



Alzheimer La lluita contra l'oblit

El r_ pte de s_r més ràp_ ds c

Els científics treballen per avançar-se a la malaltia i barrar el pas a la demència des de la joventut

MÓNICA L. FERRADO
BARCELONA

Es calcula que cap al 2050 al món hi haurà uns 45 milions de malalts d'Alzheimer. La malaltia -avui se'n commemora el dia mundial- afecta el 35% de les persones més grans de 60 anys i no té cura. De moment els esforços per trobar-hi una solució han donat pocs resultats. El 99% dels assajos clínics amb medicaments han fracassat. Per això, en els últims anys els científics han hagut de redirigir la seva mirada cap a la malaltia i els seus orígens. Fins ara els esforços s'havien centrat a atacar les plaques de la proteïna perversa a la qual s'atribueix el mal, la betaamiloide; necessària per al cervell quan n'hi ha la quantitat justa; la pitjor enemiga quan se'n produeix massa.

Però, malgrat el seu important paper, l'origen de tot plegat no es troba en aquesta proteïna, tal com es pensava fins no fa gaire. En els últims anys s'ha descobert que hi intervenen molts altres factors i que la malaltia es gesta des de molt abans que comencin els símptomes, fins i tot abans de les primeres plaques de proteïna al cervell. "L'acumulació de betaamiloide és en realitat un cadàver que deixa la malaltia", afirma José Luis Molinuevo, director de la Unitat d'Alzheimer de l'Hospital Clínic i del programa científic de la Fundació Pasqual Maragall. Trobar l'interruptor que posa en marxa aquest procés i desactivar-lo és la màxima ambició. En definitiva, el que ara plantegen els científics és ser més ràpids que la malaltia.

Comença a haver-hi respostes. Algunes, gràcies a la genètica. En l'època del *big data*, s'espera que amb l'anàlisi de milions de dades de pacients es trobaran els fills comuns. Patrick Aloy, investigador Icrea de l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona (IRB), treballa en un ambiciós projecte europeu per completar l'interactoma, el conjunt de proteïnes que intervenen en l'acoblament de totes i cadascuna de les peces moleculars que hi intervenen. "L'Alzheimer és el paradigma de malaltia complexa, hi ha molts factors rellevants, com la proteïna betaamiloide, la proteïna tau. L'estrès oxidatiu que pateix la cèl·lula, la disfunció mitocondrial [els mitocondris són com les centrals elèctriques que donen energia

a les cèl·lules]...", explica Aloy. "Tenim una xarxa d'interaccions, i cal fer un model dinàmic sobre com evolucionen", afegeix. L'estudi genètic de les variants hereditàries, encara que només afecten l'1% de la població, també ha aportat noves claus sobre la malaltia. Se sap que aquest gen intervé precisament en el complex metabolisme de la betaamiloide, i que per això els afectats poden patir la malaltia de manera tan prematura, entre els 40 i els 50 anys, tot i que el cas més jove que es coneix és de 24 anys. "En la resonància funcional s'ha vist que aquestes persones, ja de joves, abans de patir símptomes, acumulen la proteïna en el seu cervell, i quan el seu cervell s'activa es posen en funcionament zones normalment silents", explica José Luis Molinuevo.

