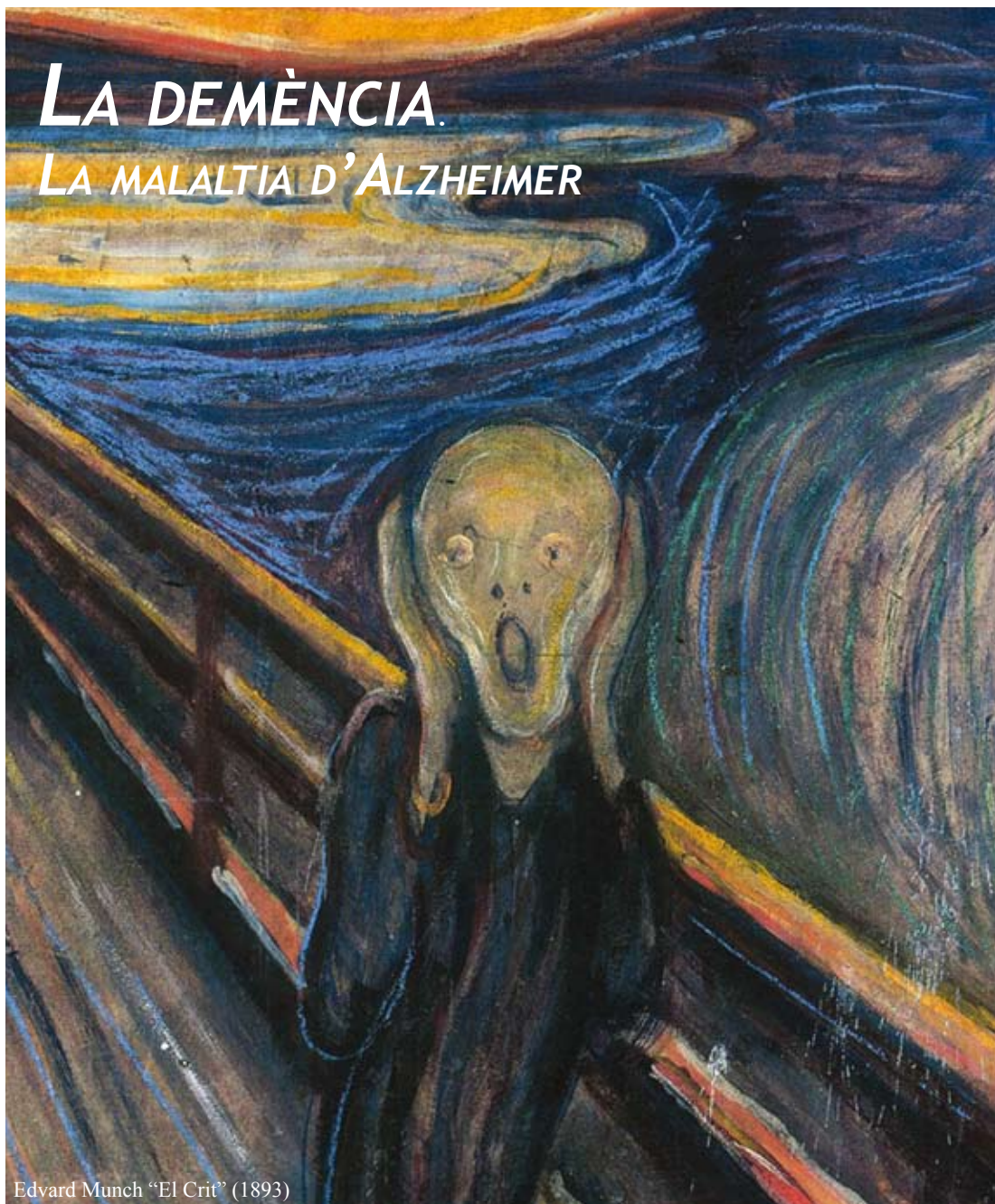


LA DEMÈNCIA.

LA MALALTIA D'ALZHEIMER



Edvard Munch "El Crit" (1893)

Escrit per:

Gabriel Santpere

Departament d'Anatomia Patològica i Terapèutica
Experimental, Universitat de Barcelona

Demència senil és un concepte estès i àmpliament conegut degut a la gran quantitat de gent gran que afecta; quasi bé tothom s'hi ha vist, d'alguna manera o altra, forçosament familiaritzat dins la pròpia família o dins la família d'alguna persona propera. La demència és una síndrome que defineix la pèrdua o davallada de facultats cognitives. Es diagnostica demència quan aquesta pèrdua afecta diversos dominis de la cognició; quan la pèrdua es produeix en una facultat cognitiva concreta, no es considera demència sinó un desordre específic. Aquesta síndrome sovint s'expressa amb pèrdua de memòria, dificultats en el llenguatge, problemes de visió de l'espai, problemes de raonament i alteracions de l'estat d'ànim i de la personalitat.

Per parlar amb propietat de demència es requereix que aquestes alteracions que acabem d'enumerar interfereixin significativament en la vida quotidiana i la capacitat d'independència de l'individu. La demència és producte de malalties del cervell i no de la senilitat per si mateixa. Fins els anys 70, el concepte estereotipat d'envelliment feia que la demència fos considerada com una conseqüència dels irremeiables i irreversibles problemes associats a la senilitat, i s'utilitzava senilitat com un calaix de sastre on col·locar la causa de qualsevol problema que patís algú de més de 60 anys. Des de llavors s'ha vist que existeixen diverses malalties del cervell que poden causar demència però de bon tros aquella amb què majoritàriament relacionem la demència és la malaltia d'Alzheimer. I té una explicació: entre un 50% i un 80% dels pacients amb demència pateixen la malaltia d'Alzheimer.

