

**LA MALALTIA D'ALZHEIMER:
DELS ORÍGENS HISTÒRICS A LA PREVENCIÓ.
ACTUALITAT DE LA RECERCA**

La malaltia d'Alzheimer: dels orígens històrics a la prevenció. Actualitat de la recerca

Nina Gramunt Fombuena
Oriol Grau Rivera

Resum

La malaltia d'Alzheimer, descrita ara ja fa més d'un segle, continua sent un dels principals focus de recerca en l'àmbit de les malalties neurodegeneratives. S'ha avançat en el coneixement de molts aspectes neurobiològics i clínics del que succeeix quan el cervell d'una persona resulta afectat per aquesta malaltia. Ara bé, el desconeixement de les causes i el fet de no disposar encara de cap tractament capaç de curar la malaltia ni d'aturar-ne el progrés continuen sent els principals motors de la recerca. Cal apressar-se, ja que les previsions epidemiològiques, lligades a l'envelliment poblacional mundial, apunten a un increment considerable de casos, amb els consegüents costos personals, econòmics i socio-sanitaris. Només la recerca científica pot tenir la clau per modificar aquests auguris.

Per arribar al punt en què ens trobem a dia d'avui, farem una breu repassada de l'origen històric de la malaltia i veurem com, tot i els avenços realitzats i les fites aconseguïdes, les qüestions fonamentals de fa més d'un segle encara són plenament vigents en les hipòtesis i els objectius de recerca actuals. Tanmateix, parlarem de les possibilitats de prevenció de l'Alzheimer i es farà una breu exposició de l'estat actual de la recerca en aquest tema, fent especial èmfasi en la investigació que es duu a terme des del BarcelonaBeta Brain Research Center i la Fundació Pasqual Maragall.

Resumen

La enfermedad de Alzheimer, descrita hace ya más de un siglo, continúa siendo uno de los principales focos de investigación en el ámbito de las enfermedades neurodegenerativas. Se ha avanzado en el conocimiento de muchos aspectos neurobiológicos y clínicos de lo que sucede cuando el cerebro de una persona resulta afectado por esta enfermedad. Ahora bien, el desconocimiento de sus causas y el hecho de no disponer aún de ningún tratamiento o intervención capaz de curar la enfermedad ni de frenar su progreso continúan siendo los principales motores de la investigación. Hay que apresurarse, ya que las previsiones epidemiológicas, ligadas al envejecimiento poblacional mundial, apuntan a un incremento considerable de casos, con los consiguientes costes personales, económicos y socio-sanitarios. Solo la investigación científica puede tener la clave para modificar tales augurios.

Para llegar al punto en el que nos encontramos a día de hoy, haremos un breve repaso del origen histórico de la enfermedad y veremos cómo, a pesar de los avances realizados y las metas alcanzadas, las cuestiones fundamentales de hace más de un siglo aún son plenamente vigentes en las hipótesis y los objetivos de investigación actuales. Asimismo, hablaremos de las posibilidades de prevención del Alzheimer y se hará una breve exposición del estado actual de la investigación en este tema, haciendo

especial énfasis en los estudios que se llevan a cabo desde el BarcelonaBeta Brain Research Center y la Fundación Pasqual Maragall.

1. Els orígens històrics de la malaltia d'Alzheimer

El Dr. Alois Alzheimer va ser un metge alemany, especialitzat en l'atenció i la recerca de les malalties mentals, que va ser nomenat catedràtic de Psiquiatria i Neurologia de la Universitat de Munic el 1912. L'any 1888 començà a treballar a la Institució Mental per a Malalts Mentals i Epilèptics de Frankfurt, dirigida pel Dr. Emil Sioli, a la qual, el 1901, ingressà la Sra. Auguste Deter. Des del primer moment, el Dr. Alzheimer va prendre molt d'interès en el cas i l'evolució d'aquesta pacient. Tant va ser així que, quan el 1903 va marxar a treballar al Reial Hospital Clínic Psiquiàtric de Munic amb Emil Kraepelin, on arribaria a ser responsable del laboratori anatomopatològic, conscient que era davant un cas especial, va demanar al Dr. Sioli que el mantingués informat de l'evolució de la pacient. Així va ser. El Dr. Sioli va anar anotant tot el procés amb detall i traspasant la informació al Dr. Alzheimer, bé per correu, bé telefònicament.

Quan la Sra. Auguste Deter morí, el Dr. Sioli ho comunicà al Dr. Alzheimer, qui li demanà la seva història clínica i el seu cervell per estudiar-lo al microscopi. Tenia el pressentiment que en aquesta pacient, relativament jove, rere la simptomatologia clínica, farcida d'oblits i idees celotípiques, s'amagava, com ell ho expressà, una nova «malaltia peculiar». Amb això i el que ell recordava personalment de la pacient, escrigué, en un formulari (amb espai limitat) específic de l'hospital de Munic per als nous ingressos de casos al laboratori, una valuosa síntesi del cas, de la qual es destaquen a continuació les dades principals i, tot seguit, se'n reproduïx el text.

