

LA QUÍMICA OCULTA DE L'ALZHEIMER

AUTOR/A: Eric Paz Solé

GRUP: 1r Batxillerat B

CENTRE EDUCATIU: Col·legi Padre Damian Sagrats Cors

DATA D'ENTREGA: 27/10/25

TUTOR/A: Marta Tarragona Gallés

Índex

1. Introducció.....	4
2. La química oculta de l'Alzheimer.....	6
2.1 Origen i introducció a la malaltia.....	6
2.2 Plaques beta-amiloide extracel·lulars.....	7
2.2.1 Proteïna precursora amiloide (APP).....	7
2.2.2 Enzims* β -secretasa, γ -secretasa i α -secretasa formen el pèptid A β	7
2.2.3 Agregació i formació de plaques.....	8
2.3 Cabdells neurofibril·lars.....	8
2.3.1 Proteïna Tau.....	8
2.3.2 Alteració de la proteïna Tau.....	9
2.4 Desequilibri de metalls.....	10
2.4.1 Acumulació de metalls en les plaques amiloides.....	10
2.4.2 Generació d'espècies reactives d'oxigen (ROS*).....	10
2.4.2.1 Interacció del pèptid A β amb metalls de transició.....	10
2.4.2.2 Paper del Coure.....	10
2.4.2.3 Importància del Ferro.....	11
2.4.2.4 Paper del Zinc en la modificació del pèptid A β	11
2.5 Estrès i dany oxidatiu.....	11
2.5.1 Danys a macromolècules.....	11
2.5.2 Balanç oxidatiu.....	12
2.6 Una cascada bioquímica oculta al cervell.....	12
2.6.1 Descobriment d'un món bioquímic ocult de l'Alzheimer.....	12
2.7 Tractaments químics.....	14
2.7.1 Inhibidors de l'acetilcolinesterasa.....	14
2.7.2 Antagonistes de receptors NMDA.....	15
3. Experiència en el laboratori i comparativa europea.....	16
3.1 Visita a l'Institut de Recerca de Sant Pau.....	16
3.1.1 Introducció a la investigació del grup de memòria.....	17
3.1.2 Immunohistoquímica.....	17
3.1.2.1 Preparació de mostres.....	17
3.1.2.2 Desparafinació i hidratació.....	18
3.1.2.3 Recuperació antigènica i bloqueig d'activitat endògena.....	19

3.1.2.4 Desemmascarament dels antígens.....	20
3.1.2.5 Rentades i bloqueig d'unions específiques.....	21
3.1.2.6 Aplicació d'anticòs primari i secundari.....	22
3.1.2.7 Revelat, deshidratació i muntatge.....	23
3.1.3 Visionat dels resultats amb microscopi.....	24
3.1.4 Anàlisi dels resultats i relació.....	25
3.2 Comparació entre investigacions a Alemanya (Roche) i Espanya.....	27
3.2.1 Presentació empresa Roche.....	27
3.2.2 Trontinemab + Brainshuttle.....	27
3.2.3 Diferències i Similituds.....	28
3.3 Un futur sense demència.....	29
4. Conclusions.....	30
5. Glossari.....	34
6. Bibliografia i Webgrafia.....	36

1. Introducció

En aquest treball de recerca es presentarà la malaltia de l'Alzheimer* i els processos bioquímics que comporta aquesta, juntament amb els tractaments químics actuals que podrien arribar a ser en un futur la possible cura d'aquesta malaltia. Aquesta investigació ha sorgit arran d'un familiar, la meva àvia, la qual va patir aquesta malaltia i aquest treball és pròpiament un homenatge per ella. A part, és un tema totalment connectat amb la química, matèria que vull continuar estudiant en el meu futur, per tant, aquest treball és un apropament personal amb els estudis que vull fer pròximament.

Amb aquest treball es vol mostrar la malaltia, posant l'enfocament en els processos bioquímics, per tant, els objectius són: ensenyar la situació actual i investigacions sobre la malaltia. És per això, que aquest treball corroborarà la següent hipòtesi que s'ha plantejat amb aquest tema. *Pot ser que ens estem apropant a una cura bioquímica per acabar amb l'Alzheimer*. A més a més, es vol definir la malaltia de manera formal i química. A part, es resoldran preguntes com: quin és l'origen, el seu descobridor i quins són els processos bioquímics que conformen l'Alzheimer? Els quals seran els següents: "què és l'acumulació de beta-amiloide i plaques extracel·lulars o l'alteració de proteïnes importants com la Tau? Què són els cabdells neurofibril·lars*? Quin desequilibri de metalls hi ha en el cervell que pateix Alzheimer i què vol dir l'estrès oxidatiu? Hi ha química oculta de l'Alzheimer? I finalment, quins tractaments hi ha des d'una visió química?"

A continuació, aquesta investigació té diferents límits per diferents circumstàncies. Per començar, és un tema que no abordarà tots els processos bioquímics que comporta la malaltia, ja que, químicament parlant, hi ha una extensa quantitat d'aquests processos/reaccions i tenint en compte l'extensió del treball fa que la limitació es faci amb els processos més importants de la malaltia. Després, hi ha un límit temporal present, ja que el nivell d'aprofundiment i el mateix nivell en aquest tema està limitat pel temps que es disposa per fer la investigació i també pel coneixement propi d'aquest tema, ja que no es disposen d'anys d'estudi ni de recerca en aquesta malaltia, sinó aproximadament un any per fer aquest treball.

La metodologia emprada en el meu treball serà mixta, ja que considerant el tema científic que s'abasteix en aquest treball de Recerca, és necessari aportar i exposar de manera sintètica l'exploració documental de manera quantitativa. Però, d'altra banda, com també té una part d'investigació, el plantejament de preguntes específiques i concretes per realitzar una millor recerca i enriquir analíticament el meu treball és essencial atribuint un grau superior de qualitat a aquest utilitzant un mètode qualitatiu. És per això que la metodologia serà mixta en aquest treball de recerca.

A part, les tècniques de recerca que s'han emprat per fer aquesta memòria de recerca, recopilació d'informació i dades seran: en primer lloc, abundarà l'anàlisi de contingut, ja que s'analitzarà i s'extraurà informació de llibres, documentals, vídeos, blogs informatius, pàgines web i articles. Relacionat amb això, per aquesta tècnica de recerca es tractaran amb majoritàriament fonts secundàries. Aquestes fonts recullen i analitzen informació de fonts primàries que serviran com a font de coneixement pel treball. Per afegir, es duran a terme entrevistes com a tècniques de recerca a persones especialitzades en el tema com científics, investigadors, químics, etc. En gran part, aquestes pràctiques seran destinades al personal i treballadors de centres d'investigació com l'institut de Recerca de Sant Pau que serà perfecte com a fragment de la part pràctica d'aquest informe. Aleshores, serà informació de primera mà, ja que són els estudis i investigacions del moment que explicaran els experts, per tant, seran fonts primàries que tot i que em costin esforç i dedicació seran fonts molt profitoses. I per acabar, tindrè un llibre de la bioquímica Lucía García Recaredo (*El alzheimer: la bioquímica del olvido*) d'on obtindré informació rellevant per aprofundir en el treball.

Finalment, el pla de treball d'aquesta investigació ha constatat de diferents fases: per començar, una primera fase amb documentació i entendre el tema amb les entregues necessàries. Després, ja a l'estiu, realitzar la part pràctica i acabar el marc teòric i finalment cap a finals d'estiu, tenir el treball acabat per només retocar i canviar coses necessàries.

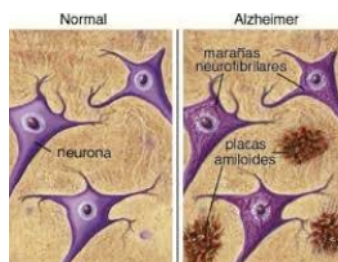
2. La química oculta de l'Alzheimer

Arribat aquest punt, es presentarà la part teòrica d'aquest treball. Aquest marc teòric és un gran resum de la recerca bibliogràfica que s'ha desenvolupat al llarg del treball. En aquesta part, es veurà reflectida la investigació documental que s'ha realitzat totalment relacionada amb els objectius del treball i la hipòtesi formulada com s'ha explicat anteriorment en el segon paràgraf de la introducció.

2.1 Origen i introducció a la malaltia.

Actualment, tots els dies es diagnostiquen milers de nous casos de la malaltia de l'Alzheimer en el món i si no es troba un tractament o cura efectiva, en un futur pròxim el nombre de víctimes d'Alzheimer podria triplicar-se segons estudis de fundacions com Pasqual Maragall o ACE (*Ace Alzheimer Center of Barcelona*).

Però abans de veure i entendre què és realment el que defineix la malaltia Alzheimer cal remuntar-se a l'any 1906 temps on el metge i científic Alois Alzheimer treballava amb pacients que tenien alteracions mentals. Una pacient d'Alois, Auguste Deter, presentava uns símptomes molt característics: memòria danyada, pèrdua de coneixement de com utilitzar segons quins objectes i el significat de paraules... Temps després quan Auguste mor, Alzheimer decideix investigar els teixits del cervell d'aquesta pacient tan característica i descobreix dues alteracions molt marcades en el teixit nerviós. En primer lloc, en la xarxa extracel·lular hi havia unes "coses" que danyaven el teixit i després a dintre de moltes neurones mortes hi havia elements que no eren típics d'una neurona sana. En el dia d'avui coneixem aquestes dues alteracions com les plaques beta-amiloide i els cabdells neurofibril·lars com a alteracions característiques de l'Alzheimer com es pot apreciar en la següent il·lustració.



