

REPORTAJE CIENTÍFICO

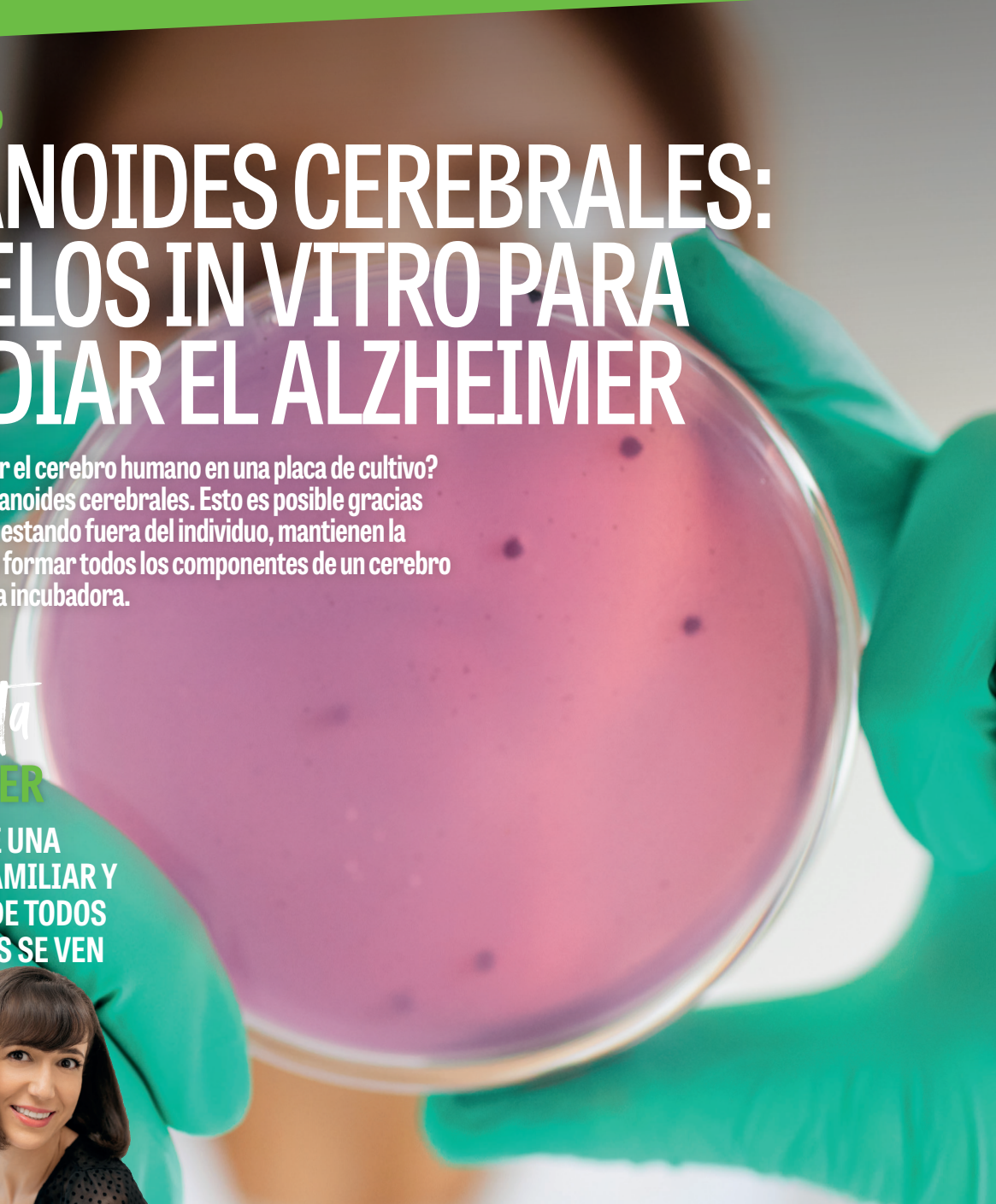
ORGANOIDES CEREBRALES: MODELOS IN VITRO PARA ESTUDIAR EL ALZHEIMER

¿Se puede investigar el cerebro humano en una placa de cultivo?
Sí, y se hace con organoides cerebrales. Esto es posible gracias
al hecho de que, aun estando fuera del individuo, mantienen la
misma capacidad de formar todos los componentes de un cerebro
humano, pero en una incubadora.

entrevista

DASHA KIPER

“ESTAMOS ANTE UNA
ENFERMEDAD FAMILIAR Y
LOS CEREBROS DE TODOS
LOS IMPLICADOS SE VEN
AFECTADOS”



¡85.000 gracias!

Más de 85.000 socios, socias, donantes, colaboradores, mecenas y participantes colaboráis para que la investigación del Alzheimer avance. Vuestro apoyo es clave para acercarnos a nuestro objetivo: conseguir un futuro sin Alzheimer.

La confianza que depositáis en nuestro trabajo nos permite seguir encontrando soluciones y continuar trabajando para vencer al Alzheimer. Desde la Fundación Pasqual Maragall, queremos agradecer vuestra contribución continua, fundamental para la vida de muchas personas que conviven con la enfermedad.

Mecenas estratégico



Fundación "la Caixa"

Grandes mecenas



Mecenas



Empresas socias



Socios académicos y científicos



Apoyo institucional

Sumario

PÁGINA 4

Apunte

ENTREGAMOS LAS BECAS DE LA PRIMERA CONVOCATORIA DEL PASQUAL MARAGALL RESEARCHERS PROGRAMME

EL ALZHEIMER ES LA SEGUNDA CONDICIÓN DE SALUD QUE MÁS PREOCUPA

PÁGINAS 5-7

Para saber más

¿EN QUÉ PUNTO SE HALLA LA INVESTIGACIÓN DEL ALZHEIMER?

CONSEJOS PARA PEDIR AYUDA EN EL CUIDADO DE UN FAMILIAR CON ALZHEIMER

RECOMENDACIONES DE ACTIVIDADES PARA AUMENTAR LA RESERVA COGNITIVA

PÁGINAS 8-9

Entrevista
DASHA KIPER

PÁGINAS 10-13

Informe especial

PÁGINA 14

NO HAY NADA MÁS GRANDE QUE UN FUTURO SIN ALZHEIMER

PÁGINA 15

Inolvidables

PÁGINAS 16-17

Comprometidos

PÁGINA 18

La genética y el estudio Alfa

PÁGINA 19

Retratos



El estado actual de la investigación y el papel clave de la genética

Ahora hace cinco años que el patronato del Barcelonaſeta Brain Research Center depositó su confianza en mí como director del centro, y cuatro desde que fui nombrado director de la Fundación Pasqual Maragall. En este tiempo, desde la responsabilidad y el privilegio de dirigir ambas entidades, he podido asistir, gracias a todos vosotros, a una serie de cambios y avances que nos han hecho llegar al momento actual. Corren unos tiempos que podemos calificar sin exagerar como una nueva era en la investigación de la enfermedad de Alzheimer y un período clave para seguir avanzando en mejorar su consideración social. En relación con la parte científica, hemos dado un impulso clave a la investigación que realizamos, basada

en la fase preclínica de la enfermedad, y hemos abierto nuevas líneas de investigación punteras. En cuanto a nuestra vertiente social, hemos contribuido en gran parte a un mejor conocimiento sobre la enfermedad y su impacto en las personas y en nuestra sociedad.