La Sra. Auguste Deter ingressa el 25 de novembre de 1901, amb 51 anys, i mor al mateix hospital el 8 d'abril de 1906. Com a ocupació, diu: «Esposa de funcionari de l'Administració de Ferrocarrils». Com a antecedents familiars es destaca que «La seva mare patia espasmes des del climateri» i, al resum de la història clínica i evolució, el Dr. Alzheimer escrigué:

Sempre sana, feliçment casada, filla única, sense cap trastorn. Canvis des de fa mig any. Deliri de gelosia. Disminució de la memòria, sovint en preparar el dinar. Tragina per la casa sense sentit. Por de persones molt conegudes. Amaga tot tipus d'objectes que després no és capaç de trobar. Sembla totalment perduda. Comportament d'absoluta desorientació durant l'ingrés. Temporalment i espacialment desorientada totalment, oposa molta resistència. Es comporta amb total desorientació, tira aigua a la cara d'altres malalts a la sala comuna, a les preguntes que se li formulen respon que vol

netejar. Parlant de manera espontània fa servir algunes parafràsies i palimfràsies. Quan escriu, omet lletres i síl·labes. És evident que no comprèn algunes preguntes que se li formulen, a d'altres respon amb frases que mostren que sí que n'ha comprès el sentit. Sembla patir al·lucinacions. De vegades, com en un deliri ocupacional, porta llençols d'una banda a l'altra, vol endreçar-ho tot. Sovint fa insinuacions, com si el metge tingués la intenció de fer coses sexuals amb ella, ho prohibeix indignada, el fa fora de «casa seva». Crida molt i sense cap sentit, té intensa por. S'oposa a tot impetuosament. L'últim any jau totalment arronsada al llit, ho refusa tot, parla de manera totalment incompreensible. Mor a l'hospital, després de quatre anys de malaltia, per complicacions d'una úlcera de decúbit. Atròfia cerebral. (Maurer i Maurer, 2006: 190-191)¹

Amb dos metges visitants al seu laboratori, Perusini i Bonfiglio, Alzheimer feu l'anàlisi macro i microscòpica del cervell d'Auguste D. Hi observaren: «una atròfia cerebral cortical amb una citòlisi generalitzada i una patologia estranya a les neurofibril·les, fortes excrescències de la neuròglia fibrosa i nombroses cèl·lules glials amb forma de varetes». Se sorprengueren en observar sediments de productes metabòlics en forma de plaques en tota l'escorça cerebral amb lleus signes de neovascularització. Així doncs, descriviren les dues alteracions neuropatològiques fonamentals de la malaltia d'Alzheimer: els cabdells neurofibril·lars i les plaques senils. El procés patològic els recordà diagnòstics que ja coneixien per la demència senil, que només es manifestava en persones grans. Però, el que realment era insòlit d'aquell cas és que, tot i tenir només 56 anys quan va morir, les alteracions que presentava el seu cervell eren molt més pronunciades que casos comparables de pacients d'entre 70 i 80 anys. Llavors, havia de tractar-se d'una patologia presenil.

Alois Alzheimer va fer la primera exposició pública del cas a la 37a Reunió de Psiquiatres del Sud-oest d'Alemanya, celebrada a Tübingen el novembre de 1906, on exposà l'evolució clínica del cas i les troballes anatomopatològiques. Sorprenentment, i de manera una mica irritant per al Dr. Alzheimer, la seva presentació tingué una rebuda força insípida i no provocà cap pregunta dels assistents, ni tant sols del president de la reunió. Fins i tot, l'esment que se'n fa a l'acta de la reunió la considera «inapropiada per a una ponència breu». La conferència es transcriví íntegrament i es publicà el 1907 a una revista científica alemanya, el nom traduït de la qual és *Revista General de Psiquiatria i Medicina Psiquiàtricaforense*, amb el títol «Sobre una malaltia peculiar de l'escorça cerebral». Aquesta publicació no tingué gaire transcendència en aquell moment, però és citada en nombroses ocasions uns setanta anys més tard, cosa que ha contribuït al fet que el terme mèdic «Alzheimer» s'associï a un cas clínic, el d'Auguste D. Va ser Kraepelin que, en la publicació de 1910 d'un manual de psiquiatria, va encunyar

¹ El text d'aquest informe del Dr. Alzheimer, així com la informació per a l'elaboració del resum històric de la malaltia, estan basats en la traducció castellana del llibre biogràfic d'aquest metge i monogràfic sobre la malaltia (Maurer i Maurer, 2006), de l'edició original alemanya de 1998.

el terme «malaltia d'Alzheimer» en reconeixement a tot l'estudi i la publicació del Dr. Alzheimer sobre el cas d'Auguste D. i, posteriorment, d'altres casos similars, amb els seus col·laboradors Perusini, Bonfiglio i Sartechi, que representen «un conjunt peculiar de casos que presenten greus alteracions cel·lulars».

