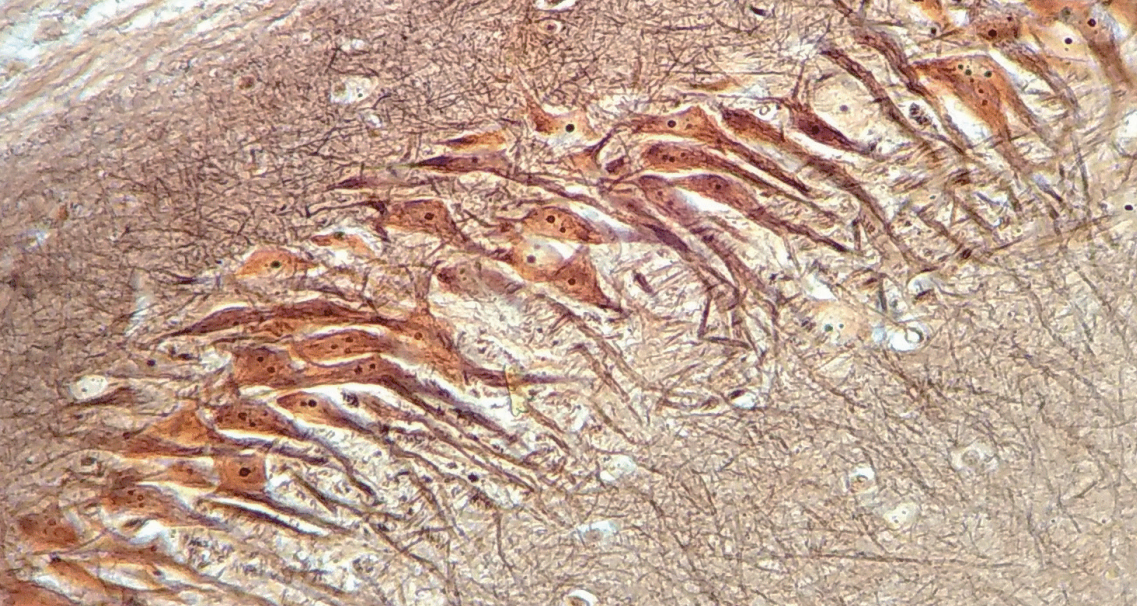




Jaume Folch

El naufragio de los recuerdos

**¿Qué hay detrás de enfermedades
como el alzhéimer?**



El naufragio de los recuerdos

Jaume Folch

El naufragio de los recuerdos

**¿Qué hay detrás de enfermedades
como el alzhéimer?**



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Edicions

Colección
Catàlisis

Índice

<i>Principio</i>	9
<i>Introducción</i>	13
Capítulo 1. Expulsados del paraíso	17
Capítulo 2. Mecánica cerebral	31
Capítulo 3. Mecánica cerebral profunda	45
Capítulo 4. El primer caso de la enfermedad de Alzheimer.	71
Capítulo 5. Cuando fallan los genes	83
Capítulo 6. Mecánica neuronal	105
Capítulo 7. La hipótesis amiloide	121
Capítulo 8. Hipótesis y más hipótesis	131
Capítulo 9. La mancha negra	145
Capítulo 10. La encarnación del pasado.	157
Capítulo 11. El misterioso caso del aceite de palma	173
Capítulo 12. Insulina para el alzhéimer	189
Capítulo 13. El asesino de Marianne	201
Capítulo 14. Monos inmortales	215
<i>Bibliografía</i>	235
<i>Agradecimientos</i>	243

Principio

Cuando era más joven podía recordarlo todo,
hubiera pasado o no.

