

Publicat a la prestigiosa revista científica *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*

## Un estudi pioner a escala internacional detecta alteracions en l'estructura cerebral de persones sanes amb un major risc de desenvolupar Alzheimer

- El centre de recerca de la Fundació Pasqual Maragall, amb l'impuls de la Fundació Bancària "la Caixa", publica avui l'estudi més gran a escala mundial de neuroimatge en persones sanes portadores del gen que confereix el risc més elevat de patir la malaltia d'Alzheimer, l'*APOE-ε4*
- L'estudi ha permès identificar diferències neuroanatòmiques significatives proporcionals a la càrrega genètica associada al risc d'Alzheimer dels participants. Aquestes alteracions són més evidents a partir dels 60, que és la mateixa edat en què es produeixen altres alteracions cerebrals vinculades a l'Alzheimer
- La investigació representa un pas al capdavant en la prevenció de la malaltia, ja que permetrà tenir en compte les alteracions identificades en el disseny d'assajos clínics dirigits a prevenir l'Alzheimer molt abans que apareguin els símptomes clínics
- Els resultats de l'estudi han estat possibles gràcies a l'Estudi Alfa, impulsat des de l'any 2010 gràcies al suport de la Fundació Bancària "la Caixa". L'Estudi Alfa és un dels projectes de recerca més grans del món en número de voluntaris sans, que té com a objectiu la detecció precoç i la prevenció de la malaltia

**Barcelona, 28 de març del 2018.** Àngel Font, Director Corporatiu de Recerca i Estratègia de la **Fundació Bancària "la Caixa"**, i els doctors José Luis Molinuevo i Juan Domingo Gispert del **Barcelonaβeta Brain Research Center (BBRC)**, centre de recerca de la Fundació Pasqual Maragall, han presentat al Palau Macaya de l'Obra Social "la Caixa" un estudi pioner a escala internacional publicat a la prestigiosa revista científica *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* .

A l'estudi, els investigadors del BBRC han detectat alteracions morfològiques cerebrals en persones cognitivament sanes portadores del gen que confereix el major risc genètic de desenvolupar la malaltia d'Alzheimer, l'*APOE-ε4*. La recerca ha estat possible gràcies a les proves de ressonància magnètica realitzades en el marc de l'Estudi Alfa, impulsat per la **Fundació Bancària "la Caixa"**, i compta amb la **major cohort del món de portadors del gen *APOE ε4*** que s'han fet aquesta prova de neuroimatge.

"Les diferències morfològiques que hem detectat estan relacionades amb la malaltia d'Alzheimer, ja que es presenten en àrees cerebrals com l'hipocamp, que és la primera a patir la neurodegeneració", destaca el **Dr. Raffaele Cacciaglia**, autor principal de l'estudi.

Per la seva banda, **Àngel Font** ha comentat que "la recerca és l'única via per avançar en la identificació precoç i la prevenció d'aquesta malaltia que pot convertir-se en una pandèmia del segle XXI. Conscients de la importància que suposa evitar l'aparició de nous casos, la Fundació Bancària "la Caixa" impulsa els estudis realitzats a la Fundació Pasqual Maragall des de 2010, amb la finalitat que aquesta malaltia no es quedi en l'oblit".

La investigació ha estat dirigida per l'equip dels doctors **José Luis Molinuevo**, Director Científic del Programa de Prevenció de l'Alzheimer del BBRC, i el **Dr. Juan Domingo Gispert**, cap del grup d'investigació en neuroimatge del BBRC, i ha comptat amb la col·laboració del **Dr. Manel Esteller**, cap del grup d'Epigenètica del Càncer de l'Institut de Recerca Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), que ha dut a terme les determinacions genètiques; i també amb la col·laboració del CIBER de Bioenginyeria, Biomaterials i Nanomedicina, i el CIBER de Fragilitat i Envel·liment Saludable.

### **El paper de *APOE ε4* com a factor de risc de l'Alzheimer**

L'Alzheimer és una malaltia d'origen multifactorial. Els factors de risc per desenvolupar-la tenen a veure amb l'edat, la genètica, el control de la salut cardiovascular i els hàbits de vida saludables.

Quant al paper de la genètica, l'Alzheimer **no és una malaltia hereditària** en el 99% dels casos. No obstant això, hi ha gens, com l'*APOE ε4*, els quals contribueixen a la possibilitat de desenvolupar demència, juntament amb altres factors de risc.

