

IMPACTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN LA SOCIEDAD Y EN MI EXPERIENCIA VITAL PASADO, PRESENTE Y FUTURO

POR LA ACADÉMICA CORRESPONDIENTE ELECTA
ILUSTRE SRA. DRA. D.^a NOELI MUÑOZ GIMÉNEZ
DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN ACADÉMICA
EL DÍA 23 DE NOVIEMBRE 2021

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL
ACADÉMICO DE NÚMERO Y PRESIDENTE DE LA ACADEMIA
EXCMO. SR. DR. D. SANTIAGO ANDRÉS MAGALLÓN



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"

Teruel

2021

IMPACTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN LA SOCIEDAD Y EN MI EXPERIENCIA VITAL PASADO, PRESENTE Y FUTURO

POR LA ACADÉMICA CORRESPONDIENTE ELECTA
ILUSTRE SRA. DRA. D.^a NOELI MUÑOZ GIMÉNEZ
DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN ACADÉMICA
EL DÍA 23 DE NOVIEMBRE 2021

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL
ACADÉMICO DE NÚMERO Y PRESIDENTE DE LA ACADEMIA
EXCMO. SR. DR. D. SANTIAGO ANDRÉS MAGALLÓN



ACADEMIA DE FARMACIA “REINO DE ARAGÓN”
Teruel
2021



Edita:

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza

Distribuye:

Academia de Farmacia "Reino de Aragón"

Imprime:

Cometa, S.A.
Ctra. Castellón, km 3,400 – 50013 Zaragoza

Depósito Legal:

Z. 1743-2021

Sumario

<i>Discurso de presentación</i>	
Excmo. Sr. Dr. D. Santiago Andrés Magallón.....	5
<i>Discurso de recepción Académica</i>	
Ilre. Sra. Dra. D ^a . Noeli Muñoz Giménez.....	9
IMPACTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN LA SOCIEDAD Y EN MI EXPERIENCIA VITAL PASADO, PRESENTE Y FUTURO.....	13
ALGUNAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN ESPAÑA:.....	17
RESTAURAR LAS CONEXIONES NEURONALES	21
NUEVAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN PARA EL DESARROLLO DE FÁRMACOS MÁS EFECTIVOS.....	23
GENERACIÓN DEL PÉPTIDO β AMILOIDE.....	25
CONCLUSIÓN.....	29
BIBLIOGRAFÍA.....	31

Discurso de presentación

Excmo. Sr. Dr. D. Santiago Andrés Magallón

Académico de número y Presidente de la Academia

Excmas. e Ilmas. Autoridades Turolenses

Presidentes y representantes de los Colegios de Farmacéuticos de Teruel, Zaragoza y Huesca

Sras. y Sres. Académicos, amigos:

La Academia de Farmacia Reino de Aragón, vuelve de nuevo a Teruel, con motivo de la solemne sesión de recepción académica de la Iltre. Dra. Noelí Muñoz Giménez, una científica de altura, experta en una de las patologías neurodegenerativas que más preocupan a la sociedad, la enfermedad de Alzheimer. Sus investigaciones, contribuirán a elevar el prestigio de esta querida capital turolense y el de la Academia que la acoge.

El cariño de este Presidente, nacido en Molinos, a la Ciudad del mudéjar y de los amantes, es natural, ya que tengo por línea paterna, más de cinco generaciones de antepasados turolenses, dedicados principalmente a la docencia y a la administración. Valga como ejemplos: mi bisabuelo Pedro Andrés Catalán, director del instituto de Teruel y Federico Andrés, alcalde de esta querida Ciudad.

La Dra. Noelí Muñoz, de padres españoles, nació en Choisy le Roi, cerca de París. Licenciada en Farmacia por la Universidad de Valencia, con la calificación de sobresaliente y convalidado el título en la prestigiosa Universidad de París VI “Pierre et Marie Curie”, con las más altas calificaciones. Realizó la tesis doctoral en esa misma Universidad francesa, obteniendo el equivalente a sobresaliente “cum laude” por unanimidad.

Completa su extraordinario curriculum con un master en Atención Farmacéutica y el título de Técnico Superior en Prevención de Riesgos Laborales, especialidad en Ergonomía y Psicología Aplicada; Además fue profesora de psicofisiología, siendo Profesora de esa materia en la Universidad París V durante 3 años.

Es Vicepresidenta del Colegio de Farmacéuticos de Teruel y Titular de una Oficina de Farmacia.

Sus más de 10 años de estancia en varios centros de investigación, 3 de ellos en Valencia y 10 en Francia, donde desarrolló la fase más importante de su actividad científica, nos dará una idea de su recorrido investigador.

Sus proyectos de investigación han sido, los proyectos europeos “ Comett” de receptores dopaminérgicos y peptídicos y, sobre todo,

EL PROYECTO: ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. Este interesantísimo proyecto contó con la colaboración de la Universidad París VI y los laboratorios farmacéuticos Sanofi-Pasteur, consiguiendo 5 patentes (quizás el apartado más difícil e importante en la vida de un investigador). El resultado práctico de las patentes y lógicamente el secreto de las mismas, conlleva el que no se publiquen esas investigaciones, por el momento...

La Dra. Muñoz ha asistido a numerosas jornadas científicas, realizado innumerables posters e impartido muchos cursos y conferencias, tanto en las universidades francesas, como en españolas, instituciones sanitarias como hospitales, colegios de farmacéuticos, etc., con temas referidos principalmente a la enfermedad de alzheimer y a la psicofisiología.

Posee varias publicaciones de alto nivel de impacto y más de una veintena de gran interés científico.

