

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

## Un estudio pionero a nivel internacional detecta alteraciones en la estructura cerebral de personas sanas con un mayor riesgo de desarrollar alzhéimer

- El centro de investigación de la Fundación Pasqual Maragall, con el impulso de la Fundación Bancaria "la Caixa", publica hoy el mayor estudio mundial de neuroimagen en personas sanas portadoras del gen que confiere el riesgo más elevado de sufrir la enfermedad de alzhéimer, el APOE-ε4.
- El estudio ha permitido identificar diferencias neuroanatómicas significativas proporcionales a la carga genética asociada al riesgo de alzhéimer de los participantes. Estas alteraciones son más evidentes a partir de los 60 años, que es la misma edad en la que se producen otras alteraciones cerebrales vinculadas a la enfermedad.
- La investigación representa un paso al frente en la prevención de la enfermedad, ya que permitirá tener en cuenta las alteraciones identificadas en el diseño de ensayos clínicos dirigidos a prevenir el alzhéimer mucho antes de que aparezcan los síntomas clínicos.
- Los resultados de la investigación han sido posibles gracias al Estudio Alfa, impulsado desde el año 2010 gracias al apoyo de la Fundación Bancaria "la Caixa". El Estudio Alfa es uno de los proyectos de investigación más grandes del mundo en número de voluntarios sanos y tiene como objetivo la detección precoz y la prevención de esta enfermedad.

**Barcelona, 28 de marzo de 2018.** Àngel Font, director corporativo de Investigación y Estrategia de la **Fundación Bancaria "la Caixa"**, y los doctores José Luis Molinuevo y Juan Domingo Gispert, del **Barcelonaβeta Brain Research Center (BBRC)**, centro de investigación de la Fundación Pasqual Maragall, han presentado en el Palau Macaya de la Obra Social "la Caixa" un estudio pionero a nivel internacional publicado en la prestigiosa revista científica *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*.

En el estudio, los investigadores del BBRC han detectado alteraciones morfológicas cerebrales en personas cognitivamente sanas portadoras del gen que confiere el mayor riesgo genético de desarrollar la enfermedad de alzhéimer, el APOE-ε4. La investigación ha sido posible gracias a las pruebas de resonancia magnética

realizadas en el marco del Estudio Alfa, impulsado por la **Fundación Bancaria "la Caixa"**, y cuenta con la **mayor cohorte del mundo de portadores del gen APOE-ε4** que se han sometido a esta prueba de neuroimagen.

«Las diferencias morfológicas que hemos detectado están relacionadas con la enfermedad de alzhéimer, ya que se presentan en áreas cerebrales como el hipocampo, que es la primera en sufrir la neurodegeneración», destaca el **Dr. Raffaele Cacciaglia**, autor principal del estudio.

Por su parte, **Àngel Font** ha comentado: «La investigación es la única vía para avanzar en la identificación precoz y la prevención de esta enfermedad, que puede convertirse en una pandemia del siglo XXI. Conscientes de la importancia que supone evitar la aparición de nuevos casos, la Fundación Bancaria "la Caixa" impulsa los estudios realizados en la Fundación Pasqual Maragall desde el 2010, con el fin de que esta enfermedad no se quede en el olvido».

La investigación ha sido dirigida por el equipo del **Dr. José Luis Molinuevo**, Director Científico del Programa de Prevención del Alzheimer del BBRC, y el **Dr. Juan Domingo Gispert**, Jefe del grupo de Investigación en Neuroimagen del BBRC, y ha contado con la colaboración del **Dr. Manel Esteller**, jefe del Grupo de Epigenética del Cáncer del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), que ha llevado a cabo las determinaciones genéticas; y también con la colaboración del CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, y el CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable.

### **El papel del APOE-ε4 como factor de riesgo del alzhéimer**

El alzhéimer es una enfermedad de origen multifactorial. Los factores de riesgo para desarrollarla tienen que ver con la edad, la genética, el control de la salud cardiovascular y los hábitos de vida saludables.

En cuanto al papel de la genética, el alzhéimer **no es una enfermedad hereditaria** en el 99 % de los casos. No obstante, existen genes, como el **APOE-ε4**, que contribuyen a la posibilidad de desarrollar demencia, junto a otros factores de riesgo.

