

Desvelando el enigma de la enfermedad de Alzheimer: las proteínas y su influencia en las funciones cognitivas

Unraveling the Enigma of Alzheimer's Disease: Proteins and Their Influence on Cognitive Functions

Johan Camilo Pinzón-León*

Cómo citar este artículo:

Pinzón-León, J. C. (2023). Desvelando el enigma de la enfermedad del Alzheimer: las proteínas y su influencia en las funciones cognitivas. *Pre-Impresos Estudiantes*, (23), 6-10.

Resumen

La enfermedad de Alzheimer es una afección neurodegenerativa cuyo origen aún es desconocido. Sin embargo, existen muchos estudios bioquímicos y médicos que han tratado de desvelar las posibles causas que subyacen en el desarrollo de esta enfermedad, con el fin de facilitar su diagnóstico. Los médicos la diagnostican mediante la detección de la acumulación de proteínas en zonas del cerebro que afectan al correcto funcionamiento de las neuronas, a través de una tomografía por emisión de positrones. ¿Existen factores genéticos que influyan en la aparición de esta enfermedad? Este trabajo se orienta hacia la recopilación y análisis de artículos científicos y médicos. Su objetivo es explicar de forma sencilla temáticas químicas y bioquímicas que afectan a la vida cotidiana de las personas, y servir como una guía general sobre cómo se aborda el Alzheimer desde diferentes puntos de vista incluyendo aspectos químicos y bioquímicos, así como sociales, económicos y políticos.

Palabras clave: proteínas; espacio sináptico; enfermedad de Alzheimer; enzimas y aminoácidos

Abstract

Alzheimer's disease is a neurodegenerative condition whose origin is still unknown. However, there are many biochemical and medical studies that have come close to revealing possible causes for the development of this disease and therefore allowing its diagnosis. Doctors diagnose Alzheimer's disease by detecting the accumulation of proteins in areas of the brain that affect the proper functioning of neurons, using positron emission tomography. Are there genetic factors that influence the appearance of this disease? This work is aimed at the compilation and analysis of scientific and medical articles. Its objective is to explain in a simple and attractive way, chemical and biochemical issues that affect people's daily lives and serve as a general

* Estudiante de Licenciatura en Química con interés destacado en Química Analítica, Inorgánica y Bioquímica. Su objetivo como futuro educador es desmitificar la química y hacerla accesible para todos. Además, disfruta del baloncesto, el fútbol y la lectura sobre historia medieval y mitología europea. johancpl13@gmail.com

guide on how Alzheimer's is approached from different points of view including chemical and biochemical aspects, as well as social, economic and political.

Keywords: proteins; synaptic space; Alzheimer's disease; enzymes and amino acids

Introducción

Todas las enfermedades, al igual que el alzhéimer tienen un trasfondo químico y bioquímico, esto debería ser algo comprensible incluso para las personas que no están familiarizadas con el estudio de estas disciplinas. ¿Cuántas personas creen que las proteínas solo están relacionadas con el crecimiento muscular? ¿Los estudiantes comprenden la verdadera importancia de los aminoácidos? ¿Saben que *hormonas* y *enzimas* también son proteínas? Este artículo utiliza el alzhéimer como punto de partida para explorar diversos aspectos de las proteínas, sus funciones, y para destacar la importancia de los aminoácidos, desvinculando así a las proteínas a la creencia imprecisa que las relaciona únicamente con el crecimiento de fibras musculares.

La enfermedad de Alzheimer (EA) implica la gradual disminución de la capacidad cognitiva en las personas. Aunque suele asociarse con la vejez, se ha observado que aproximadamente tres de cada diez personas de 90 años han sido diagnosticadas con esta enfermedad. Además, alrededor del 1 % de la población mundial entre 60 y 70 años también la padece. No necesariamente esta condición se desarrolla a partir de los 60 años. Su origen se encuentra vinculado a factores genéticos, con una relación significativa en los cromosomas 17 y 21. En concreto, el cromosoma 17 está relacionado con la síntesis de la proteína Tau, cuya alteración provoca la acumulación de ovillos neurofibrilares, contribuyendo a los síntomas característicos de la enfermedad. Por otro lado, el cromosoma 21 cumple un papel clave en la producción de la β -amiloide, relacionada con la proteína precursora amiloide. Estas alteraciones genéticas son

consideradas factores relevantes en el desarrollo de la EA.