Itre. Dra. Muñoz Giménez, estimada Noelí, enhorabuena y felicidades a ti, a tus familiares, compañeros y amigos. Bienvenida a la Academia de Farmacia “Reino de Aragón”. Tu incorporación contribuirá a enaltecer a esta Institución, en temas tan importantes en los que eres experta.

De todo corazón, muchas gracias a todos. Gracias Teruel mi querida Capital.

He dicho.

Discurso de recepción Académica

Iltre. Sra. Dra. D^a. Noeli Muñoz Giménez

Académica correspondiente electa

Excelentísimo Señor Presidente de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón”,

Excelentísimas y Distinguidas Autoridades,

Ilustrísimos Señoras y Señores Académicos,

Señoras y señores,

Queridos familiares y amigos,

Es para mí un gran honor optar para ser recibida como Académica en esta ilustre Academia de Farmacia “Reino de Aragón”. Debo agradecer al Presidente y a los académicos que la constituyen que hayan considerado mi trayectoria profesional merecedora de este reconocimiento. Particularmente deseo agradecer a D. Santiago Andrés haber aceptado realizar la presentación de este discurso. Deseo manifestar que para mí supone una enorme satisfacción personal formar parte de esta respetable Institución.

Debido a las múltiples disciplinas presentes en la Academia de Farmacia del Reino de Aragón como son el estudio, la investigación y la difusión de las ciencias farmacéuticas, me siento agradecida de manifestar y representar a los farmacéuticos del campo de la investigación en dicha respetable institución. Y a su vez me siento profundamente agradecida a todas las personas e instituciones que han contribuido a que en este momento tan emotivo de mi vida profesional pueda dirigirme a ustedes.

Además, me siento agradecida con la Fundación Amantes de Teruel de poder realizar el acto en un lugar tan importante para mí como es la ciudad en la que he pasado los últimos años, en especial la iglesia de San Pedro en la que nos encontramos actualmente con una personalidad y huella tan única, joya del arte mudéjar del siglo XIV y patrimonio de la humanidad.

También quiero agradecer y recordar a todas las personas con las que he trabajado, todas aquellas con las que he compartido ilusiones y tristezas a lo largo de nuestras vidas profesionales y que me han enriquecido profesionalmente y personalmente. Mis compañeros, Annie, Isabelle, Philippe... de Rhône Poulenc Rorer que me enseñaron el sentido a la palabra “equipo”; a los del Laboratorio de Biología Molecular de la Universidad Pierre et Marie Curie de Paris,

Christine C, Christine F, Maï, Momo...; a los compañeros de PsicoPhisiologie de la Universidad René Descartes como Anne Marie que me ayudó a superar mis miedos a impartir clase. A la compañera de la oficina de farmacia en la que estuve trabajando tres años, Ivana, que me enseñó el sistema nacional francés de salud y pude acercarme a otros tratamientos. Aunque no todas puedan estar presentes en este momento, mi cariño y mi pensamiento quieren rendir homenaje por su innegable aportación en mi vida.

A mis dos amigos de facultad que permanecen a mi lado desde hace casi cuarenta años, los “Antonios”, que me ayudaron a marcharme para cumplir mi sueño, que estuvieron con sus oídos y hombros durante mi estancia y que luego me recibieron y ayudaron a reincorporarme y a los que necesito y disfruto con su presencia.

En especial al personal de mi farmacia: Sonia, Amparo, Javier, Lorena y Miryam por animarme en esta aventura y por permitirme liderar mi propio equipo.

No quisiera olvidarme de los miembros de la Junta de Gobierno y personal del Colegio Oficial de Farmacéuticos con los que mantengo una bonita relación. Nuestras diferencias nos permiten crecer y sobre todo, sumar.

Me gustaría acabar agradeciendo a mis primas, M. Amparo y Ángeles a las que considero hermanas y que hoy me acompañan y a sus esposos e hijos y al resto de mi familia por su presencia física, mental y virtual. A mi sobrina Elena, farmacéutica por ser la segunda en la familia en elegir esta profesión y quizás iniciadoras de una saga. Y un recuerdo muy especial para mis padres que me motivaron para seguir estudiando, que me dejaron volar y que al final comprendieron que los estudios de farmacia servían para muchas cosas.

Por último, y por ser lo más importante en mi vida, a mi marido Eduardo que en numerosas ocasiones ha demostrado aplomo y paciencia y que en los momentos descorazonadores de mi vida profesional no me ha dejado tirar la toalla y; a mi hija Elsa porque en ella me veo reflejada a su edad y envidio ese libro en blanco que tiene delante de ella preparado para ser escrito.

Pido perdón por los posibles olvidos.

A continuación pasará a exponer el tema de disertación.

IMPACTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN LA SOCIEDAD Y EN MI EXPERIENCIA VITAL

PASADO, PRESENTE Y FUTURO

GENERALIDADES

Existe cierta confusión en el uso coloquial de algunos términos médicos utilizados para definir a las personas mayores que sufren una pérdida de sus capacidades mentales. El término médico que describe a una persona que tiene problemas para pensar, especialmente para recordar eventos recientes, es demencia.[1]

En el siglo XIX las etiologías de la demencia se clasificaban por edad de aparición. Las causas comunes diagnosticadas como “demencias precoces o preseniles” fueron la sífilis, un trastorno infeccioso que fue una pandemia en el período moderno tardío de Europa y sus colonias, el alcoholismo crónico y la inanición. A finales del siglo XIX, una enfermedad demencial que comenzó en la juventud se describió por primera vez y se denominó “dementia praecox” (demencia muy temprana) que pasó a denominarse esquizofrenia.

La etiología de las demencias tardías era más breve y directa, ya fueran causadas por enfermedades vasculares del cerebro —ictus— (demencia vascular) o por el envejecimiento (demencia senil). Así pues demencia senil era el término médico que se utilizaba cuando se producía una pérdida gradual del pensamiento en una persona mayor. Se consideraba como una parte normal del proceso de envejecimiento, que todos, si viven lo suficiente, sufrirán. Este razonamiento de los médicos parecía lógico y fue aceptado también por la sociedad.