MARK TWAIN

Nada puede definirnos mejor como humanos que nuestra mente. Compartimos con todos los animales y plantas múltiples estructuras que nos definen como seres vivos. Nuestro ácido desoxirribonucleico (ADN o DNA) es el mismo para todos los seres vivos, y nuestro cuerpo se construye prácticamente a partir de los mismos ladrillos moleculares: proteínas, lípidos y azúcares. No somos los reyes de la creación. No somos los que tenemos más genes, no tenemos los cuerpos más complejos ni somos los más fuertes y rápidos. Sorprende saber que cada una de las células de una col tiene más genes que nosotros, si bien esta profusión no resulta de mucha utilidad para contestar a una llamada de teléfono. No tenemos el mejor olfato de la creación, ni tampoco un buen oído, y aunque tengamos una vista bastante buena, no es de las mejores. No somos el único ser vivo capaz de recordar, o que se comunica con un lenguaje de sonidos, que puede experimentar emociones o que posee la capacidad de usar instrumentos.

Somos humanos porque nuestro cerebro nos permite percibir sensaciones característicamente humanas, experimentar emociones humanas, almacenar recuerdos con los cuales somos capaces de evocar vivencias pasadas e imaginar realidades inexistentes, todas ellas humanas. Somos los únicos seres vivos sobre la Tierra con la capacidad de imaginar el escena-

rio, el aroma y el sabor de aquella pasión que nunca llegará a ser, de escribirla, pintarla y cantarla, soñando con la misma intensidad con que experimentamos lo vivido realmente. Como dice Octavio Paz, nuestra mente construye «castillos en el aire y catedrales en el suelo, mitos, leyendas y cosmogonías, tabúes, leyes y preceptos». Nuestra mente nos permite vivir en otros yoes, además del nuestro. Las enfermedades que afectan a nuestro cerebro tienen la crueldad de privarnos, precisamente, de las capacidades que nos permiten ser verdaderos humanos.

El objetivo central de este libro es comunicar, de la manera más sencilla y comprensible posible, una visión actualizada de la demencia más frecuente en las sociedades occidentales: la enfermedad de Alzheimer. En ningún momento se ha tenido la pretensión, o la osadía, de incorporar todo lo que resulta significativo o importante. No obstante, se ha hecho un esfuerzo por añadir los elementos sustanciales, sin ánimo de ser enciclopédicos. De lo contrario es muy probable que se hubiese perdido el punto de frescura y actualidad que se ha perseguido. Es importante declarar que el conjunto del discurso está impregnado de una interpretación «alternativa» de las causas que provocan la enfermedad, producto del análisis de la bibliografía más reciente y, a la vez, de la propia experiencia como miembro de un grupo de investigadores en neurociencia.

La enfermedad de Alzheimer, al igual que sucede con la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, los trastornos bipolares o la esclerosis múltiple, entre otros, no se ha beneficiado aún de la investigación biomédica en la misma medida en que lo han hecho las enfermedades cardiovasculares o el cáncer, por mencionar las más significativas. Más allá de la preocupante situación de la investigación en nuestro país, hay que recalcar que la comunidad científica mundial ha dedicado el mejor talento de los científicos y una ingente cantidad de recursos materiales y económicos a curar las enfermedades del cerebro.

Las enfermedades neurodegenerativas constituyen una realidad extremadamente compleja.

En particular, la enfermedad de Alzheimer se explica en el marco de una arquitectura molecular de una complejidad prodigiosa. La modesta pretensión de este trabajo es la de caminar juntos, autor y lector, recorriendo la senda que lleva hasta la cima, para disfrutar de la magnífica panorámica sobre el valle que compensa el esfuerzo de la subida. Se precisa un empeño considerable, pero las vistas valen la pena. En este pequeño ensayo, iremos recorriendo el camino a la antigua usanza. Sin prisas, deteniéndonos en todos los manantiales de agua fresca y compartiendo una buena conversación para disfrutar de la caminata. Por ello, en todo momento se ha tenido la voluntad de traducir la terminología científica en palabras sencillas y de fácil comprensión. Asimismo, el texto se ha estructurado en capítulos que tienden a allanar los peldaños de la subida, especialmente si se leen en el orden en que se presentan.