La enfermedad de Alzheimer: desafíos cognitivos y deterioro progresivo

La EA es una afección neurodegenerativa que conlleva desafíos cognitivos relacionados con la gnosis, el lenguaje y la praxis. En las primeras etapas del diagnóstico de la EA, los pacientes suelen experimentar problemas de memoria como el primer síntoma discernible, seguido de un deterioro en alguna de las capacidades cognitivas fundamentales: praxis (la habilidad de ejecutar destrezas adquiridas con maestría), lenguaje (reconocimiento, comprensión y hábil desarrollo de actividades comunicativas inéditas, incluyendo la interpretación de símbolos en lectura y escritura, y la decodificación de intercambios verbales durante conversaciones) o gnosis (la capacidad del cerebro para identificar información previamente adquirida a través de los sentidos). Además, las funciones ejecutivas también se ven afectadas, conforme a las pautas y criterios delineados en el DSM IV-tr (Lanfranco *et al.*, 2012).

Dado su carácter degenerativo, la enfermedad progresa de manera continua, ocasionando un aumento progresivo de afectaciones, entre las cuales se incluyen la pérdida de comprensión del lenguaje y una disminución parcial en la habilidad de asociar y relacionar estímulos con palabras. La desorientación espacial es otra manifestación, lo que implica que los pacientes no logran reconocer ni recordar lugares, ya sea en entornos cerrados como abiertos.

En etapas avanzadas de deterioro, los individuos pueden experimentar la pérdida de las tres funciones cognitivas mencionadas previamente: lenguaje, gnosis y praxis. Adicionalmente, es posible que en esta etapa las personas con EA desarrollen comportamientos agresivos y pierdan la capacidad de controlar impulsos.

Implicación en las neuronas con la placa senil

El péptido de la β -amiloide es un polímero conformado por varios aminoácidos, que se genera de forma natural y cuyo funcionamiento no tendría que ser perjudicial para la salud humana. Cabe recordar que un péptido es una cadena lineal de aminoácidos enlazados por enlaces químicos de tipo amídico, pero si la cadena tiene más de 100 aminoácidos, se considera como proteína. Existen muchas formas de β -amiloide, pero aquella sin implicaciones neurotóxicas es la isoforma compuesta por 40 aminoácidos ($A\beta_{40}$). La isoforma que tiene implicaciones neurotóxicas es conformada por 42 aminoácidos ($A\beta_{42}$).

La proteína precursora de amiloide es una cadena de 770 aminoácidos, cuyo punto óptimo de corte se encuentra en el aminoácido número 40, como se mencionó previamente, para lograr ingresar al cerebro y tener funciones biológicas en dicho órgano, lo que da lugar a su denominación como $A\beta_{40}$ (Tawari, 2019). Este proceso de corte se conoce como una reacción enzimática. Las enzimas son proteínas que facilitan reacciones bioquímicas y son altamente selectivas, lo que significa que la enzima cortará específicamente la cadena de la proteína precursora de amiloide en el aminoácido 40. Pero, en lugar de cortarse en el aminoácido 40, el $A\beta_{42}$ lo hace en el 42, lo que significa que la molécula es más grande y menos soluble en agua. Recordemos que nuestro cuerpo tiene un alto porcentaje agua para disolver diferentes tipos de moléculas. El $A\beta_{42}$, debido a su baja polaridad y dificultad para disolverse en agua, se acumula en regiones del cerebro, lo que conduce a la formación de las conocidas placas seniles.

