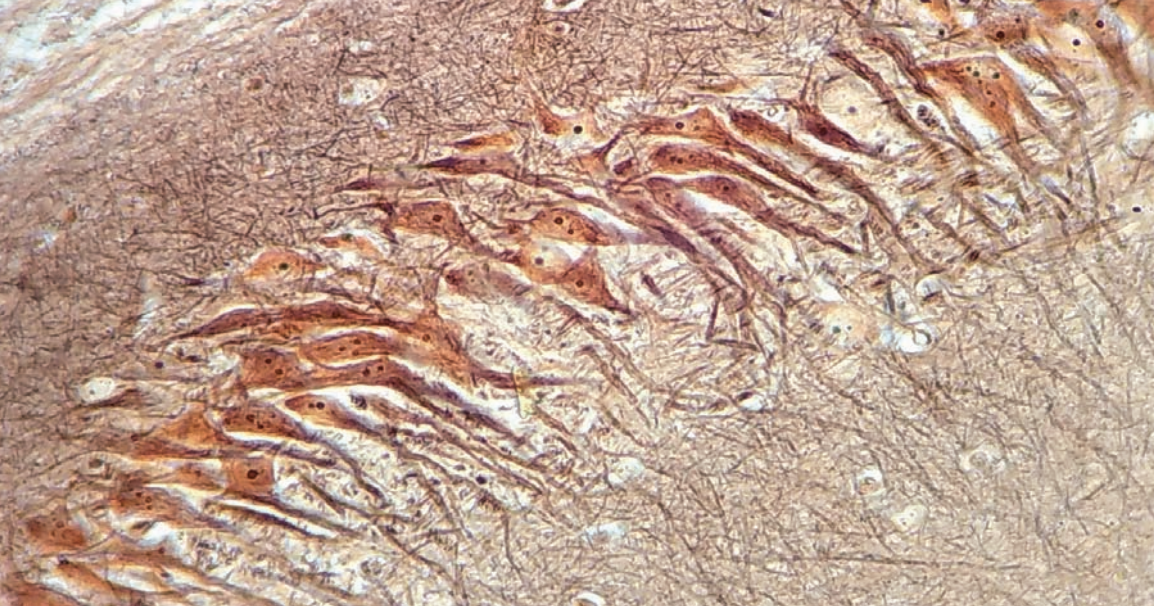




Jaume Folch

El naufragi dels records

**Què hi ha darrere de malalties
com l'Alzheimer?**



Índex

<i>Principi</i>	9
<i>Introducció</i>	13
Capítol 1. Expulsats del paradís	17
Capítol 2. Mecànica cerebral	29
Capítol 3. Mecànica cerebral pregona	41
Capítol 4. El primer cas d'Alzheimer	65
Capítol 5. Quan els gens fallen	77
Capítol 6. Mecànica neuronal	97
Capítol 7. La hipòtesi amiloide	113
Capítol 8. Hipòtesi i més hipòtesi	121
Capítol 9. La taca negra	133
Capítol 10. L'encarnació del passat	143
Capítol 11. El misteriós cas de l'oli de palma	159
Capítol 12. Insulina per a l'Alzheimer.	175
Capítol 13. L'assassí de la Marianne.	187
Capítol 14. Micos immortals	199
<i>Bibliografia</i>	217
<i>Agraïments</i>	225

Principi

Quan era més jove ho podia recordar tot,
hagués passat o no.

MARK TWAIN

Res ens pot definir millor com a humans que la nostra ment. Compartim amb tots els animals i les plantes múltiples estructures que ens defineixen com a éssers vius. El nostre àcid desoxiribonucleic (ADN o DNA) és el mateix per a tots els éssers vius, i el nostre cos es basteix pràcticament a partir dels mateixos maons moleculars: proteïnes, lípids i sucres. No som pas els reis de la creació. No som els que tenim més gens, no tenim els cossos més complexos, ni som els més forts i ràpids. És sorprenent que cadascuna de les cèl·lules d'una col tingui més gens que nosaltres, si bé tot plegat no és de gaire utilitat per contestar una trucada de telèfon. No tenim el millor olfacte de la creació, ni tampoc tenim una bona oïda, i encara que tinguem una vista força bona, no és la millor. No som l'únic ésser viu capaç de recordar, o que es comunica amb un llenguatge de sons, que pot experimentar emocions o que té la capacitat d'utilitzar instruments.

