

17 DE MAYO DEL 2015

**mo**  
magazine

Ringstrasse, 150 años  
de la Viena más bella

Los mayores  
laboratorios de ideas

Nieta

SORRINTAS

## UNA ESPERANZA PARA EL ALZHEIMER

Los científicos se vuelcan en la detección temprana para frenar la enfermedad

# UNA NUEVA ESTRATEGIA CONTRA EL ENEMIGO INVISIBLE

Cada minuto se diagnostica en el mundo un nuevo caso de alzheimer, una enfermedad que despoja de lo que, seguramente, nos hace humanos: la capacidad intelectual. No hay cura, se desconocen la causa y el origen. Y tras décadas de investigación intentando hallar un tratamiento eficaz sin éxito, ahora la ciencia focaliza sus esfuerzos en intentar prevenirla.

Texto de **Cristina Sáez**  
y fotos de **David Aiob**

LA VOLUNTARIA **Mercè Juan**, cuyo padre murió de alzheimer, es una de los 2.700 voluntarios sanos que participan en un estudio del Centro de Investigación Barcelona BetaBrain de la Fundación Pasqual Maragall para analizar los procesos cerebrales.



**T**ras conocer la noticia, María pensó en el suicidio. Entonces tenía 49 años, un trabajo que le gustaba, una pareja, amigos, familia. Y se sentía feliz. O al menos, hasta que empezó a crecer en ella la sospecha de que algo no iba bien. Siempre había sido muy despistada y olvidadiza, pero con el paso del tiempo notaba que ese problema de memoria se iba agudizando cada vez más. Hasta que hace tres años, acudió al hospital Clínic de Barcelona.

“Tenía miedo de que pudiera ser esta enfermedad, aunque me repetía a mí misma que no podía ser, que era demasiado joven”, explica haciendo acopio de fuerzas. Tras realizarle toda clase de pruebas acabaron dándole el fatal diagnóstico: enfermedad de Alzheimer.

“Fue un mazazo emocional increíble y pensé en acabar. Lo sopesé mucho –relata nerviosa

mientras se frota una mano con otra y mantiene la mirada clavada en el suelo– y decidí que mientras sienta que estoy bien, no es una opción. Aunque no tenga memoria y me lo tenga que apuntar todo, aún soy capaz de pensar”.

Los primeros signos visibles de esta enfermedad son sumamente sutiles. Un despiste. Un “ay, ahora no me acuerdo”, un “¿qué iba a coger yo de la nevera?”. Luego, tal vez, una salida de tono. Y una retahíla de pequeños cambios en la personalidad que, por desgracia, suelen agudizarse en los siguientes cinco o diez años. Los recuerdos se desvanecen, como la memoria a corto plazo. Y a medida que la enfermedad avanza, la capacidad de razonar, de hablar, se difuminan hasta desaparecer.

Una de cada 10 personas mayores de 65 años padece alzheimer, una enfermedad neurodegenerativa para la que



## *El desarrollo de técnicas de visualización que permiten escudriñar el cerebro y la investigación genética aportan nueva información sobre la enfermedad*

no hay cura y de la que se desconocen el origen y la causa. La Sociedad Española de Neurología (SEN) calcula que en España hay más de 600.000 personas afectadas y se prevé que esa cifra vaya en aumento hasta alcanzar proporciones de epidemia; de hecho, un estudio elaborado en el 2013 por la Federación Internacional de Asociaciones de Alzheimer señalaba que para el año 2050 habría nada menos que 135 millones de personas con demencias en todo el mundo, la mayoría en países occidentales, y el alzheimer sería la más prevalente. De ahí que sea uno de los grandes retos para los sistemas de salud: se estima que el coste por cada enfermo y año ronda los 25.000 euros y puede llegar a duplicarse en las fases más avanzadas. En la mayoría de los casos, son las familias las que asumen cerca del 90% de los costes.

“El alzheimer es el precio que pagamos por vivir más años”, considera Jordi Camí, director del Parque de Investigación Biomédica de Barcelona (PRBB) y de la Fundación Pasqual Maragall para la Investigación del Alzheimer. Ahora bien, puntualiza, “es una enfermedad, no una consecuencia de envejecer; eso abre la puerta a la esperanza porque podemos intentar encontrar una solución”.

