation*, 17(1):4.

- Maphis, N., Xu, G., Kokiko-Cochran, O. N., Jiang, S. *et al.* 2015. Reactive microglia drive tau pathology and contribute to the spreading of pathological tau in the brain. *Brain*, 138(6):1738-1755.
- Mijalkov, M., Volpe, G., Fernaud-Espinosa, I., DeFelipe, J. *et al.* 2021. Dendritic spines are lost in clusters in Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 11(1):12350.
- Mota, B. C. y Sastre, M. 2021. The role of pgc1 $\alpha$  in alzheimer's disease and therapeutic interventions. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11):5769.
- Nagar, P., Sharma, P., Dhapola, R., Kumari, S. *et al.* 2023. Endoplasmic reticulum stress in Alzheimer's disease: molecular mechanisms and therapeutic prospects. *Life Sciences*, 330:121983.
- Nichols, E., Steinmetz, J. D., Vollset, S. E., Fukutaki, K. *et al.* 2022. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health*, 7(2):e105-e125
- Pigino, G., Morfini, G., Atagi, Y., Deshpande, A. *et al.* 2009. Disruption of fast axonal transport is a pathogenic mechanism for intraneuronal amyloid beta. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(14):5907-5912.
- Sheng, Z. H. y Cai, Q. 2012. Mitochondrial transport in neurons: Impact on synaptic homeostasis and neurodegeneration. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(2):77-93.
- Siddappaji, K. K. y Gopal, S. 2021. Molecular mechanisms in Alzheimer's disease and the impact of physical exercise with advancements in therapeutic approaches. *AIMS Neuroscience*, 8(3):357-389.
- Sinsky, J., Pichlerova, K. y Hanes, J. 2021. Tau protein interaction partners and their roles in Alzheimer's disease and other Tauopathies. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17): 9207.
- Storck, S. E., Meister, S., Nahrath, J., Meißner, J. N. *et al.* 2016. Endothelial LRP1 transports amyloid- $\beta$ 1-42 across the blood-brain barrier. *Journal of Clinical Investigation*, 126(1):123-36.
- Therriault, J., Pascoal, T. A., Lussier, F. Z., Tissot, C. *et al.* 2022. Biomarker modeling of Alzheimer's disease using PET-based Braak staging. *Nature Aging*, 2(6):526-535.
- Tokutake, T., Kasuga, K., Yajima, R., Sekine, Y. *et al.* 2012. Hyperphosphorylation of tau induced by naturally secreted amyloid- $\beta$  at nanomolar concentrations is modulated by insulin-dependent Akt-GSK3 $\beta$  signaling pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 287(42): 35222-35233
- Wang, X., Su, B., Lee, H. G., Li, X. *et al.* 2009. Impaired balance of mitochondrial fission and fusion in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 29(28): 9090-9103.
- Wrann, C. D., White, J. P., Salogiannis, J., Laznik-Bogoslavski, D. *et al.* 2013. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 $\alpha$ /FNDC5 pathway. *Cell Metabolism*, 18(5):649-659.

- Wu, C., Yang, L., Li, Y., Dong, Y. A. N. *et al.* 2020. Effects of exercise training on anxious-depressive-like behavior in Alzheimer rat. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 52(7):1456-1469
- Xia, J., Li, B., Yin, L., Zhao, N. *et al.* 2019. Treadmill exercise decreases  $\beta$ -amyloid burden in APP/PS1 transgenic mice involving regulation of the unfolded protein response. *Neuroscience Letters*, 703: 125-131
- Yang, L., Wu, C., Li, Y., Dong, Y. *et al.* 2022. Long-term exercise pre-training attenuates Alzheimer's disease-related pathology in a transgenic rat model of Alzheimer's disease. *GeroScience*, 44(3):1457-1477
- Yang, L., Youngblood, H., Wu, C. y Zhang, Q. (2020). Mitochondria as a target for neuroprotection: role of methylene blue and photobiomodulation. *Translational Neurodegeneration*, 44(3):1457-1477.
- Zhang, X., He, Q., Huang, T., Zhao, N. *et al.* 2019. Treadmill exercise decreases A $\beta$  deposition and counteracts cognitive decline in APP/PS1 mice, possibly via hippocampal microglia modifications. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11:78.