Som humans perquè el nostre cervell ens permet percebre sensacions característicament humanes, experimentar emocions humanes, emmagatzemar records amb els quals som capaços d'evocar vivències passades i imaginar realitats inexistents, totes elles humanes. Som els únics éssers vius sobre la Terra amb la capacitat d'imaginar l'escenari, l'aroma i el gust d'aquella passió que mai serà, escriure-la, pintar-la i cantar-la, somiant amb la intensitat del que s'ha viscut realment. Com diu Octavio Paz, la nostra ment basteix «castillos en el aire y catedrales en el suelo, mitos, leyendas y cosmogonías, tabús, leyes y preceptos». La nostra ment ens permet viure en

altres jo, a més del nostre. Les malalties que afecten el nostre cervell tenen la crueltat de privar-nos, justament, de les capacitats que ens permeten esdevenir veritablement humans.

L'objectiu central d'aquest llibre és comunicar, de la manera més senzilla i entenedora possible, una visió actualitzada de la demència més freqüent en les societats occidentals: la malaltia d'Alzheimer. En cap moment s'ha tingut la pretensió, o la gosadia, d'incorporar tot el que és significatiu o important. Tot i això, s'ha fet un esforç per incorporar els elements substancials sense, però, cap ambició enciclopedista. De ben segur, s'hauria perdut el punt de frescor i actualitat que s'ha intentat aconseguir. És important declarar que el conjunt del discurs està amarat d'una interpretació «alternativa» de les causes que provoquen la malaltia, producte de l'anàlisi de la bibliografia més recent i, alhora, de la pròpia experiència del dia a dia com a membre d'un grup d'investigadors en neurociència.

La malaltia d'Alzheimer, tal com també passa amb la de Parkinson, l'esquizofrènia, els trastorns bipolars o l'esclerosi múltiple, entre d'altres, no s'ha beneficiat encara de la recerca biomèdica en la mesura en què ho han fet les malalties cardiovasculars o el càncer, per esmentar les més significatives. Més enllà de la preocupant situació de la recerca a casa nostra, cal dir que la comunitat científica mundial ha esmerçat el millor talent dels científics i una enorme quantitat de recursos materials i econòmics a guarir les malalties del cervell.

Les malalties neurodegeneratives constitueixen una realitat extremament complexa.

De forma particular, la malaltia d'Alzheimer s'explica en el marc d'una arquitectura molecular d'una complexitat prodigiosa. La modesta pretensió d'aquest treball és caminar plegats, autor i lector, fent el camí que mena al cim, per gaudir plegats de la magnífica panoràmica sobre la vall que compensa l'esforç de la pujada. Cal esmerçar-hi un esforç significatiu, però les vistes valen molt la pena. En aquest petit assaig anirem fent el camí a l'antiga. Sense pressa, aturant-nos a cada font d'aigua fresca i compartint una

bona conversa per gaudir de la caminada. Per això en tot moment s'ha tingut la voluntat de traduir la terminologia científica en paraules planeres de fàcil comprensió. També per això s'ha estructurat el text en capítols que tendeixen a aplanar els graons de la pujada, especialment quan es llegeixen en l'ordre en què es presenten en el text.

En resum, la pretensió d'aquest llibre és aportar arguments científics per intentar contestar preguntes com ara: es pot prevenir la malaltia d'Alzheimer? Per què no es guareix la malaltia d'Alzheimer? O bé: cal fer alguna cosa per prevenir-la? A més, i de passada, és una bona ocasió per parlar de ciència, de neurociència en particular i de les coses de la vida de forma amable i distesa «para que pasen un buen rato, olviden sus problemas, con un poco de picardía, alegría y buen humor...».

