



La Enfermedad de Alzheimer: un problema de comunicación en el bosque del cerebro

Por: Jorge Antonio Martínez-Díaz ¹ y Karla Aketzalli Hernández-Contreras ²

¹ jorgeantoniomartinezdiaz@outlook.com

² zs19026366@estudiantes.uv.mx

Instituto de Investigaciones Cerebrales de la Universidad Veracruzana, Veracruz, México.

La enfermedad de Alzheimer representa la mayoría de los casos de demencia (entre el 60% y el 80%), y se calcula que en el mundo hay aproximadamente 50 millones de personas afectadas. A medida que la esperanza de vida de las personas ha aumentado, también lo ha hecho el número de casos de Alzheimer, por lo que se considera un problema de salud grave, especialmente en los países desarrollados que tienen una mayor población de personas de la tercera edad, por ejemplo, en Estados Unidos, donde provoca más defunciones que el cáncer de próstata y de mama juntos (1). En este artículo verás la importancia de conocer qué es esta enfermedad y cómo actúa.

SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El desarrollo de la enfermedad es lento y avanza de forma constante, llegando hasta la pérdida total de la personalidad y la independencia para realizar cualquier actividad cotidiana, finalizando con la muerte debido al severo deterioro del cerebro. Los síntomas más frecuentes al inicio son dificultad para recordar conversaciones, nombres o eventos recientes, también pueden presentar apatía y depresión. Generalmente no son manifestaciones tan graves, por lo que, muchas veces se subestiman o pasan desapercibidas. Conforme se sigue desarrollando la enfermedad se agregan otros síntomas que incluyen dificultad en la capacidad de hablar y comunicarse, desorientación, confusión, cambios de conducta y dificultad para caminar e incluso ingerir alimentos (1). Estos síntomas son consecuencia de la disminución gradual de la comunicación entre las neuronas. La zona en donde se realiza esta comunicación se conoce como sinapsis (Fig. 1), que consiste en un espacio muy estrecho entre una neurona y otra, aunque no llegan a “tocarse” el espacio tan reducido entre ellas, permite que las señales químicas o eléctricas de una estimulen a la otra (2).

EL ESPESO BOSQUE DE NUESTRO CEREBRO

Imaginemos al cerebro como un bosque espeso lleno de árboles, cada árbol es una neurona; la copa de cada árbol sería el soma o cuerpo de la neurona, esta copa tiene múltiples ramas extendiéndose en todas direcciones, cada rama del árbol sería una dendrita, el tronco sería el axón y la raíz la terminal axonal. Si las raíces de dos árboles



La Enfermedad de Alzheimer: un problema de comunicación en el bosque del cerebro

entran en contacto obtenemos una sinapsis axoaxonal y si un árbol cae y su copa entra en contacto con la raíz obtenemos una sinapsis axosomática y si la copa del árbol caída queda lejos de la raíz, pero alcanza a establecerse el contacto entre las raíces de un árbol y las ramas del otro, obtenemos una sinapsis axodendrítica (2).