Durante décadas los científicos han tratado de entender qué ocurría en el cerebro y cómo detener ese proceso de degeneración. El reciente desarrollo de herramientas de visualización que permiten escudriñar el cerebro vivo y monitorizar el proceso de la enfermedad, unido a algunos descubrimientos genéticos, está arrojando luz sobre esta enfermedad y ha permitido en los últimos cinco años un importante cambio de paradigma: en lugar de intentar curar la enfermedad, los científicos apuestan por prevenirla.

“Un futuro sin alzheimer es posible, pero pasa por intentar evitar el desarrollo de la enfermedad y ralentizarlo al máximo posible”, destaca Camí.

**¿QUÉ PASA EN EL CEREBRO?** En esta enfermedad neurodegenerativa hay dos proteínas que tienen un papel clave y cuyo estudio centra buena parte de la investigación: beta amiloide y tau. Las dos son proteínas naturales del cerebro que cumplen funciones necesarias. El problema comienza cuando se descontrolan. En el caso de beta amiloide, es una molécula muy pegajosa y, tras ser secretada por la célula, se empieza a enganchar consigo misma y forma cúmulos de diferente tamaño y estructura tridimensional, como si fueran figuritas de origami.

Con el tiempo, estos cúmulos evolucionan hasta formar placas alrededor de las neuronas, que impiden que estas se comuniquen y al final acaban provocándoles la muerte. Eso explica por qué los pacientes de alzheimer empiezan a perder la memoria, el habla, el control emocional, se sienten confusos y les cuesta cada vez más hacer las tareas del día a día.

Una de las mayores expertas en esta proteína es Natàlia Carrulla, investigadora del programa Ramón y Cajal. En el Instituto de Investigación Biomédica (IRB Barcelona) y gracias a la financiación de la Asociación de Alzheimer de Estados Unidos, investiga estos cúmulos de beta amiloide con el objetivo de intentar hallar una molécula capaz de frenar el avance de la enfermedad. El principal escollo con que topa la investigación es la forma que adoptan esos cúmulos, que hasta ahora no se conocía ni se podía observar.

“Hemos reproducido el proceso de formación de cúmulos beta amiloide que ocurre en el cerebro y hemos desarrollado herramientas que nos permiten



## LA ENFERMA

Pepita Ponferrer, de 74 años y que sufre alzheimer, cuenta su experiencia: “Un día iba con una amiga a la piscina y, al ir a entrar, me quedé en blanco. No sabía quién era, ni qué hacía allí ni nada. Cuando un tiempo después me diagnosticaron, sentí alivio, porque aquello que me pasaba me angustiaba. De momento estoy bien, soy capaz de pensar aunque tengo problemas de memoria; lo tengo que llevar todo bien apuntado. He hecho testamento y escogido la residencia a la que quiero que me lleven cuando comience a estar mal. He pasado por tres cánceres, pero que seas como un vegetal, que no sepas quién eres... es muy duro”.

saber la forma que adoptan en cada momento. Queremos averiguar si hay determinados patrones (origamis) de beta amiloide que sean más tóxicos que otros y estén detrás de la muerte de las neuronas”. Esa información sería clave para poder desarrollar moléculas terapéuticas, tratamientos.

Tau es la otra proteína con un papel clave en el alzheimer. En un estado normal, funciona como una especie de viga que estabiliza las sinapsis, las conexiones que transmiten los impulsos eléctricos de una célula nerviosa a otra. Pero cuando funciona mal, las neuronas pierden esas vigas, se colapsan y mueren. Y tau se hace una especie de maraña que va envolviendo y destruyendo las células.

Para Jesús Ávila, director científico del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (Cibernet) y de la Fundación Centro de Investigación en Enfermedades Neurológicas (CIEN) de Madrid, “beta amiloide no es suficiente”. “Esta proteína se expresa en prácticamente todas las células del organismo, mientras que tau es específica del sistema nervioso. Puede que beta amiloide sea el iniciador del alzheimer, pero se requiere tau para que progrese”, explica.