El gen *APOE* el tenen totes les persones i es pot presentar de diferents maneres, com a resultat de la combinació dels al·lels ε2, ε3 i ε4. En aquest cas, l'al·lel ε4 és el que confereix el major risc de desenvolupar la malaltia d'Alzheimer, ja que estudis previs han

demonstrat que està vinculat amb l'acumulació de la proteïna beta amiloide i el deteriorament cognitiu. Per tant, les persones amb major risc són qui presenten les dues còpies  $\epsilon 4$ , i després, les quals presenten almenys una còpia.

Per analitzar el paper d'*APOE*  $\epsilon 4$  en la morfologia cerebral, els investigadors del BBRC van seleccionar a **533 participants** de l'Estudi Alfa d'entre 45 i 76 anys que s'havien fet una ressonància magnètica cerebral a la Fundació Pasqual Maragall. D'aquests participants, 261 no eren portadors de l'al·lel  $\epsilon 4$ , 207 tenien una còpia de l'al·lel  $\epsilon 4$ , i 65 eren portadors de les dues còpies. Aquestes xifres converteixen **l'estudi de neuroimatge en la major mostra analitzada al món amb persones homozigòtiques**, és a dir, amb dues còpies de l'al·lel  $\epsilon 4$  del gen *APOE*.

Les imatges cerebrals de les persones homozigòtiques van ser comparades amb les d'altres participants amb menor risc genètic de desenvolupar Alzheimer, utilitzant una tècnica de neuroimatge denominada Morfometria basada en vòxel. Aquesta tècnica va permetre als investigadors quantificar de forma precisa el volum de substància grisa en tot el cervell.

### Resultats de la recerca

Després d'analitzar les imatges cerebrals dels participants de l'estudi, els investigadors han sigut els primers en descobrir que les alteracions neuroanatòmiques es corresponen amb el nombre d'al·lels  $\epsilon 4$  del gen *APOE* en persones sanes.

En concret, han detectat que el nombre d'al·lels  $\epsilon 4$  del gen *APOE* determina de forma proporcional un menor volum de substància grisa en àrees cerebrals com l'hipocamp, on s'inicia la neurodegeneració en l'Alzheimer. D'altra banda, també han descobert un augment del volum de la substància grisa en el tàlem, el lòbul occipital i el còrtex dret frontal. Aquest augment podria estar determinat per mecanismes neuroinflamatoris associats a l'acumulació de plaques de la proteïna beta amiloide que té lloc en la fase preclínica de la malaltia.

El Dr. **Cacciaglia** especifica la major contribució d'aquest treball: **"hem posat de manifest diferències en la morfologia cerebral de persones sanes**, sense símptomes cognitius de la malaltia d'Alzheimer, que són proporcionals al nombre d'al·lels  $\epsilon 4$  del gen *APOE* que presenten, i que augmenten el risc genètic de desenvolupar la malaltia". Prèviament, aquest tipus d'associació s'havia trobat en altres marcadors de neuroimatge, com l'acumulació d'amiloide o el consum cerebral de glucosa, però mai en l'estructura cerebral de persones cognitivament sanes.

Així mateix, la investigació també ha permès revelar que les alteracions en el volum de la substància grisa cerebral en les persones amb major risc genètic de patir Alzheimer **comencen a desenvolupar-se a partir dels 60 anys**; una edat que coincideix amb l'inici de l'acumulació de la proteïna beta amiloide en el cervell.

### **Propers passos**

El Dr. José Luis Molinuevo, director científic del BBRC, comenta que "aquest estudi representa un pas més cap a la prevenció de l'Alzheimer, ja que conèixer el rol i els canvis estructurals provocats pels diferents factors de risc **ens permetrà dissenyar millors assajos clínics**".

El següent pas dels investigadors serà avaluar l'impacte de la presència d'alteracions en biomarcadors típics de la malaltia d'Alzheimer, com la presència de les proteïnes beta amiloide i tau en les alteracions neuroanatòmiques descrites en aquest estudi.

### **Sobre la malaltia d'Alzheimer**

A dia d'avui, l'Alzheimer encara és una malaltia neurodegenerativa sense cura, caracteritzada per una llarga fase preclínica asimptomàtica que comença fins a 20 anys abans de la manifestació de les primeres pèrdues de memòria.