Imatge 1: Plaques beta-amiloides i cabdells neurofibril·lars.
Alzheimer de Navarra (AFAN)

Seguidament, cal emfatitzar que l'Alzheimer és la causa més freqüent de demència*, sent una malaltia que genera un deteriorament cognitiu important caracteritzat per la pèrdua de memòria i sentit d'orientació, alteracions en el llenguatge i dificultats per la resolució de problemes o planificació de tasques. Donant com a resultat una persona totalment dependent d'altres.

Tot seguit, un cop feta la introducció a aquesta part és moment d'endinsar-se en la bioquímica del cervell i veure aquests processos bioquímics tan importants que consagren la malaltia Alzheimer. Començant amb l'acumulació de plaques beta-amiloide extracel·lulars com a primera alteració notòria en el teixit nerviós del cervell.

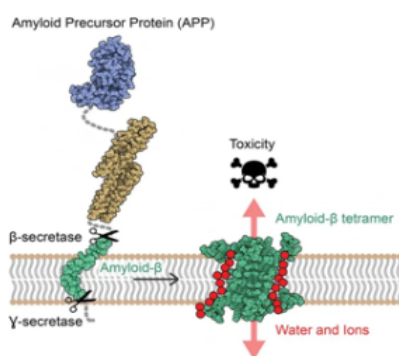
2.2 Plaques beta-amiloide extracel·lulars

2.2.1 Proteïna precursora amiloide (APP)

Per entendre com es formen bioquímicament aquestes plaques extracel·lulars és imprescindible conèixer la proteïna precursora amiloide (APP). Aquesta és una glicoproteïna transmembrana present en les neurones. Que sigui transmembrana vol dir que és capaç de travessar la membrana cel·lular, ja que conté tres parts: té una part a dins de la cèl·lula (intracel·lular), una part a dins de la membrana (transmembrana) i una altra fora de la cèl·lula (extracel·lular). Llavors, el significat de "glico" és que aquesta proteïna* té sucres (glucans) units a la seva estructura proteica. I a partir del processament anòmal de l'APP es forma el pèptid beta-amiloide (A β).

2.2.2 Enzims* β -secretasa, γ -secretasa i α -secretasa formen el pèptid A β

Tot seguit, el pèptid A β es forma a partir de dues rutes enzimàtiques*:



Imatge 2: Formació pèptid beta-amiloide.
Perplexiti.ai

Ruta no amiloidogènica	L'enzim α -secretasa talla l'APP, alliberant fragments solubles* i evitant la formació de beta-amiloide.
Ruta amiloidogènica	L'enzim β -secretasa talla l'APP en un punt diferent, generant un fragment que quan és processat per l'enzim γ -secretasa allibera el pèptid beta-amiloide A β a l'espai extracel·lular.

2.2.3 Agregació i formació de plaques

Després, el pèptid beta-amiloide existeix en diverses formes: principalment A β 40 i A β 42. Aquest últim és molt més propens a agregar-se a la neurona a causa de la poca solubilitat que tenen i és la variant d'aquest pèptid que predomina en les plaques beta-amiloide característiques de l'Alzheimer tal com defensa i justifica en una investigació Juebin Huang i el seu departament de Neurologia del *Mind Center* de la universitat central mèdica de Mississipi amb el següent fragment del seu comentari general de la investigació: "La proporció entre beta-amiloide A β 42 i A β 40, mesurada per mitjà d'un assaig d'alta precisió, es pot predir amb precisió l'amiloïdosi cerebral actual i futura, una de les característiques distintives de la patologia de la malaltia de l'Alzheimer" (Juebin Huang, 2019)

Finalment, aquests pèptids s'autoagreguen fins que donen com a resultat plaques extracel·lulars de beta-amiloide que es dipositen entre les neurones. La qual cosa fa que s'interfereixi amb la comunicació neuronal i desencadenant processos inflamatoris i d'estrès oxidatiu (del qual parlarem més endavant), contribuint a la neurodegeneració i la mort cel·lular.

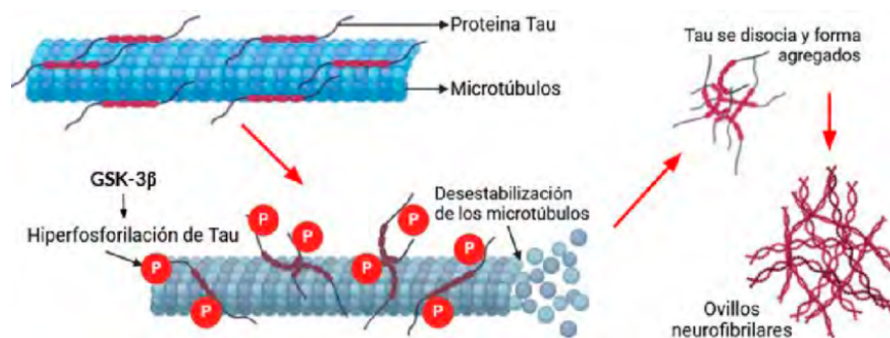
2.3 Cabdells neurofibril·lars

2.3.1 Proteïna Tau

Així mateix, un altre procés bioquímic associat amb l'Alzheimer és la formació de cabdells neurofibril·lars causats per l'alteració de la proteïna Tau. Aquesta proteïna s'origina a partir de l'expressió del gen MAPT (Microtubule-Associated Protein Tau) localitzat en el cromosoma 17. Per continuar, la funció normal de la proteïna Tau és estabilitzar els microtúbuls. Aquests són estructures internes de les neurones que ajuden a mantenir-ne la forma i permeten el transport de nutrients i altres molècules essencials. Respecte a aquesta funció, la proteïna Tau estabilitza aquests microtúbuls mitjançant un equilibri regulat de fosforilació (addició de grups fosfats) i desfosforilació, gràcies a unes proteïnes donadores i receptors de fòsfor que es diuen *quinases** i *fosfatases** No obstant això, és amb l'Alzheimer on aquestes dues proteïnes fallen i, per consegüent, la proteïna Tau s'hiperfosforila.

2.3.2 Alteració de la proteïna Tau

La hiperfosforilació de la proteïna Tau és un procés químic anòmal de la proteïna on aquest equilibri de grups fosfats es perd a causa d'aquest mal funcionament de les proteïnes quinases i fosfatases com a resultat s'afegeixen massa àtoms de fòsfor (grups fosfats) a la proteïna Tau, ja que les quinases estan sobreactivades i les fosfatases estan desactivades. Tots dos efectes ocasionen la hiperfosforilació de Tau.



Imatge 3: Hiperfosforilació de la Tau i creació de cabdells neurofibril·lars.
Perplexity.ai

I un cop succeeix això, Tau hiperfosforilada perd la seva capacitat d'unir-se als microtúbuls i es desprèn d'aquests desestabilitzant el citoesquelet neuronal, afectant el transport axonal i les funcions comentades anteriorment. A continuació, aquesta forma anormal de la Tau tendeix a agregar-se amb si mateixa i altres proteïnes associades als microtúbuls formant finalment els cabdells neurofibril·lars.

Sent agregats insolubles a dintre de les neurones que interfereixen directament amb la funció neuronal, ja que el citoesquelet no compleix de manera correcta la seva funció i no deixar formar la sinapsi* sent un procés essencial i característic de la malaltia, perquè en la sinapsi ocorre la comunicació entre neurones sent fonamental per funcions cognitives com: la memòria, l'aprenentatge, l'atenció i el pensament. I amb l'Alzheimer aquest procés es veu greument alterat des d'etapes primerenques que porta a la neurodegeneració i la mort neuronal.

2.4 Desequilibri de metalls

2.4.1 Acumulació de metalls en les plaques amiloides

En aquest punt, tenim un altre fenomen relacionat amb la presència de metalls de transició* en el cervell de persones amb Alzheimer. Una acumulació anormal de metalls de transició com el coure, el zinc i el ferro en les plaques extracel·lulars beta-amiloide explicades en el punt 2.2.3. Així doncs, aquests metalls s'uneixen al pèptid A β (punt 2.2.2) promovent la seva agregació i facilitant la formació de dipòsits insolubles que alteren l'estructura i funció del teixit cerebral pel fet que interfereixen en el funcionament normal de les neurones i les connexions sinàptiques.

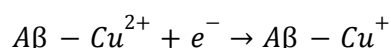
2.4.2 Generació d'espècies reactives d'oxigen (ROS*)

2.4.2.1 Interacció del pèptid A β amb metalls de transició

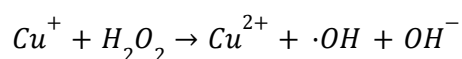
A aquestes plaques extracel·lulars beta-amiloide s'enganxen àtoms de coure (Cu), ferro (Fe) i àtoms de zinc (Zn). De fet, la interacció del ferro i coure amb el pèptid A β tenen propietats redox. Les reaccions redox són aquelles reaccions on es produeix de manera simultània els processos de reducció i oxidació. Primerament, la reducció és el procés en el qual una substància guanya electrons, sent "l'oxidant" perquè oxida a una altra substància. Paral·lelament, tenim l'oxidació. Procés en el qual la substància perd electrons, sent "reductor" perquè redueix a una altra substància.