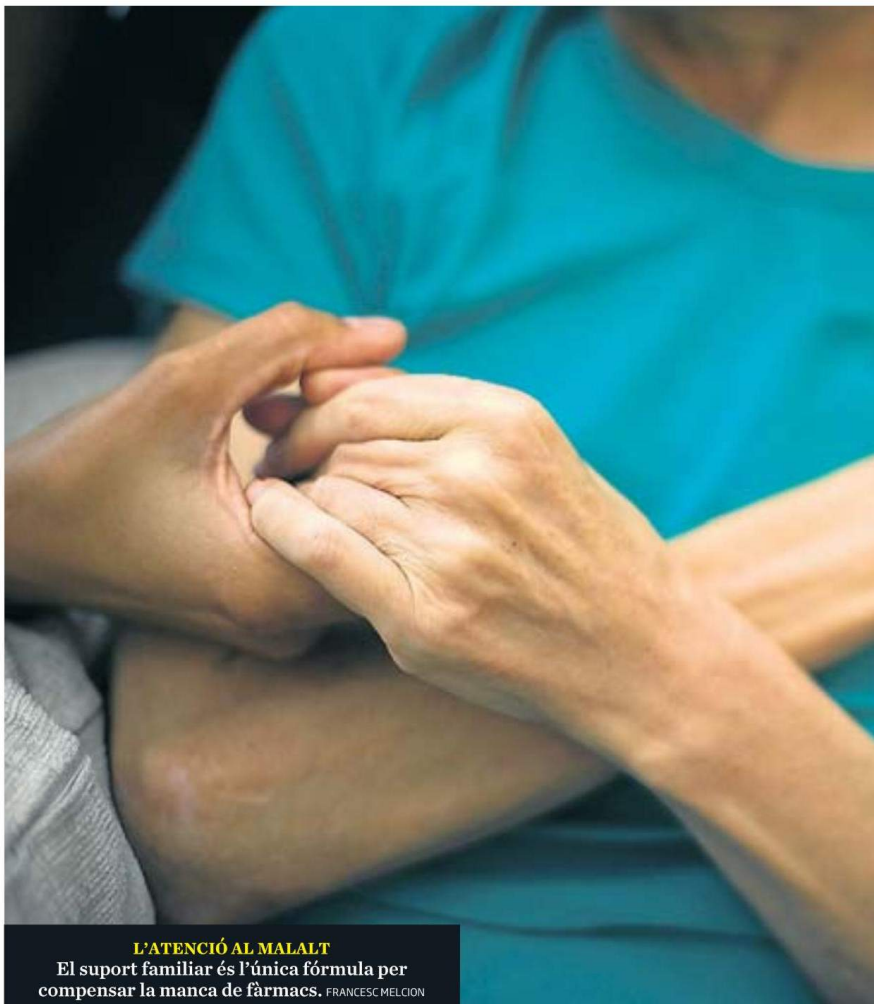
També hi ha la sospita que hi ha diferents tipus d'Alzheimer. Segons explica Molinuevo, la variant més típica és la que afecta sobretot la memòria i que afecta les persones més grans, avui el 85% dels casos. Però hi podria haver altres variants, les que precisament afecten les persones més joves, en les quals sobretot s'altera el llenguatge i altres àrees del cervell relacionades amb la percepció de l'espai i del temps.

Prevenir abans

Protegir-se de la malaltia amb hàbits saludables des de joves

Segons confirmava recentment un estudi publicat a la revista *Neurology*, les persones amb diabetis i hipertensió d'entre 40 i 64 anys són més propenses a patir Alzheimer. No és el primer estudi que associa malaltia cardiovascular i sucre alt amb danys cerebrals. Fins i tot n'hi ha que demostren que en els malalts que pateixen hipertensió la progressió és el doble de ràpida. Molinuevo, doncs, té clares quines són les recomanacions per protegir-se de la malaltia: una dieta sana, exercici moderat, controlar la tensió arterial des de ben jove i no consumir tòxics, des del tabac fins a altres drogues. "Un futur sense Alzheimer implica actituds de prevenció des de la joventut", afirma el director del programa científic de la Fundació Pasqual Maragall. Un altre estudi recent ha trobat relació amb el consum durant llargs períodes de benzodiazepines, un psicofàrmac per a l'angoixa.

Amb el nou enfocament, els investigadors també entenen com a pre-



L'ATENCIÓ AL MALALT
El suport familiar és l'única fórmula per compensar la manca de fàrmacs. FRANCESC MELCÓN

Avenc
En els últims anys s'ha descobert que l'origen no és en la betaamiloide

Relació
Un nou estudi vincula diabetis i hipertensió amb l'Alzheimer

vinció tot el que en un futur s'adreçarà a les persones que no tenen símptomes però que sí que comencen a mostrar signes biològics. Tan sols així es pot evitar també la pèrdua de neurones. Per fer-ho cal trobar la manera de fer un diagnòstic precoç. També es creu que alguns dels medicaments que han fallat amb els malalts simptomàtics podrien ser un fre efectiu si es prenguessin en aquesta etapa silenciosa.