Actualment, en tot el món hi ha uns cinquanta milions de persones que pateixen demència. La malaltia d'Alzheimer n'és la principal causa i, si no es troben intervencions efectives per modificar-ne el curs neurobiològic i per disminuir el risc d'acabar patint-la, i tenint en compte l'actual ritme d'envelliment de la població, aquesta xifra pot veure's triplicada cap a 2050 (Patterson, 2018). Segons estimacions recents, a Espanya hi ha prop de 900.000 persones amb demència, que representen l'1,9% de la població; el cost anual mitjà d'una persona amb demència és de 24.184 euros, dels quals el 71% recau en les famílies. La major part de les despeses estan relacionades amb el finançament dels costos informals indirectes, que són els costos d'oportunitat dels cuidadors informals (normalment, familiars), cosa que suposa un 65% del cost mitjà per pacient. Els costos socials directes de l'assistència social professional suposen un 13%, i els costos mèdics i sanitaris directes representen un 22% del cost per pacient (Marques i Pannelay, 2017).

2. Conceptualització actual de la malaltia d'Alzheimer

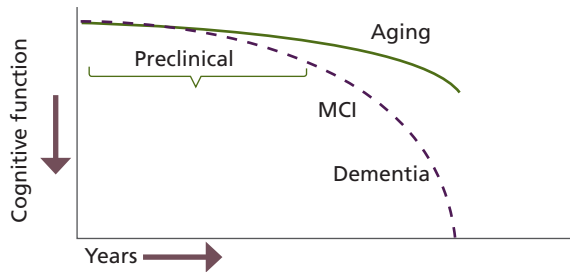
La descripció del curs clínic de la malaltia no ha variat gaire del que, encara que de forma succinta, va resumir Alois Alzheimer respecte a com va evolucionar el cas de la Sra. Deter. Es produeix un deteriorament cognitiu d'inici insidiós i curs lentament progressiu que, inexorablement, acaba en un quadre de demència, amb la consegüent afectació funcional i pèrdua gradual d'autonomia de la persona afectada. Ara bé, el que sí que ha canviat substancialment és la conceptualització de la malaltia.

Durant dècades ha prevalgut una concepció clínic i patològica de la malaltia molt similar a la que ja havia expressat el Dr. Alzheimer en la seva descripció inicial (McKhann et al., 1984), però, actualment, s'entén tot el procés des d'una perspectiva purament biològica (Jack et al., 2018).

L'evolució recent del coneixement dels biomarcadors de la malaltia i la seva introducció en estudis de recerca han permès tenir evidències de l'existència d'una fase preclínica de la malaltia. Els canvis cerebrals comencen a succeir fins a vint anys abans de la detecció dels primers símptomes d'afectació de la memòria, d'altres capacitats cognitives i de la conducta (Gordon et al., 2018; Villemagne et al., 2013). Així doncs, la malaltia d'Alzheimer és entesa avui en dia com un continuïum clinicobiològic, des de l'absència de símptomes a la demència, com es representa en la figura 1.

El model proposat en el marc de la NIA-AA (National Institute on Aging-Alzheimer's Association) (Sperling et al., 2011) per als estadis preclínic de la malaltia d'Alzheimer postula que la fisiopatologia de la malaltia comença, típicament, amb un estat d'amiloïdosi (deposició de β -amiloide) asimptomàtica. Progressivament, començarà la neurodegeneració (pèrdua progressiva de neurones) i, ulteriorment, apareixeran els primers símptomes i signes clínics, primer amb un subtil declivi cognitiu, després amb un quadre de deteriorament cognitiu lleu i, en darrer terme, la demència.

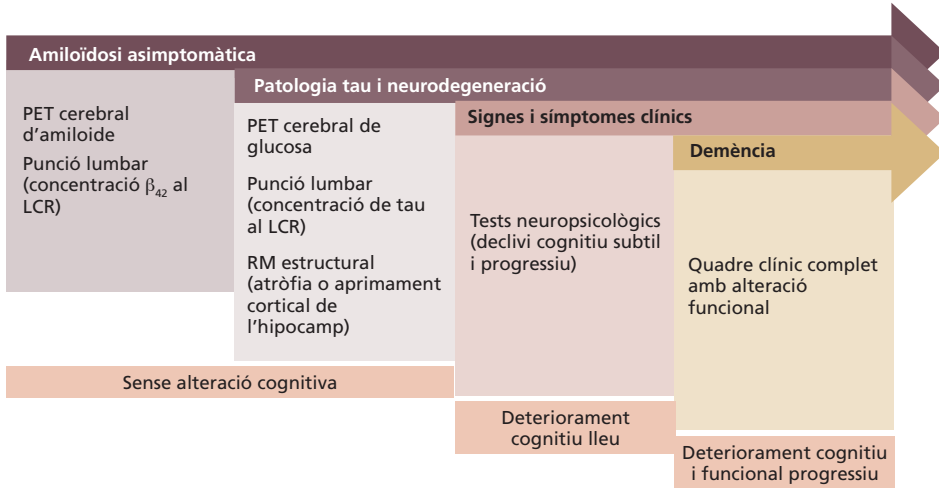
Figura 1 | *El contínuum clinicopatològic de la malaltia d'Alzheimer*



Font: (Sperling et al., 2011). En aquest gràfic es representa l'existència d'una fase preclínica de la malaltia anys abans que sigui objectivable una disminució de la funció cognitiva, que seria en la fase de deteriorament cognitiu lleu (MCI, per Mild Cognitive Impairment). En aquesta fase preclínica succeeixen canvis neuropatològics de manera «silenciosa», que poden derivar o no en deteriorament cognitiu i demència.