En este nuevo número de nuestra revista, hemos tratado de recoger buena parte de este panorama actual que nos llena de esperanza (siempre prudente, pero esperanza al fin y al cabo) en este camino que hacemos juntos para hacer frente a la enfermedad de Alzheimer. Sin vosotros, socios, socias, donantes, participantes de estudios y miembros de nuestros grupos de apoyo, mecenas y empresas, que nos ofrecéis vuestro inestimable apoyo, nada de todo lo que encontraréis aquí sería posible.

En la actualidad, nos hallamos en un momento crucial en el abordaje del Alzheimer en el que se nos presentan cambios significativos tanto en el estudio como en el tratamiento de la enfermedad. Sabemos lo importante que es el desarrollo de nuevos biomarcadores para la detección precoz del Alzheimer y sabemos que empiezan a aparecer nuevos tratamientos farmacológicos modificadores del curso de la enfermedad, después de muchos años sin ninguna novedad. Pero, además, uno de los principales avances científicos actuales ha acontecido gracias a las tecnologías más punteras. Me refiero a los organoides cerebrales, que nos permiten estudiar la progresión neurodegenerativa del Alzheimer en un entorno controlado. Se trata de modelos muy aptos para entender enfermedades complejas como el Alzheimer y sus mecanismos de acción, así como para explorar posibles estrategias terapéuticas. El reportaje central de la revista está dedicado a estos organoides y sus aplicaciones.

Sin dejar las tecnologías más innovadoras, también podréis leer en estas páginas un artículo sobre la importancia del estudio Alfa, que recibe el impulso de la Fundación "la Caixa", a la hora de definir los perfiles genéticos que determinan el riesgo de Alzheimer en su forma compleja (no en la forma familiar), es decir, en el 99% de los casos.

En este número entrevistamos también a Dasha Kiper, psicóloga clínica que ha publicado un libro que recoge historias emotivas e iluminadoras de personas cuidadoras de enfermos de Alzheimer, donde explora, mediante una mezcla de neurociencia, psicología y literatura, los mecanismos mentales implicados y las dificultades a las que hacen frente estas personas cuidadoras.

Finalmente, encontraréis también, entre otros temas interesantes, artículos sobre el impacto de la enfermedad en las personas con Alzheimer y sus familias y los testimonios de algunos de nuestros socios y participantes. Espero que disfrutéis de la lectura de la revista que tenéis entre las manos. Gracias por seguir a nuestro lado y hacer posible que nos acerquemos cada día más a un futuro sin Alzheimer.

**ARCADI
NAVARRO**

DIRECTOR DE LA FUNDACIÓN
PASQUAL MARAGALL



CONTACTO:

www.fpmaragall.org/ca

900 545 545 (gratuito)

Si tienes sugerencias y comentarios sobre esta publicación, puedes escribir a comunicacion@fpmaragall.org.

Si eres voluntario del estudio Alfa y quieres hacernos alguna consulta, puedes dirigirte a info@fpmaragall.org.

Si quieres hacerte socio o hacer una donación, te atenderemos en socios@fpmaragall.org.

STAFF

EDICIÓN

Fundació Pasqual Maragall
Wellington, 30
08005 Barcelona

DIRECCIÓN EDITORIAL

Redacción

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

Consejo Editorial:

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

Maquetación:

elGallinero Studio

Impresión:

Jiménez Godoy

Impreso en papel reciclado.

Depósito legal:

B 27294-2014.

ENTREGAMOS LAS BECAS DE LA PRIMERA CONVOCATORIA DEL PASQUAL MARAGALL RESEARCHERS PROGRAMME

Este año hemos presentado los proyectos de investigación ganadores de la primera convocatoria del Pasqual Maragall Researchers Programme,



dotada con 1,6 millones de euros, un programa de becas dedicado al Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad. Los galardonados han sido el **Dr. Hugo Peluffo** (Universidad de Barcelona), que investigará la relación entre el envejecimiento y el Alzheimer con énfasis en el papel de las células inmunitarias del sistema nervioso; el Dr. **doctor José Vicente Sánchez Mut** (Instituto de Neurociencias (IN)), con un proyecto centrado en identificar nuevas estrategias terapéuticas; y el Dr. **Pablo Martínez-Lage** (Fundación CITA-Alzheimer), que tiene como objetivo identificar cambios epigenéticos que podrían ayudar a definir perfiles de riesgo para esta enfermedad. Actualmente, se están evaluando una cuarentena de solicitudes para la segunda convocatoria del programa de becas. Los ganadores de esta nueva edición se anunciarán en otoño.

EL ALZHEIMER ES LA SEGUNDA CONDICIÓN DE SALUD QUE MÁS PREOCUPA

Los resultados de la segunda oleada de la encuesta “Actitudes y percepciones de la población española sobre el Alzheimer”, elaborada por el Observatorio del Alzheimer de la Fundación Pasqual Maragall, con el apoyo del Ministerio de Derechos Sociales y Agenda 2030, revelan que la enfermedad de Alzheimer se mantiene como una de las condiciones de salud que más preocupan a la sociedad española (63%), a poca distancia del cáncer (68%). Además, es relevante la magnitud del impacto que el Alzheimer tiene en la sociedad: dos de cada tres españoles afirman conocer a alguien

que tiene o ha tenido la enfermedad, en un 27% de los casos, un familiar de primer grado.



CRISTINA MARAGALL

PRESIDENTA DE LA FUNDACIÓN PASQUAL MARAGALL



El Alzheimer necesita más investigación, más atención y unas instituciones más sensibilizadas con la enfermedad para desarrollar estrategias transversales y efectivas para combatirla. Desde la Fundación hemos contribuido a promover la investigación de excelencia entregando la primera convocatoria del Pasqual Maragall Researchers Programme, el programa de becas privadas más relevante en España dedicado al Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad. Se trata de unas becas de investigación que nos permiten ampliar y diversificar la investigación más allá de la que hacemos en “nuestra casa”, en el BarcelonaBeta Brain Research Center. También hemos podido conocer mejor qué piensa la sociedad sobre esta enfermedad con la segunda oleada de la encuesta “Actitudes y percepciones de la población española sobre el Alzheimer”, un análisis que, entre otros, nos acerca al conocimiento que tiene la sociedad sobre muchos aspectos de la enfermedad y nos ayuda a combatir la desinformación y las creencias erróneas. También, nos ha ayudado a percibir que es una de las enfermedades que más preocupan, a muy poca distancia del cáncer, y que casi dos de cada tres personas conocen un caso de Alzheimer cercano. Por último, en nuestra labor para ayudar a las familias, estamos muy satisfechos de la elaboración de la Guía para personas que cuidan a un familiar con Alzheimer, un documento con recomendaciones que ayudará a decidir qué pasos seguir y a mejorar el bienestar de las personas cuidadoras. Somos conscientes de que queda mucho por hacer y de que debemos seguir apostando por iniciativas como estas para hacer posible nuestra misión y nuestro deseo de un futuro sin Alzheimer. Seguiremos trabajando con vuestro apoyo.