Introducció

Tothom sap que tenir un estil de vida saludable ajuda a prevenir les malalties de dos dels tres grans grups de malalties que tenen una incidència especial en les societats com la nostra. El problema, potser, és que no ens posem d'acord a l'hora de definir acuradament què s'entén per estil de vida saludable o per dieta equilibrada, però d'això ja en parlarem més endavant. En particular, ens referim a un conjunt de més de dues-centes malalties que agrupem amb la denominació de «càncer», i d'un altre gran grup que alteren el funcionament del sistema cardiovascular. Les malalties del cor, com es diu de forma col·loquial. Aquests grups de malalties afecten moltes persones en algun moment de la vida. La medicina moderna ha desenvolupat, amb un ritme de vertigen, solucions efectives per ajudar molts pacients que pateixen aquests problemes. Probablement les més efectives fins avui són les sofisticades tècniques quirúrgiques, tot i que guanyen un espai cada vegada més important els fàrmacs de nova generació en forma de nanopartícules, o d'anticossos recombinants i els protocols de teràpia gènica. Parlarem de tot plegat més endavant. En conjunt, per tant, la medicina moderna progressa de forma ràpida, vertiginosa, i demostra una creixent capacitat de guarir un percentatge cada vegada més gran de pacients. A més, sabem que la prevenció és clau per prevenir l'aparició de moltes d'aquestes malalties. Per a bona part dels pacients, és important incorporar unes pautes dietètiques que s'han identificat com a dieta mediterrània. No cal dir que això darrer, sigui el que sigui exactament, ho tenim molt més a l'abast a Riudoms que a Hèlsinki, afortunadament. A més, com diu el personatge de Tolstoi, un home solament necessita estar ocupat, fer una mica d'exercici i dormir bé. Tot i que és un pèl simplista, les tres coses són molt recomanables tant per a homes com per a dones. Igualment ajuda força

no fumar i beure més aviat poc, abraçar-se i fer-se tants petons com sigui possible.

Malgrat això, un tercer grup de malalties que també afecten un percentatge molt significatiu de les persones en edat adulta, de forma directa com a pacients o indirecta com a familiars o amics, no disposen fins ara de cap teràpia efectiva. Potser hi estem molt a la vora, però encara no podem guarir la malaltia d'Alzheimer, el Parkinson o l'esclerosi lateral amiotròfica (ELA). En alguns casos es pot retardar la progressió de la malaltia, però no és una teràpia veritable. I en tots els casos es tracta de malalties de progressió lenta i que constitueixen una gravíssima causa de patiment per als malalts i les seves famílies. I hi ha un fet encara més preocupant: la seva incidència augmenta de forma epidèmica en les societats amb certes pautes pròpies de la cultura occidental i amenaça d'esgotar els recursos dels sistemes de salut pública.

La malaltia d'Alzheimer és la forma més comuna de demència senil i s'estima que el 2017 el nombre de casos augmentarà fins als 110 milions de persones a tot el món. La gran majoria dels pacients pateixen la forma esporàdica i de presentació tardana de la malaltia (*sporadic Alzheimer's disease*, SAD), en la qual no és possible trobar elements hereditaris clars entre els membres d'una determinada família. En un percentatge relativament petit dels pacients, alguns gens estan afectats i es poden heretar per la descendència de la família. De manera resumida, la malaltia es diferencia de la resta de les formes de demència perquè en determinades regions del cervell es poden trobar plaques senils, que són acumulacions d'una proteïna que s'anomena beta-amiloide (acumulacions de proteïna β -amiloide o A β) i alhora manyocs neurofibril·lars formats per agrupaments d'una segona proteïna que es diu tau. Mentre que les plaques senils es troben fora de les neurones, les acumulacions de proteïna tau es formen dintre de les cèl·lules. Ambdós tipus de proteïnes, agregades d'aquesta manera, afecten el funcionament normal de les neurones i acaben provocant-ne la mort. Això provoca la pèrdua de funcionalitat d'estructures clau del cervell, com l'hi-

pocamp o el còrtex cerebral, i es manifesta en forma de pèrdua de la capacitat d'aprenentatge, pèrdua de memòria i dificultat evident per processar adequadament les emocions.