Aquesta llarga fase preclínica de la malaltia d'Alzheimer pot representar una finestra d'oportunitat fonamental per provar tractaments que puguin modificar el curs de la malaltia. Un informe elaborat per l'associació americana d'Alzheimer va suggerir que, amb una hipotètica intervenció que endarrerís cinc anys l'inici de la malaltia, el nombre de persones afectades es podria veure reduït un 57% (Alzheimer's Association, 2015).

Els darrers anys, la introducció de biomarcadors i la comprensió de la seva utilitat per a la detecció de la malaltia al nivell anatomopatològic ha suposat la clau per al canvi conceptual de la malaltia d'Alzheimer. El concepte «biomarcadors» fa referència a una àmplia categoria de signes mèdics. Són indicadors objectius de l'estat mèdic d'una persona observats de forma externa i que poden ser mesurats de manera precisa i reproduïble. Els biomarcadors fan un paper crucial per a la millora del procés de desenvolupament de nous fàrmacs, així com en els estudis de recerca biomèdica. Comprendre la relació entre processos biològics i resultats clínics és clau, tant per obtenir nous tractaments per a les malalties com per comprendre millor la fisiologia normal (Strimbu i Tavel, 2010). A la figura 2 es presenta gràficament aquesta relació d'utilitat entre els diferents biomarcadors i les fases de la malaltia d'Alzheimer preclínica.

Figura 2 | *Model evolutiu de la preclínica a la clínica de l'Alzheimer*

Font: elaboració pròpia.

Segons el model de la NIA-AA (Jack et al., 2018; Sperling et al., 2011) la fisiopatologia de la malaltia d'Alzheimer comença típicament amb un estat de deposició de β -amiloid que pot ser detectat per un PET (de l'anglès Positron Emission Tomography) amb un radiofàrmac específic, o per una baixa concentració de la proteïna β_{42} en el LCR (líquid cefaloraquidi) extret per punció lumbar. Amb la progressió de la malaltia apareix patologia de la proteïna tau i neurodegeneració, canvis que es poden detectar amb elevada presència de tau al líquid cefaloraquidi (LCR), disfunció neuronal a partir d'una disminució de glucosa en un PET amb marcador específic (fluorodeoxiglucosa) per a la seva captació, o mitjançant ressonància magnètica (RM), que permet detectar l'aprimament cortical o atròfia de l'hipocamp. Després apareixeran els primers signes i símptomes clínics, en què els tests neuropsicològics són clau per a la detecció i, finalment, aquesta evolució desembocarà en una demència per malaltia d'Alzheimer.

3. Els factors de risc associats a la malaltia d'Alzheimer

Exceptuant una minoria de casos causats per mutacions genètiques molt infreqüents (< 1% dels casos), avui en dia no podem parlar d'una causa que provoqui el desenvolupament dels canvis neurobiològics propis de la malaltia d'Alzheimer, així com dels que, un cop presents, precipiten, més aviat o més tard, l'aparició dels primers símptomes cognitius i, posteriorment, de la demència. El que està demostrant actualment la ciència és que hi ha una sèrie de factors que poden augmentar o minvar el risc de patir la malaltia i la demència. D'aquests factors, n'hi ha de modificables i de no modificables.

3.1. Factors de risc no modificables

Essencialment, en aquesta categoria trobem: l'edat i factors genètics.

El principal factor de risc per patir Alzheimer és l'envelliment. S'ha calculat que la prevalença de l'amiloide patològic s'incrementa d'un 10 a un 44%, dels 50 als 90 anys, en persones sense alteracions cognitives (Jansen et al., 2015).

Pel que fa a la genètica, el major risc conegut està associat al gen de l'apolipoproteïna E (APOE), que té tres polimorfismes ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ i $\epsilon 4$). El fet de ser portador d'un al·lel $\epsilon 4$ suposa un risc quatre vegades superior, respecte a la població general, de desenvolupar Alzheimer (Bertram, McQueen, Mullin, Blacker i Tanzi, 2007; Corder et al., 1993), mentre que els homozigots per a aquest al·lel (portadors del dos al·lells $\epsilon 4$) tenen un risc gairebé 14 vegades superior que les persones que són portadores dels dos al·lells $\epsilon 3$ (Kukull et al., 1997). En canvi, l'al·lel $\epsilon 2$ sembla que té un paper protector per al desenvolupament de la malaltia d'Alzheimer (Bertram et al., 2007). D'altra banda, la història familiar també confereix un cert major risc relatiu de patir la malaltia, quan es té almenys un ascendent directe en primer grau afectat per ella (2.6), respecte d'aquells que en tenen dos o més i, particularment, si l'ascendent és matern (Mosconi et al., 2010).