¿EN QUÉ PUNTO SE HALLA LA INVESTIGACIÓN DEL ALZHEIMER?

En estos últimos años, la investigación del Alzheimer ha avanzado considerablemente y nos hallamos ante un nuevo paradigma en el tratamiento y prevención de la enfermedad.

Por un lado, por la importancia de los **biomarcadores en sangre**, moléculas presentes en la sangre y otros tejidos que indican la existencia del Alzheimer, lo que permite realizar un diagnóstico menos invasivo y detectar la aparición de la enfermedad de forma muy precoz y precisa. Actualmente, se han convertido en una pieza clave para el diagnóstico de la enfermedad, ya que pueden mostrar el riesgo de desarrollarla y abrir puertas para nuevos tratamientos. Asimismo, una parte importante de la investigación actual consiste también en comparar

los distintos tipos de test para ver cuáles son los más fiables, efectivos y económicos, con el fin de llevarlos después a la práctica clínica. Por otro lado, en el panorama global de la investigación del Alzheimer, comienzan a aparecer nuevos tratamientos farmacológicos modificadores del curso de la enfermedad, después de muchos años sin ninguna novedad en este campo. En este momento, se siguen estudiando las mejores alternativas para que estos fármacos lleguen de forma segura y eficaz a las personas, pero estamos ante noticias esperanzadoras que podrían cambiar el futuro del Alzheimer. Uno de los tratamientos más avanzados es el **lecanemab**, el primer fármaco que conseguiría modificar



el curso del Alzheimer, frenando el deterioro cognitivo. Pendiente de aprobación por parte de la Agencia Europea de Medicamentos, en 2023 fue aprobado por el organismo estadounidense responsable de la regulación de medicamentos (FDA). El otro tratamiento es el **donanemab**, un medicamento pendiente recientemente aprobado en Estados Unidos que ralentiza el deterioro cognitivo y funcional en personas con síntomas tempranos de la enfermedad. Estos últimos avances ponen de manifiesto la relevancia de los biomarcadores para encontrar respuestas a esta enfermedad y la importancia de seguir investigando para mejorar su detección antes de que se manifiesten los síntomas. En los últimos tiempos, estamos en constante progreso en el campo del Alzheimer. Gracias a los pasos que se han dado en la investigación, podemos hablar de un futuro manejo y abordaje del Alzheimer muy diferente al panorama que teníamos diez años atrás.



CONSEJOS PARA PEDIR AYUDA EN EL CUIDADO DE UN FAMILIAR CON ALZHEIMER

Cuidar a una persona con Alzheimer requiere una dedicación que resulta cada vez mayor, lo que hace muy difícil que esta tarea pueda recaer en una sola persona, que acaba siendo la cuidadora principal. Por este motivo, es necesario conocer una serie de consejos para pedir ayuda en esta situación.

A continuación, os proponemos algunos consejos para pedir ayuda de forma eficaz:

1

TENER CLARA LA NECESIDAD Y CONCRETAR QUÉ SE PIDE.

Es necesario estructurar la petición de ayuda especificando detalles como qué se necesita y para qué, cómo debería hacerse y para cuándo se necesita. Así, nos será más fácil decidir a quién podemos pedir ayuda e igualmente la persona elegida para ello podrá calibrar fácilmente si nos puede ayudar y cómo.

2

FACILITAR LA ACTUACIÓN DE LA PERSONA QUE NOS OFRECE LA AYUDA

Es importante informar bien a la persona que nos ayuda sobre la situación de la persona con Alzheimer: explicarle las posibles reacciones que puede tener, qué tipo de conducta es habitual, etc.

3

NO QUERER MANTENER EN TODO MOMENTO LA APARIENCIA DE QUE TODO ESTÁ BAJO CONTROL.

A menudo se actúa así para no preocupar a las otras personas, pero esto hace más difícil que la gente de nuestro entorno nos ofrezca su ayuda.

Las formas de ayuda que puede recibir una persona cuidadora son diversas

- Ocuparse de la persona dependiente en ciertos momentos, a fin de que la persona cuidadora pueda dedicar ese rato a sus necesidades.
- Ofrecer apoyo a la persona cuidadora para proporcionarle un espacio en el que pueda compartir sus sentimientos y desahogarse.
- Realizar encargos o compras que la persona cuidadora necesite.
- Asistir a sesiones de terapia, individuales o grupales, donde pueda recibir apoyo psicológico.

Quizá se necesiten varios intentos antes de conseguir que la solicitud de ayuda surta efecto o se ajuste a las necesidades de la persona cuidadora. Pero hay que pensar que el proceso es largo y que las circunstancias personales de los miembros de la familia cambian. Por tanto, lo que puede parecer que no es viable en un momento determinado puede serlo en otro. La red familiar es fundamental en el cuidado de las personas con Alzheimer y en el apoyo a las personas cuidadoras, a fin de proporcionar apoyo emocional y reducir la carga del cuidador principal.

Recomendaciones

DE ACTIVIDADES PARA AUMENTAR LA RESERVA COGNITIVA

A lo largo de la vida, acumulamos una serie de recursos que nos protegen del deterioro cognitivo y de las alteraciones cerebrales que provoca la enfermedad de Alzheimer. Esta reserva cognitiva puede variar en función de las experiencias adquiridas, la activación de las capacidades neuronales o los hábitos que ha adoptado la persona durante su recorrido vital.

Mantener activo nuestro cerebro a través de las siguientes actividades ayudará a mejorar nuestra reserva cognitiva:



LEER

La lectura es una oportunidad perfecta para estimular la conectividad cerebral, mejorar la memoria y ejercitar la capacidad imaginativa. Nunca es demasiado tarde para empezar a cuidar nuestro cerebro a partir de pequeñas acciones, como ir a la librería o recuperar un libro que tenemos en la biblioteca de casa.



APRENDER

Es importante no perder la mecánica de esta práctica que puede favorecer en gran medida el retraso de la aparición de alteraciones cognitivas. Conocer una nueva cultura o formarnos en un ámbito que nos interese pueden ser de mucha utilidad para la reserva cognitiva.



JUGAR

Los crucigramas, los puzles, las sopas de letras o el ajedrez son una opción clave para activar las funciones cerebrales. Además, si son juegos en equipo, facilitan también las relaciones sociales y estimulan el proceso de aprendizaje y autonomía personal.