LA MALALTIA D'ALZHEIMER

Alois Alzheimer, cap del laboratori d'anatomia de l'Hospital Psiquiàtric Real de la Universitat de Munic, va presentar l'any 1906, en un congrés de psiquiatria, les característiques clíniques i neuropatològiques d'una malaltia present en un dels seus pacients, i que més tard es designaria amb el seu propi nom. Actualment, la malaltia d'Alzheimer representa la malaltia neurodegenerativa més comuna. Les dades que es recullen sobre aquesta malaltia ens indiquen que tant la seva prevalència com la incidència augmenten amb l'edat i són molt elevades en edats avançades. La prevalència d'una malaltia és el nombre de casos observats en una població en un moment determinat. La prevalència, amb dades d'Europa i Nord-Amèrica, entre la població de 65 a 69 anys és d'1 de cada 100 individus. Aquesta prevalència és doble cada 5 anys per sobre de 69, fins arribar a ser d'entre un 20% i un 50% al voltant dels 85 anys, i per damunt d'aquesta edat encara és major. La incidència, que és el nombre de casos nous diagnosticats en un període de temps determinat, és d'un cas per cada 100 individus cada any entre els 70 i 80 anys i de 2 casos per cada 100 individus per any a partir dels 80

anys. S'ha observat que la incidència i prevalència són majors en dones que en homes. Aquest fet no té un motiu molt clar encara, però un dels factors que hi intervenen és la major elevada taxa de mortalitat masculina. El fet que una dona tingui més probabilitat d'arribar als 85 anys fa que també tingui més risc de contraure Alzheimer. Una vegada corregit per aquest factor de mortalitat, les diferències entre sexes són molt petites.

ASPECTES CLÍNICS DE LA MALALTIA

Clínicament els malalts d'Alzheimer presenten un seguit de déficits cognitius que comencen amb una pèrdua de memòria recent, també anomenada memòria a curt termini, que reflecteix una gran dificultat per aprendre o recordar coses noves. Sovint els familiars o el propi malalt relacionen la pèrdua de memòria amb una conseqüència natural de l'edat avançada i no demanen atenció mèdica, quan en realitat estan observant les primeres manifestacions clíniques de la malaltia. La presa de consciència sovint s'esdevé després d'un embolic important protagonitzat pel malalt com la pèrdua de documents rellevants o les claus, o dificultats en realitzar les tasques quotidianes com anar a comprar o ocupar-se de la casa. Altres aspectes cognitius que es veuen deteriorats són la capacitat d'orientació, el llenguatge (pèrdua de fluidesa verbal), l'atenció i la funció visual-espacial, així com la capacitat intel·lectual per resoldre problemes, fer judicis i l'agilitat mental en el raonament. És interessant anotar el fet que durant els anys posteriors al descobriment del doctor Alzheimer, no es va relacionar la malaltia amb la demència senil, que es considerava un deteriorament propi de la vellesa. El fet és que la pacient d'Alois Alzheimer era del reduït percentatge de malalts que presenten la malaltia abans dels 60 anys. Aquest fet va portar a definir la malaltia d'Alzheimer com una entitat que afectava de forma similar algunes demències senils però en individus més joves, i se la va anomenar demència presenil. A partir de la concepció que la demència senil no era simplement atribuïble a l'edat sinó que era conseqüència del dany cerebral provocat per una ma-

laltia, ja cap als anys 80, van unificar-se les dues afectacions, únicament diferenciables per l'edat d'aparició i idèntiques pel que fa a la res-ta d'aspectes clínics i neuropatològics, sota el nom de malaltia d'Alzheimer.

ASPECTES MICROSCÒPICS

Quan Alois Alzheimer va observar mostres del cervell de la seva antiga pacient al microscopi va descriure, mitjançant la tinció amb plata, la presència de dues formacions anormals que fins l'actualitat, quan es presenten juntes, es consideren definidores de la malaltia. Aquestes formacions patològiques són les plaques senils (vegeu figura 1) i els cabdells neurofibril·lars (vegeu figura 2). Les dues són agregats de tipus proteic que en el cas de les plaques senils s'acumulen al medi extracel·lular, mentre que els cabdells neurofibril·lars s'acumulen a l'interior de les neurones. A nivell microscòpic, la malaltia d'Alzheimer progressa seguint uns estadis dictats per l'expansió a un nombre creixent de zones del cervell d'aquests agregats (vegeu figura 1). Els cabdells neurofibril·lars, més que les plaques senils, presenten un forta correlació entre la seva expansió per diferents regions cerebrals i els aspectes clínics de la malaltia. A més d'aquests agregats el cervell d'un malalt d'Alzheimer presenta també atrofia cerebral (vegeu figura 4), pèrdua neuronal i pèrdua de sinapsis entre les neurones supervivents.

PLAQUES SENILS I CABDELLS NEUROFIBRIL·LARS

Durant els últims 25 anys s'han pogut identificar els components principals que constitueixen els agregats anormals presents en els cervells de malalts d'Alzheimer. Les plaques senils estan constituïdes per filaments de pèptid β -amiloide; i els cabdells neurofibril·lars estan formats per filaments de proteïna tau hiperfosforilada.

El pèptid amiloide té una llargada de 40 a 42 aminoàcids i es genera per la proteòlisi d'una proteïna de membrana molt més llarga, de més de 700 aminoàcids, anomenada APP (proteïna precursora de l'amiloide). Aquesta proteïna té una funció poc coneguda i pot ser tallada per

