

REPORTATGE CIENTÍFIC

ORGANOIDES CEREBRALS: MODELS IN VITRO PER ESTUDIAR L'ALZHEIMER

Es pot investigar el cervell humà en una placa de cultiu? Sí, i es fa amb organoides cerebrals. Això és possible gràcies al fet que, tot i ser fora de l'individu, mantenen la mateixa capacitat de formar tots els components d'un cervell humà, però en una incubadora.

entrevista
DASHA KIPER

“ESTEM DAVANT D'UNA
MALALTIA FAMILIAR I
ELS CERVELLS DE TOTS
ELS IMPLICATS ES VEUEN
AFECTATS”



85.000 gràcies!

Més de 85.000 socis, sòcies, donants, col·laboradors, mecenes i participants col·laboreu perquè la recerca de l'Alzheimer avanci. El vostre suport és clau per apropar-nos al nostre objectiu: aconseguir un futur sense Alzheimer.

La confiança que dipositeu en la nostra feina ens permet seguir trobant solucions i continuar treballant per vèncer l'Alzheimer. Des de la Fundació Pasqual Maragall, volem agrair la vostra contribució contínua, fonamental per a la vida de moltes persones que conviuen amb la malaltia.

Mecenes estratègic



Grans mecenes



Mecenes



Empreses sòcies



Socis acadèmics i científics



Suport institucional

Sumari

PÀGINA 4

Apunt

ENTREGUEM LES BEQUES DE LA PRIMERA CONVOCATÒRIA DEL PASQUAL MARAGALL RESEARCHERS PROGRAMME

L'ALZHEIMER ÉS LA SEGONA CONDICIÓ DE SALUT QUE MÉS PREOCUPA

PÀGINES 5-7

Per saber-ne més

EN QUIN PUNT ES TROBA LA RECERCA DE L'ALZHEIMER?

CONSELLS PER DEMANAR AJUDA EN LA CURA D'UN FAMILIAR AMB ALZHEIMER

RECOMANACIONS D'ACTIVITATS PER AUGMENTAR LA RESERVA COGNITIVA

PÀGINES 8-9

Entrevista DASHA KIPER

PÀGINES 10-13

Informe especial

PÀGINA 14

NO HI HA RES MÉS GRAN QUE UN FUTUR SENSE ALZHEIMER

PÀGINA 15

Inoblidables

PÀGINES 16-17

Compromesos

PÀGINA 18

La genètica i l'estudi alfa

PÀGINA 19

Retrats



L'estat actual de la recerca i el paper clau de la genètica

Ara fa cinc anys que el patronat del BarcelonaFseta Brain Research Center va dipositar la seva confiança en mi com a director del centre, i quatre d'ençà que vaig ser nomenat director de la Fundació Pasqual Maragall. En aquest temps, des de la responsabilitat i el privilegi de dirigir ambdues entitats, he pogut assistir, gràcies a tots vosaltres, a un seguit de canvis i avanços que ens han fet arribar al moment actual. Es tracta d'uns temps que podem qualificar sense exagerar com una nova era en la recerca de la malaltia d'Alzheimer i un període clau per seguir avançant a millorar la seva consideració social.

Pel que fa a la part científica, hem donat un impuls clau a la recerca que fem, basada en la fase preclínica de la malaltia, i hem obert noves línies d'investigació capdavanteres. Quant al nostre vessant social, hem contribuït en bona part a un millor coneixement sobre la malaltia i el seu impacte en les persones i en la nostra societat.

En aquest nou número de la nostra revista, hem mirat de recollir bona part d'aquest panorama actual que ens omple d'esperança (sempre prudent, però al capdavant esperança) en aquest camí que fem junts per fer front a la malaltia d'Alzheimer. Sense vosaltres, socis, sòcies, donants, participants d'estudis i membres dels nostres grups de suport, mecenes i empreses, que ens oferiu el vostre inestimable suport, res de tot el que trobareu aquí seria possible.

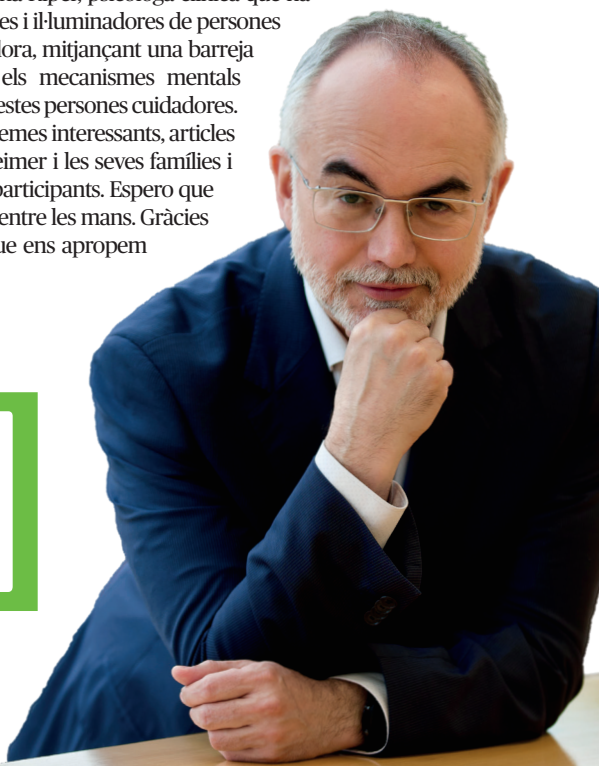
En l'actualitat, ens trobem en un moment crucial en l'abordatge de l'Alzheimer en el qual se'ns presenten canvis significatius tant en l'estudi com en el tractament de la malaltia. Sabem com d'important és el desenvolupament de biomarcadors nous per a la detecció precoç de l'Alzheimer i sabem que comencen a aparèixer tractaments farmacològics nous modificadors del curs de la malaltia, després de molts anys sense cap novetat. Però, a més a més, un dels principals avenços científics actuals s'ha esdevingut gràcies a les tecnologies més capdavanteres. Em refereixo als organoides cerebrals, que ens permeten estudiar la progressió neurodegenerativa de l'Alzheimer en un entorn controlat. Es tracta de models molt aptes per entendre malalties complexes com l'Alzheimer i els seus mecanismes d'acció, així com explorar possibles estratègies terapèutiques. El reportatge central de la revista està dedicat a aquests organoides i les seves aplicacions.

Sense deixar les tecnologies més innovadores, també podreu llegir en aquestes pàgines un tema sobre la importància de l'estudi Alfa, que rep l'impuls de la Fundació "la Caixa", a l'hora de definir els perfils genètics que determinen el risc d'Alzheimer en la seva forma complexa (no en la forma familiar), és a dir, en el 99% dels casos.