2.4.2.2 Paper del Coure

En el cas de l'Alzheimer, inicialment el pèptid A β pot reduir el catió* (Cu²⁺) a (Cu⁺) en transferir-li un electró. El pèptid A β s'oxida perquè perd un electró, actuant com a reductor, mentre que el (Cu²⁺) es redueix (guanya un electró), actuant com a oxidant com veiem en la reacció química.



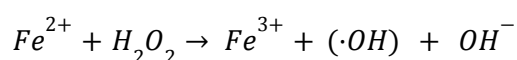
I aquest coure (Cu⁺) resultant pot reaccionar o bé amb oxigen gas (O₂) o bé amb aigua oxigenada (H₂O₂) per formar ROS, que, químicament parlant, pot ser el radical hidroxil (·OH) tal com s'indica en la següent equació química.



(·OH): és un radical altament reactiu que pot danyar lípids, proteïnes i ADN de les cèl·lules.

2.4.2.3 Importància del Ferro

A part del coure, el ferro també genera aquestes espècies reactives d'oxigen en un procés similar al del coure. En aquest cas el catió del ferro (Fe^{2+}) o ferro ferrós amb pèptid A β reacciona amb aigua oxigenada (H_2O_2) sent una reacció coneguda, la reacció de Fenton. Que dona com a resultat el catió (Fe^{3+}), un radical hidroxil i un hidròxid.



2.4.2.4 Paper del Zinc en la modificació del pèptid A β

Finalment, el zinc s'uneix al pèptid A β i indueix canvis conformationals significatius en la seva estructura. S'ha demostrat que el zinc es coordina principalment a la regió N-terminal del pèptid A β . Aleshores, aquest canvi estructural pot modificar la seva afinitat per altres metalls de transició redox-actius, com el coure i el ferro. Concretament, la presència de zinc facilita la reorganització espacial del pèptid, exposant-se o modificant les regions de coordinació per aquests metalls redox-actius. I com s'ha mostrat abans, aquests metalls poden participar en reaccions de tipus Fenton, donant a lloc ROS, tant de manera directa com de manera indirecta. El zinc, per contra, no genera ROS directament, però el seu efecte sobre l'estructura del pèptid potencia la interacció amb Cu i Fe promovent les ROS.

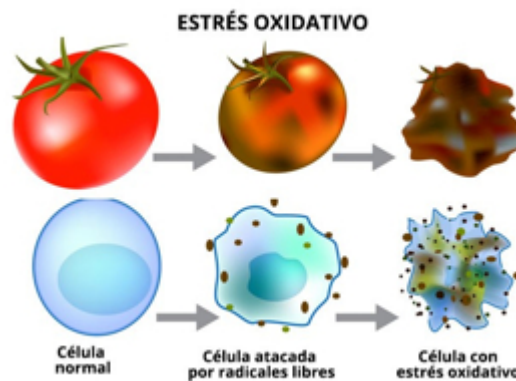
2.5 Estrès i dany oxidatiu

2.5.1 Danys a macromolècules

Mirant l'apartat anterior, s'ha vist la creació de les espècies reactives d'oxigen (ROS) creades pel desequilibri de metalls present en l'Alzheimer. Però, de fet, són aquestes ROS les que causen l'estrès oxidatiu i danyen les neurones. Abans, s'ha explicat clarament la creació d'una radical d'aquest tipus, en específic, el radical hidroxil ($\cdot OH$). Això no obstant, hi ha un total de tres tipus importants de (ROS): el radical hidroxil ($\cdot OH$), el radical superòxid ($O_2^{\cdot -}$) i el peròxid d'hidrogen conegut com a aigua oxigenada (H_2O_2).

I un cop formades a les neurones, reaccionen químicament amb lípids, proteïnes, l'ADN, etc. Oxidant aquestes molècules i alterant la seva funció o

estructura. Per exemple, la peroxidació lipídica (la reacció entre lípids i l'aigua oxigenada) danya les membranes neuronals, l'oxidació de proteïnes (reacció entre el radical superòxid i proteïnes de la neurona) interfereix amb els enzims i receptors de la neurona. Tot això, sumat amb el dany a l'ADN acaba portant a la mort cerebral.



Imatge 4: Estrès oxidatiu d'una cèl·lula.
Sciencedirect.com

2.5.2 Balanç oxidatiu

En resum, l'estrès oxidatiu és el desequilibri entre la producció de ROS i la capacitat de l'organisme per neutralitzar-les mitjançant sistemes antioxidants. En el context de l'Alzheimer, aquest procés ocorre quan les neurones no poden eliminar adequadament les ROS que comporten al dany oxidatiu i mort neuronal.

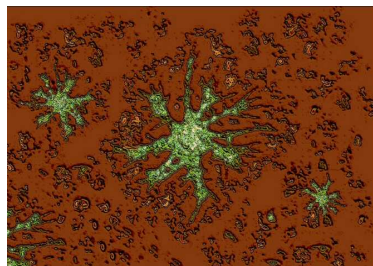
2.6 Una cascada bioquímica oculta al cervell

2.6.1 Descobriments d'un món bioquímic ocult de l'Alzheimer

S'està arribant a la recta final sobre els processos bioquímics més importants de l'Alzheimer, però per entendre el següent apartat és necessari tenir presents els processos importants que s'han explicat fins ara. La majoria d'intents més recents de desenvolupar tractaments químics contra l'Alzheimer s'han dirigit específicament contra les plaques extracel·lulars beta-amiloides explicades en el punt 2.2. Tanmateix, per diverses raons, aquests intents han fracassat en els assajos clínics.

En veure això, molts grups investigadors i científics van començar a cercar nous processos desconeguts presents amb l'Alzheimer i en concret, l'equip internacional del doctor Stuart Lipton (especialitzat en malalties neurodegeneratives), de l'institut Scripps d'investigació, en California, Estats Units. En aquest estudi, Lipton i el seu grup van utilitzar tècniques de química física per quantificar la forma en què els electrons participaven en certes reaccions químiques, ja que sospitaven que en el cervell amb Alzheimer podien tenir lloc processos bioquímics desconeguts. I l'estudi va afirmar aquesta hipòtesi, descobrint un món bioquímic nou en les neurones afectades per Alzheimer. Van descobrir que petits grups de plaques beta-amiloide que contenen proteïnes beta-amiloide desencadenaven una excessiva activitat i inflamació neuronal, fet que conduïa a una destructiva sèrie de reaccions.

El procés començava amb uns nivells molt alts d'àtoms de nitrogen (N) i oxigen (O) que s'uneixen com a grup "NO" (òxid nítric), que després es transfereix a un aminoàcid que es diu "cisteïna" que regula l'activitat de la proteïna. Aquestes reaccions es repeten i una sèrie d'aquestes reaccions proteiques aberrants tallava l'energia de les neurones en impedir el funcionament correcte de les seves mitocòndries, encarregades de generar energia per les reaccions bioquímiques de la cèl·lula. Això porta a la pèrdua de sinapsis de les neurones.



Imatge 5: Recreació artística de neurona deteriorant-se.
Amazings/NYCT

"Vam poder demostrar que aquestes reaccions ocorren en els cervells dels pacients amb Alzheimer, i quan evitàvem les reaccions en els cervells dels models animals de la malaltia, vam protegir la sinapsi. Els nostres descobriments suggereixen que seria possible revertir els danys de les sinapsis malgrat les plaques beta-amiloide i els cabdells neurofibril·lars" (Lipton, 2020)

2.6.2 L'impacte d'una química oculta en l'Alzheimer

Aquestes paraules del doctor Lipton sobre el seu descobriment obre un camí cap al desenvolupament d'una gamma diferent de medicaments per tractar la malaltia Alzheimer, que afecta milions de persones en el món. Va descriure el seu descobriment d'esdeveniments químics que constitueixen aquesta sèrie anòmala de processos com: "Reaccions de transnitrosilació proteica".

En resum, això comporta una xarxa de noves investigacions sobre la química oculta de l'Alzheimer. En el següent capítol d'aquest treball, s'explicaran els diferents tractaments químics que hi ha actualment per entendre com químicament es contraresten els processos químics anormals que s'han mencionat fins ara.

2.7 Tractaments químics

2.7.1 Inhibidors de l'acetilcolinesterasa

El gran problema actual amb l'Alzheimer és que encara no se sap l'origen de la malaltia. Avui a dia, no s'ha descobert què és el que fa que es desenvolupi la malaltia i consegüentment, no hi ha una cura perquè no sabem l'inici de tot. És a dir, no tenim una diana a la qual apuntar. Però sí que existeixen diferents tipus de medicaments que endarrereixen la mort de les neurones i l'aparició de símptomes.

Seguint amb el tema, en el punt 2.2 i 2.3 s'ha vist com per culpa de les plaques beta-amiloide i els cabdells neurofibril·lars, les neurones moren i, per tant, hi ha un desequilibri de regulació de producció dels neurotransmissors*. Resultant, que hi hagi molt poca acetilcolina, neurotransmissor fonamental del sistema nerviós central i perifèric, disponible perquè els missatges de la sinapsi es transmetin. Tanmateix, hem vist com l'APP és tallada per les diferents secretasses en el punt 2.2.2, l'acetilcolina un cop ha complit la seva funció d'enviar el missatge entre neurones també és tallada per una proteïna anomenada acetilcolinesterasa.