Actualment s'utilitzen fàrmacs que permeten retardar relativament la progressió de la malaltia, protegint les neurones i deslliurant-les de la mort. Això preserva transitòriament les funcions normals del cervell —tractament etiopatogènic—. En síntesi, s'intenta evitar la formació dels precipitats proteics, és a dir, de les plaques senils de proteïna β -amiloide i manyocs neurofibril·lars de proteïna tau. Igualment, s'intenta preservar l'activitat de neurotransmissors com l'acetilcolina, de la qual parlarem més endavant. A més, s'utilitzen fàrmacs per controlar els trastorns psicològics associats a la progressió de la malaltia (tractament de símptomes neuropsiquiàtrics). Desgraciadament, en cap cas els tractaments tenen la capacitat de guarir la malaltia.

La comunitat científica està aportant evidències que demostren que la malaltia d'Alzheimer, en la seva forma més comuna, està associada al progrés d'altres patologies comunes en les societats occidentals. Recentment s'ha demostrat que en la forma esporàdica de la malaltia participen altres factors, a més de la proteïna β -amiloide: alteracions en el metabolisme de la glucosa, particularment la diabetis de tipus 2; un excés de greixos saturats que afecten el funcionament dels mitocondris i provoquen estrès oxidatiu. Els mitocondris són petits orgànuls —mil vegades més petits que un mil·límetre— on es «cremen» els aliments que ingerim. L'oxigen de l'atmosfera «oxida» tot el que troba, però a les nostres cèl·lules es produeixen formes encara molt més reactives d'oxigen, que poden destrossar ràpidament les delicades estructures de les nostres cèl·lules. A més, les formes esporàdiques de demència es relacionen amb el nostre estil de vida, que es caracteritza pel sedentarisme i per patrons dietètics que incorporen quantitats ingents de sucres senzills i greixos saturats, i, per tant, s'associen amb processos inflamatoris, alteracions en el comportament nutricional, hipertensió, síndrome metabòlica i obesitat.

Les investigacions més recents mostren que, quan la insulina no fa les seves funcions normals al cervell, les neurones tenen dificultats per sobreviure, la qual cosa afecta la memòria i genera quadres de demència. Quines implicacions té tot plegat? La diabetis de tipus 2 està adquirint característiques epidèmiques en les societats occidentals i és la porta d'entrada de les malalties cardiovasculars, el càncer i demències com la malaltia d'Alzheimer. En aquest sentit, les últimes recerques mostren que tot el que puguem fer per prevenir la diabetis de tipus 2 pot ser igualment útil per disminuir el risc de patir la malaltia d'Alzheimer. Aquesta darrera afirmació constitueix, sens dubte, un canvi de perspectiva que pot implicar canvis significatius en la prevenció de la malaltia.

Malgrat l'ingent esforç humà i econòmic esmerçat a trobar la manera de guarir l'Alzheimer, els resultats obtinguts fins avui són insuficients. La pregunta és, doncs, inexcusable: per què és tan difícil vèncer aquesta malaltia? A les pàgines que segueixen intentarem comprendre'n les raons.

CAPÍTOL 1

Expulsats del paradís

I el Senyor Déu el va expulsar de l'hort del Paradís,
perquè llaurés la terra de la qual va ser pres.

Gènesi 3,23

A la Bíblia es relata que Adam i Eva foren creats en un paradís on van viure un temps, però del qual van ser expulsats perquè van ofendre la Divinitat. La ciència moderna ha situat l'origen de l'evolució de l'espècie humana a l'Àfrica i ens suggereix que, molt probablement, la veritable causa de l'expulsió va ser un canvi climàtic. Ara sabem que la necessitat d'adaptar-se a un ambient molt més àrid i inhòspit, amb molts menys recursos, va ser el motor evolutiu que va forçar els nostres avantpassats a transformar-se en uns primats diferents, els quals molt més tard, el 1758, el genial Carl von Linné batejà com a gènere *Homo*. El gran instrument d'aquest canvi va ser el cervell, que va tenir una oportunitat única de créixer i desenvolupar-se com en cap altra espècie coneguda. Ara sabem que tot això va succeir en un espai físic concret que ara coneixem com a Etiòpia, Kènia i Eritrea, i també sabem que els éssers humans moderns som els descendents d'uns éssers que casualment van tenir accés a una combinació de recursos singulars. En algun moment de la història, un petit grup d'humans espantats, que segurament patien gana o eren víctimes de la competència amb altres espècies, emigraren d'Àfrica i s'expandiren per Europa i Àsia, i esdevingueren els nostres ancestres directes, els pares de tots els éssers humans moderns. El que no ha aclarit encara la ciència moderna és el que va passar amb la famosa serp.