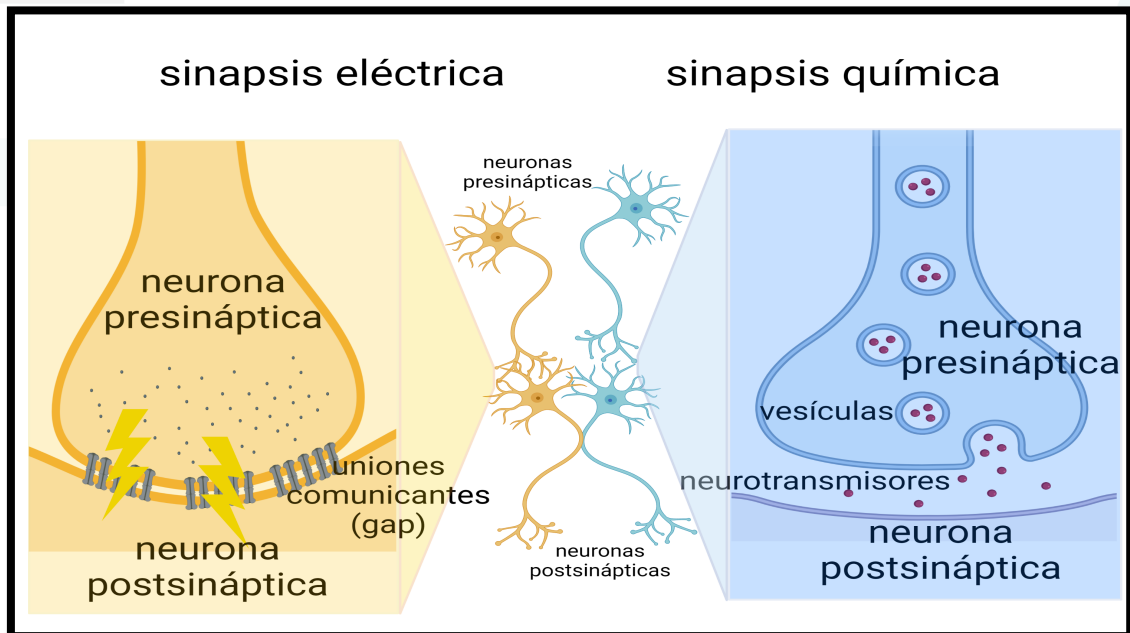


Figura 1. Esquema donde se observa la sinapsis, esta es el espacio presente en el punto de coincidencia entre una neurona presináptica (que generalmente es quien emite la señal) y otra postsináptica (que generalmente es la que recibe la señal), permitiendo la transmisión de señales eléctricas (amarillo) a través de las uniones comunicantes también llamadas gap; o químicas (rojo) a través de la fusión de las vesículas con la membrana de la neurona presináptica liberando los neurotransmisores hacia la sinapsis para que entren en contacto con los receptores de la neurona postsináptica. Creada en BioRender.com

LOS PILARES DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Hay dos procesos importantes y característicos que afectan la comunicación entre neuronas:

**La Enfermedad de Alzheimer: un problema de comunicación en el bosque del cerebro**

1) la producción aumentada de péptido beta amiloide. Imaginemos que al llegar el otoño cada árbol cambia su follaje y algunas hojas caen al suelo separándose de los árboles. Cada hoja sería el péptido beta amiloide que, al caer al suelo se degrada pero que al llegar la primavera el piso queda de nuevo despejado. En el cerebro sano el péptido beta amiloide producido se va eliminando constantemente, pero en la enfermedad de Alzheimer la producción aumenta hasta diez veces y el tipo de péptido beta amiloide que se produce en esta enfermedad es ligeramente diferente en su composición química, lo que hace más difícil su degradación. Este péptido se va acumulando y empieza a formar unas placas de gran tamaño que se llaman placas amiloideas, las cuales forman una “barrera” que impide la comunicación entre neuronas y les dificulta la captación de nutrientes y elementos esenciales para la vida. El péptido beta amiloide que compone a estas placas es más tóxico que el que se produce en condiciones normales, ocasionando que las células se intoxiquen y se debiliten, incluso hasta ocasionar la muerte celular (3).

2) La producción de la proteína Tau. Este proceso se lleva a cabo al interior de las neuronas e implica la producción de la proteína Tau en su forma hiperfosforilada (pTau), en condiciones normales Tau es una proteína que contribuye a la estabilización del esqueleto de la célula, tal como la función que cumplen las vigas que sostienen los techos de las casas, evitando que estos colapsen sobre sus habitantes, para ello la proteína Tau recibe 2 a 3 moléculas de fosfato, en un proceso llamado fosforilación, que le permite adherirse firmemente a los microtúbulos, que son largas varillas de proteína que dan forma al esqueleto de la célula, también llamado citoesqueleto (3).