En resumidas cuentas, la pretensión de este libro es aportar argumentos científicos para tratar de contestar a preguntas como: ¿se puede prevenir la enfermedad de Alzheimer? ¿Por qué no se cura la enfermedad de Alzheimer? O bien: ¿hay que hacer algo para prevenirla? Además, y de paso, es una buena ocasión para hablar de ciencia, de neurociencia en particular, y de las cosas de la vida de forma amable y distendida «para que pasen un buen rato, olviden sus problemas, con un poco de picardía, alegría y buen humor...».

Introducción

Todo el mundo sabe que tener un estilo de vida saludable ayuda a prevenir las enfermedades de dos de los tres grandes grupos de patologías con especial incidencia en sociedades como la nuestra. El problema, tal vez, sea que no nos ponemos de acuerdo a la hora de definir con exactitud qué se entiende por estilo de vida saludable o por dieta equilibrada, pero de eso ya hablaremos más adelante. En particular, nos referimos a un conjunto de más de doscientos procesos patológicos que agrupamos bajo la denominación de *cáncer*, y a otro gran grupo que altera el funcionamiento del sistema cardiovascular. Las enfermedades del corazón, como se suele decir coloquialmente. Estos grupos de patologías afectan a muchas personas en algún momento de su vida. La medicina moderna ha desarrollado, a un ritmo vertiginoso, soluciones efectivas para ayudar a muchos pacientes que padecen estos problemas. Probablemente las más efectivas hasta la fecha sean las sofisticadas técnicas quirúrgicas, aunque ganan un espacio cada vez más importante los fármacos de nueva generación en forma de nanopartículas, o de anticuerpos recombinantes, y los protocolos de terapia génica. Hablaremos de todo ello más adelante. En conjunto, la medicina moderna progresa de forma rápida, vertiginosa, y demuestra una creciente capacidad para curar un porcentaje cada vez mayor de pacientes. Además, sabemos que la prevención es fundamental para prevenir la aparición de muchas de estas enfermedades. Para buena parte de los pacientes, resulta importante incorporar pautas dietéti-

cas que han sido identificadas como dieta mediterránea. Huelga decir que, sea lo que fuere exactamente dicha dieta, la tenemos mucho más a mano, por suerte, en Reus que en Helsinki. Además, como dice el personaje de Tolstói, un hombre solo necesita estar ocupado, hacer un poco de ejercicio y dormir bien. Aunque el consejo parezca un poco simplista, las tres cosas son muy recomendables tanto para hombres como para mujeres. Asimismo, ayuda bastante no fumar y beber más bien poco, abrazarse y darse tantos besos como sea posible.

Pese a todo, un tercer grupo de enfermedades que también afectan a un porcentaje muy significativo de personas en edad adulta, ya sea de forma directa como pacientes, o indirecta como familiares o amigos, no dispone hasta ahora de ninguna terapia efectiva. Tal vez nos hallemos muy cerca de conseguirlo, pero todavía no podemos curar la enfermedad de Alzheimer, el párkinson o la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). En algunos casos puede retrasarse la progresión de la enfermedad, pero no es una verdadera terapia. Y en todos los casos se trata de enfermedades de progresión lenta y que constituyen una gravísima causa de sufrimiento para los enfermos y sus familiares. Y hay un hecho aún más preocupante: su incidencia aumenta de forma epidémica en las sociedades con pautas propias de la cultura occidental y amenaza con agotar los recursos de los sistemas de salud pública.

La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia senil. Un informe anual publicado por la Alzheimer's Association revela que para 2050 se triplicará el número de casos a nivel global, lo que en Estados Unidos implica pasar de 5 millones a 14 millones de pacientes, constituyendo con ello la sexta causa de muerte en este país. La gran mayoría de pacientes sufren la forma esporádica y de presentación tardía de la enfermedad (*sporadic Alzheimer's disease*, SAD), en la cual no es posible encontrar elementos hereditarios claros entre los miembros de una determinada familia. En un porcentaje relativamente pequeño de pacientes, algunos genes están afectados y se pueden heredar por descendencia familiar. En