L'EXPANSIÓ DEL CERVELL

Al seu llibre *La especie elegida*, Juan Luis Arsuaga i Ignacio Martínez¹ escriuen un relat fascinant dels esdeveniments que van portar al procés d'hominització. S'esdevé fa uns 2,5 milions d'anys a l'est d'Àfrica, on els boscos estan en regressió, com a conseqüència d'un canvi climàtic producte del refredament del planeta, i proliferen les regions de sabana amb herba resseca i altres plantes resistents a la sequera. En aquest moment conviuen a l'espai africà diverses espècies d'homínids. Un d'aquests grups, el dels paràntrops, s'especialitza en el consum de productes vegetals de la sabana, habitualment de consistència dura i que fan necessari un aparell mastegador potent. Aquests grups d'homínids mai no abandonaran Àfrica i, amb el temps, acabaran desapareixent. D'altra banda, un grup de primats més evolucionats que formen el que s'ha denominat el gènere *Homo* s'especialitzen progressivament a menjar carn, no únicament vegetals. Primerament com a carronyaires i, després, aprenent a caçar. Aquesta especialització comporta diferents avantatges. En primer lloc, no cal disposar d'un aparell mastegador tan potent perquè la carn —particularment el moll dels ossos llargs— és molt més fàcil de mastegar i de digerir posteriorment. Això deixa espai perquè el cervell pugui créixer en un crani morfològicament més equilibrat. En segon lloc, es pot escurçar la mida de l'aparell digestiu, que, tot mantenint el seu funcionament, és el principal consumidor d'energia del cos d'un primat. Amb un sistema digestiu escurçat, l'excedent d'energia es pot fer servir per a altres coses, com ara alimentar un cervell en expansió. Un nen d'un any pot destinar més del 60% de l'energia obtinguda a partir de la dieta a mantenir en funcionament el cervell, que a la seva edat es troba en ple desenvolupament. Deixar de ser herbívor, incorporant carn a la dieta, allibera els recursos necessaris per al desenvolupament del cervell.

Un milió d'anys després, camina per les praderies del nord-est africà un homínid de la mida de la tieta Lourdes —a casa som baixets— amb un cervell que s'ha desenvolupat fins a assolir vora els 900 cm³: l'*Homo ergaster*. A més

de la mida del cervell, l'*Homo ergaster* presenta unes característiques físiques que assenyalen en la nostra direcció, els humans moderns. Aquest homínid es desplaça pel nord-est africà fins a la vall del Rift, ocupant zones plenes de llacs semblants a l'actual Turkana i, fins i tot, arribant al litoral de la banya d'Àfrica i del mar Roig. Això li permet incorporar a la dieta productes rics en àcids grassos poliinsaturats, com ara els famosos omega-3 (ω -3). Aquests olis es poden trobar en peixos, particularment els denominats peixos blaus, i en altres organismes aquàtics. Els àcids grassos omega-3 tenen una mida de 18 a 22 carbonis (més de tres vegades la mida de la glucosa) i no es barregen amb l'aigua. Els anomenats omega-3 i els omega-6 es diferencien en el fet que el primer doble enllaç entre carbonis es troba, respectivament, a 3 o a 6 carbonis del final de la molècula. Els àtoms, com les persones, s'uneixen per compartir coses. Els humans compartim un cotxe o una rentadora amb persones amb les quals convivim. Els àtoms, però, comparteixen electrons. Quan dos àtoms comparteixen un electró, diem que formen un enllaç simple. Quan en comparteixen dos, fan un doble enllaç. L'àcid oleic és una molècula formada per 18 carbonis, particularment abundant a l'oli d'oliva. Però com que el primer enllaç doble es troba a una distància de 9 carbonis del final, es parla d'àcid omega-9. La denominació «omega» és anglosaxona, com conduir per l'esquerra, perquè a la resta de l'Europa, filla de la il·lustració, del racionalisme i del sistema mètric decimal, aquesta nomenclatura no s'utilitza. A Europa, el primer doble enllaç es numera mirant la molècula al revés i, per tant, en lloc de parlar d'omega es parla de delta (Δ). En el grup dels àcids grassos omega-3 hi ha un representant molt important per a la salut cardiovascular i també per al funcionament correcte del cervell: l'àcid docosahexaenoic (DHA). Per als *Homo ergaster* africans, el consum de moll de l'os emmagatzemat a l'interior d'una estructura que el protegeix com una mena de «biopeça» perfecta per mantenir-lo fresc un temps relativament llarg, aporta el que es coneix com a àcids grassos de cadena llarga: cadenes de 20 àtoms de carboni igualment poliinsaturats. Un dels més importants d'aquest grup és l'àcid araquidònic (omega-6), que,