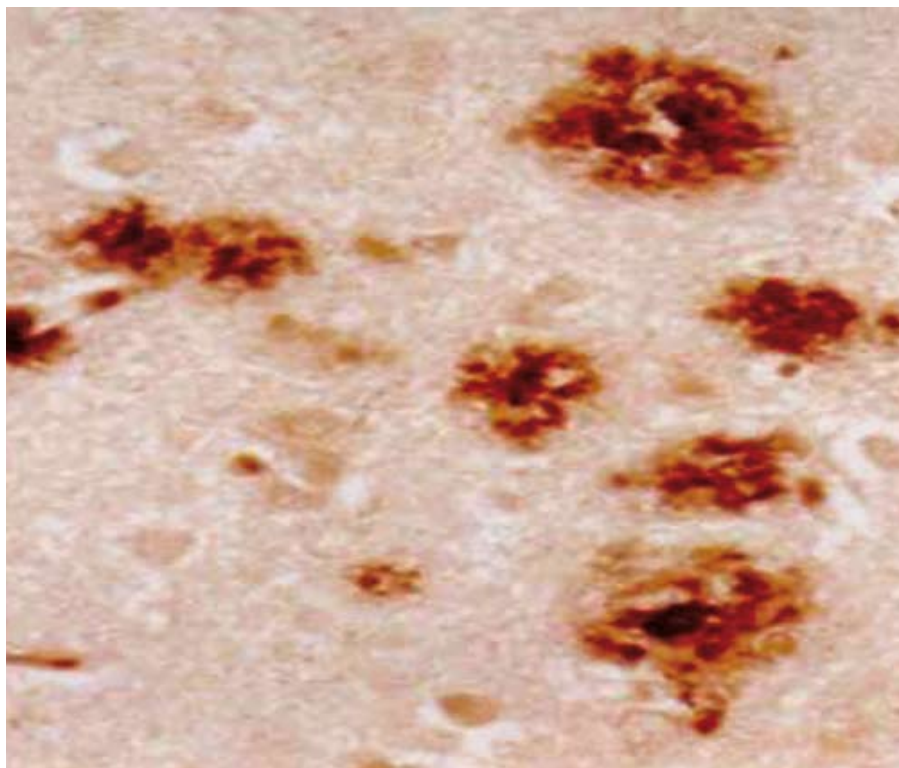


Figura 1. Les plaques senils tal i com es veuen al microscopi després de marcar-les amb un anticòs dirigit contra el pèptid amiloide. Imatge cedida per Dr. Isidre Ferrer Institut de Neuropatologia de Bellvitge

uns enzims anomenats α , β i γ -secretases. Si tallen l' α i el γ , es produeix un pèptid que no té la capacitat de formar filaments i plaques; per contra, si tallen la combinació β i γ -secretases es produeix l'alliberament del pèptid amiloide. Aquest pèptid és produït de manera normal a les cèl·lules cosa que fa pensar que pot tenir algun paper fisiològic encara desconegut. En la malaltia d'Alzheimer l'amiloide es troba en nivells més elevats i amb propensió a formar fibril·les.

La proteïna tau, que s'acumula en els cabdells neurofibril·lars, és una MAP o proteïna associada a microtúbuls. Els microtúbuls, formats per heterodímers de tubulina, configuren part del citoesquelet i es matenen íntegres gràcies a l'acció de les MAP, entre elles la tau, que els estableixen i ajuden a la seva polimerització. La interacció entre la tau i els microtúbuls es dona gràcies a la presència d'uns dominis d'unió a la tubulina que es troben en la seqüència de la tau. La proteïna tau es presenta en 6 isoformes produïdes per empalmament ('splicing') alternatiu. Tres d'aquestes isoformes tenen l'exó 10, a l'interior del qual hi ha un domini

d'unió als microtúbuls; aquestes isoformes s'anomenen 4R, ja que presenten quatre d'aquests dominis. Les altres tres isoformes no tenen l'exó 10 i s'anomenen 3R. Les isoformes 4R, pel fet de tenir més dominis d'interacció amb la tubulina, presenten una major capacitat d'unió als microtúbuls. La funció d'unió als microtúbuls de la tau està regulada per una balanç de fosforilació i desfosforilació de diferents epítops dels dominis d'unió a tubulina. Quan la tau és fosforilada en aquestes zones d'unió, es desenganxa del microtúbul. La tau que trobem en els cabdells neurofibril·lars de la malaltia d'Alzheimer es troba hiperfosforilada i formant filaments helicoidals anomenats PHF (Figura 2), que al seu torn formen el cabdell neurofibril·lar. La formació d'un d'aquests cabdells a l'interior de la neurona no necessàriament ha de comportar la seva mort; de fet la neurona pot viure fins a més de 20 anys amb el cabdell, però quan finalment mor, el cabdell de tau continua present però ja sense cèl·lula i s'anomena "cabdell fantasma".

Existeixen altres malalties neurodegeneratives que comparteixen amb l'Alzheimer la presència d'acumulacions de tau hiperfosforilada i s'anomenen en conjunt taupaties. La malaltia d'Alzheimer és una taupatia i, d'entre elles, n'és la més freqüent. Altres taupaties són: la malaltia de Pick, la malaltia dels grans argirofíl·lics, la paràlisi supranuclear progressiva, la demència corticobasal i les demències frontotemporals amb parquinsonisme lligades al cromosoma-17.

MECANISMES MOLECULARS

Existeix un grup minoritari de malalts d'Alzheimer (un 5% del total de casos) que ho són per causes hereditàries. Diverses mutacions, per si soles, són capaces de produir la malaltia d'Alzheimer i en edats més prematures (abans dels 60 anys, com la pacient del Dr. Alzheimer). Els gens que es troben mutats en aquestes formes d'Alzheimer familiar són pistes clau per descobrir els mecanismes moleculars de la malaltia. Els gens que s'han identificat com a desencadenants de la malaltia d'Alzheimer hereditària estan tots relacionats amb el processament del pèptid amiloide. Les primeres mutacions es van identificar en el gen de l'APP i afavoreixen l'aparició de les plaques o bé incrementant la producció d'amiloide o bé incrementant la proporció de l'amiloide de 42 aminoàcids, que es disposa amb més facilitat que el de 40. Un augment de la dosi gènica d'APP també pot comportar la malaltia, i s'associa amb les duplicacions gèniques o amb la síndrome de Down. La síndrome de Down és una trisomia del cromosoma 21, que és el cromosoma on està localitzat el gen de l'APP. Els malalts d'aquesta síndrome també presenten plaques amiloides i cabdells neurofibril·lars en els seus cervells després dels 40 o 50 anys. Les altres mutacions identificades fins ara, les més freqüents de totes, afecten els gens que codifiquen per unes proteïnes anomenades presinilines (la 1 i la 2), que participen en la funció γ -secretasa que talla l'APP. S'han identificat més de 160 mutacions en aquests gens. L'efecte d'aquestes mutacions és una alteració de la funció de tall de la presinilina que dona lloc a un augment dels nivells

d'amiloide 42 respecte de l'amiloide 40, afavorint la formació de plaques.