resumidas cuentas, la enfermedad se diferencia de las demás formas de demencia porque en determinadas regiones del cerebro se pueden encontrar placas seniles, que son acumulaciones de una proteína denominada beta-amiloide (acumulaciones de proteína β -amiloide o A β), y al mismo tiempo ovillos neurofibrilares formados por agrupamientos de una segunda proteína denominada tau. Mientras que las placas seniles se encuentran fuera de las neuronas, las acumulaciones de proteína tau se forman dentro de las células. Ambos tipos de proteínas, agregadas de esta manera, afectan al funcionamiento normal de las neuronas y acaban provocando su muerte. Esto ocasiona la pérdida de funcionalidad de estructuras clave del cerebro, como el hipocampo o el córtex cerebral, y se manifiesta en forma de pérdida de capacidad de aprendizaje, pérdida de memoria y dificultad evidente para procesar las emociones.

En la actualidad se prescriben fármacos que permiten retrasar en cierto grado la progresión de la enfermedad, protegiendo las neuronas y librándolas de la muerte. Esto preserva de un modo transitorio las funciones normales del cerebro —tratamiento etiopatogénico—. En síntesis, se intenta evitar la formación de los precipitados proteicos, es decir, de las placas seniles de proteína β -amiloide y de los ovillos neurofibrilares de proteína tau. Asimismo, se trata de preservar la actividad de neurotransmisores como la acetilcolina, de la que hablaremos más adelante. Además, se usan fármacos para controlar los trastornos psicológicos asociados a la progresión de la enfermedad (tratamiento de síntomas neuropsiquiátricos). Por desgracia, los tratamientos no tienen en ningún caso la capacidad de curar la enfermedad.

La comunidad científica está aportando evidencias que demuestran que la enfermedad de Alzheimer, en su forma más común, se asocia al progreso de otras patologías comunes en las sociedades occidentales. A lo largo de la última década se ha demostrado que en la forma esporádica de la enfermedad participan otros factores, además de la proteína β -amiloide: alteraciones en el metabolismo de la glucosa, sobre todo la diabetes de

tipo 2; un exceso de grasas saturadas que afectan al funcionamiento de las mitocondrias y provocan estrés oxidativo. Las mitocondrias son pequeños orgánulos —mil veces más pequeños que un milímetro— donde se «queman» los alimentos que ingerimos. El oxígeno de la atmósfera «oxida» todo lo que encuentra, pero en nuestras células se producen formas aún mucho más reactivas de oxígeno, que pueden destrozar rápidamente las delicadas estructuras de nuestras células. Además, las formas esporádicas de demencia se relacionan con nuestro estilo de vida, que se caracteriza por el sedentarismo y por patrones dietéticos que incorporan cantidades ingentes de azúcares sencillos y grasas saturadas, y, por tanto, se asocian con procesos inflamatorios, alteraciones en el comportamiento nutricional, hipertensión, síndrome metabólico y obesidad.

Las investigaciones más recientes muestran que, cuando la insulina no realiza sus funciones normales en el cerebro, las neuronas tienen dificultades para sobrevivir, lo cual afecta a la memoria y genera cuadros de demencia. ¿Qué implicaciones tiene todo esto? La diabetes de tipo 2 está adquiriendo características epidémicas en las sociedades occidentales y es la puerta de entrada de las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y demencias como la enfermedad de Alzheimer. En este sentido, las últimas investigaciones muestran que todo lo que podamos hacer para prevenir la diabetes de tipo 2 puede ser igualmente útil para disminuir el riesgo de padecer la enfermedad de alzhéimer. Esta afirmación constituye, sin duda, un cambio de perspectiva que puede conllevar cambios significativos en la prevención de la enfermedad.

Pese al enorme esfuerzo humano y económico dedicado a encontrar la forma de curar el alzhéimer, los resultados obtenidos hasta la fecha son insatisfactorios. La pregunta es, pues, inexcusable: ¿por qué es tan difícil vencer a esta enfermedad? En las páginas que siguen intentaremos comprender las razones de tamaña dificultad.

CAPÍTULO 1

Expulsados del paraíso

Y el señor Dios lo echó del huerto del Edén, para que labrara la tierra de la cual fue tomado.