DESAFIARSE

Ponernos a prueba en el día a día puede resultar esencial para nuestra actividad cognitiva. Aprender un idioma nuevo o cocinar un plato distinto son dos alternativas que pueden entrenar distintas habilidades cognitivas.



ALIMENTACIÓN EQUILIBRADA

La dieta mediterránea es una de las más saludables y se halla entre las que proporcionan más nutrientes que benefician a nuestro cerebro. El consumo de aceite de oliva y una presencia dominante de cereales, verduras, legumbres, pescado, huevos y lácteos en nuestra rutina propician una mejor salud cerebral.



CAMBIOS EN LA RUTINA

Evitar el ascensor o caminar son pequeñas rutinas que podemos incorporar en nuestro día a día para contribuir a crear nuevas conexiones neuronales.

fpm

entrevista

Dasha Kiper

“Estamos ante una enfermedad familiar y los cerebros de todos los implicados se ven afectados”

Cuando tenía 25 años, Dasha Kiper se fue a vivir al Bronx con un superviviente del Holocausto que entonces tenía 98 años y sufría la enfermedad de Alzheimer. En su primer libro explora, combinando neurociencia y literatura, psicología y filosofía, esta y otras historias reales para tratar aspectos como la forma en que nuestros mecanismos cerebrales no facilitan que nos adaptemos y comprendamos del todo un cerebro con deterioro cognitivo o las dificultades a las que se enfrentan las personas cuidadoras.

En su libro habla de la importancia de la reserva cognitiva. ¿En qué sentido esta reserva explica el comportamiento inicial de los pacientes de Alzheimer más que la propia enfermedad?

La reserva cognitiva es la capacidad que el paciente todavía mantiene partes del cerebro que aún funcionan gracias a años de experiencia, y responde como modo de compensación cuando la enfermedad se presenta. A la persona con demencia, la vemos confundida, impotente, pero realmente todavía mantiene muchas capacidades. El cerebro, cuando ve una amenaza que se le acerca, como un trastorno cerebral, no se rinde y lucha con los recursos internos que aún le quedan. Es parte de la resiliencia de nuestros cerebros, y eso hace que sea verdaderamente tan difícil que el paciente perciba

Dasha Kiper nació en Rusia, creció en San Francisco y ahora vive en Nueva York. Su primera experiencia como cuidadora la vivió mientras obtenía su máster en Psicología Clínica por la Universidad de Columbia. Desde entonces, ha asesorado a personas cuidadoras y ha dirigido grupos de apoyo. Actualmente, es formadora clínica en la organización estadounidense Renewal Memory Partners. Su primer libro, *Journeys into Unimaginable Lands*, de 2023, ha sido traducido este año al castellano por Libros del Asteroide con el título *Viajes a tierras inimaginables*.



totalmente la enfermedad, porque el cerebro tiene todavía muchos recursos disponibles. Y esto provoca confusión en las personas cuidadoras porque el paciente no siempre actúa como alguien que sufre una demencia.

¿En qué consiste el concepto de ceguera frente a la demencia de las personas cuidadoras que usted plantea en su obra?

Cuando muchas de las personas cuidadoras hablan conmigo me dicen que tardaron en darse cuenta de que su familiar sufría una enfermedad. Este hecho a menudo se explica como lo que se denomina negación psicológica, y esto es verdad, pero también es cierto que, en términos neurológicos, el cerebro sano, cuando mira al mundo, no ve las cosas como



son en realidad, sino que las ve a través de las lentes de nuestras expectativas y concepciones previas, y esto puede llevarnos a errores. De hecho, estamos ante un mecanismo adaptativo que tiene nuestro cerebro: no podemos empezar todos los días de cero, ya que el mundo resultaría muy complicado y confuso. Por tanto, cuando al principio las personas cuidadoras tratan con alguien con demencia, es muy difícil para ellas ver la patología. Por ejemplo, si tu madre te dice “no te veo mucho”, puedes pensar que es fruto de la enfermedad. Pero si tienes una relación con tu madre en la que siempre te ha acusado de veros poco, tu cerebro la mirará en función de sus expectativas previas. Muchos de los síntomas son difíciles de separar: “¿Se trata de pérdida de memoria o es mi madre diciéndome lo que me dice siempre?”. No lo olvidemos: llevamos décadas de relación con nuestra madre, pero solo meses, un año o quizá alguno más de relación con la enfermedad. La ceguera ante la demencia proviene del hecho de que nuestro cerebro ve a las personas a través de estas concepciones preestablecidas que decíamos.

Varias de las historias que cuenta hablan de relaciones familiares. ¿Hasta qué punto son importantes estas dinámicas previas entre el paciente y la persona cuidadora?

Para mí es uno de los factores más importantes a tener en cuenta. Siempre me sorprende que no hablemos más de las dinámicas familiares. Si alguien es una persona que nunca pide ayuda, por ejemplo, esto se intensificará con la enfermedad. Y estamos interactuando no con un cerebro, sino con una persona que está respondiendo a la enfermedad. Tanto el paciente como la persona cuidadora se enfrentan a un nivel muy alto de estrés, y esto tiene mucho que ver con quiénes somos, con nuestros roles de siempre y con que todavía estamos inmersos en dinámicas familiares. Estamos ante una enfermedad familiar y los cerebros de todos los implicados se ven afectados.

¿Qué sucede en la mente de las personas cuidadoras cuando se enfrentan a la enfermedad?

Pondré un ejemplo concreto para tratar de explicarlo. Esta cuestión es muy importante para mí porque, a menudo, cuando hablamos de la enfermedad, se habla de un cerebro que se muestra desorientado, que atraviesa cambios, pero lo que he podido ver es que la demencia sitúa al cerebro de las personas cuidadoras en un estado poco sano porque están sometidas a mucho estrés. Nuestro cerebro no es nada bueno tratando con el estrés en solitario porque evolutivamente estamos conectados para experimentar el estrés conjuntamente con otras personas, lo que nos ayuda a pensar más claramente y tratar las emociones y dificultades. Cuando la demencia se presenta, dos mentes no pueden seguir viendo la realidad de la misma manera y todo depende de una sola persona, y esto es muy muy complicado y dificulta que nos adaptemos al factor estresante.

Las personas cuidadoras experimentan sentimientos como rabia, culpa o vergüenza...

Sí, y creo que el trabajo de los profesionales que ofrecen apoyo a estas personas no es que se deshagan de estos sentimientos. Creo que lo importante es recordar el hecho de que se encuentran solas y que debemos ayudarlas a que sean capaces de expresarlos y que se sientan conectadas con otras personas. Nuestro trabajo es ofrecerles un espacio en el que puedan recuperar esta conexión y no tengan que tratar con su situación en aislamiento.

¿Podría hacer alguna sugerencia a las personas cuidadoras?

