



Los biomarcadores en sangre abren la puerta a la prevención del alzhéimer

Aunque la enfermedad de Alzheimer es hoy en día incurable, el descubrimiento de biomarcadores en el plasma sanguíneo para detectar su fase inicial supone poder detectar el riesgo de padecerla y prevenirla. Este es uno de los hallazgos de la Fundación Pasqual Maragall y el Barcelonaβeta Brain Research Center, cuyas investigaciones también concluyen que esta patología viene determinada por factores no modificables, como la genética o la edad, y factores modificables, como el estilo de vida saludable. La intervención sobre estos últimos constituye una de las alternativas más eficaces para la prevención activa del alzhéimer y la reducción de su incidencia.

Más de 45 millones de personas sufren demencia en todo el mundo, una cifra que puede alcanzar los 130 en 2050 como consecuencia del progresivo envejecimiento de la población. La causa más frecuente es la enfermedad de Alzheimer, una afección que genera un deterioro cognitivo importante, caracterizado por la pérdida de memoria, alteraciones en el lenguaje, desorientación y dificultades para la planificación de tareas o la resolución de problemas. Es la primera causa de discapacidad neurológica en personas de avanzada edad, causando una enorme carga social y económica.

El alzhéimer es una enfermedad hoy en día incurable. Pero las investigaciones desarrolladas en los últimos años permiten tener expectativas optimistas en un futuro no muy lejano. Diversos estudios han demostrado que es una patología que se desarrolla en el cerebro hasta 20 años antes de que se manifiesten los primeros

síntomas. Este periodo asintomático es la fase preclínica de la enfermedad y detectarla abre nuevas posibilidades terapéuticas con las que poder retrasar y controlar la enfermedad.

Así lo ha entendido la Fundación Pasqual Maragall, que ha puesto a su centro de investigación, el Barcelonaβeta Brain Research Center (BBRC), a actuar en esta línea. Con el objetivo en el horizonte de un futuro sin alzhéimer, la Fundación Maragall trabaja incansable en la prevención de la enfermedad.

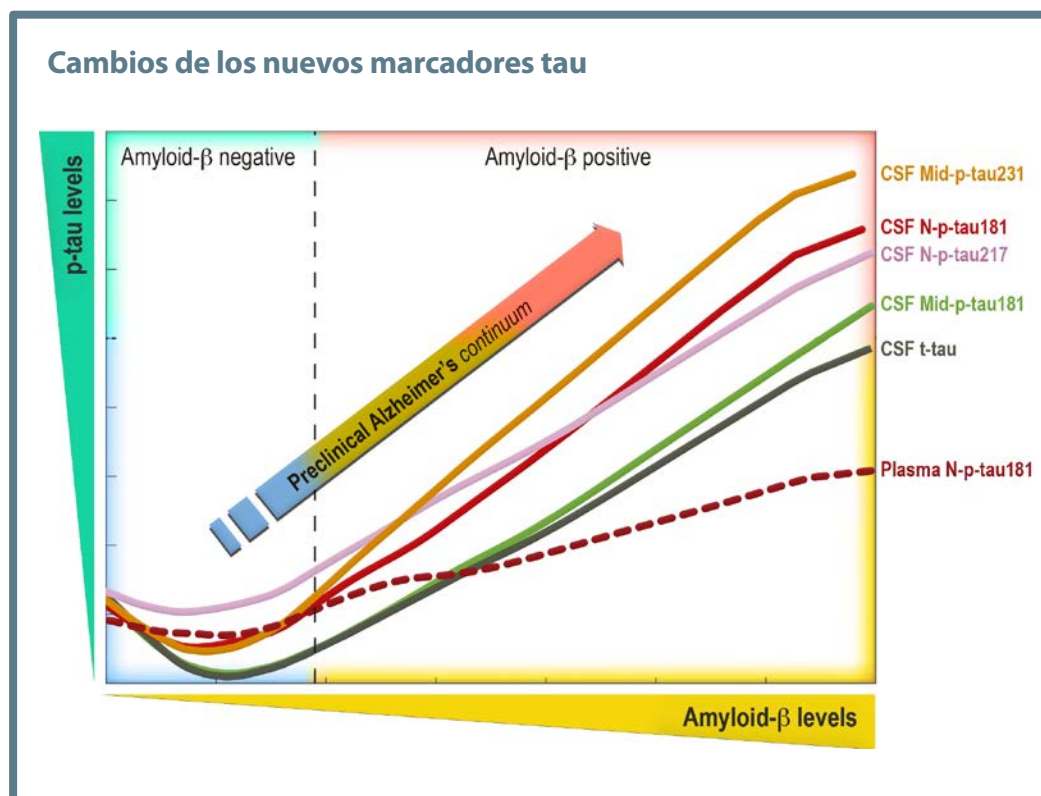
Alteraciones en el cerebro en etapas presintomáticas