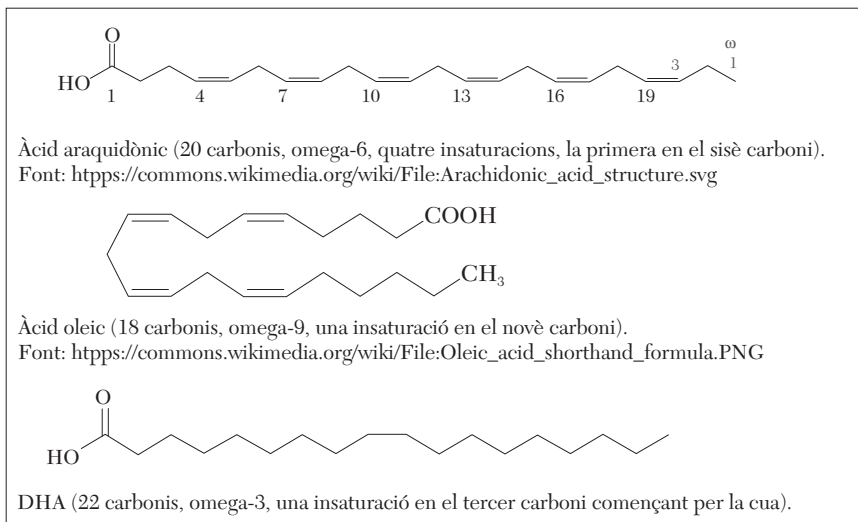


Figura 1. Principals tipus d'àcids grassos.

a banda de formar part dels greixos animals i d'estructures de les nostres cèl·lules, és precursor d'altres molècules molt importants. Unes de les més conegudes són les prostaglandines, que estan relacionades amb els processos inflamatoris i tenen efectes sobre el cervell (hipotàlem) modificant el mecanisme de regulació de la temperatura corporal en forma de febre. Justament un dels remeis més antics de la humanitat, i que apareix contínuament a les novel·les de Jean Marie Auel, és l'escorça de salze. Aquest vegetal té propietats antipirètiques que són encara més efectives si se sintetitza al laboratori el principi actiu de la planta, l'àcid acetilsalílic, que es comercialitza en forma d'aspirina.

Tant el DHA com l'àcid araquidònic són lípids fonamentals per al desenvolupament del cervell, que en els humans és sobretot intens durant els primers sis anys de vida. Els nens neixen amb un cervell d'una mida lleugerament inferior a la d'un cervell de ximpanzé adult (380 g). En un primer moment, ximpanzés i nens poden jugar a coses semblants: reconeixen for-

