

ANATOMÍA DE LA ENFERMEDAD
DE ALZHEIMER



INSTITUTO DE ESPAÑA

ANATOMÍA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

POR EL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. D. MANUEL SARASA BARRIO

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN PÚBLICA COMO ACADÉMICO DE NÚMERO
EL DÍA 2 DE OCTUBRE DE 2014

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

DEL

ILMO. SR. D. ARTURO VERA GIL

ACADÉMICO NUMERARIO



REAL ACADEMIA DE MEDICINA
ZARAGOZA
2014

Depósito Legal: Z-1302-2014

Edita y distribuye:

Real Academia de Medicina
Plaza Basilio Paraíso, 4 – 50005 Zaragoza

Composición e impresión:

Navarro & Navarro Impresores. Arzobispo Apaolaza, 33–35 – 50009 Zaragoza

*A mis maestros:
Narciso L. Murillo Ferrol y
Salvador Climent Peris*

SUMARIO

Anatomía de la enfermedad de Alzheimer

Ilmo. Sr. D. Manuel Sarasa Barrio

I.-	Introducción	11
II.-	Historia	13
III.-	La enfermedad	14
	1.- Descripción	14
	2.- Sobre su causa.	17
IV.-	Mis primeras investigaciones en Alzheimer.	18
V.-	Nuestra propuesta de tratamiento.	22
VI.-	El futuro	23
VII.-	Bibliografía	24
	Discurso de contestación Ilmo. Sr. D. Arturo Vera Gil	27

ANATOMÍA DE LA ENFERMEDAD
DE ALZHEIMER

POR EL ACADÉMICO ELECTO
ILMO. SR. D. MANUEL SARASA BARRIO
DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN PÚBLICA COMO
ACADÉMICO DE NÚMERO

Excmo. Sr. Presidente

Excmos. e Ilmos. Señores Académicos

Señoras y Señores:

Sentimientos de gratitud y reconocimiento surgen en mí al ocupar esta tribuna en el acto que, sólo gracias a vuestra generosidad, formaliza mi aceptación como miembro de esta Real Academia de Medicina de Zaragoza. Y también sentimientos de emoción y respeto en este momento de entrar a formar parte de la esta Real Academia de Medicina de Zaragoza, de una larga y dignísima tradición de más de ciento ochenta años (constituida el día 12 de febrero de 1831), plena de valores humanos, científicos y profesionales. No puedo ocultar mi satisfacción por el honor que me concedéis al recibirme entre vosotros.

Tampoco puedo ocultar la emoción que me produce ocupar en esta Real Academia de mi tierra aragonesa la cátedra que ocupaba el Prof. Murillo Ferrol, don Narciso, un referente en mi vida, con quien me unían grandes lazos afectivos y profesionales. Con él y sus colaboradores aprendí la Anatomía Comparada, titulación que lleva la cátedra, y que probablemente es mi principal especialidad científica. De hecho, actualmente soy catedrático de un área de conocimiento que se denomina Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas. Mi gusto y devoción por la Anatomía Comparada hizo que me inclinase por estudiar Veterinaria. No realicé otros estudios universitarios que también me gustaban, como Biología, porque no había, y sigue sin haber, esa licenciatura en nuestra Universidad de Zaragoza. Tampoco estudié Medicina, que también me gustaba, porque a mediados de los años 70 estaba tremendamente masificada y era difícil atender a clase o realizar unas buenas clases prácticas. Tampoco estudié Química, que quizás sea la disciplina que más me motivó durante el bachillerato, porque pensaba que acabaría de profesor de instituto, sin poder dedicarme a la investigación científica, que es lo que realmente me ha gustado siempre, desde que tengo consciencia. Pues bien, si no hubiera estudiado Veterinaria, creo que no hubiera podido conocer a los que han sido mis dos maestros por excelencia: el ya citado, muy querido y recientemente fallecido Narciso Murillo y el también muy querido Salvador Climent. De sus manos no sólo conocí la Anatomía Comparada, sino que con ellos di los primeros pasos como investigador científico. Ambos han sido personas de gran inteligencia y conocimiento, en permanente estudio y actualización de las novedades científicas. Al no presentarse a esta plaza mi maestro Salvador Climent, me dio pie a ser yo quien optase a la misma.

Quiero contarles una anécdota científica de mis maestros y que probablemente representa su principal descubrimiento. Aunque todavía no han pasado a formar parte de los anales de la Ciencia, en los años 70 realizaron pioneros experimentos cultivando células de la gástrula de embriones de pollo que llevaron a explicar por qué el cerebro y el corazón están tan separados en los individuos de todas las especies dotadas con esos dos órganos, incluida la nuestra, a pesar de que los dos órganos derivan de la misma región del embrión y se forman durante la misma etapa del desarrollo. Descubrieron que las células que van a formar el cerebro inhiben el desarrollo y diferenciación de las que van a formar el corazón, de tal suerte que las células cardiogénicas necesitan separarse de las neurogénicas para poder llegar a formar un corazón. Estos descubrimientos no pudieron publicarse en aquellos años en *Science* probablemente porque no se habían realizado en un laboratorio americano, sino en un laboratorio español (ubicado en la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza). No obstante, esos resultados pudieron finalmente ser publicados, años más tarde, a mediados de la década de los 90, en una prestigiosa revista americana como *Developmental Biology*¹.