Génesis 3, 23

En la Biblia se relata que Adán y Eva fueron creados en un paraíso donde vivieron durante un tiempo, pero del que fueron expulsados porque ofendieron a la Divinidad. La ciencia moderna ha situado el origen de la evolución de la especie humana en África y nos sugiere que, muy probablemente, la verdadera causa de la expulsión fue un cambio climático. Ahora sabemos que la necesidad de adaptarse a un ambiente mucho más árido e inhóspito, con muchos menos recursos, fue el motor evolutivo que forzó a nuestros antepasados a transformarse en unos primates diferentes, a los que, mucho más tarde, en 1758, el genial Carl von Linné bautizó como género *Homo*. El gran instrumento de este cambio fue el cerebro, que tuvo una oportunidad única de crecer y desarrollarse, como no se ha dado en ninguna otra especie conocida. Ahora sabemos que todo esto sucedió en un espacio físico concreto que ahora conocemos como Etiopía, Kenia y Eritrea, y también sabemos que los seres humanos modernos somos descendientes de unos seres que, casualmente, tuvieron acceso a una combinación de recursos singulares. En algún momento de la historia, un pequeño grupo de humanos espantados, que con seguridad tenían hambre o eran víctimas de la competencia con otras especies, emigraron de África y se expandieron por Europa y Asia, y se convirtieron en nuestros

ancestros directos, los padres de todos los seres humanos modernos. Lo que no ha esclarecido aún la ciencia moderna es qué pasó con la famosa serpiente.

LA EXPANSIÓN DEL CEREBRO

En su libro *La especie elegida*, Juan Luis Arsuaga e Ignacio Martínez¹ escriben un relato fascinante de los acontecimientos que llevaron al proceso de hominización. Sucede hace unos 2,5 millones de años en el este de África, donde los bosques están en regresión, a consecuencia de un cambio climático inducido por el enfriamiento del planeta, y proliferan las regiones de sabana con hierba reseca y otras plantas resistentes a la sequía. En este momento conviven en el espacio africano diversas especies de homínidos. Uno de estos grupos, el de los parántropos, se especializa en el consumo de productos vegetales de la sabana, habitualmente de consistencia dura y que requieren un potente aparato masticador. Estos grupos de homínidos no abandonarán nunca África y, con el tiempo, acabarán desapareciendo. Por otra parte, un grupo de primates más evolucionados, que forman lo que se ha denominado género *Homo*, se van adaptando poco a poco a una nueva dieta que incorpora la carne. En un principio como carroñeros y, más adelante, aprendiendo a cazar. Esta especialización conlleva diversas ventajas. En primer lugar, no es preciso disponer de un aparato masticador tan potente, porque la carne —sobre todo la médula de los huesos largos— es mucho más fácil de masticar y de digerir. Esto libera espacio para que el cerebro pueda crecer en un cráneo morfológicamente más equilibrado. En segundo lugar, se puede disminuir el tamaño del aparato digestivo, que es el principal consumidor de energía del cuerpo de un primate. Con un sistema digestivo reducido, el excedente de energía se puede usar para otros menesteres, como por ejemplo alimentar a un cerebro en expansión. Un niño de un año puede destinar más

del 60 % de la energía obtenida a partir de la dieta a mantener en funcionamiento su cerebro, que a su edad se encuentra en pleno desarrollo. Dejar de ser herbívoro, incorporando carne en la dieta, libera los recursos necesarios para el desarrollo del cerebro.