En aquest número entrevistem també Dasha Kiper, psicòloga clínica que ha publicat un llibre on recull històries emotives i il·luminadores de persones cuidadores de malalts d'Alzheimer, on explora, mitjançant una barreja de neurociència, psicologia i literatura, els mecanismes mentals implicats i les dificultats a què fan front aquestes persones cuidadores. Finalment, hi trobareu també, entre altres temes interessants, articles sobre l'impacte en les persones amb Alzheimer i les seves famílies i els testimonis d'alguns dels nostres socis i participants. Espero que gaudiu de la lectura de la revista que teniu entre les mans. Gràcies per seguir al nostre costat i fer possible que ens apropem cada dia més a un futur sense Alzheimer.

ARCADI
NAVARRO

DIRECTOR DE LA FUNDACIÓ
PASQUAL MARAGALL



CONTACTE:

www.fpmaragall.org/ca

900 545 545 (gratuït)

Si tens suggeriments i comentaris sobre aquesta publicació, pots escriure a comunicacio@fpmaragall.org.

Si ets voluntari de l'Estudi Alfa i ens vols fer alguna consulta, pots adreçar-te a info@fpmaragall.org.

Si vols fer-te soci o fer una donació, t'atendrem a socis@fpmaragall.org.

STAFF

EDICIÓ

Fundació Pasqual Maragall
Wellington, 30
08005 Barcelona

DIRECCIÓ EDITORIAL

Redacció

Jaume Aguilar, Cèlia Codina,
Paula Talero, Daniel Gallart,
Anna Lorente, Elisabet Moliner,
Marina Muñoz, Júlia Padullés

Consell Editorial:

Àngels Arrazola, Karine
Fauria, Liria Fuentes, Carolina
Minguillon, Eva Nebot, Laia Ortiz

Maquetació:

elGallinero Studio

Impressió:

Jiménez Godoy

Imprès en paper reciclat

Dipòsit legal:

B 27294-2014.

ENTREGUEM LES BEQUES DE LA PRIMERA CONVOCATÒRIA DEL PASQUAL MARAGALL RESEARCHERS PROGRAMME

Enguany hem presentat els projectes guanyadors de la primera convocatòria del Pasqual Maragall Researchers



Programme, dotada amb 1,6 milions d'euros, un programa de beques dedicat a l'Alzheimer i altres malalties neurodegeneratives relacionades amb l'edat. Els guardonats han estat el **Dr. Hugo Peluffo** (Universitat de Barcelona), que investigarà la relació entre l'envelliment i l'Alzheimer, amb èmfasi en el paper de les cèl·lules immunitàries del sistema nerviós; el **Dr. Jose Vicente Sánchez Mut** (Institut de Neurociències (IN)), amb un projecte centrat a identificar noves estratègies terapèutiques; i el **Dr. Pablo Martínez-Lage** (Fundació CITA-Alzheimer), que té com a objectiu identificar canvis epigenètics que podrien ajudar a definir perfils de risc de l'Alzheimer. Actualment, s'estan avaluant una quarantena de sol·licituds per a la segona convocatòria del programa de beques. Els guanyadors de la nova edició s'anunciaran a la tardor.

CRISTINA MARAGALL

PRESIDENTA DE LA FUNDACIÓ PASQUAL MARAGALL



L'Alzheimer necessita més recerca, més atenció i unes institucions més sensibles amb la malaltia per desenvolupar estratègies transversals i efectives per combatre-la. Des de la Fundació hem contribuït a promoure la investigació d'excel·lència lliurant la primera convocatòria del Pasqual Maragall Researchers Programme, el programa de beques privades més rellevant a Espanya dedicat a l'Alzheimer i altres malalties neurodegeneratives relacionades amb l'edat. Es tracta d'unes beques d'investigació que ens permeten ampliar i diversificar la recerca més enllà de la que fem a "casa nostra", al BarcelonaFeta Brain Research Center.

També hem pogut conèixer millor què pensa la societat sobre aquesta malaltia amb la segona onada de l'enquesta "Actituds i percepcions de la població espanyola sobre l'Alzheimer", una anàlisi que, entre altres, ens acostava al coneixement que té la societat sobre molts aspectes de la malaltia i ens ajuda a combatre la desinformació i les creences errònies. També, ens ha ajudat a copsar que és una de les malalties que més preocupen, a molt poca distància del càncer, i que gairebé dos de cada tres persones coneixen un cas d'Alzheimer proper. Per acabar, en la nostra tasca per ajudar les famílies, estem molt satisfets de l'elaboració de la Guia per a persones que cuiden un familiar amb Alzheimer, un document amb recomanacions que ajudarà a decidir quins passos seguir i a millorar el benestar de les persones cuidadores.

Som conscients que queda molt a fer i que hem de continuar apostant per iniciatives com aquestes per fer possible la nostra missió i el nostre desig d'un futur sense Alzheimer. Seguirem treballant amb el vostre suport.

L'ALZHEIMER ÉS LA SEGONA CONDICIÓ DE SALUT QUE MÉS PREOCUPA

Els resultats de la segona onada de l'enquesta "Actituds i percepcions de la població espanyola sobre l'Alzheimer", elaborada per l'Observatori de l'Alzheimer de la Fundació Pasqual Maragall, amb el suport del Ministeri de Drets Socials i Agenda 2030, revelen que la malaltia d'Alzheimer es manté com una de les condicions de salut que més preocupen la societat espanyola (63%), a poca distància del càncer (68%). A més, és rellevant la magnitud de l'impacte que l'Alzheimer té en la societat: 2 de cada 3 espanyols afirma conèixer algú que té o ha tingut la malaltia, en un 27% dels casos, un familiar de primer grau.

Actituds i percepcions de la població espanyola sobre l'Alzheimer



EN QUIN PUNT ES TROBA LA RECERCA DE L'ALZHEIMER?

Aquests darrers anys, la recerca de l'Alzheimer ha avançat considerablement i ens trobem davant d'un nou paradigma en el tractament i la prevenció de la malaltia.

D'una banda, per la importància dels **biomarcadors en sang**, molècules presents a la sang i altres teixits que indiquen l'existència d'Alzheimer, ja que permeten fer un diagnòstic menys invasiu i detectar l'aparició de la malaltia de forma molt precoç i precisa. Actualment, s'han convertit en una peça clau per al diagnòstic de la malaltia, ja que poden mostrar el risc a desenvolupar-la i a obrir portes per a tractaments nous. Així mateix, una part important de la recerca actual és també comparar els diferents tipus de test per

veure quins són els més fiables, efectius i econòmics, per portar després a la pràctica clínica.

D'altra banda, en el panorama global de la recerca de l'Alzheimer, comencen a aparèixer nous tractaments farmacològics modificadors del curs de la malaltia, després de molts anys sense cap novetat en aquest camp. En aquest moment, se segueixen estudiant les millors alternatives perquè aquests fàrmacs arribin de manera segura i eficaç a les persones, però estem davant de notícies esperançadores que podrien canviar el futur de l'Alzheimer. Els tractaments que estan més avançats són el **lecanemab**, el primer fàrmac que aconseguiria modificar el curs de l'Alzheimer, frenant el deteriorament



cognitiu, pendent d'aprovació per part de l'Agència Europea de Medicaments. El 2023 va ser aprovat per l'organisme dels Estats Units responsable de la regulació de medicaments (FDA). L'altre tractament és el **donanemab**, un medicament, en aquest cas, recentment aprovat als Estats Units, que alenteix el deteriorament cognitiu i funcional en persones amb símptomes primerencs de la malaltia.