Las neuronas son un tipo de células especiales que están interconectadas y permiten el flujo de información por medio de sinapsis. Existen dos tipos de sinapsis: la química, que se debe a mensajeros químicos normalmente

proteínas, y la eléctrica, que hace referencia al flujo de iones entre células. Una neurona posee dos zonas importantes: presináptica y postsináptica. La primera de ellas recibe el mensaje de una neurona, que recorre toda la célula hasta llegar a la zona postsináptica, que a su vez envía el mensaje a la parte presináptica de otra neurona. Entre la zona postsináptica de una neurona, que denominaremos "A", y la zona presináptica de otra neurona, que denominaremos "B", existe un espacio denominado *sináptico*. En este espacio, el mensaje se transmitirá de una neurona a otra, lo que permite la comunicación entre estas células y con otras del cuerpo. El $A\beta_{42}$, al ser poco soluble en agua y generar placas seniles, afecta los espacios sinápticos, ya que esta placa obstruye el pasó de la información entre neuronas. Esto resulta en la pérdida de habilidades cognitivas como la gnosia, lenguaje y praxis; pérdida que será mayor a medida que aumenta la presencia de placas seniles.

Causas genéticas del alzhéimer familiar

La principal causa del alzhéimer es el envejecimiento. No obstante, está relacionado con factores como los hábitos de vida del paciente, su entorno y las condiciones ambientales en las que desarrolla sus actividades cotidianas, además, la genética representa un papel decisivo en su manifestación en edades tempranas. Puede tener un componente hereditario asociado a mutaciones en los cromosomas 17 y 21, que comparten la función de sintetizar y degradar proteínas a las que se les responsabiliza de generarla.

Mutación cromosómica 21 y la formación de placas seniles

El cromosoma 21 cumple un papel fundamental en la síntesis de la proteína precursora amiloidea, la cual da origen al péptido β -amiloide. Este normalmente debería circular a través de la

membrana plasmática, sin embargo, en ciertos casos, se aglomera en regiones cerebrales, lo que resulta en la formación de placas seniles.

Se ha observado que la mutación en el codón 717 del cromosoma 21 es crucial en la formación de las placas seniles. Esta mutación produce un intercambio de aminoácidos en la proteína precursora amiloidea, especialmente en las posiciones Val-Iso y Val-Fen. En consecuencia, se generan dos variantes de la proteína β -amiloide con menor solubilidad, lo que dificulta el desplazamiento a través de la membrana plasmática. Este proceso resulta en la acumulación de capas de β -amiloide en el cerebro, y culmina en la característica placa senil (Gra Menéndez *et al.*, 2002).

Mutación del cromosoma 17 y la formación de los ovillos fibrilares

La proteína de Tau tiene como una función dar forma a los citoesqueletos de las células, microtúbulos que proporcionan estabilidad celular a los microtúbulos. Se ha evidenciado en pacientes posmortem que esta proteína se encuentra presente en las células de los ovillos neurofibrilares fosforilados, conocidos como filamentos helicoidales apareados. Estos son una mutación en los ovillos y microtúbulos debido a la fosforilación, lo cual es una mutación en el cromosoma 17 de la síntesis de la proteína de Tau (López de Munain, 2014).

Los ovillos fibrilares se encuentran en el citoplasma de las neuronas y su cantidad está directamente relacionada con la gravedad de la demencia. Consisten en acumulaciones de filamentos helicoidales apareados que presentan propiedades distintivas en comparación con los neurofilamentos y microtúbulos normales. Los ovillos anormales que generan la degeneración neurofibrilar tienden a prevalecer en regiones donde la pérdida neuronal es más pronunciada, como el hipocampo y las áreas contiguas al lóbulo temporal, las cuales

tienen una importancia crucial de la memoria (Gra Menéndez *et al.*, 2002).

La fosforilación irreversible ocasiona la deformación de los túbulos, lo que impide un transporte eficiente de impulsos eléctricos y nutrientes hacia el cerebro; esto produce daños en las funciones cognitivas relacionadas con el lenguaje, la percepción (gnosis) y la habilidad para ejecutar acciones (praxis).