Per tant, actualment hi ha fàrmacs com: la *rivastigmina*, la *galantamina* i el *donepezil*, que actuen com a taps d'aquesta proteïna abans mencionada;

l'acetilcolinesterasa. Fent que la poca acetilcolina que hi hagi en les neurones no es degradi per així continuar amb la transmissió de missatges entre neurones.



Imatge 6: Fàrmacs específics per l'Alzheimer: Rivastigmina, Galantamina i Donepezil.
Fundació Pasqual Maragall

Per sintetitzar, els processos bioquímics que produeix la malaltia fa que hi hagi un desequilibri de neurotransmissors que són necessaris per a la sinapsi que amb els medicaments indicats, s'aconsegueix revertir o disminuir els efectes.

2.7.2 Antagonistes de receptors NMDA

A part, existeix un altre tipus de fàrmac que s'encarrega de l'excés de glutamat, aminoàcid que juga un paper crucial com a neurotransmissor en el cervell, on intervé en processos com: la memòria, l'aprenentatge, etc. En aquesta situació, en haver-hi molt neurotransmissor, quan aquest s'uneix al seu receptor de les neurones, "dit NMDA (N-metil-D-asparato)", s'activen vies que no haurien d'activar-se de la neurona. Aquesta activació de neurones no desitjada, causada pel glutamat, es coneix com a *excitotoxicitat*.

On les neurones danyades o fins i tot destruïdes per aquesta sobreestimulació dels receptors del neurotransmissor glutamat, provoquen aquesta entrada o via no desitjada abans mencionada massiva de calci a les neurones, desencadenant una sèrie de processos que porten a la mort neuronal. Sabent això, l'únic medicament d'aquest grup és la *memantina*: aquesta bloqueja als receptors perquè no rebin la quantitat massiva de neurotransmissors de glutamat i puguin rebre el missatge que realment ha de rebre la neurona. Cosa que impedeix l'activació d'aquesta via o entrada de calci indesitjada de les neurones.

3. Experiència en el laboratori i comparativa europea

En aquests moments del treball i finalitzada la part teòrica, és hora de presentar la part pràctica d'aquest informe. Aquest apartat serà el conjunt d'experiències i visites en laboratoris com a part d'investigació del denominador comú d'aquest treball, respondre la hipòtesi formulada. Aquestes investigacions i assajos es veuran reflectits en aquest cos pràctic. I amb l'objectiu de relacionar tot el que s'ha explicat fins ara amb la realitat que hi ha actualment en el món científic amb relació a l'Alzheimer.

S'ha decidit realitzar una part pràctica d'aquesta mesura per diferents motius: primer, la varietat de centres i investigacions que es veuran donaran més valor únic i experiencial al treball. Després, veure de prop, en un laboratori amb l'ajuda d'experts científics que dediquen el seu temps i vida en l'Alzheimer és la millor manera de veure la química oculta de l'Alzheimer.

3.1 Visita a l'Institut de Recerca de Sant Pau

Durant els dies 21 i 22 de juliol del 2025 es va visitar l'Institut de Recerca de Sant Pau, específicament el grup d'investigació de memòria i malalties neurodegeneratives com l'Alzheimer, el Parkinson i fins i tot la síndrome de Down. Els objectius de la visita eren veure com es treballa en un laboratori de recerca i, concretament, com s'estudien nous tractaments i diagnòstics per la millora del transcurs d'aquestes malalties. Així doncs, es va poder veure com s'apliquen els processos bioquímics tractats anteriorment en la part teòrica de forma pràctica en el dia a dia d'un centre d'investigació tal com exposo a continuació.



Imatge 7: Laboratori IR Sant Pau.
Pròpia creació

3.1.1 Introducció a la investigació del grup de memòria

Primerament, aquest laboratori està centrat en la investigació de la disfunció sinàptica present en malalties neurodegeneratives com l'Alzheimer. Però a més a més, estan molt orientats en l'estudi de les lesions més conegudes de l'Alzheimer: l'acumulació de la proteïna Tau hiperfosforilada (els cabdells neurofibril·lars explicats en el punt 2.3) i els agregats de pèptid beta-amiloide (les plaques beta-amiloide extracel·lulars del punt 2.2).

Per això, realitzen estudis de neuropatologia, és a dir, estudis qualitius que permet marcar les proteïnes desitjades com la Tau o l'APP per així observar patrons. També, els proporciona coneixements sobre altres indicadors o relacions que puguin establir-se entre malalties a investigar. La metodologia que es duu a terme a l'IR de Sant Pau són principalment dues tècniques neuropatològiques: la immunohistoquímica i la immunofluorescència.

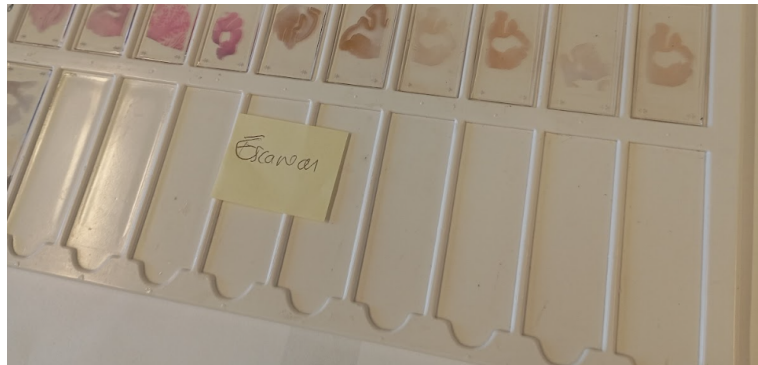
3.1.2 Immunohistoquímica

Al llarg d'aquests dos dies es va poder gaudir de l'experiència de realitzar una immunohistoquímica, mètode de laboratori en el qual s'utilitzen anticossos amb l'objectiu de determinar si hi ha certs antígens o agents patològics (marcadors) en una mostra de teixit. A continuació es desenvoluparan els passos d'aquest procés, juntament amb imatges i explicacions sobre la relació amb la part teòrica del treball.

3.1.2.1 Preparació de mostres

Per poder realitzar estudis neuropatològics, es fan servir mostres de diferents regions del cervell procedents del banc de Teixits neurològics de l'Hospital Clínic de Barcelona. Com que és molt important preservar el teixit el més a prop del seu estat original un cop extret del cos del pacient, es va fixar en formalina. És a dir, es va preservar en una solució aquosa de formalina la qual conté un petit percentatge de formaldehid (CH_2O). El formaldehid és una substància química que fa reaccionar les proteïnes formant enllaços, evitant que les cèl·lules es degradin o descomponguin per així poder analitzar la seva estructura proteica posteriorment.

A continuació, es va incrustar el teixit en parafina (barreja purificada d'hidrocarburs sòlids) per tallar en seccions fines (3-5 micres) amb un micròtom. I un cop tallades, es van muntar en portaobjectes com podem observar en la següent imatge.



Imatge 8: Mostres de teixit en portaobjectes incrustades en parafina.
Pròpia creació

3.1.2.2 Desparafinació i hidratació

Per continuar, es va realitzar un procés d'hidratació amb alcohols hidratats de diferents percentatges d'hidratació i amb xilè (C_8H_{10}). D'aquesta manera es va aconseguir eliminar la parafina de les mostres perquè els reactius que s'afegiran més tard puguin penetrar en el teixit. La següent taula mostra el procés d'aquesta hidratació amb l'explicació i temps d'exposició que es va realitzar.

Xilè (C_8H_{10})	5 minuts (x2)	Dissol la parafina
Etanol 100% (C_2H_6O)	5 minuts	inici rehidratació teixit
Etanol 96% (C_2H_6O)	5 minuts	-
Etanol 70% (C_2H_6O)	5 minuts	-
Etanol 50% (C_2H_6O)	5 minuts	-
Aigua (H_2O)	30 minuts	Rehidratació completa



Imatge 9: Hidratació i desparafinació del teixit.
Pròpia creació

Aquest procés es va realitzar en una campana de gasos i amb guants (mesures de seguretat i prevenció per la toxicitat dels reactius). Abans de continuar, cal aclarir el concepte de percentatge d'alcohols: una barreja física entre etanol i aigua, és a dir, la quantitat d'etanol que hi ha en la dissolució aquosa. Per exemple, un etanol 70% conté 70% etanol pur i 30% aigua. Això se'n diu, químicament parlant, percentatge en volum.

3.1.2.3 Recuperació antigènica i bloqueig d'activitat endògena

En el següent pas es van fer rentats amb PBS 1X (Solució Salina Fosfat) durant 5 minuts. En total es va repetir aquest procés tres cops per així eliminar residus dels alcohols abans utilitzats i establir el teixit en un medi fisiològic. En cada rentada, es disposa el PBS amb restes d'altres compostos a la capsa i es tornava a afegir PBS per realitzar el mateix procés, com es pot apreciar en la imatge.



Imatge 10: Rentats amb PBS 1X.
Pròpia creació

Un cop això, es va començar a treballar en horitzontal per així evitar que els reactius que hi ha a sobre les mostres caiguin. També se'n va rotular el portaobjectes de cada mostra emmarcant el teixit amb un "PAP pen" (un retolador de caràcter hidròfob*) per tal que les solucions no es vessin fora del teixit.