Aquests darrers avenços posen de manifest la rellevància dels biomarcadors per trobar respostes a aquesta malaltia i la importància de seguir investigant per millorar-ne la detecció abans que es manifestin els símptomes. En els darrers temps, estem en progrés constant en el camp de l'Alzheimer. Gràcies als passos que s'han fet en la recerca, podem parlar d'un futur maneig i abordatge de l'Alzheimer molt diferent del panorama que teníem deu anys enrere.

CONSELLS PER DEMANAR AJUDA EN LA CURA D'UN FAMILIAR AMB ALZHEIMER

Tenir cura d'una persona amb Alzheimer requereix una dedicació que s'esdevé cada vegada més gran i fa molt difícil que aquesta tasca pugui recaure en una sola persona, que acaba sent la cuidadora principal. Per aquest motiu, cal conèixer un seguit de consells per demanar ajuda en aquesta situació.

A continuació, us proposem alguns consells per demanar ajuda de manera eficaç:

1

TENIR CLARA LA NECESSITAT I CONCRETAR QUÈ ES DEMANA

Cal estructurar la petició d'ajuda especificant detalls com: què es necessita i per a què, com s'hauria de fer i per a quan es necessita. Així, ens facilitarà decidir a qui podem demanar ajuda, de la mateixa manera que la persona escollida podrà calibrar fàcilment si ens pot ajudar i com.

2

FACILITAR L'ACTUACIÓ DE LA PERSONA QUE ENS OFEREIX L'AJUDA

És important informar bé la persona que ens ajuda sobre la situació de la persona amb Alzheimer: explicar les possibles reaccions que pot tenir, quin tipus de conducta és habitual, etc.

3

NO VOLER MANTENIR EN TOT MOMENT L'APARENÇA QUE TOT ESTÀ SOTA CONTROL

Sovint s'actua així per no preocupar les altres persones, però això fa més difícil que la gent que tenim al voltant ens ofereixen el seu ajut.

Les formes d'ajuda que pot rebre una persona cuidadora són diverses:

- Ocupar-se de la persona dependent en certs moments, per tal que la persona cuidadora pugui dedicar aquesta estona a les seves necessitats.
- Oferir suport a la persona cuidadora per proporcionar-li un espai en el qual pugui compartir els seus sentiments i desfogar-se.
- Fer encàrrecs o compres que la persona cuidadora necessiti.
- Assistir a sessions de teràpia, individuals o grupals, on pugui rebre suport psicològic.

Potser es necessitaran diversos intents abans d'aconseguir que la sol·licitud d'ajuda tingui efecte o s'ajusti a les necessitats de la persona cuidadora. Però cal pensar que el procés és llarg i que les circumstàncies personals dels membres d'una família canvien. Per tant, allò que pot semblar que no és viable en un moment determinat, pot ser-ho en un altre. La xarxa familiar és fonamental en la cura de les persones amb Alzheimer i en el suport a les persones cuidadores, per tal de proporcionar suport emocional i reduir la càrrega del cuidador principal.

Recomanacions

D'ACTIVITATS PER AUGMENTAR LA RESERVA COGNITIVA

Al llarg de la nostra vida, acumulem un seguit de recursos que ens protegeixen del deteriorament cognitiu i de les alteracions cerebrals que provoca la malaltia d'Alzheimer. Aquesta reserva cognitiva pot variar en funció de les experiències adquirides, l'activació de les capacitats neuronals o els hàbits que ha adoptat la persona durant el seu recorregut vital.

Mantenir actiu el nostre cervell a través de les següents activitats, ajudarà a millorar la nostra reserva cognitiva:



LLEGIR

La lectura és una oportunitat perfecta per poder estimular la connectivitat cerebral, millorar la memòria i exercitar la capacitat imaginativa. Mai és massa tard per començar a cuidar el nostre cervell a partir de petites accions, com anar a la llibreria o recuperar un llibre que tenim a la biblioteca de casa.



APRENDRE

És important no perdre la mecànica d'aquesta pràctica que pot afavorir en bona mesura el retard de l'aparició d'alteracions cognitives. Conèixer una nova cultura o formar-se en un àmbit que ens interessi pot ser de molta utilitat per a la reserva cognitiva.



JUGAR

Els mots encreuats, els puzles, les sopes de lletres o els escacs són una opció clau per activar les funcions cerebrals. A més, si són jocs en equip, faciliten també les relacions socials i estimulen el procés d'aprenentatge i autonomia personal.



DESAFIAR-SE

Posar-se a prova en el dia a dia pot resultar essencial per a la nostra activitat cognitiva. Aprendre un idioma nou o fer un plat diferent són dues alternatives que poden entrenar diferents habilitats cognitives.



ALIMENTACIÓ EQUILIBRADA

La dieta mediterrània és una de les més saludables i es troba entre les que proporciona més nutrients que beneficien el nostre cervell. El consum d'oli d'oliva i una presència dominant de cereals, verdures, llegums, peix, ous i lactis en la nostra rutina, propicien una millor salut cerebral.



CANVIS EN LA RUTINA

Evitar l'ascensor o caminar són petites rutines que pots incorporar en el teu dia a dia per contribuir a crear noves connexions neuronals.

fpm

entrevista

Dasha Kiper

“Estem davant d'una malaltia familiar i els cervells de tots els implicats es veuen afectats”

Quan tenia 25 anys, Dasha Kiper va anar a viure al Bronx amb un supervivent de l'holocaust que aleshores tenia 98 anys i patia la malaltia d'Alzheimer. En el seu primer llibre explora, combinant la neurociència i la literatura, la psicologia i la filosofia, aquesta i altres històries reals per tractar aspectes com de quina manera els nostres mecanismes cerebrals no faciliten que ens adaptem i compreguem del tot un cervell amb deteriorament cognitiu o les dificultats a les quals s'enfronten les persones cuidadores.

En el seu llibre parla de la importància de la reserva cognitiva. En quin sentit aquesta reserva explica el comportament inicial dels pacients d'Alzheimer més que no pas la malaltia mateixa?

La reserva cognitiva és la capacitat que el pacient encara manté parts del cervell que encara funcionen gràcies a anys d'expertesa, i respon com a mode de compensació quan la malaltia es presenta. La persona amb demència la veiem confosa, impotent, però realment encara manté moltes capacitats. El cervell, quan veu una amenaça que se li atansa, com un trastorn cerebral, no es rendeix i lluita amb els recursos interns que encara li queden. És part de la resiliència dels nostres cervells i, per això fa que sigui veritablement tan

Dasha Kiper va néixer a Rússia, va créixer a San Francisco i ara viu a Nova York. La seva primera experiència com a cuidadora la va viure mentre obtenia el seu màster en Psicologia Clínica per la Universitat de Colúmbia. Des d'aleshores, ha assessorat persones cuidadores i ha dirigit grups de suport. Actualment, és formadora clínica a l'organització estatunidenca Renewal Memory Partners. El seu primer llibre, *Journeys into Unimaginable Lands*, del 2023, l'ha traduït aquest any al castellà Libros del Asteroide sota el títol *Viajes a tierras inimaginables*.



difícil que el pacient percebi totalment la malaltia, perquè el cervell encara té molts recursos disponibles. I aquest fet provoca confusió en les persones cuidadores perquè els pacients no sempre actuen com algú que pateix una demència.