Un millón de años más tarde, camina por las praderas del noreste africano un homínido del tamaño de la tía Lourdes —en nuestra familia somos bajitos— con un cerebro que se ha desarrollado hasta alcanzar cerca de 900 cm³: *Homo ergaster*. Además del tamaño del cerebro, el *Homo ergaster* presenta características físicas que apuntan en nuestra dirección, los humanos modernos. Este homínido se desplaza por el noreste africano hasta el valle del Rift, ocupando zonas llenas de lagos semejantes al actual Turkana, y llegando incluso al litoral del cuerno de África y del mar Rojo. Esto le permite incorporar a su dieta productos ricos en ácidos grasos poliinsaturados, como los famosos omega-3 (ω -3). Estos aceites se pueden encontrar en peces, en particular los denominados pescados azules, y en otros organismos acuáticos. Los ácidos grasos omega-3 tienen un tamaño de 18 a 22 carbonos (más de tres veces el tamaño de la glucosa) y no se mezclan con el agua. Los denominados omega-3 y los omega-6 se diferencian en que el primer doble enlace entre carbonos se encuentra, respectivamente, a 3 o a 6 carbonos del final de la molécula. Los átomos, como las personas, se unen para compartir cosas. Los humanos compartimos un coche o una lavadora con otras personas con las que convivimos. Los átomos, en cambio, comparten electrones. Cuando dos átomos comparten un electrón, decimos que forman un enlace simple. Cuando comparten dos, forman un enlace doble. El ácido oleico es una molécula formada por 18 carbonos, muy abundante en el aceite de oliva. Pero dado que el primer enlace doble se encuentra a una distancia de 9 carbonos del final de la molécula, se habla de ácido omega-9. La denominación «omega» es de procedencia anglosajona, como conducir por la izquierda; en el resto de Europa, hija de la Ilustración, del racionalismo y del sistema métrico decimal, esta nomenclatura no se utiliza. En Euro-

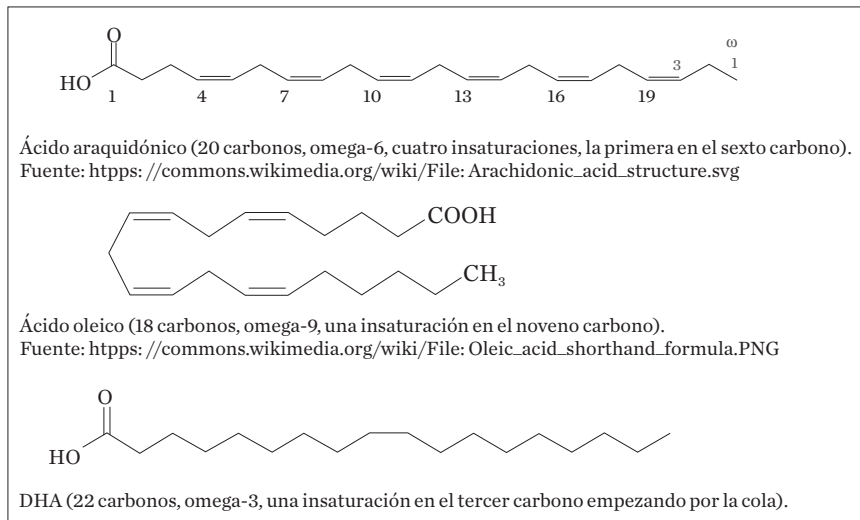


Figura 1. Principales tipos de ácidos grasos.

pa, el primer doble enlace se numera mirando la molécula al revés y, por lo tanto, en lugar de hablar de omega se habla de delta (Δ). En el grupo de los ácidos grasos omega-3 hay un representante muy importante para la salud cardiovascular y para el funcionamiento correcto del cerebro: el ácido docosahexaenoico (DHA). Para los *Homo ergaster* africanos, el consumo de médula ósea almacenada en el interior de una estructura que la protege como una especie de «contenedor biológico» perfecto para mantenerla fresca durante un tiempo relativamente prolongado aporta lo que se conoce como ácidos grasos de cadena larga: cadenas de 20 átomos de carbono igualmente poliinsaturados. Uno de los ácidos más importantes de este grupo es el ácido araquidónico (omega-6), que, aparte de formar parte de las grasas animales y de estructuras de nuestras células, es precursor de otras moléculas muy relevantes. Algunas de las más conocidas son las prostaglandinas, que están relacionadas con los procesos inflamatorios y tienen efectos sobre el cerebro (hipotálamo),