Ávila investiga en modelos animales cómo revertir el proceso. Induce la enfermedad en ratones y luego les administra fármacos para ver si puede restaurar de alguna manera su cerebro. “Sólo conseguimos que los ratones recuperen la memoria cuando son muy jóvenes; en los viejos el proceso de degeneración es irreversible. Y de hecho, probablemente el tratamiento en humanos no funcione por este mismo motivo, porque cuando se empieza a aplicar, el cerebro ya está demasiado destruido”, considera.

Además de las dos proteínas, el sistema inmunitario también contribuye al progreso de la enfermedad. Al detectar acumulaciones de beta amiloide, lanza un ataque inmunitario agresivo para intentar eliminarlas, y acaba inflamando el cerebro. “Las células inmunitarias son incapaces de distinguir que esas proteínas son moléculas endógenas y las confunden con un ataque de bacterias invasoras, por lo que provocan una gran reacción de inflamación. El cerebro, al detectar la inflamación, secreta más beta amiloide, que es antiinflamatoria, lo que hace que el sistema inmunitario provoque más inflamación aún, y así, lo que afectará a las neuronas, las sinapsis, acabará colapsando las mitocondrias (una parte de las células) e inducirá la formación de ovillos de tau”, explica Michael Heneka, del Centro de Enfermedades Neurodegenerativas de Alemania (DZNE) y que está al frente de la unidad clínica de neurociencias del departamento de neurología de la Universidad de Bonn.

Buena parte de la investigación básica que se realiza sobre el alzheimer se centra en estudiar uno a uno los factores implicados en esa cadena de sucesos, aunque, entre ellos, están interrelacionados. Piensen en el cerebro como si fuera un mapa cartográfico en el que estuvieran señaladas autopistas, carreteras y ciudades. La enfermedad sería un viaje que se iniciaría en un punto para tratar de llegar a otro. Si se lograra dibujar esa red de carreteras, se podría, tal vez, arrojar luz sobre cómo progresa el alzheimer e identificar cuáles son los mejores puntos de intervención para frenar su avance.

Y eso justamente es lo que trata de hacer Patrick Aloy, investigador del programa Icrea al frente del Grupo de Bioinformática Estructural y Biología →

→ de Redes del IRB Barcelona. “El Alzheimer es un paradigma de enfermedad compleja en la que están implicados una serie de factores. En lugar de estudiarlos por separado, lo hacemos de forma global uniéndolos en una red de interacción de proteínas y genes (el mapa de carreteras)”. Aloy espera poder crear un modelo informático dinámico de la enfermedad que permita representar la evolución a escala molecular, entender el origen y cómo progresa, para al final desarrollar fármacos para bloquearla.

**LARGA DURACIÓN.** La genética también está implicada en esta dolencia. Sólo en los últimos dos años se han identificado 21 genes distintos relacionados con el Alzheimer. Algunos regulan la comunicación entre neuronas en los centros de memoria del cerebro, como el hipocampo; otros están vinculados al sistema inmune y la inflamación. Y se sabe, por ejemplo, que las personas que tienen dos copias del gen Apoe-4 tienen un riesgo incrementado de padecer la enfermedad. Afortunadamente, menos del 1% de los casos está producido por una mutación que pasa de padres a hijos y que hace que los síntomas aparezcan a partir de los 40 años. Y aunque los campos de la genética y de la investigación básica molecular están produciendo resultados importantes, quizás el mayor avance ha sido descubrir que el Alzheimer no comienza, como se suele creer, cuando se es mayor, sino mucho antes.