Esta cuestión es difícil de responder porque se requiere el apoyo necesario para poder absorber cualquier sugerencia en estas situaciones. Sin embargo, diría que es muy importante intentar ser capaz de cuidar la mente de uno mismo. Se habla muy a menudo del concepto de autocuidado, pero para las personas cuidadoras resulta muy duro oír hablar de esto, porque están bajo un estrés muy elevado y no tienen tiempo para dedicarse a sí mismas. En este sentido, es importante intentar que tu mundo no sea solo la persona que cuidas, porque no es saludable para tu cerebro y no es bueno para ti como cuidador. Hay que intentar encontrar personas con las que conectar, encontrar cosas que te den un sentido y te recuerden quién eres, que tu día a día no sea solo tratar con la demencia. A muchas personas cuidadoras les cuesta aceptar ayuda porque dicen que nadie podrá cuidar, por ejemplo, de su marido como lo hacen ellas, y a eso les contesto que seguramente es cierto, y seguramente su marido no estará del todo feliz si alguien se hace cargo de él durante un rato. Pero es muy importante que la demencia no dicte totalmente tu vida y puedas soltar el control un momento. Y esto no es fácil de hacer, lo sé. Y para ello se requiere mucho apoyo.

ORGANOIDES CEREBRALES:

MODELOS IN VITRO PARA ESTUDIAR EL ALZHEIMER

informe especial

¿Se puede investigar el cerebro humano en una placa de cultivo? Sí, y se hace con organoides cerebrales. Esto es posible gracias al hecho de que, aun estando fuera del individuo, mantienen la misma capacidad de formar todos los componentes de un cerebro humano, pero en una incubadora. Esto aporta dos grandes ventajas: son células que derivan de los donantes y, sobre todo, permiten reducir la experimentación con animales.



Esta revolución se inició hace 20 años, en 2005, cuando el médico e investigador japonés Shinya Yamanaka descubrió cómo convertir las células de la piel en células madre. Este fascinante descubrimiento le valió el Premio Nobel de Medicina en 2012 por la implicación en el campo de la biología del desarrollo y su potencial en la medicina personalizada y de precisión. Casi en paralelo, en 2008, su colega japonés Yoshiki Sasai abrió otro campo revolucionario, la investigación con organoides cerebrales a partir de células madre. Los organoides mantienen los procesos de diferenciación que tendría un embrión, pero en cultivo celular, por lo que reproducen de forma simplificada la complejidad del cerebro humano y permiten estudiarlos de forma exhaustiva durante períodos muy largos, incluso de años. Además de

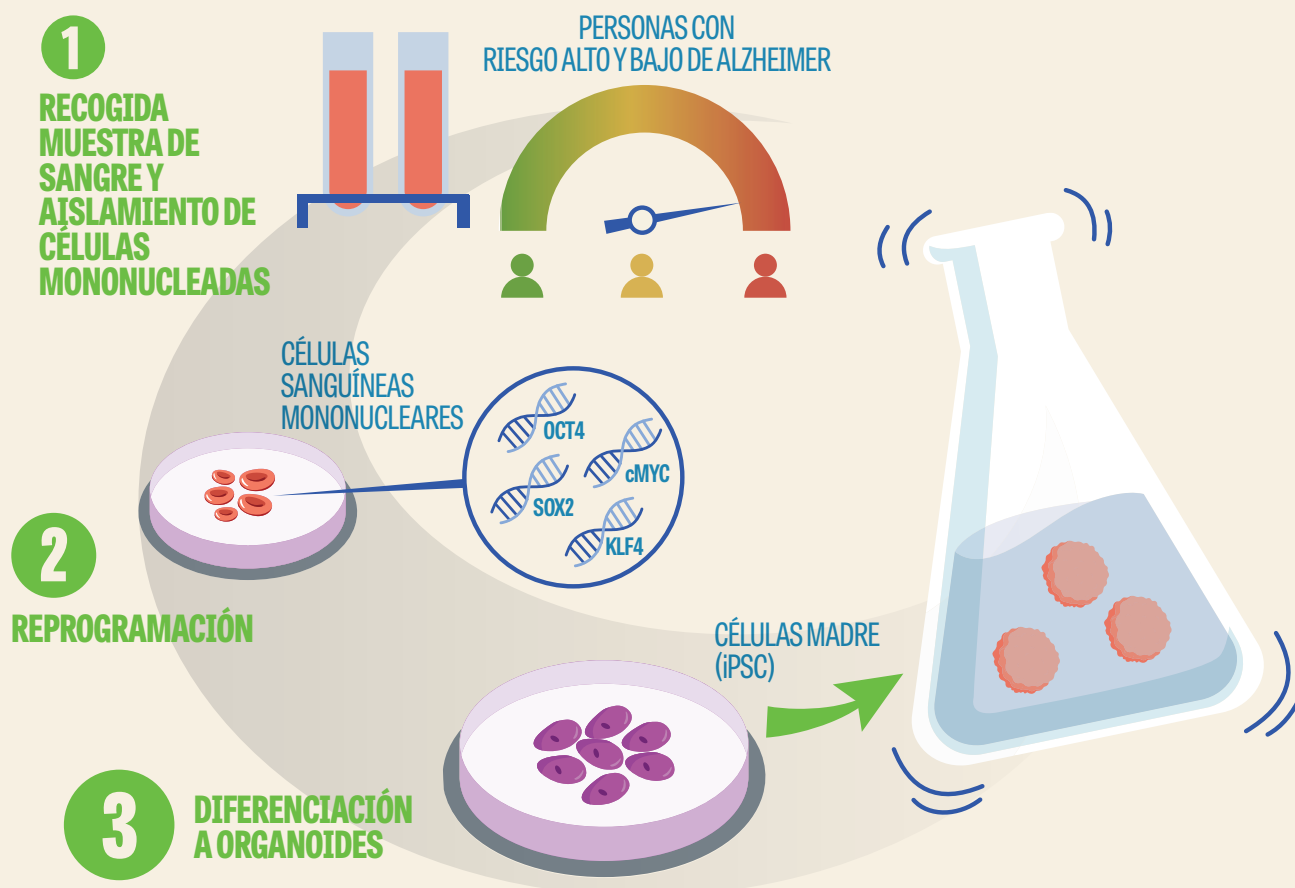
organoides cerebrales, ahora ya pueden generarse prácticamente de cualquier tejido humano, lo que acelera la investigación biomédica y su traslación a la medicina, como hemos visto en los últimos años.

Hace poco más de una década, cuando Shinya Yamanaka recibió el Nobel por su trabajo en el campo de la investigación celular, había demostrado que era posible reprogramar células especializadas y convertirlas en células madre, un descubrimiento fascinante que revolucionaba el campo de la biología del desarrollo y abría puertas a nuevas terapias personalizadas y fármacos más precisos.

“Los organoides cerebrales son cultivos celulares tridimensionales, en flotación, con una estructura similar a la del cerebro humano –explica Laura García González, investigadora postdoctoral

del Grupo de Investigación en Genómica del Barcelonañeta Brain Research Center (BBRC), el centro de investigación de la Fundación Pasqual Maragall-. *Se obtienen mediante un proceso de reprogramación celular, que permite borrar la identidad de las células extraídas de las muestras de sangre y revertirlas a células madre*”.