Per concloure aquest pas, es va realitzar la inhibició de l'activitat peroxidasa amb l'objectiu d'evitar falsos positius. Si no es realitzés aquest pas, en el revelatge dels anticossos sortiria positiu sempre, a causa de la peroxidasa. Aleshores, per inhibir-la es va utilitzar el reactiu següent:

Metanol (CH_3OH) + una solució aquosa de H_2O_2 al 30%

Aquest reactiu és l'encarregat de desactivar les peroxidases pròpies del teixit i es barreja amb PBS 1X aplicant $300\ \mu\text{L}^*$ per mostra. Un cop acaben els 10 minuts d'incubació, cal rentar tres vegades amb PBS per retirar el reactiu.

3.1.2.4 Desemmascarament dels antígens

El desemmascarament dels antígens té l'objectiu de restaurar l'accessibilitat dels antígens que han quedat ocults després de la fixació en formalina que es va fer com a primer pas (preparació de mostres). Bàsicament, els antígens estan emmascarats per la formalina i resulta complicat obtenir resultats amb els anticossos units a aquests antígens. Però, no només depèn d'això aquest pas, ja que també cal saber les condicions i característiques de les proteïnes que es volen observar en cada teixit. Perquè, poden ser més solubles, estar en forma d'agregats, etc. Aleshores, es va realitzar un tractament per eliminar aquesta formalina. En el cas que es va fer, es va utilitzar un tractament d'àcid fòrmic (HCOOH) i EDTA (àcid etilendiaminatetraacètic/ $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_8$)

Com s'ha explicat a l'inici, quan es fixa teixit en formalina, aquesta reacciona amb grups de proteïnes com poden ser beta, Tau i altres formant enllaços que conserven l'estructura del teixit, però oculten els antígens, on l'anticòs no els pot reconèixer i, per tant, hem d'eliminar aquesta formalina per a quan apliquem els

anticossos. Llavors, aquest tractament d'àcid fòrmic i EDTA actua químicament contra la formalina.

En el desemmascament, la funció principal de l'àcid fòrmic va ser: trencar els enllaços formats pel formaldehid i les proteïnes del teixit com l'APP o la Tau. A més a més, a partir de la hidròlisi, addició d'aigua amb ruptura d'enllaç, trencar parcialment enllaços de metilè (CH_2) que fixen els antígens. D'altra banda, l'EDTA és un agent quelant*. Així doncs, atrapa els ions divalents (ions amb càrrega 2^+) que estableixen l'estructura de les proteïnes. Això ajuda a trencar les interaccions iòniques i exposa els antígens amb ajuda calorífica.

Per realitzar aquest tractament, es va portar totes les mostres a una campana per la toxicitat dels àcids amb els quals es treballà. Es va aplicar l'àcid fòrmic en la campana i després es van submergir les mostres en cubetes plenes d'EDTA fent passades pel microones de 5 minuts. Per així aconseguir l'energia calorífica que necessita l'EDTA per trencar les interaccions de les proteïnes i exposar els antígens. Finalment, es va deixar refredar durant hora i mitja a temperatura ambient a la campana.



Imatge 11 i 12: Tractament dels àcids fòrmic i EDTA.
Pròpia creació

3.1.2.5 Rentades i bloqueig d'unions específiques

En aquest pas, es va tornar a realitzar rentades amb una solució de PBS (50 ml) i "Tween" 20 (1 ml) per aconseguir eliminar els residus de les reaccions que han

creat els àcids anteriors, juntament amb les mostres. El Tween 20 és un detergent suau que ajuda a eliminar residus i permeabilitza el teixit lleugerament. I, en segon lloc, per tal de prevenir que els anticossos s'uneixin a zones no desitjades del teixit es va aplicar una segona solució de bloqueig de BSA (albúmina sèrica bovina) al 5%. Uns 300 µL per mostra deixant totalment llesta la mostra per la incubació amb l'anticòs primari.

3.1.2.6 Aplicació d'anticòs primari i secundari

A continuació, s'aplica un anticòs específic a l'antigen que es vol detectar perquè s'uneixi directament. Els anticossos, majoritàriament es produeixen en animals perquè el sistema immune de l'animal generi anticossos contra la proteïna desitjada. I si un anticòs primari es fa d'animal, com per exemple el conill, immediatament l'anticòs secundari ha de ser "anti-conill" per tal que el reconegui i s'uneixi a l'anticòs primari.

Continuant amb el tema, el procés és el següent: un anticòs primari contra la proteïna APP de la qual hem parlat en diversos apartats al llarg del treball, s'aplica i s'uneix a la part específica d'APP. Això vol dir que aquest anticòs estarà present en plaques beta-amiloide, ja que estan formades pel pèptid beta-amiloide format per APP.

D'altra banda, un cop es deixa incubar l'anticòs primari durant tota la nit, s'aplica l'anticòs secundari i es deixa incubar una hora. Aquest anticòs secundari està conjugat al mateix anticòs primari per a quan s'afegeixin elements fluorescents com podria ser el procés d'una immunofluorescència per millorar i emfatitzar la visió de les proteïnes a través del microscopi.

Per tant, l'anticòs primari s'unirà a l'APP (plaques beta-amiloide) i el secundari a l'anticòs primari per tal de visualitzar-lo amb l'activitat enzimàtica que es veurà més endavant amb el revelat amb un canvi de color gràcies al reactiu DAB (3,3' diaminobencidina)



Imatge 13 i 14: Aplicació segon anticòs a les mostres.
Pròpia creació

3.1.2.7 Revelat, deshidratació i muntatge

Un cop s'han fet rentades de PBS amb Tween com s'ha explicat anteriorment per eliminar l'excés dels anticossos, és hora d'arribar a la part final de la immunohistoquímica. Com a inici, s'afegeix el substrat cromogènic. Molècula que reacciona amb la proteïna conjugada a l'anticòs secundari i produeix una precipitació colorada que es queda en el lloc de l'antigen.

És a dir, quan s'afegeix aquest substrat com per exemple el DAB, en presència de fosfatasa alcalina (proteïna APP), reacciona en una precipitació de color vermell que es podrà analitzar en el microscopi com la relació de (APP/marró). Amb el cas de la Tau, reacciona amb un color vermell, com es pot apreciar en la següent fotografia.



Imatge 15: Precipitació colorada dels substrats.
Pròpia creació

Finalment, es va passar les mostres per un procés de deshidratació d'alcohols en ordre inversa al que es va realitzar en la hidratació de les mostres en el punt 3.1.2.2. Després, es va muntar amb muntatge permanent les mostres en forma de trapezi per facilitar el visionament i es van col·locar els cobreobjectes per poder observar les làmines amb el microscopi.

3.1.3 Visionat dels resultats amb microscopi

Arribant a la recta final d'una tècnica de neuropatologia, era moment d'analitzar els resultats i observar diferents relacions entre els processos anòmals de la malaltia. Amb el microscopi cal saber en quin color està cada proteïna, és a dir, quina interacció realitza el substrat cromogènic amb les longituds d'ona de la llum del microscopi. Ja que, la mostra rep llum blanca (barreja de moltes longituds d'ona) i absorbeix els diferents espectres del substrat il·luminant un color.

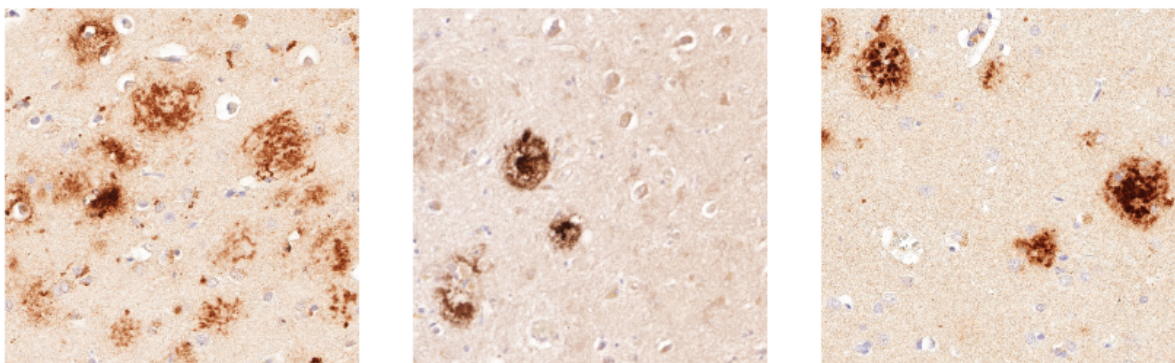
Aleshores, amb cada portaobjectes es realitzava, amb l'ajuda d'un microscopi diferents talls d'imatge (unes 12) aproximadament. Després, amb aquestes imatges es va reconstruir la sinapsi per tal d'avaluar diferents punts d'interès. Això vol dir que on hi hagués grans concentracions de beta, és on es posaria el punt de referència per realitzar les imatges. D'aquesta manera, s'ajuda a veure si hi ha agregats o concentracions patològiques en la sinapsi. Ja que en aquest centre tenen com a hipòtesi que abans de generar-se els cabdells neurofibril·lars o les plaques beta-amiloide com hem vist anteriorment, aquestes proteïnes es troben en la sinapsi abans d'agregar-se i es transmeten de sinapsi a sinapsi aquests agregats emmalaltint les neurones.

I resulta que amb aquest estudi de seguiment de la sinapsi amb aquests agregats volen veure si podrien ser "targets", objectius als quals atacar en el sentit d'intentar inhibir, ja que si s'inhibeix aquest primer pas podria resultar que no es formi en la sinapsi de la neurona ni els cabdells ni les plaques. I per provar la hipòtesi del centre, apliquen els seus resultats i experiments amb animals com ratolins.