En què consisteix el concepte de “ceguesa davant la demència” de les persones cuidadores que vostè planteja en la seva obra?

Quan moltes de les persones cuidadores parlen amb mi em diuen que van trigar a adonar-se que el seu familiar patia una malaltia. Aquest fet sovint s'explica com allò que s'anomena negació psicològica, i això és veritat, però també és cert que,



en termes neurològics, el cervell sa, quan mira el món, no veu les coses com són en realitat, sinó que les veu a través de les lents de les nostres expectatives i concepcions prèvies i això ens pot dur a errors. De fet, estem davant d'un mecanisme adaptatiu que té el nostre cervell: no podem començar cada dia de zero, ja que el món esdevindria molt complicat i confós. Per tant, quan al principi les persones cuidadores tracten amb algú amb demència, és molt difícil per a elles veure la patologia. Per exemple, si la mare et diu “no et veig prou”, es pot pensar que això és fruit de la malaltia. Però si tu tens una relació amb la teva mare on sempre t'ha acusat de veure-us poc, el teu cervell la mirarà en funció de les seves expectatives prèvies. Molts dels símptomes són difícils de separar: “es tracta de pèrdua de memòria o és la mare dient allò que em diu sempre?” No ens n'oblidem: portem dècades de relació amb la nostra mare però només mesos, un any o pots ser algun més, de relació amb la malaltia. La ceguesa davant la demència prové del fet que el nostre cervell veu les persones a través d'aquestes concepcions preestablertes que dèiem.

Diverses de les històries que explica parlen de relacions familiars. Fins a quin punt són importants aquestes dinàmiques prèvies entre el pacient i la persona cuidadora?

Per a mi és un dels factors més importants a tenir en consideració. Sempre em sorprèn que no parlem més de les dinàmiques familiars. Si algú és una persona que mai demana ajuda, per exemple, això s'intensificarà amb la malaltia. I estem interactuant no amb un cervell, sinó amb una persona que està responent a la malaltia. Tant el pacient com la persona cuidadora s'enfronten a un nivell molt alt d'estrès i això té molt a veure amb qui som, amb els nostres rols de sempre, i amb el fet que encara estem immersos en

dinàmiques familiars. Estem davant d'una malaltia familiar i els cervells de tots els implicats es veuen afectats.

Què succeeix en la ment de les persones cuidadores quan fan front a la malaltia?

Posaré un exemple concret per mirar d'explicar-ho. Aquesta qüestió és molt important per a mi perquè sovint quan parlem de la malaltia es parla d'un cervell que es mostra desorientat, que travessa canvis, però el que he pogut veure és que la demència situa el cervell de les persones cuidadores en un estat poc sa perquè estan sotmeses a molt d'estrès. El nostre cervell no és gens bo tractant amb l'estrès en solitari perquè evolutivament estem connectats per tal d'experimentar l'estrès conjuntament amb altres persones, i això ens ajuda a pensar més clarament i tractar les emocions i dificultats. Quan la demència es presenta, dues ments no poden seguir veient la realitat de la mateixa manera i tot depèn d'una sola persona, i això és molt i molt complicat i dificulta que ens adaptem al factor estressant.

Les persones cuidadores experimenten sentiments com ràbia, culpa o vergonya...

Sí, i penso que la feina dels professionals que ofereixen suport a aquestes persones no és que es desfacin d'aquests sentiments. Crec que el més important és recordar el fet que es troben soles i que hem d'ajudar-les a fer que siguin capaces d'expressar-los i que se sentin connectades amb altres persones. La nostra feina és oferir-los un espai on puguin recuperar aquesta connexió i no hagin de tractar amb la seva situació en aïllament.

Podria fer algun suggeriment a les persones cuidadores?

Aquesta qüestió és difícil de respondre perquè es requereix el suport necessari per poder absorbir qualsevol suggeriment en aquestes situacions. Tanmateix, diria que és molt important intentar ser capaços de cuidar la ment d'un mateix. Es parla molt sovint del concepte “d'autocura”, però per a una persona cuidadora resulta molt dur sentir parlar d'això, perquè estan sota un estrès molt elevat i no tenen temps per dedicar-se a si mateixos. En aquest sentit, és important intentar que el teu món no sigui solament la persona que cuides, perquè no és saludable per al teu cervell i no és bo per a tu com a cuidador. Cal mirar de trobar persones amb qui connectar, trobar coses que et donin un sentit i et recordin qui ets, que el teu dia a dia no sigui tractar només amb la demència. A moltes persones cuidadores els costa acceptar ajuda perquè diuen que ningú podrà cuidar, per exemple, del seu marit com ho fan elles, i a això els contesto que segurament és cert, i segurament el seu marit no estarà del tot feliç si algú se'n fa càrrec durant una estona. Però és molt important que la demència no dicti totalment la teva vida i que puguis deixar anar el control un moment. I això no és gens fàcil de fer, ho sé. I per a això es requereix molt de suport.

ORGANOIDES CEREBRALS:

MODELS IN VITRO PER ESTUDIAR L'ALZHEIMER

informe especial

Es pot investigar el cervell humà en una placa de cultiu? Sí, i es fa amb organoides cerebrals. Això és possible gràcies al fet que, tot i ser fora de l'individu, mantenen la mateixa capacitat de formar tots els components d'un cervell humà, però en una incubadora. Això aporta dos grans avantatges: són cèl·lules que deriven dels donants i, sobretot, permeten reduir l'experimentació amb animals.

Aquesta revolució es va iniciar fa 20 anys, el 2005, quan el metge i investigador japonès Shinya Yamanaka va descobrir com convertir les cèl·lules de la pell en cèl·lules mare. Aquest descobriment fascinant li va valer el Premi Nobel de Medicina el 2012 per la implicació en el camp de la biologia del desenvolupament i el seu potencial a la medicina personalitzada i de precisió. Gairebé en paral·lel, el 2008, el seu col·lega japonès Yoshiki Sasai va obrir un altre camp revolucionari, la recerca amb organoides cerebrals a partir de cèl·lules mare. Els organoides mantenen els processos de diferenciació que tindria un embrió, però en cultiu cel·lular, fet pel qual reproduïxen de forma simplificada la complexitat del cervell humà i permeten estudiar-los de manera exhaustiva durant períodes