El gen **APOE** lo tienen todas las personas, y se puede presentar de distintas formas, como resultado de la combinación de los alelos ε2, ε3 y ε4. En este caso, el alelo ε4 es el que confiere el mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de alzhéimer, ya que estudios previos han demostrado que está vinculado a la acumulación de la proteína betaamiloide y el deterioro cognitivo. Por lo tanto, las personas con mayor riesgo son las que presentan las dos copias ε4, y en segundo lugar, las que presentan al menos una copia.

Para analizar el papel del APOE-ε4 en la morfología cerebral, los investigadores del BBRC seleccionaron a **533 participantes** del Estudio Alfa de entre 45 y 76 años que se habían sometido a una resonancia magnética cerebral en la Fundación Pasqual Maragall. De estos participantes, 261 no eran portadores del alelo ε4, 207 tenían una copia del alelo ε4, y 65 eran portadores de las dos copias. Estas cifras convierten el

**estudio de neuroimagen en la mayor muestra analizada en el mundo con personas homocigóticas**, es decir, con dos copias del alelo  $\epsilon 4$  del gen APOE.

Las imágenes cerebrales de las personas homocigóticas  $\epsilon 4$  fueron comparadas con las de otros participantes con menor riesgo genético de desarrollar alzhéimer, utilizando una técnica de neuroimagen denominada *morfometría basada en vóxel*. Esta técnica permitió a los investigadores cuantificar de forma precisa el volumen de sustancia gris en todo el cerebro.

### Resultados de la investigación

Tras analizar las imágenes cerebrales de los participantes en el estudio, los investigadores han sido los primeros en descubrir que las alteraciones neuroanatómicas se corresponden con el número de alelos  $\epsilon 4$  del gen APOE en personas sanas.

En concreto, han detectado que el número de alelos  $\epsilon 4$  del gen APOE determina de forma proporcional un menor volumen de sustancia gris en áreas cerebrales como el hipocampo, donde se inicia la neurodegeneración en el alzhéimer. Por otro lado, también han descubierto un aumento del volumen de la sustancia gris en el tálamo, el lóbulo occipital y el córtex derecho frontal. Este aumento podría estar determinado por mecanismos neuroinflamatorios asociados a la acumulación de placas de la proteína betaamiloide, que se produce en la fase preclínica de la enfermedad.

El **Dr. Cacciaglia** especifica la mayor contribución de este trabajo: «**Hemos puesto de manifiesto diferencias en la morfología cerebral de personas sanas**, sin síntomas cognitivos de la enfermedad de alzhéimer, que son proporcionales al número de alelos  $\epsilon 4$  del gen APOE que presentan, y que aumentan el riesgo genético de desarrollar la enfermedad». Previamente, este tipo de asociación se había hallado en otros marcadores de neuroimagen, como el acúmulo de amiloide o el consumo cerebral de glucosa, pero nunca en la estructura cerebral de personas cognitivamente sanas.

Asimismo, la investigación también ha permitido revelar que las alteraciones en el volumen de la sustancia gris cerebral en las personas con mayor riesgo genético de sufrir alzhéimer **empiezan a desarrollarse a partir de los 60 años**, una edad que coincide con el inicio de la acumulación de la proteína betaamiloide en el cerebro.

### Próximos pasos

El Dr. José Luis Molinuevo, director científico del BBRC, comenta: «Este estudio representa un paso más hacia la prevención del alzhéimer, ya que conocer el rol y los cambios estructurales provocados por los diferentes factores de riesgo **nos permitirá diseñar mejores ensayos clínicos**».

El siguiente paso de los investigadores será evaluar el impacto de la presencia de alteraciones en biomarcadores típicos de la enfermedad de alzhéimer, como la

presencia de las proteínas betaamiloide y tau en las alteraciones neuroanatómicas descritas en este estudio.

### **Sobre la enfermedad de alzhéimer**

A día de hoy, el alzhéimer todavía es una enfermedad neurodegenerativa sin cura, caracterizada por una larga fase preclínica asintomática que empieza hasta veinte años antes de la manifestación de las primeras pérdidas de memoria.