El doctor **Juan Domingo Gispert**, responsable del grupo de Investigación en Neuroimagen de la Fundación Pasqual Maragall, explica que en el cerebro de las personas afectadas se producen dos tipos de lesiones neurodegenerativas muy características: la

acumulación de placas de proteína beta-amiloide y de ovillos neurofibrilares de proteína tau. Las primeras lesiones se inician en el hipocampo, cuyo correcto funcionamiento es crucial para la formación de nuevas memorias y el aprendizaje. Desde ahí se extienden progresivamente a otras áreas del cerebro. Estos daños pueden haberse iniciado hasta 15 o 20 años antes de la aparición de los primeros síntomas.

Gispert señala que *"cuando aparece la proteína tau cerca de los hipocampos empieza una cascada imparable de neurodegeneración, mueren neuronas y se inician los síntomas, comenzando por la pérdida de memoria. Eso ya es muy difícil de frenar, hay que intentar intervenir un paso antes. Tenemos fármacos que han demostrado ser muy eficaces en eliminar la amiloide del cerebro, pero se están probando en personas que ya tienen problemas de memoria. En esa fase de la enfermedad, la amiloide ya no es la responsable de la cognición y probablemente sea demasiado tarde"*.

demostrar que los individuos con mayor riesgo genético de alzhéimer ya tienen alteraciones en el cerebro en etapas presintomáticas ha sido uno de los logros del trabajo de la Fundación Maragall, que se centra



Arcadi Navarro



Juan Domingo

Alzheimer, una enfermedad que camina hacia la epidemia

Actualmente, 46 millones de personas en el mundo sufren demencia, más de 900.000 en España. Con la esperanza de vida en aumento, si no se encuentra una cura efectiva, en el 2050 la cifra de casos se habrá duplicado y habrá llegado a las dimensiones de una epidemia.

Según datos de la Sociedad Española de Neurología (SEN), en España entre un 3 y un 4% de la población de entre 75 y 79 años está diagnosticada de alzhéimer, unas cifras que aumentan hasta el 34% en mayores de 85 años. Además, la SEN estima que alrededor del 15% de la población mayor de 65 años padece deterioro cognitivo leve y que, en el 50% de los casos, sería debido a la enfermedad de Alzheimer.

Cada año se diagnostican en España unos 40.000 nuevos casos. Sin embargo, se estima que el 80% aún son leves o están sin diagnosticar y que entre el 30 y el 40% de los casos totales también lo estarían.

La SEN calcula que el coste medio de un paciente con alzhéimer oscila entre 17.100 y 28.200 euros por paciente y año. Un coste que aumenta con el empeoramiento cognitivo, llegando hasta los 41.700 euros en los casos graves, en los que una parte de los pacientes precisan institucionalización. El 87% del importe total lo asume la familia del enfermo. Se ha calculado que un retraso del inicio de la demencia de tan solo 5 años podría reducir un 33% el gasto de la enfermedad.

Teniendo en cuenta todos los niveles de gravedad, se estima que la carga total en España del tratamiento del alzhéimer en pacientes mayores de 65 años es de aproximadamente 10.000 millones de euros anuales, lo que viene a representar el 1,5% del producto interior bruto nacional.