Diagnòstic precoç

A la recerca de tècniques menys invasives per a tothom

Actualment, per diagnosticar la malaltia s'utilitzen tests de memòria. D'aquí ve el títol del documental del periodista Carles Bosch sobre Pasqual Maragall, *Bicicleta, cul·lera, poma*, les paraules que no recorda al principi de la pel·lícula i que ara han donat peu a la campanya *Oblits contra l'Alzheimer* per recaptar fons per a la Fundació (Oblits.org). En el diagnòstic per la imatge, s'observen les acumulacions de plaques amb la resonància magnètica i el PET, que en els últims

dos anys ha incorporat nous traçadors que s'uneixen a la proteïna per poder observar-la millor.

També s'ha avançat en les anàlisis a partir de líquid cefaloraquídi. Avui hi ha dos biomarcadors acceptats per al diagnòstic precoç de l'Alzheimer: l'acumulació de betaamiloide en el cervell o el baix contingut d'Ab1-42 en el líquid cefaloraquídi, i l'augment de la proteïna tau CSF (T-tau) i de la tau fosforilada (P-tau). Fa poc investigadors de l'Hospital de Sant Pau i del Clínic en van detectar un altre que apareix uns deu anys abans que apareguin símptomes. Es tracta d'una disminució dels nivells d'ADN mitocondrial (mtDNA) circulant. Altres estudis sobre les anàlisis amb líquid cefaloraquídi han permès trobar un altre marcador, els precursors de la proteïna maleïda, anomenats oligòmers ABeta.

No obstant, la punció que requereix continua sent complicada d'aplicar com a norma. "Busquem biomarcadors no invasius", explica Molinuevo. Una opció seria examinar els ulls, on se sap que s'acumula la pro-



que l'Alz_eimer



Les frases

Patrick Aloy

INVESTIGADOR DE L'IRB

"L'Alzheimer és el paradigma de malaltia complexa: hi ha molts factors rellevants"

José Luis Molinuevo

DIR. CIENTÍFIC DE LA FUNDACIÓ MARAGALL

"L'acumulació de proteïna betaamiloide és en realitat un cadàver que deixa la malaltia"



Mercè Boada

DIRECTORA DE LA FUNDACIÓ ACE

"En fase III només hi ha uns 5 medicaments al món, el 99% dels que s'han assajat fins ara han fracassat"



teïna. En l'últim any dos estudis han presentat tècniques per mesurar els nivells que es correlacionen amb l'inici dels canvis. També s'ha identificat un gen que atorga un risc més elevat, l'ApoE-4, però no justifica un test genètic, ja que tampoc és determinant. El diagnòstic precoç, en tot cas, no tindrà gaire sentit fins que hi hagi medicaments per tractar la malaltia. "Se'ns obre un debat bioètic: per què cal tenir la informació si no s'hi pot fer res?", afirma Molinuevo.

Nous fàrmacs

Assajos amb vacunes i noves opcions amb la sang

Les vacunes amb què s'investiga contenen antígens, fragments de la proteïna, que permeten que el sistema immunitari reaccioni i n'elimini els excessos. A Barcelona, la Fundació ACE ha iniciat una col·laboració amb una farmacèutica per provar un tipus de vacuna amb pocs pacients. De moment, tot i que ha donat bons resultats amb models animals, els assajos se centraran només a comprovar la seva seguretat en humans. La Fundació ACE és un

Reflexió
 Els científics debaten què cal fer amb el diagnòstic precoç si no hi ha fàrmacs

Perspectiva
 Amb sort, pot ser que d'aquí 15 anys ja hi hagi assajos avançats

dels centres on s'estan fent més assajos clínics. "Actualment, en fase III tan sols hi ha uns cinc medicaments al món, la resta, el 99% dels que s'han assajat fins ara, han fracassat", explica Mercè Boada, al capdavant d'aquest centre.

Entre les moltes col·laboracions que està duent a terme la Fundació ACE hi ha l'assaig en fase III d'un tractament de Grifols adreçat a malalts amb un deteriorament lleu o moderat, l'estudi Ambar. Consisteix a retirar periòdicament plasma de la sang del malalt i retornar-li amb albúmina jove, una altra proteïna que "segresta" els excedents de betaamiloide, per així reduir els nivells de beta. "De moment, hem vist que la malaltia es frena durant un temps", explica Boada. No obstant, aquest nou enfocament encara està pendent d'arribar als assajos amb fàrmacs. Els nous resultats obriran pas a noves dianes i nous medicaments. "Amb sort, amb els resultats que obtinguem, podria ser que d'aquí 15 anys ja hi hagués alguns assajos avançats", conclou Molinuevo. ■