El fet que una mutació en un gen que codifica per una de tres de les proteïnes involucrades en la producció d'amiloide pugui causar, per ella mateixa, la malaltia d'Alzheimer, amb totes les seves característiques clíniques i neuropatològiques, és l'argument clau de la hipòtesi de la "cascada amiloide". Aquesta hipòtesi proposa que un augment de la quantitat d'amiloide 42 és la causa de tots els casos de la malaltia d'Alzheimer, de la formació dels cabdells de tau, de la degeneració neuronal i que en etapes finals i com a conseqüència de tot això, apareix la demència.

Pel que fa a la proteïna tau, no se n'ha identificat cap mutació que comporti la malaltia d'Alzheimer, però sí que s'han identificat mutacions en el seu gen que són la causa d'un grup de demències anomenat FTDP-17 o demències frontotemporals amb parquinsonisme lligades al cromosoma 17 (on es troba el gen de la tau). Les demències d'aquest grup presenten cabdells neurofibril·lars com els de la malaltia

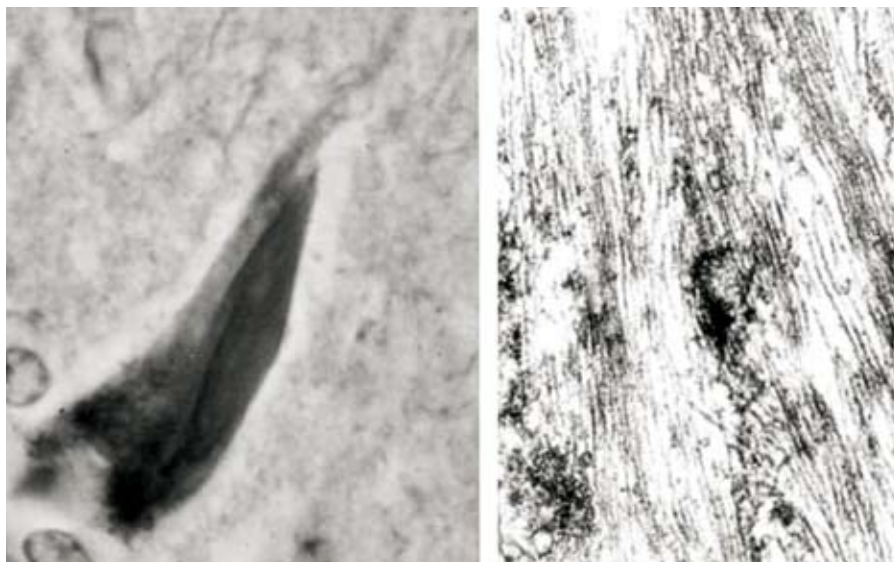


Figura 2. Els cabdells neurofibril·lars es troben dins de les neurones i tenen forma de llàgrima. En aquesta imatge es ressalta el cabdell mitjançant la tinció amb plata. Imatge cedida per Dr. Isidre Ferrer Institut de Neuropatologia de Bellvitge

d'Alzheimer, i no presenta, en canvi, patologia relacionada amb l'amiloide. Aquest fet, juntament amb la forta correlació entre l'augment de dipòsits de tau i la gravetat del quadre clínic, assenyalen la importància de considerar el poder patogènic d'aquests agregats de tau. De moment, però, el paper de

la disfunció de tau en l'etiologia o patogènica de la malaltia d'Alzheimer no es coneix amb claredat. Algunes pistes poden sorgir de l'estudi d'aquestes FTDP-17. Moltes de les 39 mutacions identificades en el gen de la tau que poden provocar una FTDP-17 afecten d'alguna manera o altra l'empalmament de l'exó 10. En el cervell de persones control s'observa un ajustament dels nivells d'isoformes 3R i 4R, cosa que sembla essencial per prevenir la neurodegeneració i la demència. Aquestes mutacions que afecten la presència de l'exó 10 comporten un desequilibri en els nivells de 4R i 3R, que pot traduir-se en una menor capacitat per interactuar de manera eficaç amb els microtúbuls per acabar adquirint una funció tòxica que podria conduir a la neurodegeneració. La formació del dipòsit o cabdell neurofibril·lar de tau és actualment motiu de debat pel que fa a la seva funció, i es discuteix si aquesta podria ser tòxica o bé protectora. El cabdell neurofibril·lar ocupa un espai molt gran a l'interior de la cèl·lula, la qual cosa per si mateixa pot dificultar les funcions cel·lulars com el transport axonal. Però, per altra banda, el dipòsit podria ser una manera d'empaquetar la tau lliure i nociva present en el citoplasma per minimitzar els seus efectes. Potser la resposta es troba a mig camí i el dipòsit, tot i ser en part nociu, és el millor dels mals.