Consecuencias socioeconómicas del alzhéimer

En cuanto a la dimensión social que viven los pacientes diagnosticados con alzhéimer, cabe resaltar que a menudo se enfrentan a la estigmatización. Sus oportunidades laborales se ven limitadas debido a la dificultad para recordar fechas, lugares o tareas en etapas medianamente avanzadas de la condición. Sin embargo, en etapas tempranas del padecimiento y con una valoración médica adecuada, algunas personas pueden mantener capacidades cognitivas aceptables para efectuar ciertos trabajos.

El alzhéimer también ataca a la autoestima de los pacientes, pues pueden sentir que no son útiles, lo que a menudo conduce a cuadros de depresión, especialmente en casos de alzhéimer familiar. Además, su presencia en edades tempranas o en la familia genera malestar y temor entre sus miembros. Se plantean preguntas como “¿Tengo la mutación genética que produce el alzhéimer de edad temprana?”; preocupación comprensible, ya que estadísticamente, si un padre afectado tiene dos hijos, es probable que al menos uno de ellos presente mutaciones en los genes relacionados con esta enfermedad (Gra Menéndez *et al.*, 2002).

En el 2015, se destinaron alrededor de un trillón de dólares para estudiar las enfermedades neurodegenerativas y de demencia; aproximadamente el 70 % de esta inversión provino

de países europeos y de Norteamérica (Bosch Bayard *et al.*, 2017). La mayoría de estos recursos se dirigen hacia el desarrollo de medicamentos, y en países con fuertes inversiones se respaldan proyectos de investigación enfocados en comprender las causas subyacentes de la enfermedad y en la búsqueda de posibles tratamientos.

Una mirada integral a la enfermedad de Alzheimer

La EA se revela como una afección que puede abordarse desde múltiples perspectivas para su comprensión y manejo. Desde un punto de vista genético y bioquímico, es fundamental adentrarse en los conceptos relacionados con las proteínas y los genes que desempeñan un papel crucial en su desarrollo. Esto nos proporciona una base sólida para entender los procesos biológicos subyacentes en la enfermedad.

No obstante, resulta crucial reconocer que esta dolencia ejerce un impacto considerable en la vida cotidiana tanto de los pacientes como de sus familias. Los pacientes pueden experimentar una disminución progresiva de sus habilidades cognitivas y funcionales, lo que afecta su autonomía y calidad de vida, por lo que, a menudo, los familiares se ven abrumados por la carga emocional y los desafíos de cuidar a alguien con EA.

Además, la EA tiene implicaciones en la sociedad en su conjunto. La asignación de recursos públicos para la investigación, el tratamiento y

la atención a personas con EA es relevante, ya que su prevalencia sigue en aumento debido al envejecimiento de la población. La necesidad de lugares de atención especializada y el desarrollo de terapias efectivas para frenar su progresión se convierten en cuestiones apremiantes. Por último, la EA nos recuerda la importancia de una perspectiva integral en la ciencia, la atención médica y la toma de decisiones públicas.

Referencias

- Bosch Bayard, R. I., Zayas Llerena, T. y Hernández Ulloa, E. (julio-septiembre de 2017). Algunos determinantes sociales y su impacto en las demencias. *Revista Cubana de Salud Pública*, 43(3), 1-12. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662017000300012&lng=e
- Gra Menéndez, S., Padrón Pérez, N. y Llibre Rodríguez, J. J. (2002). Péptido betaamiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 21(4), 253-261. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002002000400006&lng=es&tlng=es
- Lanfranco, G. R., Manríquez-Navarro, P., Avello G. L. y Canales-Johnson, A. (2012). Evaluación de la enfermedad de Alzheimer en etapa temprana: biomarcadores y pruebas neuropsicológicas. *Revista Médica de Chile*, 140(9), 1191-1200. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872012000900014>
- López de Munain, A. (2014). La enfermedad de Alzheimer genéticamente determinada. En *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (pp. 243-253). Editorial Médica Panamericana s. A.