La descripción de Alzheimer en 1903 de lesiones cerebrales peculiares en una mujer demente de cincuenta y tres años se consideró inicialmente como una forma rara de demencia presenil. Casi sesenta años después de la descripción inicial, la comunidad médica se dio cuenta de que las mismas lesiones se

encontraban en el cerebro de personas mayores diagnosticadas de demencia senil. El envejecimiento no era la causa de la locura.

En resumen, la demencia es el término utilizado para la descripción clínica de una alteración de la mente, el envejecimiento no causa demencia por sí mismo y la enfermedad de Alzheimer es la enfermedad más común que causa demencia en todas las edades. La gran mayoría de los ancianos no se ven afectados por la enfermedad de Alzheimer. La incidencia de la enfermedad de Alzheimer en la población varía desde el 3% en el rango de edad de 65-70 años, hasta algo menos del 50% de las personas de 90 o más años. No hay duda de que la edad está asociada con la enfermedad de Alzheimer, pero parece poco probable que exista una causa directa. Se calcula que 1 de cada 10 personas mayores de 65 años padece algún tipo de demencia y, aproximadamente, un 75% de los casos es debida a la enfermedad de Alzheimer. [2]

Recordemos que el Alzheimer es un problema de alcance global. Cada año se diagnostican en el mundo 4,6 millones de casos nuevos de demencias. Esto se traduce en un nuevo caso cada siete segundos. Actualmente, 46 millones de personas en todo el mundo sufren Alzheimer u otros tipos de demencia, de ellas, 8 millones se encuentran en Europa y 800.000 en España. Si no encontramos un tratamiento efectivo, en 2050 la cifra de afectados podría triplicarse.

Según la CEAFA (Confederación Española de Alzheimer) se calcula que en España alrededor de 1.200.000 personas podrían sufrir Alzheimer, cifra que se obtiene de la prevalencia de la enfermedad en los distintos rangos de edad. Por su parte, la Sociedad Española de Neurología (SEN) advierte de un infra diagnóstico alarmante en nuestro país y afirma que hasta el 30% de los casos podrían no estar diagnosticados. [3]

La relación entre el Alzheimer y la genética es una cuestión que preocupa mucho a las familias en las que ha habido casos de Alzheimer. Preocupa que el Alzheimer pueda ser una enfermedad hereditaria. Podemos afirmar sin embargo, que el Alzheimer no es hereditario en la inmensa mayoría de los casos. Que un padre o una madre tengan o hayan tenido la enfermedad no significa que sus hijos vayan a desarrollarla.

De nuestros padres heredamos dos genes APOE que presentan diferentes variantes, alguna con mayor potencial de riesgo para desarrollar la enfermedad. De hecho, la variante APOE4 ha sido identificada como un factor de riesgo significativo de esta enfermedad. Sin embargo, el hecho de que esté presente no implica, por sí sola, que vayamos a desarrollar la enfermedad.

Tan solo en un 1% de los casos de Alzheimer, las causas pueden atribuirse de manera exclusiva a un factor genético o hereditario. Éstas tienen que ver con la mutación de tres posibles genes. En esos casos, la enfermedad se manifiesta de una manera más agresiva, suele aparecer antes de los 65 años, o incluso de los 60, y los descendientes tienen un 50% de probabilidades de desarrollar la enfermedad.

El proceso del envejecimiento humano es complejo. Nuestro cuerpo cambia con la edad y nuestro cerebro también. Hay algunas modificaciones cognitivas que experimentan todas las personas, principalmente lentitud en la velocidad de procesamiento de la información, menor capacidad de atención, dificultades en la multitarea... Estas modificaciones no causan un impacto importante en las actividades diarias y son estables durante años. Es cierto que estos cambios son similares a los producidos por la enfermedad de Alzheimer en sus inicios, y en ocasiones solo las evaluaciones repetidas pueden decir si una persona está envejeciendo o padece los inicios de la enfermedad de Alzheimer. En esta fase de problemas leves surgió el término médico de “deterioro cognitivo leve” para agrupar a estas personas que merecen atención médica y deben ser evaluadas periódicamente. [4]

Ahora sabemos que la enfermedad de Alzheimer no comienza el día en que el paciente está demente sino que comienza casi quince años antes, silenciosamente sin ningún síntoma durante años y luego causa un deterioro cognitivo leve y deteriora sin descanso nuestra capacidad para hacer frente a las tareas cotidianas.

Aunque el Alzheimer, y las demencias en general, no son directamente mortales, las personas que las padecen viven durante muchos años de su vida con una discapacidad progresiva. El deterioro progresivo que sufren los pacientes requiere contar con el apoyo, que llega a ser permanente, de familiares y cuidadores. De ahí que sean una de las principales causas de dependencia a las que nos enfrentamos. Resulta imprescindible, a medio y largo plazo, encontrar una solución al reto sanitario, social y económico que estas enfermedades nos plantean para el futuro. El único camino para frenar esta tendencia es más investigación y más conocimiento que nos permita frenar, retrasar o enlentecer la aparición de los síntomas y, por tanto, el diagnóstico de nuevos casos. [5], [6]

Hay mucha investigación para tratar de diagnosticar los cambios cerebrales tempranos que producen la enfermedad de Alzheimer y diagnosticar la enfermedad con seguridad antes.

ALGUNAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN ESPAÑA:

El VII Simposio Internacional “Avances en la Enfermedad de Alzheimer”, celebrado en el Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía, se incluyeron algunas de las líneas de investigación que actualmente se están desarrollando en la Unidad de Investigación Proyecto Alzheimer de la Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas (UIPA-Fundación CIEN), tanto en el ámbito básico como en el clínico, con financiación de la Fundación Reina Sofía. [7], [8]

Me ha parecido interesante analizar las líneas de investigación actuales en España relacionadas con este campo. En el apartado siguiente expondré un breve resumen de las que en mi opinión van más avanzadas.

HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL

Dr. Garcia Ribas

El Dr. García Ribas, especialista en Neurología por el Hospital Universitario Ramón y Cajal, centra sus investigaciones en la existencia de algunos marcadores biológicos, llamados **biomarcadores**, que se pueden detectar en fluidos humanos como la sangre o el líquido cefalorraquídeo que se correlacionan con la presencia de la enfermedad de Alzheimer incluso cuando la persona tiene un deterioro cognitivo leve o nulo.

En el futuro próximo, estas pruebas estarán ampliamente disponibles, por lo que es de esperar que podamos luchar contra el Alzheimer antes, cuando los síntomas aún sean muy leves. Así, las personas con deterioro cognitivo leve podrían beneficiarse de medidas que pueden ralentizar la progresión de los síntomas en caso de que tengan la enfermedad de Alzheimer.

INSTITUTO CAJAL

Dr. Javier De Felipe

Otra línea estudia las **causas de las lesiones** y las **alteraciones** más características de la enfermedad de Alzheimer. De hecho, el objetivo del proyecto que lidera Javier de Felipe, del Instituto Cajal, se centra en estudiar la organización de la corteza cerebral humana para avanzar en el conocimiento de las alteraciones de los circuitos corticales y en su relación con el deterioro cognitivo característico de la enfermedad de Alzheimer.

La evolución del alzheimer es variable según el paciente y la zona del cerebro, ya que ni las alteraciones que padecen son homogéneas entre individuos, ni entre las distintas zonas corticales de una misma persona. Así, mientras que algunos estudios apuntan a la posibilidad de que el Alzheimer esté asociado a un síndrome de desconexión en las conexiones cortico-corticales otros, sin embargo, han demostrado que las desconexiones se producen en la neocorteza y en el hipocampo. En todos ellos se han analizado de forma independiente los aspectos clínicos, funcionales o de patología pero, hasta ahora, ninguno ha abordado un proyecto de modo conjunto.

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Dr. Miguel Calero

Las investigaciones del equipo liderado por Miguel Calero, del Instituto de Salud Carlos III, podrían confirmar la **biopsia de piel** como una herramienta diagnóstica de la enfermedad de Alzheimer.

Para ello, el objetivo principal del proyecto se centra en analizar las alteraciones moleculares periféricas asociadas a la enfermedad de Alzheimer mediante biopsias de piel en pacientes y controles, ya que las células cutáneas comparten la misma dotación genética y están sometidas a los mismos factores bioquímicos que las del sistema nervioso central, pudiendo padecer alteraciones comunes.

CENTRO DE TECNOLOGÍA BIOMÉDICA

Dra. Milagros Ramos

El equipo liderado por Milagros Ramos, del Centro de Tecnología Biomédica (CTB) centra sus estudios en el desarrollo de **marcadores nanomagnéticos** que permitan el diagnóstico precoz y el análisis de la progresión de la enfermedad de Alzheimer mediante resonancia magnética.

El metal más abundante en el cerebro es el hierro, pero cuando se encuentra en cantidades elevadas se convierte en un agente tóxico que produce estrés oxidativo y, finalmente, muerte celular. En estudios histoquímicos de enfermedad de Alzheimer se han observado acúmulos de hierro en las placas amiloides y en neuronas corticales. Siendo así, el objetivo del estudio se centra

en encontrar un agente de contraste molecular (nanopartículas magnéticas) que se asocie al tejido diana de interés (placas amiloides) en su estado menos avanzado, y que muestre una alta sensibilidad para ser detectado por resonancia magnética en mínimas concentraciones. El éxito de esta investigación permitiría desarrollar un método fiable para valorar y evaluar la acumulación del péptido-A β in vivo, garantizaría un diagnóstico temprano y diferencial respecto a otras demencias, incluso en estadios presintomáticos y un seguimiento factible de la eficacia de un tratamiento.

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Dra. Ana Frank

El deterioro cognitivo ligero tiene una prevalencia de entre el 3 y el 28 por ciento en mayores de 65 años. Evoluciona a demencia en dos años entre el 11 y el 33 por ciento y cerca del 50 por ciento del deterioro cognitivo ligero de tipo amnésico degenera en enfermedad de Alzheimer en un periodo de entre tres y cuatro años. Por este motivo, conocer exactamente el riesgo de conversión a demencia de pacientes que padecen deterioro cognitivo ligero permitiría adaptar las terapias sin esperar a que evolucione.

Para ello, en las investigaciones del equipo que lidera Ana Frank, neuróloga del Hospital Universitario La Paz se pretenden seleccionar **parámetros clínicos**, neurorradiológicos y de laboratorio que permitan predecir esta conversión. Además, también se analizarán los factores de riesgo vascular y hábitos de salud en la evolución clínica del deterioro cognitivo ligero.

FUNDACIÓN CIEN-UIPA

Dr. Alberto Rábano

Las taupatías, entre las que se incluyen la enfermedad de Alzheimer y las demencias frontotemporales **tau** positivas, son un grupo de desórdenes neurodegenerativos que se caracterizan por la formación de agregados insolubles filamentosos de la proteína tau. Entre los objetivos del proyecto liderado por Alberto Rábano, de la Fundación CIEN-UIPA, figuran estudiar los mecanismos de agregación de la proteína tau en las distintas taupatías mediante el aislamiento del material insoluble y su visualización al microscopio y el estudio de la expresión diferencial de genes en las diversas taupatías.