Però, amb aquest procés s'obtenen resultats de manera lenta i amb temps, per això és tan complexa trobar una cura bioquímica. A part, amb el pas del temps, proteïnes que fa deu anys com la Tau, que es pensava que la seva presència no era important en el desenvolupament de la malaltia d'Alzheimer i que ara és una de les més importants i rellevants en la creació dels cabdells, fa que els investigadors tinguin més ample el rang d'estudi. Això té molta relació amb la cascada bioquímica de la qual es parla en el punt 2.6. On hi ha un món bioquímic ocult de l'Alzheimer per la quantitat de processos que ocorren amb l'Alzheimer i que això dona com a resultat moltes finestres on intentar investigar i a l'hora masses amb moltes possibilitats.

3.1.4 Anàlisi dels resultats i relació

Finalment, es va escanejar les imatges de microscopi per poder analitzar-les amb l'ordinador i es va obtenir el següent resultat que es comentarà per veure la finalitat de la tècnica i la relació amb la malaltia.



Imatge 16,17 i 18: Plaques beta-amiloide en teixit post mortem (escorça temporal) de pacient malalt d'Alzheimer.

Institut de Recerca de Sant Pau

Com es pot observar, tenim tres imatges proporcionades pel microscopi que han sigut escanejades de diferents parts de la mostra. Per començar, podem distingir en la segona imatge zones blanques i zones grises. Això se'n diu la substància grisa i la substància blanca. La substància blanca és una àrea del cervell composta per axons mielinitzats (coberts per capes de proteïnes i lípids) que connecten amb les diferents regions del cervell. En canvi, la substància grisa és la regió on es concentren les neurones i les sinapsis. En aquesta substància grisa

s'aprecia el següent: l'àrea amb més cèl·lules, múltiples nuclis visibles i dipòsits marcats de proteïnes patològiques, en aquest cas, aquestes taques marrons que abunden sobretot en la primera i tercera imatge. Són, doncs, acumulació de beta-amiloide que ha format plaques beta-amiloide. Cal recalcar que la diferència entre aquestes dues substàncies que podem observar directament és que en la substància blanca no hi trobem aquests agregats patològics a diferència de la substància grisa.

A part, aquesta mostra té diferents capes, aquí estem observant l'escorça, però hi ha fins a un total de sis capes. Les plaques s'acumulen en aquesta escorça del teixit i és per això que es realitzen les immunohistoquímiques sobre aquestes mostres de teixit. En segon lloc, es pot analitzar detingudament que a dintre d'aquests dipòsits marrons hi ha petites concentracions marrons de tonalitats diferents. Això és l'agregat de Tau que hi ha a dintre de les neurones juntament amb les plaques beta-amiloide. Per tant, trobem que els cabdells neurofibril·lars, en molts casos, comparteixen espai en la sinapsi de la neurona amb les plaques.

Aquesta és la relació que s'ha vist amb la part teòrica, l'explicació de com s'arriba a generar aquests processos bioquímics anòmals ajuda a entendre el visionament a la pràctica en una immunohistoquímica els cabdells i les plaques. Fent memòria, com s'ha explicat anteriorment, aquesta tècnica de neuropatologia ens ajuda a respondre mínimament la hipòtesi formulada al principi del treball: *"Pot ser que ens estem apropant a una cura bioquímica per acabar amb l'Alzheimer"*. La resposta amb aquesta part pràctica a aquesta hipòtesi és que els avenços i resultats que s'aconsegueixen són lents i progressius.

És a dir, cada cop la comunitat científica s'apropa a la cura bioquímica per acabar amb l'Alzheimer, però és un procés lent, el qual clarament està lluny d'aconseguir finalitzar i erradicar la malaltia pel complet. Ja que, ara mateix, amb aquestes tècniques es vol aconseguir frenar la malaltia. Per això s'investiga si l'APP i la Tau estan presents a la sinapsi abans de formar els cabdells i les plaques per així poder inhibir-les i frenar la malaltia o reduir els danys neuronals que pot arribar a causar com s'ha vist al llarg de la part teòrica i pràctica.

3.2 Comparació entre investigacions a Alemanya (Roche) i Espanya

En aquest apartat es vol presentar una comparació entre les investigacions relacionades amb l'Alzheimer i la seva bioquímica a partir de dos països. La comparació serà entre l'empresa farmacèutica Alemanya (Roche) i Espanya i els seus centres d'investigació com el mateix Institut de Recerca de Sant Pau. Amb l'objectiu de presentar la situació dels estudis de l'Alzheimer a Europa i juntament per analitzar diferències o similituds visibles entre la comunitat científica de diferents països.

3.2.1 Presentació empresa Roche

Roche va ser fundada en 1896 en Basilea, Suïssa, com una de les primeres empreses fabricants industrials de medicaments de marca. Roche s'ha transformat en la major empresa biotecnològica del món i líder en mundial en el diagnòstic in vitro. La companyia en tot moment cerca l'excel·lència científica per descobrir i desenvolupar medicaments i diagnòstics que millorin i salvin la vida de persones de tot el món.

3.2.2 Trontinemab + Brainshuttle

L'empresa Roche ha desenvolupat un anticòs intel·ligent experimental que s'uneix específicament a la proteïna beta-amiloide, que forma les plaques beta-amiloide. Aquest anticòs es diu "Trontinemab" i és un anticòs anti-A β 42, aquella variant del pèptid A β que forma les plaques i té l'objectiu d'eliminar-les. A part, és un anticòs biespecífic (2+1), significa que té dos llocs d'unió per la beta-amiloide i un addicional que li permet interactuar amb un altre receptor (de transferrina). Però aquest anticòs intel·ligent està modificat perquè pugui travessar la barrera hematoencefàlica (BHE) utilitzant la tecnologia "Brainshuttle".

Aquesta tecnologia dissenyada per Roche "obre una porta" a la barrera hematoencefàlica. Per aclarir, aquesta (BHE) és una espècie de filtre natural que protegeix el cervell i que normalment bloqueja l'entrada de la majoria dels medicaments. Així doncs, el Brainshuttle aprofita el receptor abans mencionat de transferrina (TfR1) que és un transportador natural de ferro cap al cervell. Aleshores en afegir un mòdul de transport a l'anticòs, s'aconsegueix que el

fàrmac creui fàcilment al sistema nerviós central. D'aquesta manera volen aconseguir la reducció de plaques beta-amiloide amb aquesta tecnologia que encara està en fase experimental de Trotinemab més Brainshuttle.

3.2.3 Diferències i Similituds

En aquesta secció s'esmentaran les diferències entre les investigacions a Alemanya utilitzant com a objecte de comparació l'empresa Roche i, d'altra banda, com a objecte d'estudi de les investigacions espanyoles seran els estudis de Sant Pau.

Per començar, l'objectiu entre Alemanya i Espanya, ja és clarament un punt amb diferència. L'empresa Roche té l'objectiu de desenvolupar tractaments efectius contra les plaques A β , mentre que a Espanya es vol entendre la base bioquímica de l'Alzheimer per trobar l'origen dels processos anòmals. Una altra diferència és l'etapa en la qual s'està. A Espanya, com s'ha vist en el treball, s'aplica una ciència bàsica i translacional (investigació i diagnòstic) quan a Alemanya està en una etapa de ciència aplicada i clínica (tractament en humans). I com a diferència final, tenim la visió: Roche té la visió de superar barreres biològiques per a teràpies immediates. En canvi, a Espanya se cerca l'origen bioquímic per a possibles dianes futures.

Després, també es pot observar dues similituds importants entre els dos països. La primera és el mètode, ja que tant a Sant Pau com a Roche es realitzen assajos clínics amb anticossos creats per ells mateixos, però a diferents nivells. Ja que, Sant Pau realitza immunohistoquímiques i anàlisi molecular i Roche treballa amb biotecnologia com és el Brainshuttle. Finalment, com a última similitud a part de treballar a trobar la cura bioquímica de l'Alzheimer és el focus de les investigacions. Tots dos països estan focalitzats en les plaques beta-amiloide sobretot. Sant Pau amplia en altres proteïnes els seus estudis com la Tau i Roche vol eliminar el component A β amb un anticòs.

3.3 Un futur sense demència

La vida a vegades és curiosa. Aquest últim apartat de la part pràctica és una mica especial en el sentit de ser un comentari personal relacionat amb el treball i la hipòtesi formulada. Cal esmentar, que aquesta notícia de la qual es parlarà en aquest comentari va ser publicada el 21 de setembre de 2025, Dia Mundial de l'Alzheimer. Així doncs, realment abans d'acabar aquest treball hi havia unes conclusions clares després de realitzar la part pràctica a Sant Pau i entendre si ens estem apropant a una cura bioquímica de l'Alzheimer. Però, amb la notícia que es resumirà a continuació; vosaltres, els lectors, podreu entendre com canviaran aquestes conclusions.

La notícia de "La Vanguardia" explica que estem entrant en una nova era en la lluita contra l'Alzheimer, gràcies a la combinació de fàrmacs innovadors i mètodes de diagnòstic precoç. Els neuròlegs com: Albert Lleó (cap del grup de memòria de Sant Pau), Mercè Boada (directora mèdica de l'ACE), Marc Suárez-Calvet (neuròleg del Brain Research Center) i Raquel Sánchez Valle (neuròloga de l'Hospital Clínic), coincideixen en el fet que la malaltia, considerada fins ara inevitable i fatal, podria en el futur ser controlada si es detecta amb temps. Medicaments com lecanemab (aprobat per la Unió Europea) i donanemab (pendent d'autorització), són anticossos que redueixen l'acumulació de la proteïna beta-amiloide en el cervell i aconsegueixen frenar la progressió de la malaltia en fases inicials. Paral·lelament, l'avenç d'anàlisi de sang com el marcador *p-tau217* permet identificar la patologia sense necessitat de proves invasives, obrint la porta a diagnòstics més accessibles i generalitzats.