“Hemos descubierto que el Alzheimer es una enfermedad de larga duración. Entre 15 y 20 años antes de que se noten los primeros síntomas, ya se están produciendo alteraciones en el cerebro que desembocarán en la demencia. Y esto es importantísimo porque supone un cambio en cómo entendemos el Alzheimer y nos enfrentamos →



### LA PACIENTE Y EL CUIDADOR

Francisco, de 81 años, cuida de su mujer, enferma de Alzheimer, y cuenta cómo lo vive: “Hace unos cinco años, Adela comenzó con los despistes y las incoherencias, como meter la ropa sucia en la nevera. Al principio estaba yo solo, pero necesitaba ayuda, y desde hace un año viene una mujer, Sonia, a ayudarme. Durante el día vamos trampeando, el problema gordo llega por la noche: hay días en que se levanta y te dice que tiene que ir a buscar a los niños a casa de su madre o se intenta escapar. O me pregunta quién soy yo o me confunde con su padre o su primo. Otras veces, chillaba que quiere irse a su casa y golpea la puerta y dice que va a llamar a la policía. A veces me irrita y le digo: ‘¡Adelita, que tienes un Alzheimer!’”. Y ella responde: ‘¡El Alzheimer lo tienes tú!’”. Para esta enfermedad tienes que tener mucha paciencia, mucho cariño y mucha voluntad. Pero es muy duro, hay momentos que me dan ganas de tirarme por la ventana. Supongo que a cada uno le toca una cosa, a mí me ha tocado esta y hay que aguantar”.

→ a él y nos permite diseñar programas de prevención”, asegura José Luis Molinuevo, uno de los mayores especialistas del mundo en esta enfermedad. Dirige la unidad de alzheimer y otros trastornos cognitivos en el hospital Clínic de Barcelona y es, además, director científico del BarcelonaBeta Brain Research Center de la Fundación Pasqual Maragall.

Este neurocientífico fue uno de los primeros investigadores en proponer esta hipótesis en el 2007. Y durante los años siguientes, junto a su equipo del Clínic, publicó una serie de trabajos que demostraban que el cerebro de las personas sanas y el de aquellas sin síntomas pero con biomarcadores positivos tenían una estructura y una funcionalidad diferentes.

Este descubrimiento tiene muchas implicaciones a nivel de tratamiento, pero, sobre todo, de prevención. “Debemos comenzar a actuar sobre los factores de riesgo a partir de los 40 años si queremos envejecer con salud. No se trata de amargarse ni de vivir preocupado, pero sí de ocuparse de lo que comemos, bebemos, del estilo de vida que llevamos”, destaca Molinuevo.

Como ocurre con otras enfermedades, la prevención del alzheimer pasa por llevar una vida saludable, manteniendo a raya la presión arterial, el nivel de azúcar, el colesterol y los kilos de más, porque se sabe que la obesidad es un factor de riesgo de primera magnitud. Asimismo, hay que evitar consumir sustancias tóxicas como el tabaco, ingerir alcohol de forma muy moderada y seguir una dieta sana y equilibrada, rica en frutas y verduras. Practicar un ejercicio cardiovascular moderado de manera regular es igualmente crucial. Previene la inflamación y ayuda a preservar la función cognitiva.

También el nivel educativo y cuán activas mantengamos las neuronas influyen. “Se sabe que quienes tienen una buena reserva cognitiva, porque han estudiado intensamente a lo largo de la vida, tienen mayor densidad de sinapsis y aguantan mucho mejor la fase preclínica durante más tiempo”, indica Jordi Camí, quien destaca, por último, la importancia primordial de la actividad social: “Tenemos que sacar a la gente mayor de casa, que vaya a centros de día a relacionarse. Además de pasárselo bien, invierten a favor de su cerebro”.

**ACTUACIÓN TEMPRANA.** Además de estas recomendaciones de prevención primaria, ahora los neurocientíficos están poniendo en marcha proyectos para intentar hallar formas de impedir el desarrollo de la enfermedad en aquellas personas que, aunque no muestran síntomas, su cerebro ya ha comenzado a alterarse. Para ello, se necesita una identificación temprana de esos individuos con riesgo incrementado de padecer alzheimer; controles regulares que permitan detectar la enfermedad al primer mínimo síntoma; y aplicar terapias eficaces que la detengan o que ralenticen el máximo su avance en los primeros estadios.

“A pesar de que no tenemos tratamientos que curen la enfermedad, sí podemos estabilizar los síntomas y retrasar la progresión, y eso puede significar en algunos casos que la persona ni llegue a padecer la demencia”, señala el neurólogo Pablo Martínez-Lage, que dirige la Fundació CITA Alzheimer del País Vasco.