Se calcula que en España afecta a 800.000 personas, y que en todo el mundo más de 46 millones padecen demencia, en la mayor parte de los casos causada por el alzhéimer. Con la esperanza de vida en aumento, la Organización Mundial de la Salud alerta que esta cifra podría llegar a triplicarse en 2050, alcanzando niveles de epidemia.

### **Sobre el Estudio Alfa**

El Barcelonaβeta Brain Research Center puso en marcha en el año 2012 el reclutamiento de voluntarios para el Estudio ALFA, gracias al impulso de la Fundación Bancaria "la Caixa", que es una de las plataformas de investigación más avanzadas tecnológicamente y con un mayor número de participantes sanos del mundo, dedicada a la detección precoz y la prevención del alzhéimer en España. Cuenta con una cohorte de 2.743 participantes adultos sanos, de entre 45 y 75 años, la gran mayoría hijos e hijas de enfermos de alzhéimer, como en el caso de Cristina Maragall Garrigosa, hija de Pasqual Maragall y portavoz de la Fundación.

Según sus características, los voluntarios del Estudio Alfa participan en distintos subestudios, orientados a diferentes aspectos de la prevención, que implican un seguimiento y la realización de determinadas pruebas de cognición, epidemiología y enfermería. Un subgrupo de 400 participantes se somete también a dos resonancias magnéticas, una PET de amiloide, una PET de glucosa y una punción lumbar, que repetirán cada tres años y durante décadas, con el objetivo de entender la historia natural de la enfermedad e identificar los factores de riesgo y los indicadores biológicos que podrían incidir en su desarrollo. Estos 400 participantes dedican más de 12 horas, distribuidas en cinco días de visitas, a la realización de estas pruebas.

### **Sobre la Fundación Pasqual Maragall y el BBRC**

La Fundación Pasqual Maragall es una entidad privada sin ánimo de lucro que nació en abril de 2008, dando respuesta al compromiso adquirido por Pasqual Maragall (exalcalde de Barcelona y expresidente de la Generalitat de Cataluña) al anunciar públicamente que se le había diagnosticado alzhéimer. En la actualidad, la fundación está dirigida por el Dr. Jordi Camí y presidida por Diana Garrigosa, esposa de Pasqual Maragall. Este último ostenta el cargo de presidente de honor. La misión de la fundación es promover la investigación para prevenir el alzhéimer, y también ofrecer soluciones que mejoren la calidad de vida de las personas afectadas y sus cuidadores.

En 2012, la fundación impulsó el Barcelonaβeta Brain Research Center, que es el único centro de investigación europeo dedicado íntegramente a la prevención de la enfermedad de alzhéimer y de las enfermedades neurodegenerativas relacionadas.

### Sobre la Fundación Bancaria "la Caixa"

La Fundación Bancaria "la Caixa", presidida por Isidro Fainé y dirigida por Jaume Giró, ha incrementado este año 2018 el presupuesto para su Obra Social, que se sitúa en 520 millones de euros. Esta dotación posiciona a la entidad como la primera fundación privada de España y una de las más importantes del mundo.

El desarrollo de programas sociales focalizados en los grandes retos actuales, como el desempleo, la lucha contra la exclusión o el acceso a la vivienda, siguen concentrando buena parte de los esfuerzos. El grueso de la inversión, el 59% del presupuesto, se destina al desarrollo de programas sociales y asistenciales; el 23% es para la promoción de la cultura y la educación; y el 18% a la investigación y la concesión de becas.

---

## CONTACTO

Agencia de Comunicación  
**ATREVIA**  
Laura Puig  
[lpuig@atrevia.com](mailto:lpuig@atrevia.com)  
93 419 06 30

Área de Comunicación  
**Fundación Pasqual Maragall**  
Eva Nebot  
[enebot@fpmaragall.org](mailto:enebot@fpmaragall.org)  
93 316 09 90

Área de Comunicación  
**Fundación Bancaria "la Caixa"**  
Irene Roch  
[iroch@fundaciolacaixa.org](mailto:iroch@fundaciolacaixa.org)  
669 457 094

---

Con el apoyo de:



FUNDACIÓN  
RAMÓN ARECES



FUNDACIÓN  
**ACS**



**Allianz**



**Sabadell**  
Fundació



**Agbar**  
Fundació



fundació  
**abertis**