En conclusió, la visió és optimista: en pocs anys, amb cribats poblacionals* i tractaments primerencs, l'Alzheimer podria deixar de ser sinònim de demència avançada i discapacitat greu. Finalment, aquesta notícia té un gran impacte en aquest treball, tant per la hipòtesi com per les conclusions. I realment, és curiós com fent aquest treball coincideixi en potser el naixement d'una cura precoç per l'Alzheimer per aconseguir que desaparegui la demència i discapacitat. I que fins i tot puguem presenciar-la.

4. Conclusions

En aquest apartat del treball s'exposaran les conclusions obtingudes vinculades i relacionades amb la hipòtesi i els objectius formulats en la introducció. De manera que, s'exposaran conclusions per apartats amb l'addició de les limitacions del treball, contradiccions i/o problemes que han sorgit durant aquest treball. Finalment, es reflectirà una valoració personal del treball fet.

En primer lloc, el descobriment i origen de la malaltia és degut al metge científic Alois Alzheimer qui en l'any 1906 estudia el teixit post mort del cervell d'una pacient anomenada Auguste Deter on troba dues alteracions i formacions anòmales a dintre de les neurones: les plaques beta-amiloide i els cabdells neurofibril·lars. D'aquesta manera amb el seu cognom va donar nom a la malaltia descoberta.

A continuació, en referència al primer gran procés bioquímic (les plaques beta-amiloide) s'ha d'entendre el seu procés de formació i la importància d'aquestes en la malaltia. Així doncs, a partir del processament anòmal de la proteïna precursora amiloide (APP) es forma el pèptid beta-amiloide ($A\beta$). Aquest processament és la ruta amiloidogènica on l'enzim β -secretasa secciona l'APP, generant un fragment que quan és processat per l'enzim γ -secretasa allibera el pèptid beta-amiloide $A\beta$ a l'espai extracel·lular. Aleshores, la forma $A\beta_{42}$ del pèptid que és molt propensa a agregar-se, s'agrega formant les plaques beta-amiloide.

Després, en referència al segon gran procés bioquímic (els cabdells neurofibril·lars) comença tot amb la formació de la proteïna Tau, originada al gen MAPT en el cromosoma 17 amb la funció d'estabilitzar els microtúbuls mitjançant l'equilibri regulat de fosforilació gràcies a les proteïnes donadores de grups fosfats (quinases) i les que desfosforilen aquesta proteïna (fosfatases). Però s'ha vist en el treball, que quan aquestes dues proteïnes abans mencionades comencen a fallar i la proteïna Tau s'hiperfosforila.

Sent un procés anòmal d'aquesta i suposant la pèrdua de capacitat d'unir i desestabilitzant el citoesquelet neuronal, afectant greument el transport axonal.

Finalment, aquesta Tau hiperfosforilada s'autoagrega amb si mateixa i altres proteïnes formant finalment els cabdells neurofibril·lars. Definites com a agregats insolubles a dintre de les neurones afectant la funció neuronal, perquè el citoesquelet abans mencionat no compleix amb la seva funció i no deixa formar la sinapsi.

A part, tenim un procés molt important que és el desequilibri de metalls, una acumulació anormal en el cervell de persones amb Alzheimer de metalls com el coure, zinc i ferro en les plaques extracel·lulars beta-amiloide. Així doncs, aquests metalls s'uneixen al pèptid A β promovent la seva agregació i facilitant la formació de dipòsits insolubles que alteren en el funcionament neuronal. Aquesta interacció entre el pèptid A β amb els metalls de transició té propietats redox (reducció-oxidació) formant ROS (espècies reactives d'oxigen) de manera directa com el coure i el ferro o de manera indirecta com el zinc. Aquestes espècies són les causants del famós estrès oxidatiu.

Les ROS quan reaccionen amb lípids, proteïnes, ADN o altres components de la neurona, oxiden aquestes parts o molècules i alterant la seva funció o estructura. Donant com a resultat un cúmul de conseqüències que acaben en danys neuronals tan grans que produeixen la mort neuronal. L'estrès oxidatiu, doncs, és el desequilibri de la producció de ROS (abundants) i la capacitat de l'organisme per neutralitzar-les mitjançant sistemes antioxidants.

Per continuar, quan es parla del concepte d'una bioquímica o química oculta de l'Alzheimer vol dir que després de diferents estudis com el de l'equip de Lipton van trobar una nova font de reaccions bioquímiques desconegudes que afectaven causant la mort neuronal, anomenades reaccions de transnitrosilació. On grups (NO) conjuntament amb la proteïna cisteïna en reaccionar tallaven l'energia de les neurones impedit la sinapsi.

Finalment, de les conclusions de la part teòrica, hi ha dos tipus de tractaments químics: en primer lloc, hi ha els inhibidors d'acetilcolinesterasa. Un problema que sorgeix amb l'aparició de plaques beta-amiloide i els cabdells neurofibril·lars és el desequilibri de neurotransmissors, com l'acetilcolina, neurotransmissor fonamental que aconsegueix la transmissió dels missatges per la sinapsi. Per

tant, aquest inhibidor aconseguix que l'acetilcolina no sigui secretada i, per tant, es conservi. D'altra banda, també tenim els antagonistes de receptors NMDA, fàrmac que s'encarrega de l'excés del glutamat. Com que hi ha un excés d'aquest neurotransmissor, quan s'uneix al seu receptor de les neurones NMDA, s'activen vies de la neurona que no s'haurien d'activar deixant passar calci, que es coneix com l'excitotoxicitat danyant o fins i tot destruint les neurones.

A continuació, s'esmentaran les conclusions extretes de la part pràctica. Per poder trobar la part pràctica final, va haver-hi moltes complicacions, ja que molt pocs centres acceptaven visites a laboratori o eren superficials. Però amb aquest treball estava totalment clar que era necessari una gran part pràctica per assolir els objectius i resoldre de manera concisa la hipòtesi. I es van trucar a portes fins que l'Institut de Sant Pau va acceptar la visita i pràctica.

Per començar, es va participar en la realització d'una immunohistoquímica, tècnica de neuropatologia on s'observa, mitjançant un procés, com les plaques beta-amiloides i cabdells neurofibril·lars en molts casos, comparteixen espai en la sinapsi d'una neurona. A més a més, amb aquesta part pràctica on es va estudiar l'Alzheimer de primera mà en un laboratori, tenia com a objectiu respondre a la meua hipòtesi: *"Pot ser que ens estem apropant a una cura bioquímica per acabar amb l'Alzheimer"*

Aleshores, amb la immunohistoquímica s'investigà si les proteïnes que formen tant les plaques com els cabdells: l'APP i la Tau, ja estan presents en la neurona i fins i tot, provat per l'IR de Sant Pau, si mitjançant la sinapsi es transmeten entre neurones els agregats neurotòxics que formen les proteïnes abans mencionades. És a dir, hi havia una mena de contagi entre neurones a través de la sinapsi. En les imatges dels resultats, es pot entendre que en la substància grisa, regió on es concentren neurones i les sinapsis, s'analitza i relaciona les taques marrons amb els dipòsits marcats de proteïnes patològiques. I que les diferents tonalitats de colors, són: marró intens (plaques) marró menys intens (cabdells). Altres tonalitats menys intenses que les dues anteriors són aquestes proteïnes però en menys quantitat. Però es conclou que comparteixen espai en la sinapsi.

A més a més, aquesta part pràctica té la relació perfecta per tal d'explicar i entendre en l'àmbit pràctic els processos bioquímics explicats en l'apartat teòric. Un cop acabada la part pràctica, ja tenia la resposta a la meua hipòtesi. Clarament, la comunitat científica s'està apropant a la cura bioquímica per acabar amb l'Alzheimer, però els resultats i avenços són lents i progressius. Lluny de ser un procés d'aconseguir finalitzar i erradicar per complet el fet que una persona tingui demència per culpa de l'Alzheimer. És per això, que amb investigacions massives s'estudia si inhibint l'APP o la Tau les quals teòricament estan presents a la sinapsi, es podria revertir danys o frenar la malaltia.

De manera molt interessant, el dia 21 de setembre, Dia Mundial de l'Alzheimer, aquest plantejament de la hipòtesi canvia totalment amb la notícia explicada i comentada en el treball. Ja que, un comunicat de part de molts neuròlegs i científics importants espanyols, entre ells Albert Lleó, cap de l'IR de Sant Pau, diu que en un futur pròxim, uns 10-15 anys amb l'entrada de nous fàrmacs i combinació de lecanenab i donanenab s'aconseguiria controlar la malaltia. En altres paraules, aquests fàrmacs, redueixen l'acumulació de beta-amiloide en el cervell, frenant la progressió de la malaltia en fases inicials. En resum, que podríem estar davant d'una era on l'Alzheimer ja no és sinònim de demència i, per tant, hauríem de canviar l'orientació de la hipòtesi.