El doctor Arcadi Navarro, director de la Fundación Pasqual Maragall, destaca que la relación entre coste socioeconómico de la enfermedad y lo que se ha invertido en ella *“está desequilibrada en el caso de las demencias porque la inversión es muchísimo menor. Durante décadas, hemos resumido las enfermedades asociadas a la edad como parte del proceso natural del envejecimiento. Y no lo son, son enfermedades que podemos llegar a curar”*.

ahora en el diagnóstico precoz, con el cual se pueda comenzar a administrar los fármacos en esas fases asintomáticas donde su impacto será mucho mayor.

El conocimiento de esta etapa de la enfermedad de Alzheimer permite identificar los eventos fisiopatológicos tempranos y desarrollar programas de prevención. Estos son los objetivos compartidos del proyecto ALFA, que incluye el registro ALFA, la cohorte madre ALFA y el estudio de cohorte anidado ALFA+, puestos en marcha por la Fundación Maragall en los últimos años. El Barcelonaβeta Brain Research Center (BBRC) inicia el proyecto ALFA (de Alzheimer y Familias) para el seguimiento prospectivo de una cohorte de personas cognitivamente normales, la mayoría de las cuales son hijos de pacientes de la enfermedad de Alzheimer. Cerca de tres mil participantes de entre 45 y 74 años de edad incluidos en la cohorte madre ALFA convierten al BBRC en centro puntero en la investigación de esta enfermedad.

Desde 2016, una selección de 440 descendientes de pacientes participa en un estudio a largo plazo longitudinal anidado, denominado estudio ALFA+, en el que se realiza un fenotipo más detallado. Tiene el objetivo de describir procesos biológicos e identificar factores que puedan preceder a la fase clínica de la enfermedad de Alzheimer. Conlleva la adquisición de biomarcadores tanto húmedos (LCR, sangre y orina) como de neuroimagen (resonancia magnética y tomografía de positrones) y servirá para entender la historia natural de la enfermedad, analizar la asociación entre los marcadores cerebrales biológicos, estructurales, funcionales y neurocognitivos que caracterizan dicha fase preclínica, y contribuir al diseño de los ensayos preclínicos y de los estudios de prevención.

Algunos de los biomarcadores descritos para diagnosticar el alzhéimer en fase de demencia también pueden detectar la fase inicial de la enfermedad en el plasma sanguíneo

Las técnicas de neuroimagen, como la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones (TEP, por sus siglas en inglés), permiten caracterizar las alteraciones cerebrales en la fase preclínica del alzhéimer. En el BBRC se ha elaborado una serie de recomendaciones para detectar visualmente de forma más sencilla la acumulación de la proteína beta amiloide, y poder clasificar su extensión en regiones del cerebro afectadas antes de la enfermedad de Alzheimer, como son el precúneo o el córtex orbitofrontal medial.

En la última década, varios biomarcadores, tales como la concentración de β -amiloide (A β) y tau en el líquido cefalorraquídeo (LCR), la atrofia del hipocampo, el hipometabolismo temporoparietal y la deposición cerebral de amiloide medida por TEP, han estado ampliamente caracterizados.

Biomarcadores en sangre para detectar el inicio de la enfermedad

Los resultados del estudio muestran que algunos de los biomarcadores que recientemente han sido descritos para diagnosticar el alzhéimer en fase de demencia también pueden detectar la fase inicial de la enfermedad en el plasma sanguíneo (es el caso del biomarcador p-tau181), y en el líquido cefalorraquídeo (p-tau217 y p-tau231). Esto sugiere el potencial papel de la proteína tau como diana terapéutica, incluso para la prevención de la demencia asociada a Alzheimer.

Gispert explica que contar *“con un conjunto de personas sanas, algunas con biomarcadores positivos de alzhéimer, en las que evaluar esos biomarcadores en sangre, nos sitúa en muy buena posición para validarlos en etapas asintomáticas”*.