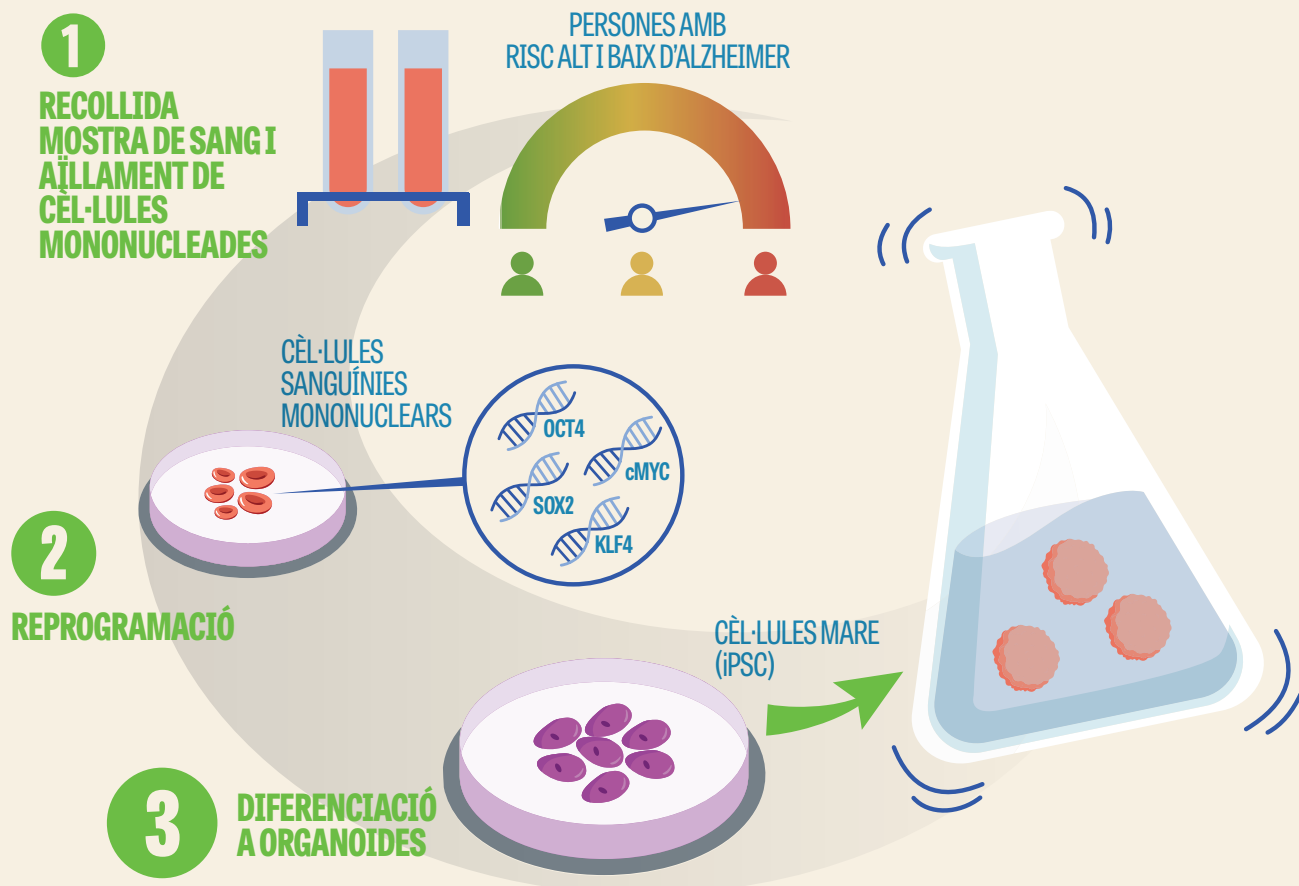
molt llargs, fins i tot d'anys. A més dels organoides cerebrals, ara ja se'n poden generar pràcticament de qualsevol teixit humà, fet que accelera la recerca biomèdica i la seva translació a la medicina, com hem vist en els últims anys.

Fa poc més d'una dècada, quan Shinya Yamanaka va rebre el Nobel per la seva feina en el camp de la recerca cel·lular, havia demostrat que era possible reprogramar cèl·lules especialitzades i convertir-les en cèl·lules mare, un descobriment fascinant que revolucionava el camp de la biologia del desenvolupament i obria portes a noves teràpies personalitzades i fàrmacs més precisos.

“Els organoides cerebrals són cultius cel·lulars tridimensionals, en flotació, amb una estructura semblant a la del

cervell humà”, explica Laura García González, investigadora postdoctoral del Grup de Recerca en Genòmica del BarcelonaBeta Brain Research Center (BBRC), el centre de recerca de la Fundació Pasqual Maragall. “S'obtenen mitjançant un procés de reprogramació cel·lular, que permet esborrar la identitat de les cèl·lules extretes de les mostres de sang i revertir-les a cèl·lules mare.” Els avenços en recerca bàsica i clínica no van trigar a encadenar-se. Un d'ells va ser el desenvolupament d'organoides, models in vitro d'òrgans humans que resulten molt útils per entendre malalties complexes i per explorar possibles estratègies terapèutiques. En els últims anys, s'han desenvolupat organoides que imiten l'estructura i algunes funcions del pulmó, l'intestí o inclús el cervell.





De la mostra de sang a l'organoide

El primer pas per arribar a generar organoides de cervell és aïllar les cèl·lules mononuclears de sang perifèrica de les mostres seleccionades. Un exemple d'aquesta mena de cèl·lules són els limfòcits, que formen part del sistema immunitari. Després de l'aïllament, es duu a terme l'anomenat procés de reprogramació cel·lular, que les convertirà en cèl·lules mare pluripotents induïdes i que, al seu torn, permet generar la majoria dels teixits humans.

El procés de "reprogramar" cèl·lules especialitzades en cèl·lules mare es deu al descobriment de l'investigador japonès Shinya Yamanaka. Aquestes cèl·lules mare obtingudes a partir de cèl·lules extretes i aïllades de la sang contenen el mateix material genètic que les persones a les quals se'ls va prendre la mostra sanguínia. I se'n deriven els organoides, després d'un procés de diferenciació cel·lular mitjançant l'addició controlada

d'unes proteïnes determinades anomenades morfògens. Així doncs, després de tot aquest llarg camí, que dura al voltant de 4-6 mesos, s'aconsegueixen els organoides de cervell, versions diminutes i d'estructura més simple que l'òrgan en qüestió, però amb el potencial de reproduir processos biològics i mecanismes o permetre, gràcies a la recerca, trobar possibles tractaments nous per a malalties.

LA RECERCA AMB ORGANOIDES AL BBRC

DE LA CREACIÓ D'UN BANC DE CÈL·LULES DE LA COHORT A L'ESTUDI DE LA COVID

Gràcies al fet que els organoides (també coneguts com a minicervells o minibraïns, en anglès) simulen l'estructura i la funció de certes parts del nostre cervell, es poden utilitzar com a models *in vitro* en estudis científics diversos. Aquestes estructures complexes permeten

investigar el desenvolupament cerebral i els mecanismes de malalties que s'hi relacionen.

Al BBRC, ja tenim en marxa dos projectes que empen organoides per estudiar la patologia de l'Alzheimer.