3.2. Factors de risc modificables

En aquest grup trobem factors que estan relacionats, principalment, amb el control del risc cardiovascular, factors psicosocials i hàbits d'estil de vida. Els principals factors relacionats amb el risc cardiovascular vinculats a la probabilitat de desenvolupar Alzheimer inclouen la diabetis tipus 2, la hipertensió, la hipercolesterolèmia i l'obesitat (Meng et al., 2014). Alguns dels hàbits de vida relacionats amb el risc de patir Alzheimer tenen a veure també amb el control dels factors de risc cardiovascular, com el sedentarisme (Carlson et al., 2008) i una dieta poc saludable (Hardman, Kennedy, Macpherson, Scholey i Pipingas, 2016) mentre que s'ha estimat que la dieta mediterrània pot contribuir a una reducció del 57% del risc d'Alzheimer (Xu et al., 2015). Altres hàbits, en canvi, tenen a veure amb qüestions que tenen un impacte més directe en la capacitat del cervell de resistir l'eventual acumulació de neuropatologia. En aquest grup s'inclouria l'activitat cognitiva i la social, que, si és baixa, també comporta un major risc de desenvolupar la malaltia d'Alzheimer (Xu et al., 2015).

L'impacte dels diferents factors de risc d'Alzheimer és diferent en diferents moments del període vital, com es pot observar a la figura 3. Per exemple, mentre que la majoria de factors de risc cardiovascular, com la hipertensió i la hipercolesterolèmia, incrementen particularment el risc quan succeeixen en edats mitjanes, altres factors, com la dieta i la diabetis, tenen un impacte més constant al llarg de tota la vida.

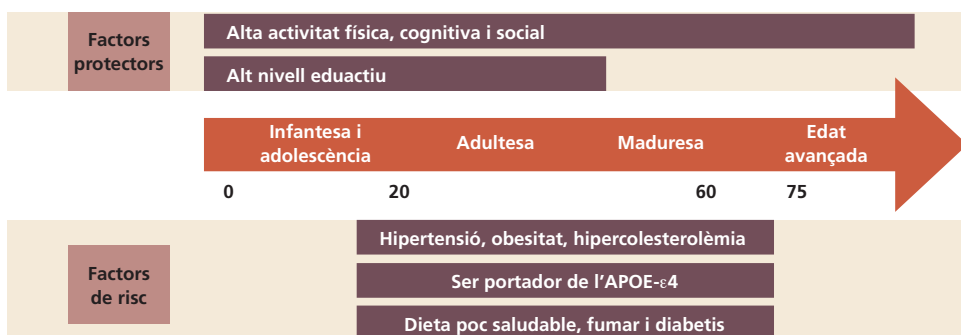
4. Com es pot prevenir la malaltia d'Alzheimer?

La prevenció de la malaltia d'Alzheimer, com d'altres, s'ha de concebre i abordar considerant tot el contínuum de la salut a la malaltia i a les seves manifestacions simptomàtiques i conseqüències. En funció del punt dimensional que s'abordi, serà diferent el nivell de prevenció des del qual s'ha d'actuar, com va definir l'Organització Mundial de la Salut (Organització Mundial de la Salut, 1998). Es considera que la prevenció d'una malaltia abasta totes les mesures destinades no només a prevenir-ne l'aparició (nivell primari), sinó també a aturar-ne o endarrerir-ne l'avanç, quan ja és present, i els seus efectes mitjançant la detecció precoç i l'adequat tractament (nivell secundari), i a atenuar les seves conseqüències un cop ja està establerta i plenament manifestada (nivell terciari). Així doncs, la prevenció de la malaltia d'Alzheimer també s'ha d'abordar des dels diferents nivells i considerant sempre els riscos que hi estan associats, les seves implicacions i les possibilitats d'exercir algun control sobre els diferents factors.

4.1. Prevenció primària

Vist el que suggereix la recerca sobre la influència de diferents factors de risc en l'eventual aparició de l'Alzheimer, és molt important continuar investigant per mirar de comprendre millor els mecanismes pels quals aquests factors de risc poden actuar en la precipitació dels esdeveniments neuropatològics i l'aparició i l'evolució de la simptomatologia clínica. Però, mentrestant, el coneixement actual és suficient com per fer recomanacions a la població general, i a partir de qualsevol moment del període vital, per procurar-se un envelliment actiu i saludable. En els darrers anys s'han establert diferents estudis d'intervenció, alguns d'específics en intervenció cognitiva i altres de multimodals, que contribueixen a donar pes científic a aquesta idea. Per a una revisió de la qüestió, vegeu Crous-Bou, Minguillón, Gramunt i Molinuevo (2017).

Figura 3 | Factors protectors i de risc de la malaltia d'Alzheimer al llarg de la vida



Font: Adaptat de (Kivipelto, Mangialasche, & Ngandu, 2018).