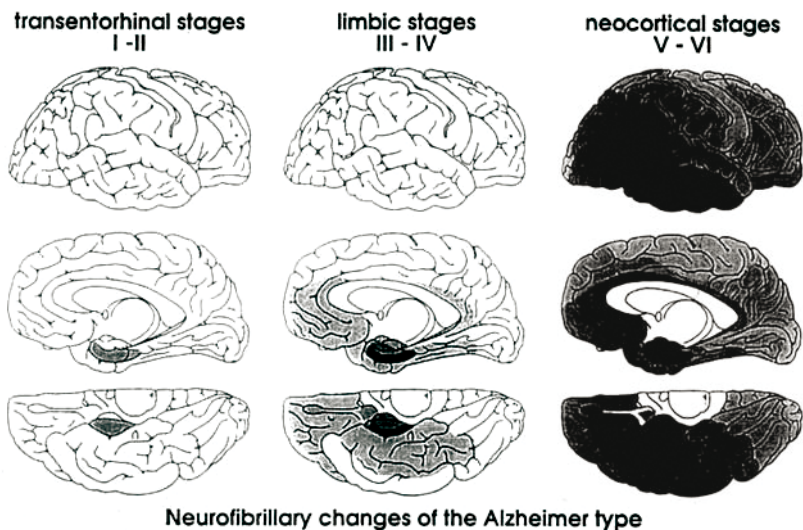


Figura 3. Els estadis de progressió de la malaltia d'Alzheimer segons Braak i Braak. La patologia de tau comença a la regió transentorrinal, des d'on s'estén cap a l'hipocamp i l'amígdala. Finalment arriba i s'estén pel neocòrtex. Els agregats d'amiloide i de tau poden seguir dinàmiques diferents d'aparició en les diferents regions del cervell. En el neocòrtex, per exemple, els dipòsits d'amiloide sembla que precedeixen l'aparició dels dipòsits de tau. Des de l'inici del procés neurodegeneratiu fins que se'n detecten els primers símptomes clínics poden passar 20 o 30 anys. La fase clínica més primerenca, amb deteriorament cognitiu lleu comença quan els dipòsits de tau ja s'han estès de la regió entorrinal cap a l'hipocamp, i el neocòrtex ja presenta dipòsits d'amiloide. Braak, H et al.

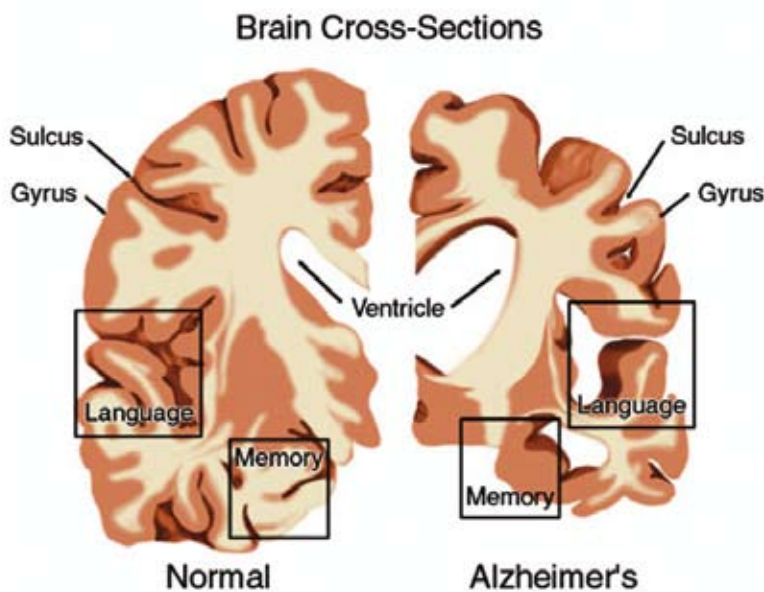
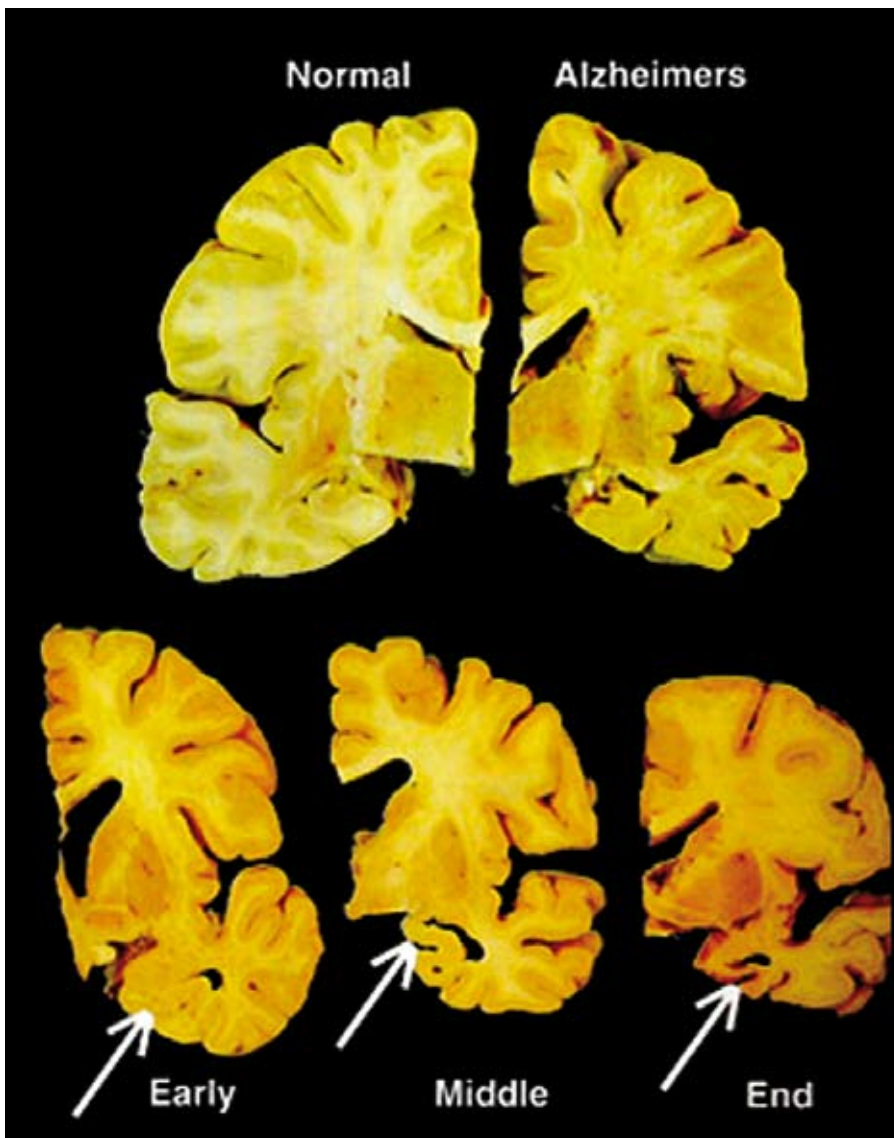