Entre els projectes que es duen a terme al BBRC utilitzant organoides cerebrals, el **primer** d'ells té com a objectiu analitzar com contribueixen diferents factors genètics al desenvolupament de la malaltia d'Alzheimer. Per això, s'està treballant en l'obtenció d'un banc de cèl·lules de la cohort Alfa. *“Aquest banc de cèl·lules ens permetrà recapitular en l'organoide la base genètica de les persones participants en l'estudi Alfa, i d'aquesta manera establir fenotips de persones amb risc alt i baix de desenvolupar la malaltia d'Alzheimer”*, detalla la investigadora del BBRC.

L'estudi no tan sols ajudarà a conèixer millor la patologia i els mecanismes que l'activen, sinó que té un gran potencial com a plataforma de cribratge de fàrmacs.

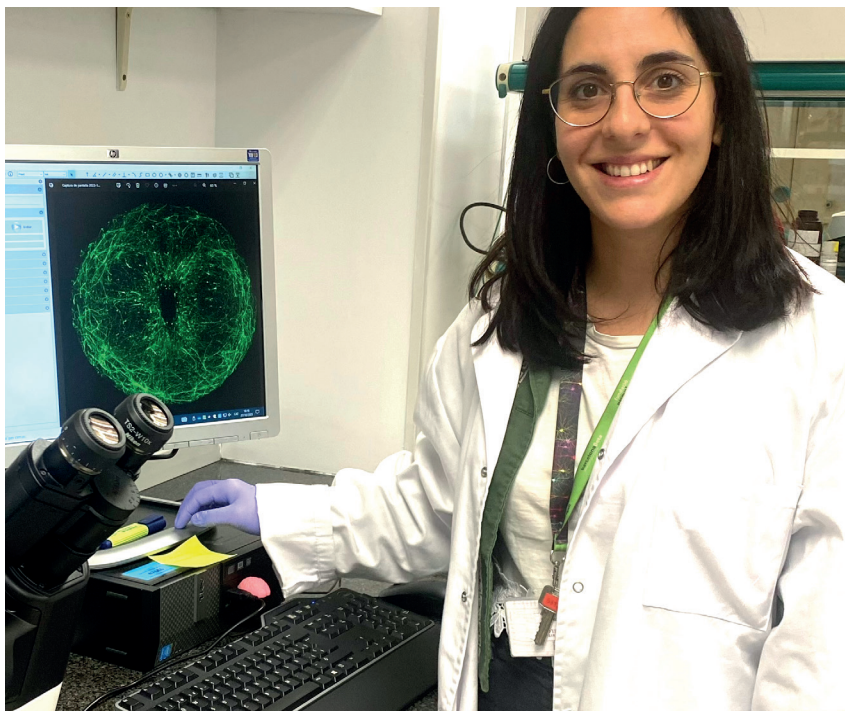
El **segon estudi**, una col·laboració amb la Universitat de Barcelona i l'institut de recerca IRSI Caixa, explora les associacions entre els virus del SARS-CoV-2 i la neurodegeneració, amb l'objectiu de descobrir com afecta la infecció en contextos genètics diferents. El plantejament inicial de l'estudi és si aquesta malaltia infecciosa accelera la progressió de l'Alzheimer en pacients

afectats o si augmenta el risc de neurodegeneració en aquells sense símptomes, però amb predisposició genètica. *“Generem organoides cerebrals a partir de cèl·lules de diversos individus per estudiar així els efectes de la infecció per SARS-CoV-2 en diferents contextos genètics”*, assenyala Laura García González. *“Gràcies a això, podem estudiar la relació entre la covid i la patologia de l'Alzheimer i aclarir com la infecció per aquest virus podria afectar el cervell i desenvolupar així estratègies d'intervenció primerenca.”*



«Els organoides tenen un gran potencial terapèutic per provar diferents fàrmacs en un futur»

Laura García González, investigadora postdoctoral del Grup de Recerca en Genòmica del Barcelona|Seta Brain Research Center (BBRC)



COM ÉS UN ORGANOIDE CEREBRAL?

Els organoides es generen a partir de cèl·lules mare pluripotents que, en condicions específiques, poden generar múltiples parts diferents del cervell humà. Assoleixen una mida màxima de 3-4 mm cúbics.

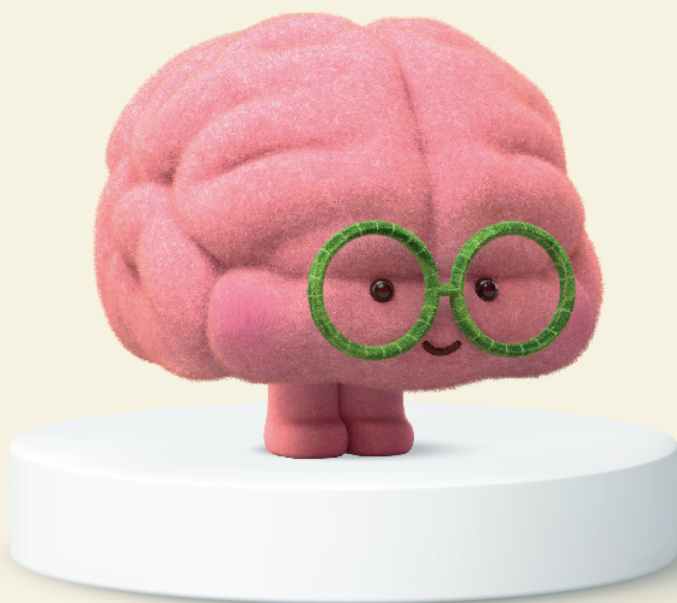
Malgrat les limitacions que tenen, per exemple, l'absència de vasos sanguinis i de cèl·lules immunitàries, són un model molt valuós per a la recerca biomèdica. A més, comparteixen la mateixa identitat genètica que la persona de la qual s'ha extret la mostra.

MODELS ALTERNATIUS A L'EXPERIMENTACIÓ ANIMAL

Els organoides, a més de tenir un gran potencial com a eina predictiva, permeten dur a terme estudis fora del cos humà i sense experimentació animal, una aposta per models alternatius que ja s'està incorporant a la recerca farmacèutica i per la qual també aposta la regulació recent de la Unió Europea. Laura García, receptora d'una beca postdoctoral del segell d'excel·lència ISCIII-HEALTH per a les seves activitats de recerca al BBRC i la Universitat de Barcelona, es mostra optimista: *«Aquests models, ara en plena fase de recerca i expansió, seran cada vegada més precisos i semblants als òrgans reals»*, conclou.

fpm

No hi ha res més
gran
que un futur sense
Alzheimer.



Estem desenvolupant cervells en miniatura a partir de cèl·lules mare per investigar amb ells les causes de l'Alzheimer i que així menys persones perdin la seva identitat.

**fundació
pasqual
maragall**

**Ajuda'ns a crear més minicervells
per pensar en gran.**

DONA A

MINICERVELLSPERPENSARENGRAN.ORG



Inoblidables:

Persones i idees inoblidables per un futur sense Alzheimer

Les iniciatives solidàries són aquelles activitats impulsades per empreses o persones a títol personal que ens ajuden a recaptar fons per a la investigació, a la vegada que donen visibilitat a l'Alzheimer. L'Orquestra Mèdica Ibèrica, l'empresa Oxigent i l'Alba i en Nacho ja s'han convertit en inoblidables gràcies al seu compromís amb la ciència.