Cada dendrita y cada axón necesitan que el citoesqueleto sea estable y fuerte, para mantenerse extendidos y en contacto con las demás dendritas y axones, sin embargo, en Alzheimer la proteína Tau es modificada, ya que se le añaden hasta 9 moléculas de fosfato, a este proceso se le llama hiperfosforilación (porque recibe más de lo normal que es de 2 a 3 fosfatos), dando origen a pTau la cual a diferencia de Tau no puede cumplir con sus funciones ocasionando principalmente que el citoesqueleto sea frágil, que las dendritas y el axón disminuyan su tamaño y no puedan comunicarse con las demás neuronas. Esto genera estrés en una célula que ha quedado incomunicada y de esta forma no puede desempeñar su importante papel en el cerebro en las que antes participaba. Otra fuente de estrés para la neurona afectada, es la acumulación progresiva de pTau en su interior, que poco a poco va formando enredos que son llamados ovillos neurofibrilares. Estos ovillos junto con las placas amiloideas estresan a las neuronas e impiden que ejerzan sus funciones hasta conducirlos a la muerte (3).



La Enfermedad de Alzheimer: un problema de comunicación en el bosque del cerebro

Acompañando a estos dos grandes pilares característicos del Alzheimer, beta amiloide y pTau; se ha observado que el proceso de inflamación en el tejido cerebral de los pacientes con Alzheimer es determinante en el desarrollo y la progresión de esta enfermedad. Hablar de inflamación en el tejido cerebral o neuroinflamación, implica voltear la mirada hacia otras células que habitan el denso bosque de nuestro cerebro, como la microglía y los astrocitos, las cuales participan en la modulación y promoción de la inflamación mediante la liberación de sustancias químicas denominadas citocinas proinflamatorias e interleucinas (Fig. 2). En definitiva, el desenlace no es favorable para nuestras neuronas, las cuales van muriendo y con ellas muchas de las capacidades cerebrales de las personas que padecen Alzheimer (3).