El descubrimiento de biomarcadores en sangre permite detectar el riesgo de la enfermedad y prevenirla. Gispert lo explica haciendo una comparativa con el colesterol: *“tener el colesterol elevado no quiere decir que estés enfermo, quiere decir que tienes un riesgo elevado de un ataque al corazón o de un infarto cerebral. Nos permite intervenir recomendando un estilo de vida saludable y, si eso no baja el colesterol, tenemos fármacos que sí lo hacen, disminuyendo el riesgo de enfermedad”*.

Según Gispert, uno de los primeros hallazgos de esta investigación fue descubrir los biomarcadores de vulnerabilidad genética en el cerebro. Pero cree que *“lo más importante es lo que estamos haciendo ahora con los biomarcadores en sangre, que va a ser algo que realmente revolucione la investigación y el tratamiento preventivo del alzhéimer”*.

De la misma opinión es el doctor **Arcadi Navarro**, director de la Fundación Pasqual Maragall, que considera *“muy importante que cuando se detecte el riesgo 20 años antes se pueda actuar de tal forma que la enfermedad no aparezca nunca o lo haga más tarde. Uno de cada 3 casos se evitaría”*.

Genética y vida saludable, las claves de la enfermedad

Otro aspecto muy importante que los estudios han permitido conocer es que solo el 1% de los casos son genéticos. La enfermedad de Alzheimer viene determinada por factores no modificables, como es la genética o la edad, y factores modificables, que son aquellos que nosotros mismos podemos cambiar: diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo, sedentarismo, depresión, inactividad cognitiva o bajo nivel educativo, la hipoacusia y el aislamiento social.

Gispert destaca que *“la genética es responsable de un porcentaje muy pequeño que no llega al 1% de los casos. En la gran mayoría de casos, entran en juego factores modificables, ambientales. Lo que va a decidir si una persona con mayor o menor riesgo acabe desarrollando la enfermedad es la interacción entre esa base genética con los factores ambientales y con los estilos de vida”*. El investigador añade que *“aunque no podemos entender del todo qué es lo que hace que unas personas desarrollen alzhéimer y otras no, lo que sí estamos encontrando en nuestro estudio es que aquellas que tienen un riesgo genético más alto son las que más se benefician de llevar un estilo de vida saludable”*.

La intervención sobre los factores de riesgo modificables de la enfermedad constituye una de las alternativas más eficaces para la prevención activa de la misma y la reducción de su incidencia, ya que los fármacos disponibles actualmente solo consiguen enlentecer la progresión de los síntomas, y no se dispone en el momento actual de fármacos modificadores de la enfermedad eficaces para reducir su gravedad y restaurar la función cognitiva. Por ello, el doctor Navarro explica que *“porque uno tenga padres con alzhéimer no quiere decir que a esa persona le vaya a ocurrir también, porque aparte de las causas genéticas hay muchas otras causas medioambientales, de dieta, de salud general, que tienen que concurrir para que aparezca la enfermedad. En este sentido, esta enfermedad tiene unas causas que sí son modificables. Y eso es algo que hemos aprendido en los últimos 10-15 años. Si uno controla su dieta y tiene una vida social intensa, el riesgo disminuye. Aunque haya una serie de factores hereditarios que no podemos modificar, sí hay unos factores modificables que acaban en un riesgo menor”*.

El BBRC, un centro de investigación de referencia

La Fundación Pasqual Maragall para la Investigación sobre el Alzheimer nació en abril de 2008, fruto del compromiso público de Pasqual Maragall, exalcalde de Barcelona y expresidente de la Generalitat de Cataluña, de ayudar al avance en la investigación, tras ser diagnosticado de la enfermedad.

Hoy día cuenta con un centro de investigación, el Barcelona Beta Brain Research Center (BBRC), donde trabajan más de 50 investigadores y personal dedicado a dar soporte a la investigación en detección precoz y prevención de esta enfermedad. El centro dispone de una cohorte formada por más de 3.000 voluntarios cognitivamente sanos que participan en sus estudios. La Fundación “La Caixa”, quince mecenas estratégicos y una base social formada por más de 35.000 socios contribuyen económicamente a la continuidad del proyecto.