Los avances en investigación básica y clínica no tardaron en encadenarse. Uno de ellos fue el desarrollo de organoides, modelos in vitro de órganos humanos que resultan muy útiles para entender enfermedades complejas y explorar posibles estrategias terapéuticas. En los últimos años, se han desarrollado organoides que imitan la estructura y algunas funciones del pulmón, el intestino o incluso el cerebro.



De la muestra de sangre al organoide

El primer paso para llegar a generar organoides de cerebro es aislar las células mononucleares de sangre periférica de las muestras seleccionadas. Un ejemplo de este tipo de células son los linfocitos, que forman parte del sistema inmunitario. Después del aislamiento, se lleva a cabo el denominado proceso de reprogramación celular, que las convertirá en células madre pluripotentes inducidas y que, a su vez, permite generar la mayoría de los tejidos humanos.

El proceso de “reprogramar” células especializadas en células madre se debe al descubrimiento del investigador japonés Shinya Yamanaka.

Estas células madre obtenidas a partir de células extraídas y aisladas de la sangre contienen el mismo material genético que las personas a las que se les ha tomado la muestra sanguínea. Y se derivan los organoides, después de un proceso de diferenciación celular mediante la adición controlada de

unas proteínas determinadas denominadas morfógenos. Así pues, después de todo este largo camino, que dura alrededor de 4-6 meses, se consiguen los organoides de cerebro, versiones diminutas y de estructura más simple que el órgano en cuestión, pero con el potencial de reproducir procesos biológicos y mecanismos o permitir, gracias a la investigación, encontrar posibles nuevos tratamientos para enfermedades.

LA INVESTIGACIÓN CON ORGANOIDES EN EL BBRC

DE LA CREACIÓN DE UN BANCO DE CÉLULAS DE LA COHORTE AL ESTUDIO DE LA COVID

Gracias al hecho de que los organoides (también conocidos como minicerebros o minibrains, en inglés) simulan la estructura y función de ciertas partes de nuestro cerebro, se pueden utilizar como modelos *in vitro* en estudios científicos diversos. Estas estructuras complejas

permiten investigar el desarrollo cerebral y los mecanismos de enfermedades relacionadas.

En el BBRC, ya tenemos en marcha dos proyectos que emplean organoides para estudiar la patología del Alzheimer.

Entre los proyectos que se llevan a cabo en el BBRC utilizando organoides cerebrales, el **primero** de ellos tiene como objetivo analizar cómo contribuyen diferentes factores genéticos al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Por eso, se está trabajando en la obtención de un banco de células de la cohorte Alfa. *“Este banco de células nos permitirá recapitular en el organoide la base genética de las personas participantes en el estudio Alfa, y de esta forma establecer fenotipos de personas con riesgo alto y bajo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer”*, detalla la investigadora del BBRC.

El estudio no solo ayudará a conocer mejor la patología y los mecanismos que la activan, sino que tiene un gran potencial como plataforma de cribado de fármacos.

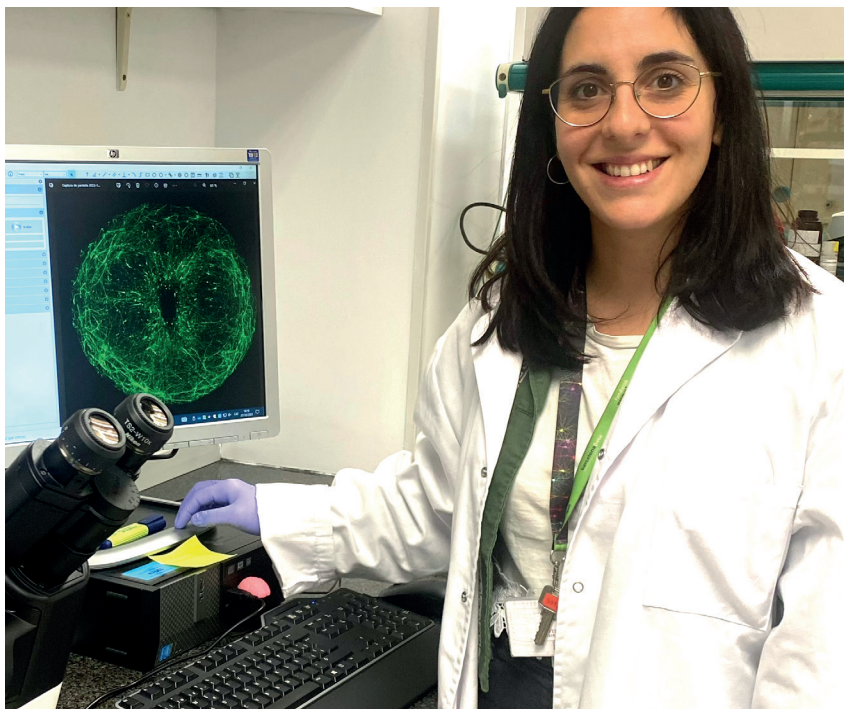
El **segundo estudio**, una colaboración con la Universidad de Barcelona y el instituto de investigación IRSI Caixa, explora las asociaciones entre los virus del SARS-CoV-2 y la neurodegeneración, con el objetivo de descubrir cómo afecta la infección en contextos genéticos diferentes. El planteamiento inicial del estudio es si esta enfermedad infecciosa acelera la progresión del Alzheimer en pacientes afectados o aumenta el riesgo

de neurodegeneración en aquellos sin síntomas pero con predisposición genética. *“Generamos organoides cerebrales a partir de células de varios individuos para estudiar así los efectos de la infección por el SARS-CoV-2 en diferentes contextos genéticos -señala Laura García González-. Gracias a esto, podemos estudiar la relación entre la covid y la patología del Alzheimer y aclarar cómo la infección por este virus podría afectar al cerebro y desarrollar así estrategias de intervención temprana”*.



«Los organoides tienen un gran potencial terapéutico para probar distintos fármacos en un futuro»

Laura García González, investigadora postdoctoral del Grupo de Investigación en Genómica del Barcelona Brain Research Center (BBRC)



¿CÓMO ES UN ORGANOIDE CEREBRAL?

Los organoides se generan a partir de células madre pluripotentes que, en condiciones específicas, pueden generar múltiples partes distintas del cerebro humano. Alcanzan un tamaño máximo de 3-4 mm³.

A pesar de las limitaciones que tienen (por ejemplo, la ausencia de vasos sanguíneos y células inmunitarias), son un modelo muy valioso para la investigación biomédica. Además, comparten la misma identidad genética que la persona de la que se ha extraído la muestra.