POSTALS DE NADAL PER A EMPRESES

“Com a empresa sostenible, estem compromesos amb les causes socials i és per això que no vam dubtar a col·laborar amb les vostres postals de Nadal. Vam compartir aquest detall amb clients, proveïdors, treballadors... Aquesta petita i a la vegada gran iniciativa ens ha ajudat a posar el nostre gra de sorra i conscienciar sobre l'Alzheimer d'una manera molt especial.” Cristina Moreno, *talent & culture* director d'Oxigent.

CONCERT CONTRA L'OBLIT

“Com a orquestra formada per personal sanitari estem molt contents d'haver col·laborat en la investigació de la malaltia d'Alzheimer, ja que la ciència i la recerca és l'única via per trobar-hi una solució. Gràcies a tothom que va ajudar a fer-ho possible!” Orquestra Mèdica Ibèrica.



CASAMENT SOLIDARI

“Per desgràcia, avui dia gairebé tothom coneix alguna persona amb aquesta malaltia, i vam voler aprofitar la nostra celebració per destinar els diners dels detallets a la Fundació Pasqual Maragall, perquè un futur sense Alzheimer és possible.” Alba i Nacho, nuvis que van col·laborar amb els nostres detalls solidaris.



En el vídeo que trobaràs al codi QR, et donem algunes idees i t'expliquem com pots col·laborar amb nosaltres.

Si tu també vols organitzar una iniciativa o celebració solidària, truca'ns al **900 545 545** o escriu-nos a inoblidables@fpmaragall.org. Amb tu, estem més a prop d'un futur sense Alzheimer.



**MARIMAR
CABALLERO**

“Aquest llegat és un homenatge als meus pares, és un record en memòria d’ells, que han contribuït a combatre l’Alzheimer a través de la ciència”

Marimar Caballero ha inclòs a la Fundació Pasqual Maragall en el seu testament i en memòria dels seus pares

El llegat de **Marimar**

Els llegats solidaris són una manera de fer perdurar per sempre el teu compromís amb la Fundació i ens ajuden a construir un futur sense Alzheimer. Darrere de cada llegat hi ha històries increïbles que es transformen en solidaritat, com la de Marimar.

Quan van diagnosticar d’Alzheimer la seva mare, Marimar Caballero se’n va fer càrrec. Ho recorda com un dels moments més durs. **“De cop, passes de ser la seva filla a adoptar el rol de mare. Tu saps com és de trist que no et conegui? Ets la seva mare, la seva tia... qualsevol menys la seva filla, i això és demolidor”**, explica la Marimar.

Des d’aquell moment, Marimar s’ha preguntat moltes vegades com pot ser que no hi hagi hagut més progrés per a una malaltia que es va descobrir fa més de 100 anys. I va tenir molt clara la resposta. **“Si no lluitem des de l’arrel no aconseguirem vèncer-la, i en aquest cas, l’arrel és la ciència, investigar per prevenir-la i poder detectar-la a temps”** remarca la Marimar.

Quan la seva mare va morir, va decidir fer un llegat solidari en nom de la Fundació Pasqual Maragall.

“Aquesta malaltia m’ha tret allò que més volia. Vaig sentir molta ràbia, però vaig entendre que en aquell moment no s’acabava tot, sinó que podia ser un nou principi gràcies al meu llegat, amb aquesta ajuda que donés pas a un nou descobriment per vèncer l’Alzheimer. Nosaltres no hem arribat a temps, **però potser el dia de demà hi ha un tractament per a la gent que vingui darrere”.**

Per a la Marimar, aquest llegat no és només una nova esperança per la investigació, sinó una manera de mantenir viu el record de tots aquells que han viscut la malaltia. **“Jo només soc el vehicle transmissor. Aquest llegat és un homenatge als meus pares, és un record en memòria d’ells, que han contribuït a combatre l’Alzheimer a través de la ciència”.**



Volem fer una menció especial a aquelles persones que ja no estan amb nosaltres, però que amb el seu llegat ens permeten continuar investigant. El seu record i el seu compromís sempre estaran vius en la lluita contra l’Alzheimer. Gràcies de tot cor a Juana i Carmen Polo Ferrer.

Testaments solidaris

SERÀ UN FUTUR SENSE ALZHEIMER. SERÀ GRÀCIES AL TEU LLEGAT.

Cada vegada són més persones les que desitgen llegar a les generacions futures un món en el qual podem detectar i prevenir la malaltia d'Alzheimer, un futur on tots i totes puguem envellir amb dignitat i gaudint de la vida amb plenitud. Segons l'estudi anual de la plataforma "Haz

Testamento Solidario", l'any 2023, només a Espanya, **es van donar 54,5 milions d'euros** a les tasques socials de les ONG a través de testaments solidaris, un 33% més que el 2022. Aquestes xifres van ser possibles gràcies a 742.123 testaments, fet que suposa un 16% més que l'any anterior.

Si desitges incloure la Fundació Pasqual Maragall en el teu testament com a hereva, cohereva o beneficiària d'un llegat, t'informem dels passos a seguir:



ASSESSORA'T AMB L'AJUDA D'UN NOTARI PER A LA REDACCIÓ DEL TESTAMENT.

A la notaria podran resoldre els teus dubtes i t'acompanyaran en aquest procés, garantint la validesa del document i que pugui complir-se tal com has establert. Si abans de prendre la teva decisió tens dubtes pots contactar-nos i t'atendrem personalment. També pots disposar d'un assessorament gratuït en un bufet d'advocats especialitzat i de la nostra confiança.



INCLOU LA FUNDACIÓ PASQUAL MARAGALL COM A HEREVA, COHEREVA O BENEFICIÀRIA D'UN LLEGAT.

Per a això, hi has de fer constar les dades següents:

- **Fundació Pasqual Maragall**
- **CIF: G-64869290**
- **Wellington, 30 - 08005 Barcelona**



ASSEGURA'T QUE LA TEVA FAMÍLIA, PARELLA O ALGÚ DE CONFIANÇA TÉ CÒPIA DEL TESTAMENT.



INFORMA'NS QUE HAS INCLÒS LA FUNDACIÓ EN EL TESTAMENT.

No és imprescindible que comuniquis la quantitat o el que s'ha llegat. Senzillament es tracta de que coneguem la teva intenció i puguem assegurar que es compleix la teva voluntat.

Pots fer-ho per telèfon al **900 545 545** o per correu electrònic a **llegats@fpmaragall.org**.

Descarrega't gratuïtament la nostra guia de testaments solidaris:



LA GENÈTICA I L'ESTUDI ALFA



Fundació "la Caixa"

S'estima que tan sols entre un 1-3% dels casos d'Alzheimer són genèticament determinats. No obstant això, existeixen factors genètics que augmenten el risc de desenvolupar la malaltia, com la variant genètica ApoE-ε4.