La misión del BBRC es aportar soluciones innovadoras para descifrar y prevenir los cambios biológicos y la disfunción cognitiva asociada a las enfermedades neurodegenerativas. En octubre del 2020, el BBRC recibió el premio de excelencia en recursos humanos para la investigación (HR Excellence in Research award - HRS4R).

Además, la Fundación Maragall, a sabiendas de que uno de cada tres casos de alzhéimer se podría prevenir siguiendo un estilo de vida saludable y controlando los factores de riesgo asociados a la enfermedad, ha llevado a cabo diferentes actividades para promover hábitos saludables en la sociedad. Ha emprendido un programa de grupos terapéuticos para cuidadores de enfermos de Alzheimer y ha llevado a cabo múltiples iniciativas para concienciar sobre esta enfermedad y avanzar en su investigación.

Entender esos factores de riesgo modificables que hacen a ciertas personas resilientes a esta enfermedad es una de las líneas de investigación.

Asimismo, se evalúa el impacto de los trastornos del sueño en el rendimiento cognitivo y la morfología cerebral en personas cognitivamente sanas, así como su asociación con los biomarcadores de la enfermedad. La investigación llevada a cabo en el BBRC concluye que los participantes con insomnio presentan un menor volumen en algunas regiones cerebrales y cambios en el rendimiento cognitivo y la estructura cerebral, especialmente en la sustancia blanca y algunas regiones que se afectan en etapas tempranas de la enfermedad de Alzheimer. El insomnio se relaciona con un peor resultado en pruebas cognitivas.

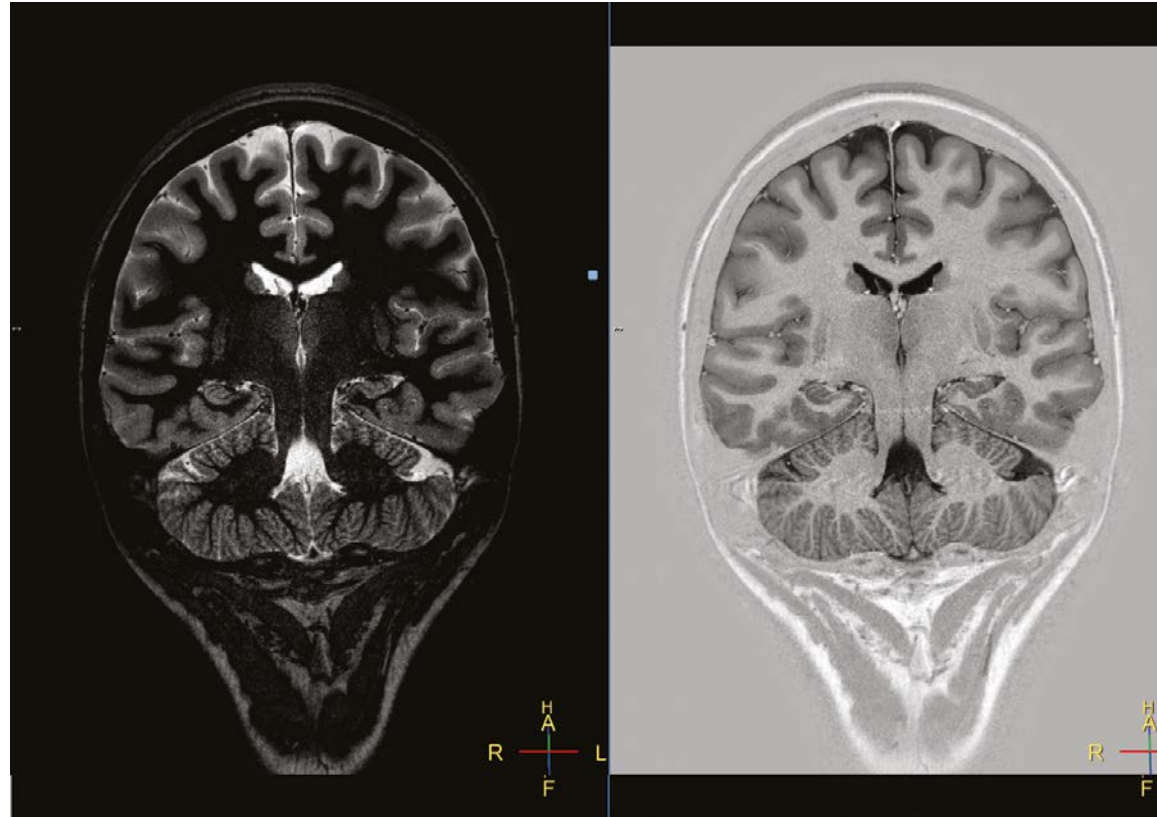
Se han hallado, además, cambios en la sustancia blanca cerebral mediante técnicas de resonancia magnética por difusión, lo que sugiere la presencia de procesos de inflamación cerebral que podrían tener un papel clave en la asociación entre la calidad del sueño y el alzhéimer.