La patología de Tau, asociada a la enfermedad de Alzheimer, comienza en la corteza entorrinal, una de las zonas del cerebro más dañadas por la enfermedad. Para avanzar en el conocimiento de esta región los investigadores se centran en su expresión génica utilizando la tecnología de microarrays, que permite la identificación de genes asociados a procesos fisiológicos y patológicos. Los arrays de DNA y RNA, además, permiten analizar simultáneamente los diferentes patrones de expresión de miles de genes. Profundizar en este conocimiento podría predecir el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer.

FUNDACIÓN CIEN-UIPA

Dr. José Luis Dobato

El estudio liderado por José Luis Dobato, Fundación CIEN-UIPA, se ha centrado en evaluar la **atrofia cortical** característica de la enfermedad de Alzheimer en 77 pacientes en estadios moderados-avanzados de la enfermedad clasificados en función de su afectación funcional, motora y psicológico-conductual. La investigación ha demostrado la ausencia de diferencias significativas de atrofia en sustancia gris, hipocampo y neocortical.

Sin embargo, sí ha mostrado diferencias en el **gyrus cinguli**. Así, a mayor afectación funcional se detectó una mayor atrofia en el gyrus cinguli posterior, mientras que una mayor afectación motora se correspondía con una mayor atrofia en el gyrus cinguli medio y en pacientes con mayor apatía la atrofia se manifestaba en el gyrus cinguli global.

El hallazgo de atrofia cingular selectiva en función de la variable estudiada en estadios moderados-avanzados de la enfermedad de Alzheimer podría indicar, bien su importancia en enfermedad de Alzheimer avanzada, bien su atrofia secundaria a degeneración del neocórtex con el que conecta, cuya atrofia en enfermedad de Alzheimer avanzada posiblemente sea tan intensa que no ocasiona diferencias estadísticamente significativas en neuroimagen.

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

Dr. Javier Sáez

Diversos trabajos han sugerido interacciones entre el β -amiloide y la **proteína acetilcolinesterasa**, sobre la que actúan la mayoría de los fármacos usados en la terapia de la enfermedad de Alzheimer. El equipo liderado por Javier Sáez, de la Universidad Miguel Hernández, ha demostrado que la acetilcolinesterasa interacciona con la PS1, por lo que puede influir en el procesamiento de -amiloide, inaugurando nuevas vías de investigación.

Este estudio indica que el uso de fármacos inhibidores de acetilcolinesterasa y la modulación genética de los niveles de esta enzima pueden afectar los niveles de PS1. La efectividad limitada a medio y largo plazo de los tratamientos actuales con inhibidores de acetilcolinesterasa se podría deber al todavía incontrolado efecto rebote que la propia inhibición provocaría sobre acetilcolinesterasa, que a su vez influye en PS1 y en el procesamiento β -amiloide.

Los resultados del proyecto indican que acetilcolinesterasa no sólo actúa como enzima colinérgico regulando los niveles del neurotransmisor acetilcolina, fundamental en procesos de memoria y aprendizaje, sino que podría desempeñar un papel mediador en el bucle pernicioso generado por los péptidos A β . Un hecho que puede ser más relevante en el contexto de la enfermedad de Alzheimer. Profundizar en el análisis de este tipo de interacciones podría suponer el desarrollo de terapias más efectivas para esta patología. [9]

RESTAURAR LAS CONEXIONES NEURONALES

La pérdida de sinapsis (conexiones neuronales) es una causa principal del déficit de memoria asociado a muchas demencias, incluida la enfermedad de Alzheimer. Con frecuencia, el deterioro cognitivo es anterior a la aparición de los característicos marcadores morfológicos. El hipocampo, asociado a la memoria y al aprendizaje, es una de las zonas más afectadas en la enfermedad de Alzheimer, aunque en la corteza entorrinal, vinculada a la percepción olfativa, también se han encontrado pérdidas de sinapsis. Esta anosmia podría ser un marcador para medir la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

INSTITUTO CAJAL

Dr. Alberto Ferrús

La estimulación de la vía de señalización PI3K/AKT regula procesos de la fisiología neuronal como la supervivencia celular y la transmisión sináptica. Varios trabajos realizados por el equipo de Alberto Ferrús, del Instituto Cajal, han demostrado que también es sinaptogénica y han generado una nueva versión del péptido activador PI3K. Los resultados en ratas demuestran que la sobreactivación de éste aumenta tanto la densidad sináptica como la de espinas dendríticas y es capaz de modelar la transmisión sináptica. Además, han desarrollado en la mosca *Drosophila* los efectos celulares de herramientas genéticas que reproducen las formas patológicas de la proteína APP.

Este proyecto aporta una nueva aproximación a la restauración sináptica. Las investigaciones se centran en aprovechar esta sinergia entre *Drosophila* y rata/ratón para estudiar los cambios en el número de sinapsis que puede causar la activación de la vía PI3K/AKT/GSK3 en el bulbo olfatorio de animales que reproducen condiciones patológicas, debido al péptido β -amiloide.

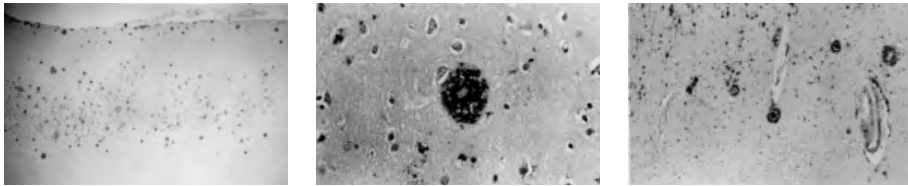
NUEVAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN PARA EL DESARROLLO DE FÁRMACOS MÁS EFECTIVOS

La patología de la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la aparición de depósitos cerebrales de proteínas, las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares de tau. El procesamiento del precursor de la proteína amiloide es clave para la generación de péptidos β -amiloide, fundamental en la patogénesis de la enfermedad. La enzima presenilina 1 (PS1) es la principal efectora del complejo γ -secretasa, que procesa el precursor de la proteína amiloide a péptidos $A\beta$.