L'estudi Alfa del BarcelonaBeta Brain Research Center (BBRC), centre de recerca de la Fundació Pasqual Maragall, ens permet estudiar com aquesta i altres variants genètiques intervenen en els processos de neurodegeneració vinculats a l'Alzheimer en etapes preclíniques de la malaltia. Gràcies a la cohort



Alfa, que compta amb el suport de Fundació "la Caixa", un estudi de 2.700 participants sense alteracions cognitives, la majoria dels quals són descendents de persones amb la malaltia, l'equip de recerca pot recollir informació de mostres de sang i quantificar la informació genètica de persones sanes, fins a 20 anys abans de l'aparició dels primers símptomes de l'Alzheimer o altres malalties neurodegeneratives. La caracterització genètica dels participants de l'estudi Alfa ha permès caracteritzar la predisposició genètica

a l'Alzheimer en persones sanes i ha identificat variants genètiques a banda de l'al·lel APOE-ε4 que podrien tenir un paper clau en la modulació del risc a desenvolupar l'Alzheimer. Aquesta línia d'investigació contribueix a comprendre millor els mecanismes biològics associats de la malaltia. A més, gràcies a totes les dades recollides al llarg dels darrers 10 anys de l'estudi, gràcies al suport continuat de Fundació "la Caixa", ens ajuda a desxifrar com la predisposició genètica a l'Alzheimer interacciona amb altres factors de risc per predir canvis en l'estructura cerebral i en els processos cognitius. Conèixer en detall aquests perfils genètics obre la porta a identificar les persones més vulnerables a desenvolupar la malaltia i dissenyar estratègies preventives personalitzades. Així mateix, facilita una millor selecció de participants per a assajos clínics i la predicció de resposta a tractaments.

Entrevista amb Natalia Vilor-Tejedor

Responsable de l'equip de Neuroepidemiologia Genètica i Bioestadística del BBRC

1. Quin és el paper de la genètica en el desenvolupament de l'Alzheimer? És un paper significatiu però complex. Encara que tan sols entre un 1-3% dels casos d'Alzheimer són genèticament determinats, hi ha factors genètics que augmenten la probabilitat de desenvolupar la malaltia. Un exemple destacat és l'al·lel APOE-ε4, que està associat a un risc més elevat. La investigació genètica permet identificar altres variants que també poden influir en el risc de desenvolupar l'Alzheimer, oferint una visió més completa dels factors hereditaris implicats en la malaltia.

2. Quines són les principals troballes fruit de la caracterització genètica dels participants de la cohort Alfa?

La caracterització genètica dels participants de la cohort Alfa ha permès identificar variants genètiques més enllà de l'al·lel APOE-ε4 que podrien tenir un paper crucial en la modulació del risc de desenvolupar l'Alzheimer. La incorporació de la informació genètica ens servirà per a una comprensió més detallada de la malaltia i ens permetrà estudiar com aquesta interactua amb altres factors de risc per predir canvis cerebrals i cognitius.

3. Com contribueixen aquests resultats a la comprensió i tractament de l'Alzheimer?

Aquests resultats són essencials per comprendre millor els mecanismes biològics subjacents en la malaltia d'Alzheimer. La informació genètica obtinguda ajuda a identificar les persones



més vulnerables a desenvolupar la malaltia, permetent així la creació d'estratègies preventives personalitzades. A més, facilita la selecció més acurada de participants per a assajos clínics i la predicció de la resposta als tractaments, millorant així les possibilitats de trobar teràpies efectives i personalitzades. En conjunt, aquestes troballes amplien el coneixement sobre l'Alzheimer i obren noves vies per a la investigació i el tractament de la malaltia.



JOSEP I CARMEN

La família d'en Josep és sòcia de la Fundació Pasqual Maragall des de l'any 2022. Fa un temps, en Josep ens va enviar una carta sobre l'impacte de l'Alzheimer a la seva vida a través de la seva àvia Carmen. Les seves paraules ens van inspirar profundament i ens van recordar per què som aquí, treballant incansablement en la nostra missió. Avui volem compartir amb tu la seva història.

«Buscar sentit a una malaltia tan deshumanitzant és impossible. La vida no sempre és el que esperem, només podem tirar endavant i confiar en la ciència»

Josep

“La meva àvia és Carmen Martínez Granell, de La Cabezueta. Va arribar a Alborache quan era nena i allà va trobar el seu amor, l'avi Pepe. Van lluitar per estar junts i van formar una família. L'àvia ha estat una mare entregada per a les meves tietes Amparín i Carmen i per al meu pare, José Francisco. Sempre ha viscut per la felicitat dels altres.

Els meus records més preuats són amb ella: asseguts amb un llibre, jugant a cartes, o quan em preparava flams i xarop de patata.

La recordo cuinant a foc lent menjars que mai he tornat a tastar igual. Per a nosaltres, els seus nets, va ser com una segona mare, especialment per a la Virgínia i el Cèsar.

Però un dia, l'Alzheimer es va creuar en el seu camí. Recordo quan va confondre el Cèsar amb el José Miguel, i des d'aquí, la malaltia va avançar. Els seus fills van haver d'aprendre a desaprendre amb ella, mostrant una paciència infinita.

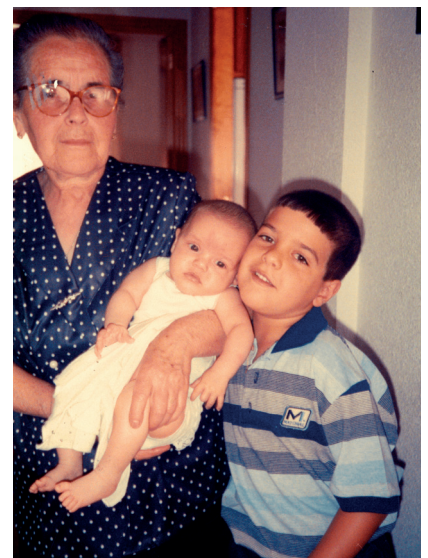
Buscar sentit a una malaltia tan deshumanitzant és impossible. La vida no sempre és el que esperem; només podem tirar endavant i confiar en la ciència. En aquests darrers anys, hem après a conviure amb la malaltia amb paciència i humor. Recordo l'àvia rentant mitjons a les tres de la matinada, comptant roba,

obsessionada amb la bossa. És crucial manejar aquests moments com a part del dia a dia, i oferir un entorn segur sense ser condescendents.

Les persones amb Alzheimer no estan boges; són persones que necessiten un lloc segur. Hem conviscut amb l'oblit i, dins de tot allò que és dolent, l'àvia ens ho ha posat fàcil.

Vaig aprendre de l'àvia que l'amor transcendeix el temps i l'espai. Si estimes algú, demostra-ho avui, perquè demà pot ser tard.

Gràcies, àvia, t'estimarem sempre.”



Guia per a persones que cuiden un familiar amb Alzheimer



Descarrega't
la guia aquí



fundació
pasqual
maragall