Otra línea de investigación es la participación que tienen en la patología factores como la contaminación, la ansiedad o la depresión. Este estudio aporta por primera vez evidencia sobre el impacto negativo que la polución del aire puede tener en zonas del cerebro estrechamente vinculadas a la enfermedad de Alzheimer en personas de mediana edad sin problemas cognitivos. Los individuos más expuestos a dióxido de nitrógeno presentan una mayor atrofia cerebral y un menor grosor cortical en áreas del cerebro que se ven afectadas en el alzhéimer.

Otro de los hallazgos de la actividad investigadora de Alfa + es que el pensamiento negativo y el estrés también pueden aumentar el riesgo de desarrollar esta patología, ya que los participantes con más edad y ansiedad o depresión presentan un menor volumen del hipocampo, una de las primeras zonas que se atrofian.

Relación entre factores de riesgo y endofenotipos cerebrales

También se ha detectado que la proximidad a la edad parental del inicio de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer está relacionada, en mujeres, con una mayor acumulación de la proteína beta amiloide. Las participantes con una mayor acumulación de esta proteína son las mujeres de más de 60 años, que están a una proximidad de entre 7 y 8 años antes de la edad en la que alguno de sus padres empezó a manifestar problemas cognitivos. En el



caso de tener dos progenitores afectados, la acumulación de la proteína es aún más elevada.

Por otra parte, se investiga si la ingesta alimentaria de omega 3 en la fase preclínica de esta patología puede ayudar a retrasar el inicio de los síntomas, ya que este ácido graso constituye una parte integral de las células del cerebro.

El BBRC también desarrolla métodos innovadores y útiles para mejorar la detección de la fase preclínica de la enfermedad de Alzheimer, como secuencias de pulso de resonancia magnética que son sensibles a los cambios asociados a la acumulación de proteínas mal plegadas en el cerebro. Además, se emplean métodos de aprendizaje automático y profundo para extraer información útil de las técnicas de imagen estándar. Como señala el Dr. Gispert, *“el potencial de la neuroimagen en la investigación de la fase preclínica de esta enfermedad juega un papel importantísimo”*. La gran cantidad de datos recopilados en estos estudios relacionados permite a los investigadores llevar a cabo análisis de mediación, que les permitan entender la relación entre los factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer (tanto los no modificables como los modificables) y los endofenotipos cerebrales.

La actividad investigadora del BBRC y la divulgativa de la Fundación Pasqual Maragall forman un buen equipo cuya meta es un futuro sin alzhéimer. El doctor Gispert es optimista, pues está convencido de que *“los biomarcadores van a jugar un papel clave en un futuro a medio plazo. Es la llave que abre la puerta a la prevención del alzhéimer”*. Por su parte, el doctor Navarro lo corrobora: *“la ciencia no nos ha fallado nunca”*. +