Esta vía de investigación se emprendió con mucha esperanza en los años noventa. Las características fisicoquímicas del péptido β -amiloide estaban en el punto de mira puesto que es el causante de las placas amiloides. Por ese motivo, conocer su solubilidad en los medios y conocer su estructura secundaria permitirían intentar frenar su precipitación y así impedir la formación de las placas. Decenas de laboratorios en el mundo intentaban conocer y demostrar las vías de maduración de la proteína precursor. Fueron unos diez años de búsqueda incansable y sobre todo una carrera en el tiempo.



Figura 1: Estructura secundaria del péptido β -amiloide. Reactivos SPPS.



a) b) c)

Figura 2: a) localización cortical de las placas, b) placa amiloide con depósito central de β -amiloide, c) angiopatía amiloide,

Fotos presentadas en la Tesis doctoral de Noeli Muñoz Giménez

Poder regular su formación a partir de la proteína precursora del amiloide (APP) con el balance de las enzimas que dan lugar a la liberación del péptido significaría poder controlar su concentración. Dos enzimas dan lugar a su formación, la β -secretasa y la γ -secretasa. Mientras que la α -secretasa da lugar al APP fragmentado con la primera sección del péptido.

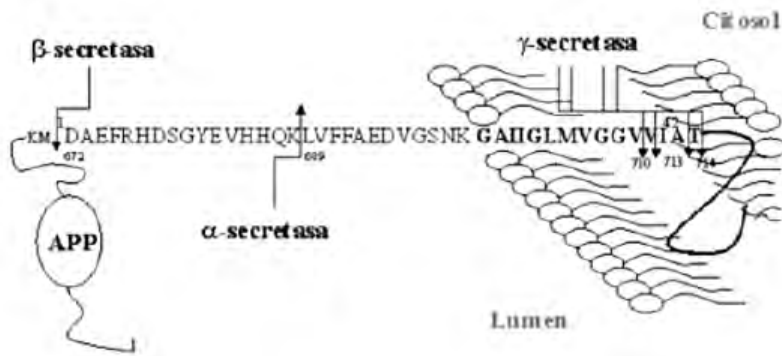


Figura 3: Secretadas implicadas en la formación del péptido amiloide.

*«Diseño, síntesis y evaluación de inhibidores de la proteína β -amiloide.
Desarrollo de un modelo de fibrillogénesis»*

GENERACIÓN DEL PÉPTIDO β AMILOIDE

En 1984 se sentenció el péptido de 4 kDa de masa molecular conocido como β -amiloide además los investigadores afirmaron que el péptido β -amiloide podría ser derivado de un precursor único. Posteriormente, en 1987, se produjo el descubrimiento de la APP. El gen APP está localizado en el cromosoma 21 en el dominio transmembrana hidrofóbico Y un dominio intracelular corto. La APP se sintetiza en el retículo endoplásmico, modificada en el aparato de Golgi y finalmente transportada a la superficie celular a través de la vía secretora. También es endocitada a partir de la superficie celular y metabolizada en la vía endosomal/lisosomal. La APP incluye un grupo heterogéneo de polipéptidos que provienen del splicing alternativo, el cual produce tres isoformas principales de APP (695, 751 y 770 residuos), y una variedad de modificaciones post-traduccionales. Las isoformas de empalme de APP que contienen 751 o 770 aminoácidos se expresan ampliamente en las células no neuronales aunque también están presentes en las neuronas, en cambio, la isoforma de 695 aminoácidos ácido se expresa en grandes cantidades en las neuronas y en menor número en células no neuronales.

El estudio de la maduración del APP constituyó lo esencial de mi trabajo de investigación, en concreto la obtención, caracterización y la purificación de una enzima de tipo β -secretasa que intervenía en la liberación del péptido amiloide. Ambos aspectos son fundamentales en la mejor comprensión de la patogenia de la enfermedad de Alzheimer y propondrían medios terapéuticos para bloquear la acumulación del péptido amiloide y por lo tanto prevenir la formación de las placas seniles.