En este sentido, Molinuevo lidera un proyecto pionero, el estudio ALFA (Alzheimer & Family), desde el centro de investigación de la Fundación Pasqual Maragall, con el que

pretende ahondar en el conocimiento de los procesos que tienen lugar en el cerebro antes de la aparición de la enfermedad. En este estudio participan unos 2.700 voluntarios sanos, hijos de padres con alzheimer. Tienen entre 45 y 75 años y cada tres años, aproximadamente, se someten a un conjunto de pruebas cognitivas, genéticas y también de neuroimagen para intentar determinar los factores de riesgo que influyen en la aparición de la enfermedad, así como ver la evolución en los cambios cerebrales que se producen.

Mercè Juan, de 47 años, es

una de esas voluntarias. Su padre, enfermo de alzheimer, murió hace dos años. “Es un honor ser un conejillo de indias de laboratorio y poder contribuir a que se sepa más de esta enfermedad”, dice. Por el momento, ya le han hecho una prueba cognitiva y una resonancia magnética, que le irán repitiendo. Y le han avisado de que le practicarán una punción lumbar.

“Las pruebas me han salido bien. No me da miedo que algún día me digan que comienzo a desarrollar la enfermedad. Sería una información muy pre-

### Apoyo psicológico a familiares

El 80% de los enfermos de alzheimer están cuidados por algún familiar. A menudo carecen de ayuda económica y no saben cómo deben atenderlos ni enfrentarse a esta difícil tarea que, además, puede durar entre siete y 15 años. Los cuidadores suelen mostrar signos de estrés psicológico y tienen riesgo de padecer depresión. La Fundació Pasqual Maragall tiene un programa de acompañamiento para estas personas, a las que ofrecen reunirse una vez por semana con un psicólogo. “Se reúnen con otras personas a las que les pasa lo mismo, pueden hablar de cosas que no se atreven a hablar con nadie, ven que no están solos. Y eso es ya terapéutico”, explica Jordi Camí, al frente de esta fundación.



EL INVESTIGADOR El neurocientífico José Luis Molinuevo fue de los primeros en apuntar que las alteraciones en el cerebro por el alzheimer empiezan muchos años antes de mostrar síntomas

ciosa para saber cómo debo vivir el resto de mi vida. Con tiempo, prepararía mis últimas voluntades y me dedicaría a vivir la vida, el tiempo que me quede, a disfrutar”, asegura Mercè Juan.

A escala europea, acaba de comenzar el estudio Prevención Europea de la Demencia de Alzheimer (EPAD), en el que participan 35 instituciones académicas y laboratorios y liderado por tres científicos, uno de ellos Molinuevo. El objetivo es también encontrar maneras de actuar en estadios iniciales de la enfermedad. En el estudio

“Parece razonable pensar que conseguiremos estrategias para detener el progreso de la enfermedad”, anticipa el neurólogo Martínez-Lage

hay unos 24.000 voluntarios inscritos, de los que se seleccionarán 6.000, algunos con riesgo determinado a partir de la presencia de biomarcadores positivos; además, se realizará un ensayo clínico con 1.500 de esos sujetos con medicación.

“Con todos estos estudios conseguiremos avanzar muchísimo en el conocimiento sobre la enfermedad. Nunca nadie te va a poder decir que no vas a tener alzheimer, pero sí vamos a conseguir reducir tu riesgo de padecerlo. Al final parece razonable pensar que conseguiremos diseñar una serie de estrategias

con las que detendremos el progreso de la enfermedad. Mediante la prevención y el uso de una combinación de medicamentos que apunten a distintas dianas”, señala Martínez-Lage.

“Yo vengo cada día a trabajar convencida de que puedo contribuir a curarlo –asegura la investigadora Natàlia Carulla–. Estamos en un buen momento, hemos desarrollado herramientas eficaces y estamos entendiendo mucho más de la enfermedad a escala molecular, lo que nos va a permitir intervenir. Cuándo, no lo sé, pero espero que en un futuro próximo”. ○