Al llarg de la vida, alguns factors poden afectar de manera diferencial el risc de demència per malaltia d'Alzheimer (i per altres causes). Mentre que uns factors poden exercir un paper protector, d'altres contribueixen a incrementar-ne el risc. *APOE: apolipoproteïna E.

Les intervencions i actuacions de prevenció primària són totes aquelles que van adreçades a fomentar els hàbits de vida saludable mitjançant la promoció, essencialment, dels pilars de l'envelliment actiu i saludable: activitat física regular, adequada nutrició, activitat cognitiva i socialització. En el context de la recerca del BarcelonaBeta Brain Research Center (BBRC; centre de recerca de la Fundació Pasqual Maragall) s'ha impulsat una iniciativa en aquest sentit: l'estudi AlfaLife (Gramunt et al., 2018), adreçat a promoure la conscienciació de les possibilitats de la prevenció primària i la promoció de l'assoliment i el manteniment d'hàbits de vida saludable.

4.2. Prevenció secundària

Arran de tot el que s'ha exposat prèviament, es pot derivar la rellevància d'identificar persones que, sense cap alteració cognitiva objectiva, presenten les característiques neurobiològiques de la malaltia d'Alzheimer, perquè seran la població diana de possibles estratègies de prevenció secundària (centrada en la detecció precoç dels canvis neuropatològics abans de la instauració dels símptomes i el quadre clínic). És en aquest sentit que està enfocada la línia de recerca del BBRC, que es va iniciar amb l'establiment de l'estudi Alfa (Molinuevo et al., 2016). Aquest estudi ha involucrat més de 2.700 persones voluntàries cognitivament sanes d'entre 45 i 75 anys, la majoria de les quals, descendents de persones amb la malaltia d'Alzheimer, que han estat caracteritzades des del punt de vista neuropsicològic, genètic i, en un grup de 600, a través de ressonància magnètica cerebral, per tal de buscar associacions entre factors de risc genètic i ambiental i canvis en l'estructura i la funció del cervell relacionats amb la malaltia d'Alzheimer. A més, en funció del seu perfil, aquestes persones han estat convidades a participar en diferents estudis, alguns dels quals dirigits a entendre millor quins són els canvis que es produeixen en la fase preclínica de la malaltia d'Alzheimer (estudis observacionals en què es fan servir diferents tipus de biomarcadors de la malaltia) i altres de focalitzats en l'avaluació d'estratègies de prevenció per tal d'evitar o endarrerir l'inici de l'aparició del deteriorament cognitiu associat a la malaltia d'Alzheimer (estudis d'intervenció).

Entre els estudis d'intervenció, alguns se centren en el foment d'hàbits i d'estils de vida saludables, per tal d'evitar o minimitzar els factors de risc potencialment modificables (com la hipertensió, la diabetis i el sedentarisme) que poden influir en el risc de desenvolupar la malaltia d'Alzheimer. D'altres tenen com a objectiu avaluar l'eficàcia de tractaments farmacològics per a la prevenció del deteriorament cognitiu en persones cognitivament sanes amb risc genètic de desenvolupar la malaltia d'Alzheimer, o bé per

frenar la progressió del deteriorament en persones amb diagnòstic de deteriorament cognitiu lleu o demència lleu deguda a la malaltia d'Alzheimer.

Actualment hi ha més de cent molècules en fase d'investigació com a potencials tractaments per a la malaltia d'Alzheimer (Cummings, Lee, Ritter i Zhong, 2018). Aquests potencials tractaments es basen en diferents mecanismes d'acció. Una de les línies de recerca més actives és la que té com a objectiu frenar o evitar l'acumulació de la proteïna beta-amiloide al cervell, ja que es considera que aquest és un dels principals canvis que condueixen a la disfunció i mort de les neurones en el cervell dels malalts d'Alzheimer. En aquesta estratègia es desenvolupen diferents tipus de compostos que, tot i compartir el mateix objectiu terapèutic, fan servir mecanismes diferents: (1) Vacunes anti-amiloide: vacunes que contenen fragments de beta-amiloide que activen una resposta immunitària contra els dipòsits patològics d'aquestes proteïnes que es troben al cervell. (2) Anticòsos anti-amiloide: anticòsos monoclonals que s'uneixen al beta-amiloide per tal d'estimular-ne l'eliminació a través del sistema immunològic. (3) Inhibidors de BACE: fàrmacs que inhibeixen un enzim (BACE) que és clau per a la producció de beta-amiloide, amb l'objectiu de frenar-ne la producció i evitar, així, que s'acumuli al teixit cerebral. Altres línies de recerca es basen a fomentar l'eliminació dels dipòsits de proteïna tau, desinflamar el teixit cerebral o millorar els símptomes cognitius i psiquiàtrics associats a la malaltia, entre d'altres.

Fins ara cap tractament ha mostrat eficàcia per curar ni frenar la malaltia. Una de les hipòtesis més esteses per explicar el fracàs d'aquests tractaments és que la majoria s'han administrat en persones en una fase avançada de la malaltia, en què el dany cerebral ja és massa extens i irreversible. Per aquest motiu, molts estudis recents intenten demostrar que aquests tipus de fàrmacs podrien ser efectius en persones en fases molt inicials de la malaltia, fins i tot en persones asimptomàtiques que tenen indicadors d'alt risc de desenvolupar la malaltia en el futur.