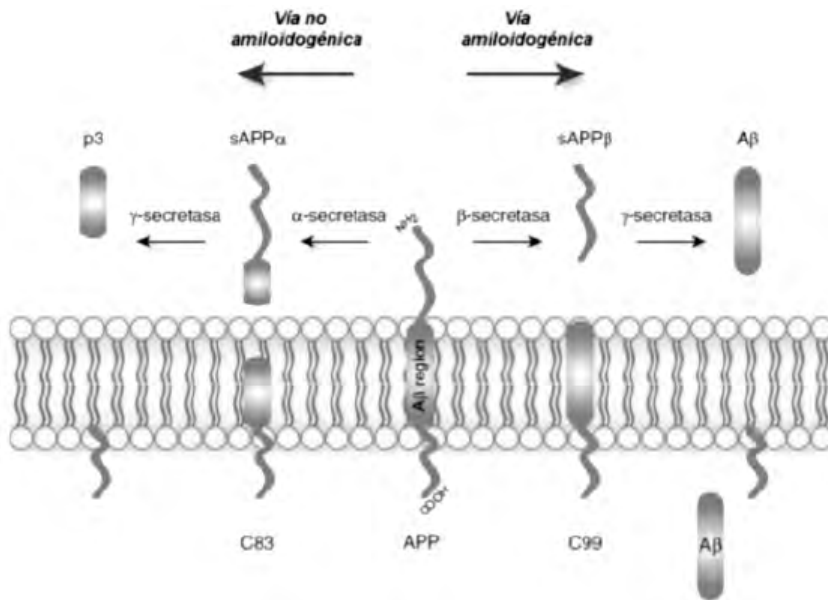


Figura 4: Representación esquemática del procesamiento de la proteína precursora amiloide (APP). La proteína transmembrana APP es cortada secuencialmente por medio de dos vías distintas: la vía no amiloidogénica (izquierda) y la vía amiloidogénica (derecha). La primera escisión de APP por el α -secretasa en la región que contiene la secuencia A β impide la formación del péptido A β . Por el contrario, la escisión alternativa llevada a cabo por β -secretasa conduce a la liberación del péptido A β después de la escisión con la γ -secretasa. (El tamaño de los elementos en el dibujo no está a escala). Ilustración extraída de Cavallucci V, D'Amelio M, Cecconi F., [11]

Escritura de una revisión sobre las Bases Moleculares de la Enfermedad de Alzheimer

UNIVERSIDAD DE COLUMBIA (NUEVA YORK)
Dr. Rafael Juste

He querido poner en último lugar esta vía de investigación que si no está realizada en España, sí que está dirigida por un español. El Dr. Rafael Yuste es un neurobiólogo español, ideólogo del proyecto BRAIN. Es profesor de ciencias biológicas en la Universidad de Columbia, Nueva York; actualmente su trabajo se ha centrado en descifrar cómo funciona la conciencia y los recuerdos, llegando a alterar experimentalmente «recuerdos» en animales de laboratorio. Creó y desarrolló la técnica del calcium imaging para medir la actividad neuronal fundándose en el hecho de que, cuando una señal eléctrica despolariza una neurona, los canales de calcio son activados, permitiendo así que los iones de Ca²⁺ entren en la célula. Si se tiñe un área del cerebro con un colorante sensible al calcio, se puede detectar cuándo una neurona está activa mediante microscopía. En septiembre de 2011, propuso registrar la actividad de circuitos neuronales

enteros a escalas de milisegundos, y eventualmente de cerebros completos en tres dimensiones. La técnica se fue refinando para ganar precisión, resolución y amplitud. Actualmente el proyecto Brain Activity Map (o BRAIN Initiative) pretende a largo plazo desarrollar los métodos ópticos y eléctricos que permitan mapear y manipular la actividad de todas y cada una de las neuronas del cerebro. Se empezaría con animales pequeños, como el gusano *Caenorhabditis elegans*, la mosca *Drosophila*, el pez cebra y algunos circuitos particulares del cerebro del ratón (retina, bulbo olfatorio y áreas corticales específicas). En la actualidad es editor jefe de *Frontiers in Neural Circuits* y, además de codirigir el Instituto Kavli de investigaciones neurológicas de la Universidad de Columbia desde 2004 y trabajar en el proyecto de cartografiar el cerebro humano, dedica algunas semanas al año al Instituto Cajal de la Universidad Politécnica de Madrid; también asesora a institutos tecnológicos de Andalucía, País Vasco y Cataluña. En septiembre de 2013 recibió un premio de 2 millones de euros de la agencia de Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos para el desarrollo del proyecto BRAIN, convirtiéndose en la gran apuesta científica. En 2015, recibió el XLVII Premio Lección Conmemorativa Jiménez Díaz por su labor investigadora otorgado por la Fundación Conchita Rábago de Jiménez Díaz. En 2019 fue invitado a impartir la VI ICS Lecture on Humanities and Social Sciences del Instituto Cultura y Sociedad de la Universidad de Navarra.

El objetivo principal presente en el laboratorio dirigido por Yuste es descifrar el código neuronal, esto es, la relación entre la actividad de las neuronas y el comportamiento o estados mentales, mediante la comprensión de la función de los circuitos neuronales.

Yuste en conjunto con otros especialistas en el tema presentaron en Chile el 7 de octubre de 2020 dos proyectos de ley que buscan establecer y proteger **los neuroderechos**. El primero es una reforma constitucional que busca integrar a la privacidad mental como una garantía estatal, y el segundo busca definir y proteger la integridad física y psicológica de los individuos. El proyecto ha sido acogido positivamente por instituciones; la Organización de las Naciones Unidas, la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos y la Unesco están observando el desarrollo de este proyecto de ley, mientras que la Secretaría de Estado de Digitalización e Inteligencia Artificial de España ha presentado interés en el avance de este proyecto.

Hay retos que nos pueden inspirar o atemorizar. En nuestra actitud y respuesta a estos retos se podrá vislumbrar el éxito final. Luego de ese primer paso vendrán muchísimos más, habrá sorpresas y obstáculos, pero en el camino nunca debemos perder la visión de nuestro objetivo, de esa cima que nos permitirá ver nuevos horizontes y descubrir territorios aún desconocidos para nosotros. Mantener esa visión de la meta es una de las claves del éxito. Un gran reto de este tipo es el proyecto para completar un mapa de la actividad de las neuronas del cerebro en el cual podamos ver y entender la actividad y la función del cerebro.

El **proyecto BRAIN** (Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies) propone desarrollar herramientas claves que nos permitirá estudiar en su totalidad el funcionamiento del cerebro humano y de animales de laboratorio. La propuesta para delinear el mapa cerebral fue presentada al Gobierno Federal, en una iniciativa catalogada por el Presidente como el equivalente del Proyecto del Genoma Humano.

La primera fase pretende descifrar la estructura cerebral para entender su función y en términos generales, entender el lugar primario de las funciones mentales, la percepción, la memoria, el control de los movimientos, el lenguaje, entre muchos otros. Con esto se pasará a una segunda fase en la que se estudiará la actividad neuronal y se podrá visualizar la dinámica de los circuitos, que es donde se ocasionan muchas enfermedades neurológicas y del comportamiento.