Així doncs, sí que estem més a prop d'una cura bioquímica per l'Alzheimer mitjançant avenços progressius i per tal d'erradicar completament la malaltia per complet encara queda cert temps, però per aconseguir acabar amb la demència i efectes negatius de l'Alzheimer i controlar la malaltia estem molt a prop. Per tant, no se sap si és coincidència que tot just s'ha fet el treball aquest any i ara en pocs anys, potser ens trobem que la gent pateix Alzheimer, però no pateix demència ni danys neuronals, perquè s'ha detectat en etapes primerenques i s'ha controlat amb els fàrmacs adients.

Finalment, realment la valoració personal del treball és molt positiva, es creu que s'ha desenvolupat i treballat al màxim per assolir els objectius i aconseguir contestar la hipòtesi amb profunditat. Tot el treball, dedicació i esforç es veu reflectit en tots i cada un dels apartats del treball. Es pensa realment la satisfacció de la feina aconseguida i s'està molt orgullós.

5. Glossari

En aquesta part del treball es troben termes específics detalladament definits per fer més assequible i fluida la lectura del treball, ja que molts d'aquest poden ser tecnicismes o termes molt semblants entre ells, però que tenen diferències. A part, ha sigut una eina pel meu treball, ja que ha estat el meu diccionari personal de mots i termes que en un principi no es van entendre. Les paraules presents al cos del treball portaran un asterisc indicant que es poden trobar al glossari.

Alzheimer: Llarga malaltia cerebral produïda per canvis patològics que van alterant el funcionament de les neurones.

Cabdells neurofibril·lars: Estructura anormal que es forma a dintre de les neurones del cervell format per la proteïna tau hiperfosforilada.

Catió: ió* d'àtom o molècula amb càrrega elèctrica positiva.

Cribats poblacionals: Programes preventius assistencials essencials per detectar de manera precoç malalties o patògens.

Demència: Conjunt de signes i símptomes produïts per una alteració cerebral que provoca la pèrdua de capacitats cognitives de la persona afectada.

Enzim: Biocatalitzador de natura proteica.

Fosfatases: Enzims essencials que faciliten el transportament d'un grup fosfat a l'exterior de la molècula.

Hidròfob: Matèria o substància que no absorbeix aigua.

Neurotransmissor: substància química que permet la comunicació entre neurones en el sistema nerviós.

Ió: àtom o molècula que té càrrega elèctrica.

Metalls de transició: Elements químics que es troben en la part central de la taula periòdica, específicament del grup 3 fins al 12.

Microlitres (μL): 1 μL equival a 0,000001 L

Quelant: Agent que atrapa ions metàl·lics.

Quinases: Enzims essencials que faciliten el transportament d'un grup fosfat a una altra molècula.

Proteïna: Substància constitutiva de la matèria viva, formada per una o diverses cadenes d'aminoàcids com: enzims, hormones, anticossos...

ROS: Espècie reactiva d'oxigen, tipus de molècula inestable que conté oxigen i que reacciona fàcilment amb altres molècules de la cèl·lula.

Ruta enzimàtica: Sèrie de reaccions químiques encadenades a dins d'una cèl·lula, catalitzades per enzims.

Sinapsi: connexió entre dues neurones i espai entre l'extrem d'una neurona i una altra cèl·lula.

Soluble: Que es pot dissoldre.

Solució: barreja homogènia de dues o més substàncies a nivell molecular o iònic format per un solut (substància que es dissol) i un dissolvent (substància que dissol el solut).

6. Bibliografia i Webgrafia

En aquest apartat es presenta totes les fonts consultades per fer aquest treball incloent pàgines web, blogs, notícies, columnes, llibres, documents, documentals, vídeos i altres. L'estil de citació d'aquesta bibliografia és d'APA i ha estat ordenada alfabèticament amb l'ajuda d'un gestor bibliogràfic anomenat "Zotero".

- Afan_Arantza. (2023, abril 26). ALZHEIMER. LA BIOQUÍMICA DEL OLVIDO. *Asociación de Familiares de personas con Alzheimer y otras demencias de Navarra*. <https://www.alzheimernavarra.com/noticias/bioquimica-del-olvido/AlzheimersAwarenessPreview.pdf>. (s. f.). 17 de juny de 2025, de <https://greenshootmedia.com/images/September2020Sections/AlzheimersAwarenessPreview.pdf>
- Barragán Martínez, D., García Soldevilla, M. A., Parra Santiago, A., & Tejeiro Martínez, J. (2019). Enfermedad de Alzheimer. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(74), 4338-4346. <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.03.012> 29 de juny 2025
- Bondi, M. W., Edmonds, E. C., & Salmon, D. P. (2017). Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 23(9-10), 818-831. <https://doi.org/10.1017/S135561771700100X> 4 de juliol de 2025
- Breijyeh, 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> 2 de juliol de 2025
- Briggs, R., Kennelly, S. P., & O'Neill, D. (2016). Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clinical Medicine (London, England)*, 16(3), 247-253. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-3-247> 7 de juny de 2025
- Carvajal Carvajal, C. (2016). Biología molecular de la enfermedad de Alzheimer. *Medicina Legal de Costa Rica*, 33(2), 104-122. 7 de juny de 2025
- Claves sobre la Enfermedad de Alzheimer | Ebook.pdf. (s. f.). 20 de maig de 2025, de https://recursos.fpmaragall.org/hubfs/Guias%20%F0%9F%93%9A/%F0%9F%93%9A%20%5BGU%C3%ADa%5D%20Claves%20sobre%20la%20Enfermedad%20de%20Alzheimer/Ebook/Claves%20sobre%20la%20Enfermedad%20de%20Alzheimer%20%7C%20Ebook.pdf?utm_campaign=%F0%9F%93%9A%20%5BGU%C3%ADa%5D%20Claves%20sobre%20la%20Enfermedad%20de%20Alzheimer%20%7C%20CAT&utm_medium=email&_hsenc=p2ANqtz-9HbUInfOQxFepmukJc7ArHuqsTIXAVmtlmTlmlFToU9aglvvYu3OPeXF8qzxnHhLRx0g2SdsLx56tEks6yfo-tYtG-w&_hsmi=97039367&utm_content=97039367&utm_source=hs_automation

- Comentario sobre "La prueba de amiloide β 42/40 en plasma de alta precisión predice la amiloidosis cerebral actual y futura".* (s. f.). Manual MSD versión para profesionales. 13 de juny de 2025, de <https://www.msmanuals.com/es/professional/news/editorial/2019/10/07/21/16/high-precision-test-for-brain-amyloid>
- De Strooper, B., & Karran, E. (2016). The Cellular Phase of Alzheimer's Disease. *Cell*, 164(4), 603-615. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.056> 14 de juliol de 2025
- Diego, J. G. (s. f.). *La disfunción sináptica en la enfermedad de Alzheimer*. 7 d'agost de 2025
- Dugger, B. N., & Dickson, D. W. (2017). Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 9(7), a028035. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028035> 3 de juny de 2025
- El cobre es el metal culpable de la enfermedad de Alzheimer.* (s. f.). CORDIS | European Commission. Recuperado 17 de juny de 2025, de <https://cordis.europa.eu/article/id/418486-copper-is-the-metal-culprit-in-alzheimer-s-disease/es>
- emilio. (2020, diciembre 16). La química hasta ahora oculta del Alzheimer. *Blog Imentia*. <https://www.imentia.com/blog/la-quimica-oculta-del-alzheimer/> 20 de juny de 2025
- Empieza una nueva era contra el alzheimer: Fármacos efectivos y diagnóstico precoz auguran un futuro sin demencia.* (2025, septiembre 21). La Vanguardia. <https://www.lavanguardia.com/ciencia/20250921/11078868/ultimos-avances-alzheimer-auguran-futuro-demencia.html> 21 de setembre de 2025
- Eratne, D., Loi, S. M., Farrand, S., Kelso, W., Velakoulis, D., & Looi, J. C. (2018). Alzheimer's disease: Clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australasian Psychiatry: Bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*, 26(4), 347-357. <https://doi.org/10.1177/1039856218762308> 7 de setembre de 2025
- GP, E. (2021, septiembre 6). Identificados compuestos químicos que podrían ser útiles contra el Alzheimer. *Konexión Alzheimer*. <https://konexionalzheimer.com/identificados-compuestos-quimicos-que-podrian-ser-utiles-contra-el-alzheimer/> 13 de juliol de 2025
- Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis. *Science (New York, N.Y.)*, 256(5054), 184-185. <https://doi.org/10.1126/science.1566067> 12 de juliol de 2025

Historia del Alzheimer: Cronología de la enfermedad y su investigación. (s. f.). 22 de maig de 2025, de <https://blog.fpmaragall.org/historia-del-alzheimer>

La química oculta de la enfermedad de Alzheimer | Noticias de la Ciencia y la Tecnología (Amazings® / NCYT®). (s. f.). 16 de juliol de 2025, de <https://noticiasdelaciencia.com/art/40478/la-quimica-oculta-de-la-enfermedad-de-alzheimer>

Perplexity. (s. f.). Perplexity AI. 3 de juny de 2025, de <https://www.perplexity.ai>

Qué es la quinasa. Diccionario médico. Clínica U. Navarra. (s. f.). <https://www.cun.es>. 4 de juliol de 2025, de <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/quinasa>

Roger Kornberg | El fin de la enfermedad | Perfil. (s. f.). 15 de setembre de 2025, de <https://www.perfil.com/noticias/periodismopuro/roger-kornberg-el-fin-de-la-enfermedad-por-jorge-fontevecchia.phtml>