MODELOS ALTERNATIVOS A LA EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

Los organoides, además de tener un gran potencial como herramienta predictiva, permiten realizar estudios fuera del cuerpo humano y sin experimentación animal, una apuesta por modelos alternativos que ya se está incorporando a la investigación farmacéutica y por la que también apuesta la regulación reciente de la Unión Europea. Laura García, receptora de una beca postdoctoral del sello de excelencia ISCIII-HEALTH para sus actividades de investigación en el BBRC y la Universidad de Barcelona, se muestra optimista: *“Estos modelos, ahora en plena fase de investigación y expansión, serán cada vez más precisos y similares a los órganos reales”*, concluye.

No hay nada más
grande
que un futuro
sin Alzheimer.



Estamos desarrollando cerebros en miniatura a partir de células madre para investigar con ellos las causas del Alzheimer y que así menos personas pierdan su identidad.



Inolvidables

Ideas y personas inolvidables por un futuro sin Alzheimer

Las iniciativas solidarias son aquellas actividades impulsadas por empresas o personas a título personal que nos ayudan a recaudar fondos para la investigación, a la vez que dan visibilidad al Alzheimer. La Orquesta Médica Ibérica, la empresa Oxigent y Alba y Nacho ya se han convertido en inolvidables gracias a su compromiso con la ciencia.



POSTALES DE NAVIDAD PARA EMPRESAS

“Como empresa sostenible, estamos comprometidos con las causas sociales, y es por eso que no dudamos en colaborar con vuestras postales de Navidad. Compartimos este detalle con clientes, proveedores, trabajadores... Esta pequeña y a la vez gran iniciativa nos ha ayudado a poner nuestro grano de arena y concienciar sobre el Alzheimer de una forma muy especial”. Cristina Moreno, *talent & culture* director d'Oxigent.

Si tú también quieres organizar una iniciativa o celebración solidaria, llámanos al **900 545 545** o escríbenos a inolvidables@fpmaragall.org. Contigo, estamos más cerca de un futuro sin Alzheimer.

CONCIERTO CONTRA EL OLVIDO

“Como orquesta formada por personal sanitario estamos muy contentos de haber colaborado en la investigación de la enfermedad de Alzheimer, puesto que la ciencia y la investigación son la única vía para encontrar una solución. ¡Gracias a todos los que ayudaron a hacerlo posible!”. Orquesta Médica Ibérica.



BODA SOLIDARIA

“Por desgracia, hoy en día casi todo el mundo conoce a alguna persona con esta enfermedad, y quisimos aprovechar nuestra celebración para destinar el dinero de los detalles a la Fundación Pasqual Maragall, **porque un futuro sin Alzheimer es posible**”. Alba y Nacho, novios que colaboraron con nuestros detalles solidarios.



En el vídeo que encontrarás en el código QR te damos algunas ideas y te explicamos cómo puedes colaborar con nosotros.



**MARIMAR
CABALLERO**

«Este legado es un homenaje a mis padres, es un recuerdo en memoria de ellos, que han contribuido a combatir el Alzheimer a través de la ciencia»

Marimar Caballero ha incluido a la Fundación Pasqual Maragall en su testamento y en memoria de sus padres

El legado de Marimar

Los legados solidarios son una forma de hacer perdurar para siempre tu compromiso con la Fundación y nos ayudan a construir un futuro sin Alzheimer. Detrás de cada legado hay historias increíbles que se transforman en solidaridad, como la de Marimar.

Cuando diagnosticaron de Alzheimer a su madre, Marimar Caballero se hizo cargo de ella. Lo recuerda como uno de los momentos más duros. **“De repente, pasas de ser su hija a adoptar el rol de madre. ¿Tú sabes lo triste que es que no te conozca? Eres su madre, su tía..., cualquiera menos su hija, y eso es demoledor”**, explica Marimar. Desde ese momento, Marimar se ha preguntado muchas veces cómo es posible que no haya habido más progreso para una enfermedad que se descubrió hace más de 100 años. Y tuvo muy clara la respuesta: **“Si no luchamos desde la raíz no conseguiremos vencerla, y en este caso la raíz es la ciencia, investigar para prevenirla y poder detectarla a tiempo”**, remarca Marimar. Cuando su madre murió, decidió realizar un legado solidario a nombre de la Fundación Pasqual Maragall. **“Esta enfermedad me ha quitado lo que más me quería. Sentí mucha rabia, pero entendí que en ese momento no se acababa**

todo, sino que podía ser un nuevo comienzo gracias a mi legado, con esa ayuda que diera paso a un nuevo descubrimiento para vencer al Alzheimer. Nosotros no hemos llegado a tiempo, pero **quizás el día de mañana haya un tratamiento para la gente que venga detrás”**.

Para Marimar, este legado no es solo una nueva esperanza para la investigación, sino una forma de mantener vivo el recuerdo de todos aquellos que han vivido la enfermedad. **“Yo solo soy el vehículo transmisor. Este legado es un homenaje a mis padres, es un recuerdo en memoria de ellos, que han contribuido a combatir el Alzheimer a través de la ciencia”**.



Queremos hacer una mención especial a aquellas personas que ya no están con nosotros, pero que con su legado nos permiten seguir investigando. **Su recuerdo y su compromiso siempre estarán vivos en la lucha contra el Alzheimer.** Gracias de todo corazón a Juana y Carmen Polo Ferrer.

Testamentos solidarios

SERÁ UN FUTURO SIN ALZHEIMER. SERÁ GRACIAS A TU LEGADO.

Cada vez son más las personas que desean legar a las generaciones futuras un mundo en el que poder detectar y prevenir la enfermedad de Alzheimer, un futuro en el que todos y todas podamos envejecer con dignidad y disfrutando de la vida con plenitud. Según el estudio anual de la plataforma "Haz

Testamento Solidario", en 2023, solo en España, **se donaron 54,5 millones de euros** a las labores sociales de las ONG a través de testamentos solidarios, un 33% más que en 2022. Estas cifras fueron posibles gracias a 742.123 testamentos, lo que supone un 16% más que el año anterior.

Si deseas incluir a la Fundación Pasqual Maragall en tu testamento como heredera, coheredera o beneficiaria de un legado, te informamos de los pasos que debes seguir:



ASESÓRATE CON LA AYUDA DE UN NOTARIO PARA LA REDACCIÓN DEL TESTAMENTO.

En la notaría te pueden resolver las dudas y te acompañarán en este proceso, garantizando la validez del documento y que pueda cumplirse tal y como has establecido. Si antes de tomar la decisión tienes dudas, puedes contactar con nosotros y te atenderemos personalmente. También puedes disponer de un asesoramiento gratuito en un bufete de abogados especializado y de nuestra confianza.



INCLUYE A LA FUNDACIÓN PASQUAL MARAGALL COMO HEREDERA, COHEREDERA O BENEFICIARIA DE UN LEGADO

Para ello, debes hacer constar los siguientes datos:

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



ASEGÚRATE DE QUE TU FAMILIA, PAREJA O ALGUIEN DE CONFIANZA TIENE UNA COPIA DEL TESTAMENTO.