Es calcula que a Espanya afecta a 800.000 persones, i que a tot el món més de 46 milions pateixen demència, en la majoria de casos causada per Alzheimer. Amb l'esperança de vida en augment, l'Organització Mundial de la Salut alerta que aquesta xifra podria arribar a triplicar-se en el 2050, assolint nivells d'epidèmia.

### **Sobre l'Estudi Alfa**

El Barcelonaβeta Brain Research Center va engegar l'any 2012 el reclutament de voluntaris per a l'estudi ALFA, gràcies a l'impuls de l'Obra Social "la Caixa", que és una de les plataformes de recerca més avançades tecnològicament i amb un major nombre de participants sans del món, dedicada a la detecció precoç i a la prevenció de l'Alzheimer a Espanya. Compta amb una cohort de 2.743 participants adults sans, d'entre 45 i 75 anys, la gran majoria fills i filles de malalts d'Alzheimer, com en el cas de Cristina Maragall Garrigosa, filla de Pasqual Maragall i portaveu de la Fundació.

Segons les seves característiques, els voluntaris de l'Estudi Alfa participen en subestudis, orientats a diferents aspectes de la prevenció, que impliquen un seguiment i la realització de determinades proves de cognició, epidemiologia i infermeria. Un subgrup de 400 participants se sotmet també a dues ressonàncies magnètiques, un PET d'amiloide, un PET de glucosa i una punció lumbar, que repetiran cada tres anys i durant dècades, amb l'objectiu d'entendre la història natural de la malaltia i identificar els factors de risc i els indicadors biològics que podrien incidir en el seu desenvolupament. Aquests 400 participants dediquen més de 12 hores, distribuïdes en cinc dies de visites, a la realització d'aquestes proves.

### **Sobre la Fundació Pasqual Maragall i el BBRC**

La Fundació Pasqual Maragall és una entitat privada sense ànim de lucre que va néixer a l'abril de 2008, donant resposta al compromís adquirit per Pasqual Maragall (exalcalde de Barcelona i expresident de la Generalitat de Catalunya) quan va anunciar públicament que se li havia diagnosticat Alzheimer. Actualment està dirigida pel Dr. Jordi Camí i presidida per Diana Garrigosa, dona de Pasqual Maragall, qui ostenta el càrrec de President d'Honor. La seva missió és promoure la recerca per prevenir l'Alzheimer i també oferir solucions que millorin la qualitat de vida de les persones afectades i els seus cuidadors.

El 2012, la Fundació va impulsar el Barcelonaβeta Brain Research Center, que és l'únic centre de recerca europeu dedicat íntegrament a la prevenció de la malaltia d'Alzheimer i malalties neurodegeneratives relacionades.

### **Sobre la Fundació Bancària "la Caixa"**

La Fundació Bancària "la Caixa", presidida per Isidro Fainé i dirigida per Jaume Giró, ha incrementat aquest any 2018 el pressupost per a la seva Obra Social, que se situa als 520 milions d'euros. Aquesta dotació posiciona a l'entitat com a la primera fundació privada d'Espanya i una de les més importants del món.

El desenvolupament de programes socials focalitzats als grans reptes actuals, com la desocupació, la lluita contra l'exclusió o l'accés a l'habitatge, segueixen centrant bona part dels seus esforços. El gruix de la inversió, el 59% del pressupost, es destina al

desenvolupament de programes socials i assistencials; el 23% és per a la promoció de la cultura i l'educació; i el 18% a la investigació i a la concessió de beques.

---

## CONTACTE

Agència de Comunicació  
**ATREVIA**  
Laura Puig  
[lpuig@atrevia.com](mailto:lpuig@atrevia.com)  
93.419.06.30

Àrea de Comunicació  
**Fundació Pasqual Maragall**  
Eva Nebot  
[enebot@fpmaragall.org](mailto:enebot@fpmaragall.org)  
93.316.09.90

Àrea de comunicació  
**Fundació Bancària "la Caixa"**  
Irene Roig  
[iroch@fundaciolaixa.org](mailto:iroch@fundaciolaixa.org)  
669 457 094

---

Amb el suport de:



FUNDACIÓN  
RAMÓN ARECES



FUNDACIÓN  
**ACS**



**Allianz**



**Sabadell**  
Fundació



**Agbar**  
Fundació



fundació  
**abertis**