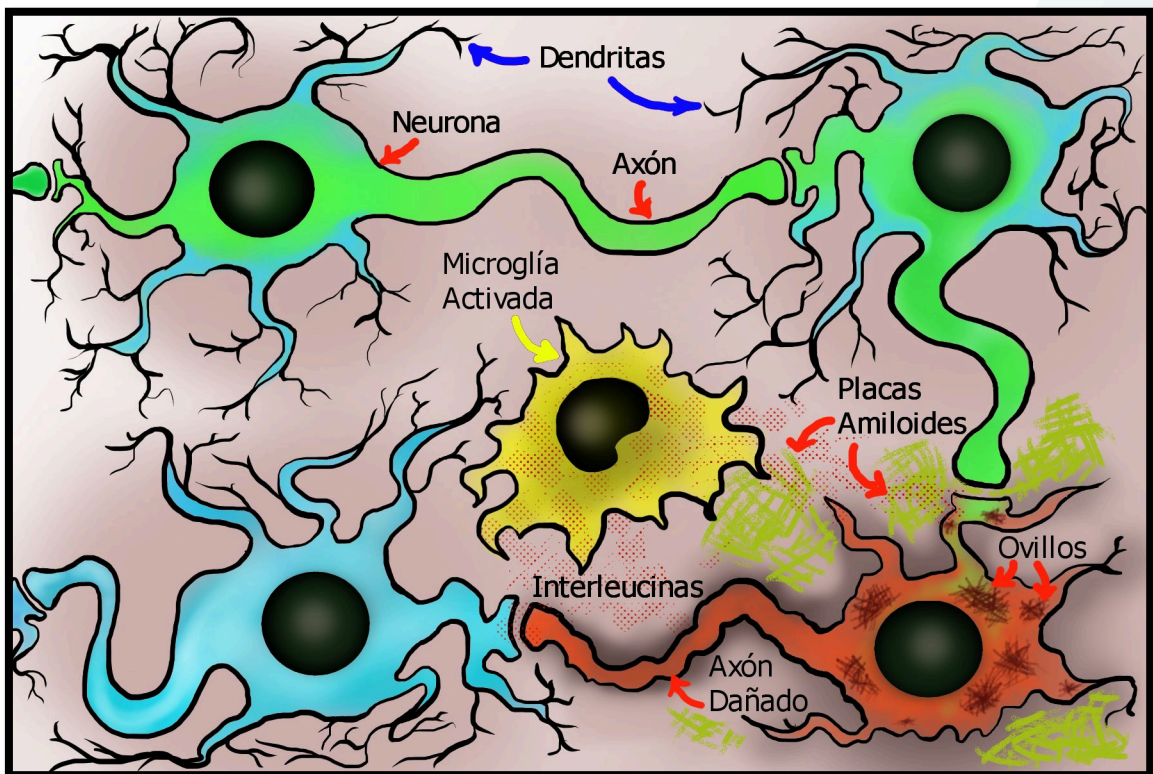


Figura 2. Imagen representativa de la comunicación neuronal. Las neuronas sanas transmiten la información que reciben de una neurona mediante sus dendritas y la transmiten a otra neurona cercana con la que mantengan contacto mediante su axón, sin embargo, en la enfermedad de Alzheimer esta comunicación es afectada debido al daño de neuronas secundario a la acumulación del péptido beta-amiloide en el espacio extracelular y de proteína tau hiperfosforilada en el interior de la neurona, lo que interrumpe el flujo de información normal a nivel cerebral. En la imagen se representa

**La Enfermedad de Alzheimer: un problema de comunicación en el bosque del cerebro**

con color verde a las neuronas activadas que transmiten la información adecuadamente, las neuronas en color azul están en espera de ser activadas y la neurona en color rojo se encuentra dañada debido a un proceso inflamatorio regulado por la liberación de interleucinas (entre otras moléculas pro-inflamatorias) por parte de la microglía activada, la cual fue estimulada previamente por la placa amiloide, induciendo la formación de más placas amiloides y la acumulación de proteína tau en forma de ovillos en el interior de la neurona. Tomado de Martínez-Díaz (2022).

¿QUÉ FUE PRIMERO EL HUEVO O LA GALLINA?

Actualmente se desconoce la causa exacta del Alzheimer, pero han surgido hipótesis interesantes a raíz de los hallazgos de los científicos. La hipótesis más “popular” apunta a que inicialmente hay un aumento en la producción de la beta amiloide y a partir del daño que ésta ocasiona se ven afectados otros mecanismos, entre ellos la fosforilación de Tau que pasa a hiperfosforilación (4); sin embargo, la hipótesis de Tau sugiere que la alteración inicial es la producción de pTau y que a esta le sigue la generación del péptido beta amiloide, principalmente en algunos tipos de Alzheimer que no tienen relación con antecedentes del Alzheimer en la familia (5).

Podríamos suponer que la ciencia está tratando de resolver ¿Qué fue primero el huevo o la gallina? pero la realidad es que el camino de comprobar o refutar estas y otras hipótesis, ha permitido generar nuevos enfoques para comprender al Alzheimer y con ello desarrollar nuevas estrategias de tratamiento. Algún día encontraremos la clave para detener el incendio forestal que el Alzheimer representa en el espeso bosque de nuestro cerebro y aún mejor, tenemos la esperanza de que eventualmente encontraremos la manera de reforestar este bosque y con ello restaurar la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Alzheimer's disease international and Patterson C. World Alzheimer Report 2018. 2018.
2. Caire, M. J., Reddy, V., Varacallo, M. Physiology, Synapse. Treasure Island: StatPearls. 2022.
3. Nisbet, R. M., Götz, J. Amyloid- β and Tau in Alzheimer's Disease: Novel Pathomechanisms and Non-Pharmacological Treatment Strategies. 2018. J Alzheimers Dis, 64(s1):S517-S527.



La Enfermedad de Alzheimer: un problema de comunicación en el bosque del cerebro

REFERENCIAS

4. Glenner, G. G., Wong, . CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. 1984. *Biochem Biophys Res Commun*, 120(3):885-90.

5. Arnsten, A. F. T., Datta, D., Del Tredici, K., Braak, H. Hypothesis: Tau pathology is an initiating factor in sporadic Alzheimer's disease. 2021. *Alzheimers Dement*, 17(1):115-124.

Cita este artículo como: Martínez-Díaz, Jorge y Hernández-Contreras, Karla. 2022. La Enfermedad de Alzheimer: un problema de comunicación en el bosque del cerebro. *Revista Peruana de Divulgación Científica en Genética y Biología Molecular* [en línea]. Lima: Editorial IGBM, 2022(2): 42-47. ISSN: 2415-234X. Disponible en: <http://igbmgenetica.com/revista-rdgbm/>