INFÓRMANOS DE QUE HAS INCLUIDO A LA FUNDACIÓN EN EL TESTAMENTO.

No es imprescindible que comuniques la cantidad o lo que se ha legado. Sencillamente se trata de que conozcamos tu intención y podamos asegurar que se cumple tu voluntad.

Puedes hacerlo por teléfono en el **900 545 545** o por correo electrónico en **legados@fpmaragall.org**.

Descárgate gratuitamente
nuestra guía de
testamentos solidarios



LA GENÉTICA Y EL ESTUDIO ALFA



Fundación "la Caixa"

Se estima que tan solo un 1-3% de los casos de Alzheimer son genéticamente determinados. Sin embargo, existen factores genéticos que aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad, como la variante genética ApoE-ε4. El estudio Alfa del BarcelonaBeta Brain Research Center (BBRC), centro de investigación de la Fundación Pasqual Maragall, nos permite estudiar cómo esta y otras variantes genéticas intervienen en los procesos de neurodegeneración vinculados al Alzheimer en las etapas preclínicas de la enfermedad. Gracias a la cohorte Alfa, que cuenta con el apoyo de



Fundación "la Caixa", un estudio de 2.700 participantes sin alteraciones cognitivas, la mayoría de los cuales son descendientes de personas con la enfermedad, el equipo de investigación puede recoger información de muestras de sangre y cuantificar la información genética de personas sanas, hasta 20 años antes de la aparición de los primeros síntomas del Alzheimer u otras enfermedades neurodegenerativas. La caracterización genética de los participantes del estudio Alfa ha permitido caracterizar la predisposición genética al Alzheimer en personas sanas y ha

identificado variantes genéticas, aparte del alelo APOE-ε4, que podrían tener un papel clave en la modulación del riesgo de desarrollar Alzheimer. Esta línea de investigación contribuye a comprender mejor los mecanismos biológicos asociados de la enfermedad. Además, gracias a todos los datos recogidos a lo largo de los últimos 10 años del estudio y al apoyo continuado de Fundación "la Caixa", nos ayuda a descifrar cómo la predisposición genética en el Alzheimer interacciona con otros factores de riesgo para predecir cambios en la estructura cerebral y en los procesos cognitivos. Conocer en detalle estos perfiles genéticos abre la puerta a identificar a las personas más vulnerables a desarrollar la enfermedad y diseñar estrategias preventivas personalizadas. Asimismo, facilita una mejor selección de participantes para los ensayos clínicos y la predicción de la respuesta a los tratamientos.

Entrevista con Natalia Vilor-Tejedor

Responsable del Equipo de Neuroepidemiología Genética y Bioestadística del BBRC

1. ¿Cuál es el papel de la genética en el desarrollo del Alzheimer?

Es un papel significativo pero complejo. Aunque tan solo un 1-3% de los casos de Alzheimer son genéticamente determinados, existen factores genéticos que aumentan la probabilidad de desarrollar la enfermedad. Un ejemplo destacado es el alelo APOE-ε4, que está asociado a un riesgo más elevado. La investigación genética permite identificar otras variantes que también pueden influir en el riesgo de desarrollar Alzheimer, ofreciendo una visión más completa de los factores hereditarios implicados en la enfermedad.

2. ¿Cuáles son los principales hallazgos fruto de la caracterización genética de los participantes de la cohorte Alfa?

La caracterización genética de los participantes de la cohorte Alfa ha permitido identificar variantes genéticas, más allá del alelo APOE-ε4, que podrían desempeñar un papel crucial en la modulación del riesgo de desarrollar Alzheimer. La incorporación de la información genética nos servirá para una comprensión más detallada de la enfermedad y nos permitirá estudiar cómo esta interactúa con otros factores de riesgo para predecir cambios cerebrales y cognitivos.

3. ¿Cómo contribuyen estos resultados a la comprensión y tratamiento del Alzheimer?

Estos resultados son esenciales para comprender mejor los mecanismos biológicos que subyacen en la enfermedad de



Alzheimer. La información genética obtenida ayuda a identificar a las personas más vulnerables a desarrollar la enfermedad, permitiendo así la creación de estrategias preventivas personalizadas. Además, facilita una selección más cuidadosa de participantes para los ensayos clínicos y la predicción de la respuesta a los tratamientos, mejorando así las posibilidades de encontrar terapias efectivas y personalizadas. En conjunto, estos hallazgos amplían el conocimiento sobre el Alzheimer y abren nuevas vías para la investigación y el tratamiento de la enfermedad.



JOSEPY CARMEN

La familia de Josep es socia de la Fundación Pasqual Maragall desde el año 2022. Hace un tiempo, Josep nos envió una carta sobre el impacto del Alzheimer en su vida a través de su abuela Carmen. Sus palabras nos inspiraron profundamente y nos recordaron por qué estamos aquí, trabajando incansablemente en nuestra misión. Hoy queremos compartir contigo su historia.

«Buscar sentido a una enfermedad tan deshumanizante es imposible. La vida no siempre es lo que esperamos; solo podemos salir adelante y confiar en la ciencia»

Josep

“Mi abuela es Carmen Martínez Granell, de La Cabezeuela. Llegó a Alborache cuando era niña y allí encontró a su amor, el abuelo Pepe. Lucharon por estar juntos y formaron una familia. La abuela ha sido una madre entregada para mis tías Amparín y Carmen y para mi padre, José Francisco. Siempre ha vivido para la felicidad de los demás. **Mis recuerdos más preciados son con ella: sentados con un libro, jugando a cartas o cuando me preparaba flanes y jarabe de patata.** La recuerdo cocinando a fuego lento comidas que nunca he vuelto a probar igual. Para nosotros, sus nietos, fue como una segunda madre, especialmente para Virginia y César. **Pero un día el Alzheimer se cruzó en su camino.** Recuerdo cuando confundió a César con José Miguel, y desde ahí, la enfermedad avanzó. Sus hijos tuvieron que aprender a desaprender con ella, mostrando una paciencia infinita. **Buscar sentido a una enfermedad tan deshumanizante es imposible. La vida no siempre es lo que esperamos; solo podemos salir adelante y confiar en la ciencia.** En estos últimos años hemos aprendido a convivir con la enfermedad con paciencia y humor. Recuerdo a la abuela lavando calcetines a las tres de la madrugada, contando ropa,

obsesionada con el bolso. Es crucial manejar estos momentos como parte del día a día y ofrecer un entorno seguro sin ser condescendientes. **Las personas con Alzheimer no están locas; son personas que necesitan un sitio seguro. Hemos convivido con el olvido y, dentro de todo lo malo, la abuela nos lo ha puesto fácil.** Aprendí de la abuela que el amor trasciende el tiempo y el espacio. **Si quieres a alguien, demuéstraselo hoy, porque mañana puede ser tarde.**

Gracias, abuela; te queremos siempre”.



Guía para personas que cuidan a un familiar con Alzheimer



Descárgate
la guía aquí



**fundación
pasqual
maragall**