mes diferents i peces de colors, i les encaixen en el lloc adequat. Pocs anys després, però, mentre que els ximpanzés continuen encaixant peces de colors, els nens han multiplicat per tres el volum del seu cervell i es comencen a avorrir amb els colors i les formes simples. Els nens deambulen tot explorant encuriósits el seu entorn, aprenen idiomes i acaben desenvolupant la intel·ligència necessària per realitzar tasques complexes com ara tocar un instrument. Per assolir aquests reptes, els nens necessiten un suplement continuat i abundant d'àcids grassos poliinsaturats, com el DHA i l'àcid araquidònic, a partir, per exemple, de la llet de vaca. Les vaques, que també tenen un cervell molt digne i respectable tot i que no mengen carn, transformen els olis vegetals presents en les plantes que mengen en àcid araquidònic típicament animal. Això no ho fan les vaques pròpiament, sinó els bacteris que viuen al seu sistema digestiu. Els humans, però, hem perdut aquesta capacitat perquè amb un sistema digestiu escurçat no queda espai perquè els bacteris desenvolupin aquestes transformacions. Per aquesta raó, en la dieta humana es parla dels àcids grassos essencials que cal incorporar a partir de la dieta, entre el quals, és clar, es troba l'àcid araquidònic. Aquests lípids —olis essencials, si es vol— han de ser incorporats a l'organisme, i al cervell en particular, a partir del que mengem. Una mare humana, que alleta el seu fill els primers mesos de vida, els ha d'obtenir a partir dels greixos animals de la seva dieta. Aquesta és justament la gran adaptació de l'*Homo ergaster*, la dieta carnívora, que aporta aquests nutrients per al desenvolupament i el creixement correctes del cervell. Per tant, alguns primats del gènere *Homo* han tingut l'oportunitat de desenvolupar el cervell fins a límits inèdits a partir d'una millora de la dieta.

Al seu llibre *Orígenes: el universo, la vida, los humanos*, José María Bermúdez de Castro² descriu de forma magistral els processos de migració i d'especiació que van seguir aquests primers representants del llinatge *Homo*. Diverses evidències fòssils mostren que grups d'*Homo ergaster* van romanre físicament aïllats d'altres grups d'homínids al llarg de centenars de milers d'anys a causa de la complexa geologia del nord-est d'Àfrica. Aquesta part

del continent tendeix a trencar-se i separar-se de la resta. I aquests fenòmens d'isolament constitueixen un ambient perfecte perquè l'evolució natural faci la seva tasca a partir de canvis genètics que generen un repertori d'adaptacions als diferents ambients. És quelcom semblant al que passa amb els cotxes, que a partir d'un model base hom pot personalitzar-ne un gran nombre de detalls, com el color, els interiors o el revestiment del volant. Altres investigadors, però, com els de l'Institut Max Planck de Leipzig, dirigits per Svante Pääbo, consideren que l'espècie *Homo* va evolucionar alhora en poblacions de tot el continent que tenien contacte entre elles. Sembla clar, però, que en determinats moments de la història geològica, fa més o menys un milió d'anys, diferents grups van ser capaços de «creuar a l'altra banda», abandonant l'Àfrica pel que es coneix com el corredor del Mediterrani. Mentre que els arqueòlegs tenen serioses dificultats per demostrar el viatge de Moisès i el seu poble als mateixos escenaris que van visitar els nostres avantpassats *Homo*, sí que ha estat possible trobar evidències d'antigues migracions que van conduir els descendents de l'*Homo ergaster* a llocs tan remots com Indonèsia o tan familiars com Burgos.

En efecte, a la burgalesa serra d'Atapuerca, per la qual passa el camí de Sant Jaume, per cert, es troba el jaciment anomenat Gran Dolina, on s'han trobat els ossos d'alguns dels protagonistes d'aquesta gran migració. El jaciment s'ha excavat des de l'any 1978 sota la direcció d'Emiliano Aguirre. L'any 1991 els seus col·laboradors Juan Luis Arsuaga, José María Bermúdez de Castro i Eudald Carbonell van reprendre la direcció del projecte. En la campanya del juliol del 1994 es va assolir el nivell 6 (o TD6), on es van trobar una vuitantena de restes humanes i uns dos-cents estris de pedra. Estudis posteriors van posar de manifest que l'antiguitat de les restes fòssils se situa en uns 800.000 anys i que corresponen a una nova espècie, descendent dels emigrants *Homo ergaster* i que es va batejar com a *Homo antecessor*. La rellevància de tot plegat es relaciona amb el fet que són les restes fòssils del gènere *Homo* més antigues d'Europa, probablement els avis dels *Homo neanderthalensis* —neandertals— i de nosaltres mateixos, els *Homo*