4.3 Prevenció terciària

Tot i ser molt prometedores, les estratègies i intervencions basades en la prevenció primària i secundària necessiten encara molts esforços de recerca i, mentre s'esperen els seus fruits, no es poden oblidar les necessitats d'atenció i d'innovació per promoure el benestar i la qualitat de vida dels qui ja pateixen la demència, com a conseqüència, avui encara inevitable, de l'evolució de la malaltia d'Alzheimer. És en aquest context en què es desenvolupa la prevenció terciària. Aquí s'insereixen totes aquelles actuacions, ja siguin farmacològiques o no farmacològiques, adreçades a promoure el benestar i la qualitat de vida tant de les persones que pateixen la malaltia com dels seus familiars i cuidadors. En són exemples els programes de suport mutu, les diverses teràpies d'estimulació (siguin basades en activitats cognitives, artístiques, d'oci...) i els

programes psicoeducatius, adreçats a fomentar un millor coneixement de la malaltia, els seus símptomes i com abordar-los, per tal de facilitar la cura i convivència quotidiana amb algú diagnosticat d'Alzheimer.

La Fundació Pasqual Maragall articula, en gran mesura, la seva àrea social vers aquest eix i té el propòsit d'oferir una atenció de qualitat a cuidadors familiars de persones amb Alzheimer amb el seu programa de Grups Terapèutics, dissenyat per a aquest col·lectiu i basat en un estudi propi de validació científica d'una teràpia de grup cognitivoconductual. L'experiència acumulada i els bons resultats en diverses dimensions de salut emocional, qualitat de vida i benestar han culminat en la posada en marxa d'un curs d'extensió universitària per formar terapeutes i multiplicar els potencials beneficiaris d'aquesta teràpia (Gramunt, Poudevida i equip àrea social de la Fundació Pasqual Maragall, 2018).

D'altra banda, es treballa en una línia per tal d'afavorir les relacions intergeneracionals, acostant la realitat de les persones amb demència als joves. Així, el projecte LifeSoundtrack n'és un exemple, en el qual, fent servir la música (particularment, la personalment significativa) com a mitjancera, els estudiants s'acosten a aquesta realitat, i les persones afectades veuen incrementat el seu benestar emocional (Gramunt et al., 2019).

Referències bibliogràfiques

Alzheimer's Association. (2015). *Changing the trajectory of Alzheimer's Disease: How a treatment by 2025 saves lives and dollars*. New York: Alzheimer's Association.

Bertram, L., McQueen, M. B., Mullin, K., Blacker, D., Tanzi, R. E. (2007). Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: The AlzGene database. *Nature Genetics*, 39(1), 17-23. <https://doi.org/10.1038/ng1934>

Carlson, M. C., Helms, M. J., Steffens, D. C., Burke, J. R., Potter, G. G., Plassman, B. L. (2008). Midlife activity predicts risk of dementia in older male twin pairs. *Alzheimers Dement*, 4(5), 324-331. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2008.07.002> S1552-5260(08)02838-0 [pii]

Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., ... Pericak-Vance, M. A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 261(5123), 921-923. <https://doi.org/10.1126/science.8346443>

Crous-Bou, M., Minguillón, C., Gramunt, N., Molinuevo, J. L. (2017). Alzheimer's disease prevention: From risk factors to early intervention. *Alzheimer's Research and Therapy*, 9(1), 71-80. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0297-z>

Cummings, J., Lee, G., Ritter, A., Zhong, K. (2018). Alzheimer's disease drug development pipeline: 2018. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*, 4, 195-214 <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.03.009>

Gordon, B. A., Blazey, T. M., Su, Y., Hari-Raj, A., Dincer, A., Flores, S., ... Benzinger, T. L. S. (2018). Spatial patterns of neuroimaging biomarker change in individuals from families with autosomal dominant Alzheimer's disease: a longitudinal study. *The Lancet Neurology*, 17(3), 241-250. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30028-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30028-0)

Gramunt, N., Poudevida, S., equipo área social de la Fundación Pasqual Maragall. (2018). *Conducció de grups terapèutics y asesoriament a cuidadors familiars de persones con enfermedad de Alzheimer*. Barcelona: Fundació Bancaria "la Caixa".

Gramunt, N., Minguillón, C., Grau, M., Fauria, K., Gispert, J. D., Molinuevo, J. L. (2018). AlfaLife: una nueva aproximación al control sobre los factores de riesgo modificables de la enfermedad de Alzheimer. Pòster presentat a la LXX Reunió Anual de la Sociedad Española de Neurología, celebrada del 20 al 24 de novembre de 2018 a Sevilla.