Figura 4. Comparacions d'un cervell control amb un cervell d'un pacient d'Alzheimer. S'observa l'atròfia que pateix aquest últim. www.psiqweb.med.br/geriat/alzh3.html

FACTOR DE RISC GENÈTIC: L'ApoE4

A part de les mutacions en els gens de l'APP i les presinilines, presents en un nombre molt baix de malalts d'Alzheimer i que asseguren l'aparició de la malaltia, existeix un altre factor genètic relacionat amb l'Alzheimer. Aquest element és el que s'anomena factor de risc genètic. Això vol dir que per ell sol no determina l'aparició de la malaltia, però que es troba present en els malalts d'Alzheimer esporàdics amb més freqüència del que s'esperaria per atzar. Aquest factor genètic és l'al·lel 4 del gen d'una proteïna anomenada apolipoproteïna E (ApoE4). Parlem de casos d'Alzheimer esporàdic, que són la gran majoria, per diferenciar-los dels d'Alzheimer familiar o degut a mutacions heretables. Fins l'actualitat, s'han proposat diversos gens candidats a ser factors de risc associats a la malaltia d'Alzheimer, però cap d'ells a part de l'ApoE4 han donat resultats convincents.

Tot i que el paper de l'ApoE4 en la malaltia no es coneix, sembla ser que la seva presència redueix l'edat d'aparició de la malaltia i que aquest efecte depèn de la dosi gènica (més efecte en homozigosi i menys en heterozigosi). Quant a la funció de l'apolipoproteïna E, se sap que intervé en el transport i recaptació de colesterol i en l'estabilització del citoesquelet neuronal; també s'ha vist que participa en la preservació de la integritat sinàptica. El gen de l'ApoE es presenta amb tres variants al·lèliques en l'ésser humà: E2, E3 i E4. L'al·lel més freqüent en la gran majoria de poblacions estudiades és l'E3, amb una freqüència igual o superior al 60%. Poden existir diferències importants entre diferents regions: a Europa es presenta en un 78,5% mentre que pigmeus i boiximans el presenten en un 54%. L'E2 es presenta en un 8% a Europa i està completament absent en algunes poblacions d'aborígens australians. És interessant el fet que l'elevada freqüència de l'al·lel E3 va fer pensar que es tractava de l'al·lel ancestral del qual s'havien separat els altres dos. Però estudis posteriors van demostrar que l'al·lel E4 era en realitat el primigeni. De tots els primats superiors estudiats l'únic que presenta aquest polial·lelisme és l'home,

TAUPATIA	CLÍNICA	ZONES PRINCIPALMENT AFECTADES	TIPUS D'INCLUSIONS
<i>Malaltia d'Alzheimer</i>	Dèficit cognitiu amb pèrdua de memòria, d'orientació, atenció, llenguatge, funció visual-espacial i disminució de la capacitat intel·lectual. Canvis de la personalitat.	Còrtex entorrinal, hipocamp, amígdala i progressió cap a la major part del còrtex.	Cabdells neurofibril·lars Neurites distròfiques amb filaments de tau Plaques senils
<i>Paràlisi Supranuclear Progressiva</i>	Parquinsonisme, inestabilitat postural, oftalmoplègia supranuclear (dificultat dels pacients per moure els ulls) i demència.	Algunes zones dels ganglis basals, el cerebel i el còrtex cerebral.	Cabdells neurofibril·lars Neurites distròfiques amb filaments de tau Filaments de tau a astròcits
<i>Malaltia dels Grans Argiròfils (o argirofílcs)</i>	Canvis de personalitat, agressivitat, conducta social inapropiada, dèficit cognitiu i demència.	Àrees transentorrinal i entorrinal. Còrtex temporal.	Grans argiròfils Inclusions de tau a oligodendròcits
<i>Malaltia de Pick</i>	Canvis de comportament i en la funció del llenguatge, que pot evolucionar fins al mutisme. Problemes en distingir expressions facials. Afectacions visuals.	Còrtex frontal-temporal	Cossos de Pick Alguns cabdells neurofibril·lars
<i>Demència corticobasal</i>	Rígidesa, distònia i moviments mioclònics, membre fantasma. Demència amb canvis de personalitat, desordre de la conducta i problemes d'atenció.	Còrtex cerebral i mesencèfal.	Cossos corticobasals Neurites distròfiques amb filaments de tau Plaques de tau en astròcits Inclusions de tau a oligodendròcits
<i>Demència frontotemporal amb parkinsonisme associada al cromosoma 17</i>	Canvis en el comportament i la personalitat (desinhibició, apatia, comportament compulsiu, hiperreligiositat, pèrdua d'higiene personal i altres). Dèficit cognitiu. Afectacions motores (parquinsonisme).	Còrtex, alguns nuclis subcorticals, substància blanca i medul·la espinal	<i>Depèn de la mutació que presenti el gen de la tau es poden trobar:</i> Cabdells neurofibril·lars Cossos de Pick Inclusions de tau en oligodendròcits Plaques de tau en astròcits

Taula 1. Les principals taupaties i les seves característiques.

mentre que les altres espècies presenten només l'E4. La malaltia d'Alzheimer és exclusivament humana, tot i que en determinats primats es poden observar plaques difuses d'amiloide i tau hiperfosforilada sense formar cabdells; ¿per què no representa un factor de risc en aquests animals la presència de l'E4? Quin avantatge adaptatiu otorga l'E4? Per què els humans presentem més l'E3? No hi ha una resposta segura a

aquestes preguntes, però sembla que la presència de l'E4 comporta una disminució de la neuroplasticitat i la reparació sinàptica. Per altra banda sembla que aquest al·lel permet una millor optimització de la captació del colesterol per la dieta. A partir d'aquí s'ha llançat la hipòtesi se-gons la qual una dieta hipolípídica com la dels primats afavoriria la selecció de l'E4, mentre que la major demanda de neuroplasticitat

en forma d'aprenentatge i memòria dels humans, en absència de colesterol limitant, seleccionaria positivament l'absència de l'E4.