Al inicio necesitamos hacer ciencia básica, desarrollar técnicas, entender cómo funciona el cerebro y, después de esto, para llegar a su aplicación clínica deberán pasar al menos de 10 a 15 años. [12]

Los recientes avances en Neurotecnología e Inteligencia Artificial (IA), impulsados por el esfuerzo científico mundial, que ha dado como resultado la creación de las Iniciativas del Cerebro Internacional, y por el desarrollo de cada vez más potentes redes neuronales por la industria tecnológica, están permitiendo rápidamente un mayor acceso a la información acumulada en cerebros de animales y personas. Estas nuevas Neurotecnologías, podrían arcar el comienzo de una revolución en la neurociencia, permitiéndonos descifrar las bases científicas de nuestras mentes y facilitar la comprensión y el tratamiento novedosos de las enfermedades mentales y neurológicas.

Hace 130 años, Cajal propone la llamada Doctrina Neuronal, en la que establece que la neurona individual es la unidad de la estructura del sistema nervioso. Charles Scott Sherrington, fisiólogo contemporáneo de Cajal trasladó esta teoría a la fisiología y estableció que la unidad de la función del sistema nervioso es la neurona individual. La Teoría Neuronal de Cajal y Sherrington les hizo ganar el Premio Nobel y supuso el surgimiento de la neurología moderna, la anatomía y la electrofisiología. Llevamos cien años intentando entender cómo funciona el cerebro. Registramos la actividad de neuronas individuales y correlacionamos la actividad de estas neuronas de una en una con el comportamiento de un animal o los estados mentales de un paciente. Pero intentar entender el cerebro mirando las neuronas una a una es como intentar ver una pantalla de televisión mirando un pixel. Por mucho que se mire un pixel, nunca dará información para saber qué es lo que ocurre en la pantalla de televisión. Lo que importa, realmente, son las imágenes, la unidad funcional de la película que se fabrica con correlaciones en el espacio y en el tiempo y en el color de los píxeles. Es lo que los científicos llaman una propiedad emergente. La propiedad emergente es precisamente lo que tienen todos los píxeles juntos. Son las correlaciones entre los píxeles los que definen la imagen y la función de la televisión.

CONCLUSIÓN

Al realizar este breve recapitulativo sobre las líneas de investigación en España un dato me resulta relevante. Existe un gran interés en el diagnóstico precoz en los hospitales, sin embargo, el avance en cuanto al origen o en el conocimiento de los procesos implicados en la enfermedad parece detenido en el tiempo, apenas se ha avanzado. Constató que el razonamiento de la hipótesis de mi tesis doctoral realizada hace veinticinco años sigue de actualidad. El Alzheimer sigue siendo un tema candente. Numerosas líneas de investigación, constantes publicaciones en revistas de gran prestigio pero no se cierran vías, nada relacionado con el origen queda descartado.

Los humanos nos definimos a nosotros por nuestras actividades cognitivas. Somos una especie mental. Nuestra esencia es la mente, y la mente humana es el resultado de la interacción entre neuronas. Si entendemos esto, vamos a entender la mente humana por primera vez, vamos a entendernos a nosotros mismos.

Estas nuevas vías de investigación despiertan en mí el interés por lo desconocido, la curiosidad por lo que seremos capaces de descubrir y el estupor ante el uso que seremos capaces de dar a esos avances.

Los problemas son todavía más importantes porque la neurociencia, la neurotecnología, se está uniendo a la inteligencia artificial. La inteligencia artificial, la base de la inteligencia artificial moderna, que está revolucionando la economía y nuestras vidas, son las redes neuronales. Las redes neuronales se llaman neuronales porque están basadas en la neurociencia, están basadas en modelos matemáticos de los circuitos neuronales. La inteligencia artificial se nutre de la neurociencia y también revierte a la neurociencia.

Desgraciadamente, muchos pacientes olvidarán sus vidas, apenas recordarán a sus seres más queridos y lo que es más duro, esos seres queridos tendrán frente a seres desconocidos, con los que apenas puedan comunicarse sintiendo que se les roban muchos momentos irrecuperables.

Las enfermedades son suficientemente crueles per se como para que el hombre añada crueldad en nombre de la ciencia.

A mesure qu'on avance en âge, tous les sentiments se concentrent. On perd tous les jours quelque chose de ce qui nous fut cher, et l'on ne le remplace plus. On meurt ainsi par degrés, jusqu'à ce que, n'aimant enfin que soi même, on ait cessé de sentir et de vivre avant de cesser d'exister.

J.J. Rousseau

BIBLIOGRAFÍA

1. La diferencia entre Alzheimer y Demencia - Neuraxpharm.
2. Alzheimer, un problema global, Fundación Pasqual Maragall.
3. CEAFA (Confederación Española de Alzheimer).
4. Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023) del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.
5. La importancia de la detección precoz del Alzheimer.
6. Enfermedad de Alzheimer. Cuidadores familiares.
7. La Reina inaugura el VII Simposio Internacional “Avances en la enfermedad de Alzheimer”.
8. Investigadores españoles lideran nueve líneas de estudio en enfermedad de Alzheimer.
9. Complejo Proyecto Alzheimer de la Fundación Reina Sofía. *Publicación Médica de Neurología*.
10. Escritura de una revisión sobre las Bases Moleculares de la Enfermedad de Alzheimer.
11. A β Toxicity in Alzheimer’s Disease. *Mol Neurobiol* 2012; 45: 366-378.

Edición patrocinada por:



Colegio
Oficial
Farmacéuticos
Zaragoza