Gramunt, N., Minguillón, C., Morera, A., Gómez, E., Herrera, P., Nebot, E., ... Molinuevo, J. L. (2019). Lifesoundtrack: an intergenerational musical experience to promote wellbeing in people with dementia while increasing community awareness. *The 14th*

International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases. AD/DPD 2019. Lisbon (Portugal).

Hardman, R. J., Kennedy, G., Macpherson, H., Scholey, A. B., Pipingas, A. (2016). Adherence to a Mediterranean-Style Diet and Effects on Cognition in Adults: A Qualitative Evaluation and Systematic Review of Longitudinal and Prospective Trials. *Frontiers in Nutrition*, 3, 22, 1-13. <https://doi.org/10.3389/fnut.2016.00022>

Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., ... Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 14(4), 535-562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>

Jansen, W. J., Ossenkoppele, R., Knol, D. L., Tijms, B. M., Scheltens, P., Verhey, F. R. J., ... Zetterberg, H. (2015). Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: A meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 313(19), 1924-1938. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4668>

Kivipelto, M., Mangialasche, F., Ngandu, T. (2018). Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 14(11), 653-666. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0070-3>

Kukull, W. a, Mayeux, R., Myers, R. H., Pericak-vance, M. a, Farrer, L. a, Cupples, L. A., ... Van Duijn, C. M. (1997). Effects of Age, Sex, and Ethnicity on the Association Between Apolipoprotein E Genotype and Alzheimer Disease. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 278(16):1349-1356. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03550160069041>

Marques, S. C., Pannelay, A. (2017). Impacto socioeconómico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. España. *The Economist Intelligence Unit*.

Mauer, K., Mauer, U. (2006). *Alzheimer: la vida de un médico y la historia de una enfermedad*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos.

McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer's disease. *Neurology*, 34(7) 939-944. <https://doi.org/10.1212/WNL.34.7.939>

Meng, X. F., Yu, J. T., Wang, H. F., Tan, M. S., Wang, C., Tan, C. C., Tan, L. (2014). Midlife vascular risk factors and the risk of alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(4),1295-1310. <https://doi.org/10.3233/JAD-140954>

Molinuevo, J. L., Gramunt, N., Gispert, J. D., Fauria, K., Esteller, M., Minguillon, C., ... Cami, J. (2016). The ALFA project: a research platform to identify early pathophysiological features of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 2(2) 82-92.

Mosconi, L., Berti, V., Swerdlow, R. H., Pupi, A., Duara, R., De Leon, M. (2010). Maternal transmission of Alzheimer's disease: prodromal metabolic phenotype and the search for genes. *Human Genomics*, 4(3):170-193. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-4-3-170>

Organización Mundial de la Salud. (1998). *Promoción de la Salud*. Ginebra: OMS.

Patterson, C. (2018). *World Alzheimer Report 2018. The state of the art of dementia research: New frontiers*. London. Retrieved from <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2018.pdf?2>

Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 280-292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>

Strimbu, K., Tavel, J. A. (2010). What are biomarkers? *Current Opinion in HIV and AIDS*, 5(6), 463-466. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32833ed177>

Villemagne, V. L., Burnham, S., Bourgeat, P., Brown, B., Ellis, K. A., Salvado, O., ... Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle (AIBL) Research Group. (2013). Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. 12(4):357-67. *Lancet Neurol*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70044-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70044-9).

Xu, W., Tan, L., Wang, H. F., Jiang, T., Tan, M. S., Tan, L., ... Yu, J. T. (2015). Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease, 86(12):1299-1306. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310548>

Autors

NINA GRAMUNT FOMBUENA

Barcelona (1973). És llicenciada i doctora en Psicologia per la Universitat Ramon Llull (URL) i màster en Neuropsicologia per la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Té més de vint anys d'experiència en el camp de la neuropsicologia. El seu principal focus en l'atenció clínica i en la investigació sempre han estat les demències i, molt particularment, la malaltia d'Alzheimer, context en el qual ha publicat diversos articles científics. En els darrers anys s'ha endinsat molt en l'estudi i la promoció de l'envelliment actiu i saludable, i és autora de diferents materials per a la seva divulgació. És professora del Màster en Neuropsicologia (UAB) i ho ha estat de Psicologia a la Facultat de Psicologia, Ciències de l'Educació i de l'esport Blanquerna (URL). Des de 2012 desenvolupa la seva activitat a la Fundació Pasqual Maragall i al BarcelonaBeta Brain Research Center.

ORIOL GRAU RIVERA

Barcelona (1982). És llicenciat en Medicina per la Universitat Autònoma de Barcelona, doctor en Medicina per la Universitat de Barcelona i especialista en Neurologia. Des de 2012 ha combinat l'activitat assistencial mèdica, centrada en el diagnòstic i tractament de trastorns cognitius, amb la recerca en el camp de les malalties neurodegeneratives. Actualment és neuròleg i investigador al BarcelonaBeta Brain Research Center - Fundació Pasqual Maragall i a l'Hospital del Mar - Parc de Salut Mar. Des de 2015 és professor associat de la Facultat de Psicologia, Ciències de l'Educació i de l'Esport Blanquerna de la Universitat Ramon Llull.