ALTRES FACTORS DE RISC

De tots els possibles factors de risc no genètics associats a la malaltia d'Alzheimer l'edat n'és el més important. Fins i tot en els casos familiars d'Alzheimer la

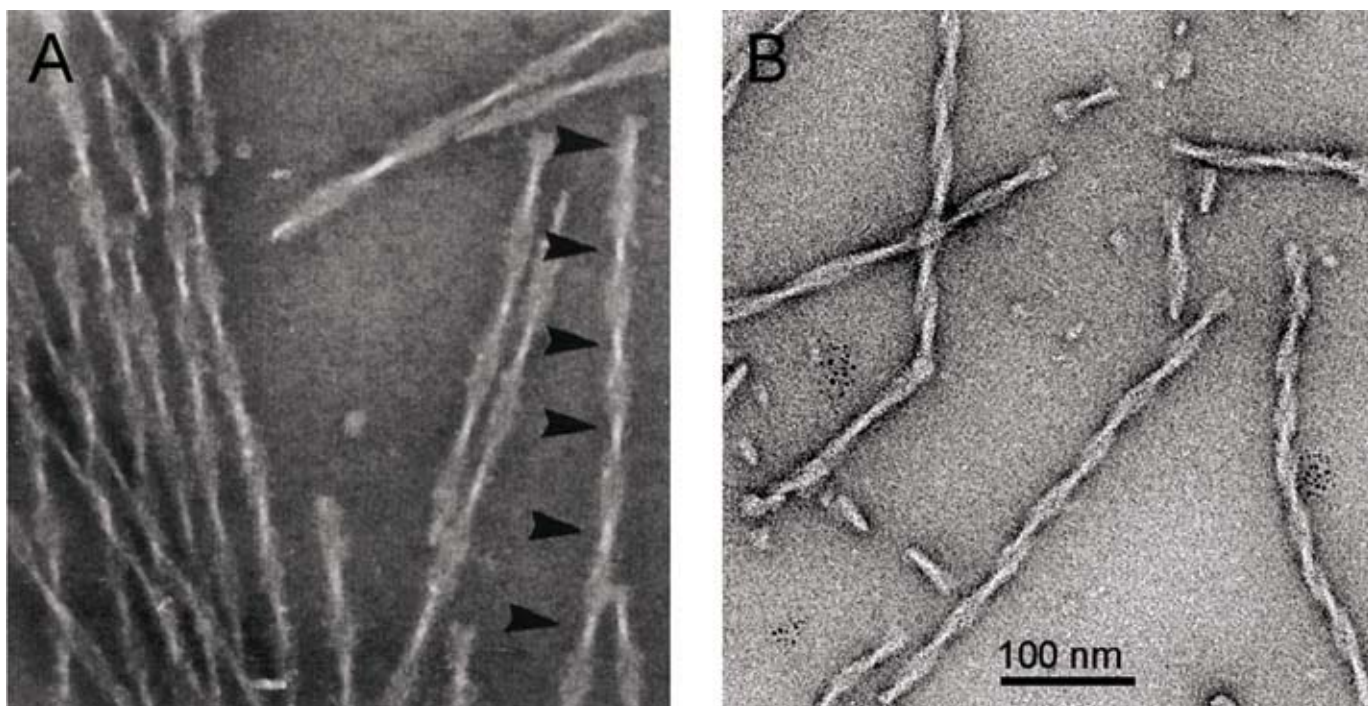


Figura 5. Microscòpia electrònica dels filaments de tau helicoidalment aparellats. INSERM

Primera entrevista del doctor Alzheimer amb la seva pacient Augusta Deter:

- **Com ets dius?**

- Augusta.

- **I el teu cognom?**

- Augusta.

- **Com es diu el teu marit?**

- Augusta, crec.

- **Et pregunto pel nom del teu marit...**

- Ah, el meu marit!

- **Estàs casada?**

- Amb l'Augusta.

- **Ets la senyora Deter?**

- Sí, amb l'Augusta.

- **Quan temps has estat aquí?**

- Tres setmanes.

malaltia apareix en edats a partir dels 50 anys i no en persones més joves. El fet que aquesta malaltia està fortament relacionada amb l'edat està recolzat per l'estudi postmortem de cervells de persones grans, que moren sense cap diagnòstic de malaltia i que són considerades controls, on és molt freqüent que els neuropatòlegs observin canvis de tipus Alzheimer, com la presència de plaques senils o de degeneració neurofibril·lar. Potser un gran nombre de persones moren abans de desenvolupar la malaltia, però la desenvoluparien si visquessin més anys.

Un altre factor de risc ben establert però menys potent que l'edat o la presència de l'al·lel E4, és el nivell educatiu. Un nivell educatiu baix incrementa el risc de patir la malaltia. Créixer i desenvolupar-se envoltat d'un ambient estimulador sembla estar relacionat amb un augment de sinapsis que pot ajudar a prevenir els efectes de l'Alzheimer.

I per últim, els problemes cardiovasculars (ateroesclerosi, infarts, hipertensió) també estan associats al risc de patir la malaltia. Els traumes cerebrals també hi estan implicats. La malaltia d'Alzheimer està ben present entre els boxejadors, un esport amb un alt risc de patir

traumes cranioencefàlics. Però sembla ser que aquesta associació pot explicar-se per la presència de l'al·lel E4.

DIAGNÒSTIC DE LA MALALTIA

Durant molts anys el diagnòstic precís de la malaltia d'Alzheimer va resultar complicat i requeria l'anàlisi del cervell postmortem. El diagnòstic en vida es realitzava per eliminació d'altres possibles causes de demència. Actualment els criteris diagnòstics han millorat molt gràcies a dos elements que s'administren de manera combinada. Un és l'aplicació d'una escala d'avaluació de la conducta, que inclou diferents paràmetres cognitius. Es considera que el malalt pateix Alzheimer quan tots aquests paràmetres es veuen significativament afectats. L'altre element de diagnòstic és el que fa referència a les tècniques d'obtenció d'imatge. Mitjançant la ressonància magnètica nuclear es poden obtenir imatges en tres dimensions i molt detallades del cervell, de manera que es posa de manifest l'atròfia cerebral associada a la malaltia. Aquesta tècnica és prou sensible com per detectar canvis en el volum cerebral en etapes pri-

merenques de la malaltia, quan els canvis conductuals no són encara prou evidents. La ressonància magnètica funcional i la tomografia per emissió de positrons són unes altres tècniques que serveixen pel diagnòstic, que permeten estudiar l'activitat cerebral in vivo. Mentre el pacient realitza una tasca que se li ha encomanat, l'aparell detecta quines zones del cervell es posen en funcionament. En el cas del diagnòstic de la malaltia d'Alzheimer els pacients han de realitzar tasques relacionades amb la memòria. L'aparell és capaç de captar els dèficits d'activitat cerebral associats a la memòria.

TERÀPIA ACTUAL I FUTURA

Molts dels primers fàrmacs que van sorgir per contrarestar els efectes de la malaltia d'Alzheimer eren inhibidors d'un enzim anomenat colinesterasa (donepezil, rivastigmine, galantamine). Aquest enzim és responsable de la degradació d'un neurotransmissor anomenat acetilcolina. A la malaltia d'Alzheimer les neurones que produeixen aquesta molècula pateixen una especial mortaldat, i això comporta un dèficit d'acetilcolina. L'acetilcolina modula unes neurones del còrtex que s'encarreguen de l'atenció, necessària per la memòria, i una de les propietats cognitives que es veuen deteriorades en la malaltia. Els fàrmacs inhibidors de la colinesterasa permeten que l'acetilcolina es mantingui més temps actuant sense ser eliminada. Desgraciadament aquests fàrmacs presenten una millora de la memòria, que malgrat ser apreciable, és petita i de curta durada.

Existeix un altre fàrmac que inhibeix un canal sensible al glutamat anomenat AMPA (memantine). Aquest fàrmac pretén reduir el dany per excitotoxicitat que es produeix per sobredosi d'activació neuronal i consegüent entrada excessiva de calci. Reduir l'excitotoxicitat és afavorir la lluita contra la neurodegeneració.

També les substàncies antioxidants estan relacionades amb una disminució del risc de patir la malaltia. L'estrès oxidatiu en lípids, àcids nucleics i proteïnes es troba present en major grau i de manera molt consistent en els cervells dels malalts d'Alzheimer. Algunes substàncies antioxidants, com la vitamina D, han resul-

tat ser molt eficients en la reducció del dany oxidatiu en experiments in vitro, i alguns assajos clínics en pacients fan recomanable el consum d'aquesta substància antioxidant.

Existeix una àmplia línia d'investigació, que en alguns punts es troba força avançada, que pretén fabricar teràpies o bé per inhibir la producció d'amiloide o bé per desagregar-lo una vegada ha format les plaques senils. Aquesta via està en la línia dels que recolzen la hipòtesi de la cascada amiloide, que porta a pensar que inhibint la seva formació se soluciona gran part del problema. Els esforços estan centrats en tres tipus d'aproximacions. Una és la inhibició de la proteïna que desenvolupa l'activitat beta-secretasa (la proteïna BACE1). Una altra és la inhibició de l'activitat gamma-secretasa (inhibició de la presnilina 1). I la tercera i última és la que pretén fabricar anticossos (mitjançant la immunització passiva o activa) per tal que siguin els anticossos els que lluitin contra el pèptid amiloide. A més dels anticossos existeix una altra iniciativa en aquesta línia que busca fabricar pèptids que una vegada injectats al pacient s'uneixin al pèptid amiloide i el segrestin i evitin d'aquesta manera que formi les plaques senils i fins i tot que desfacin les que ja estan formades.

Totes aquestes noves estratègies terapèutiques estan donant resultats molt prometedors i fan créixer l'optimisme de trobar unes armes definitives que de manera combinada ens permetin derrotar ben aviat la malaltia d'Alzheimer.



Gabriel Santpere Baró (Barcelona, 1981) es va llicenciar en biologia a la Universitat de Barcelona

l'any 2004. Durant un any va treballar al departament de Bioquímica de la Universitat Internacional de Catalunya on va estudiar la funció d'un fragment de la proteïna HMG-Coa Liasa, que juga un paper clau en la síntesi dels cossos cetònics, i el seu dèficit funcional és responsable de la malaltia anomenada acidúria 3-hidroxi-3-metilglutàrica.

Posteriorment, a finals del 2005, es va incorporar al departament de Patologia i Terapèutica Experimental de la Facultat de Medicina de Bellvitge, de la Universitat de Barcelona. Des de llavors hi està realitzant la tesi doctoral sota la direcció del Dr. Isidre Ferrer Abizanda. El seu camp d'interès gira al voltant de l'estudi de la proteïna tau i les seves interaccions anòmales amb altres proteïnes en la malaltia d'Alzheimer i en altres taupaties.

REFERÈNCIES

Dickinson DW. i altres. *Neurodegeneration: The molecular pathology of dementia and movement disorders*. The International Society of Neuropathology (ISN) Neuropathology Press, 2003.

Goedert M. i altres. *A century of Alzheimer's Disease*. Science Vol. 314, pag.777-784.

Perry G. i altres. *Alzheimer's Disease. A century of scientific and clinical research*. IOS Press, 2006