Quiero mostrar mi agradecimiento, asimismo, al académico Ilmo. Dr. D. Arturo Vera Gil, por su amabilidad al aceptar pronunciar el preceptivo discurso de contestación, un lazo más de unión a los ya existentes de compañero y experiencia común en nuestra tarea docente en nuestra Universidad.

He elegido para este discurso un tema en el que llevo trabajando 25 años y que tiene claras connotaciones de interés general. En nuestros días la humanidad está asistiendo en muchos sitios a una pandemia de una enfermedad, como es el Alzheimer, que cada día tiene mayor incidencia y prevalencia. Actualmente no tiene cura, ni creo que la tenga nunca, pues cuando se diagnostica, el proceso está ya muy avanzado y tiene unas lesiones ya irreversibles y de imposible tratamiento.

Mi propósito es tratar de hacer una descripción sencilla, panorámica y objetiva de la realidad actual sobre esta enfermedad y contarles, muy resumidamente, los trabajos realizados en mi laboratorio, hasta llegar al momento actual en el que tenemos ya en ensayos clínicos una propuesta de terapia preventiva (una vacuna) que deseamos consiga o ayude a acabar con esta lacra que supone para la humanidad la enfermedad de Alzheimer.

No quiero dejarme en el tintero que hace ya 18 años, el académico numerario Ilmo. Dr. D. José Manuel Martínez-Lage, uno de los pioneros españoles en la investigación sobre la enfermedad de Alzheimer, amigo respetado y querido, ya había hablado de todo lo que se conocía por entonces sobre la enfermedad en su preceptivo discurso de recepción por esta Real Academia el 14 de marzo de 1996.²

HISTORIA

Auguste Deter es, sin duda, una de las más famosas pacientes de la historia de la Medicina. Ella era la mujer de mediana edad de quien Alois Alzheimer reportó por primera vez “eine der eigenartige Erkrankung Hirnrinde” (un trastorno peculiar de la corteza cerebral) hace ya más de un siglo, en la 37ª Conferencia de Psiquiatría de la Alemania Suroccidental celebrada en Tübingen el 4 de noviembre de 1906. La paciente llegó a la atención del Dr. Alzheimer cuando fue admitida en su servicio de psiquiatría a la edad de 51 años, a causa de sustanciales olvidos acompañados por alucinaciones. La demencia progresó rápidamente y murió 5 años más tarde, en 1906, a la edad de 56 años. El análisis neuropatológico de su corteza cerebral reveló la existencia de muchas placas amiloides y marañas u ovillos neurofibrilares. Las placas y las marañas, estas últimas descubiertas por primera vez por Alzheimer en el cerebro de esta paciente, son las características neuropatológicas de la enfermedad de Alzheimer tal como la entendemos hoy.³⁻⁴

Originalmente, el término enfermedad de Alzheimer se refirió a la demencia presenil según lo informado por Alois Alzheimer en Auguste Deter y en otro paciente. El uso del término es ahora más amplio que la definición original e incluye la mucho más común forma senil de la demencia de tipo Alzheimer. Los cambios neuropatológicos son indistinguibles entre la enfermedad de Alzheimer presenil clásica (que ahora se conoce como enfermedad de Alzheimer de inicio temprano), que se produce en los pacientes menores de 65 años, y la enfermedad de Alzheimer senil o de aparición tardía, que ocurre en pacientes de 65 o más años. La mayoría de los casos de la enfermedad de Alzheimer tienen una causa multifactorial, es decir, contribuyen a la enfermedad tanto las variables genéticas como los factores ambientales. El alelo $\epsilon 4$ del gen de la apolipoproteína E (ApoE) es la más importante variable genética que predispone a sufrir la enfermedad y el factor ambiental más importante es la edad avanzada. En un pequeño porcentaje (< 2 %) de los casos, la enfermedad de Alzheimer se hereda como un rasgo genético autosómico dominante. Hay mutaciones en tres genes que pueden causar esa enfermedad de Alzheimer autosómica dominante. Se trata del gen de la proteína precursora del beta-amiloide (APP), localizado en el cromosoma 21, el gen de la presenilina 1 (PSEN1) en el cromosoma 14, y el de otra presenilina muy parecida a la anterior, denominada presenilina 2 (PSEN2) en el cromosoma 1. Los pacientes con enfermedad autosómica dominante por lo general tienen un inicio temprano.

Recientemente, en el pasado año 2013, se han redescubierto, en el antiguo laboratorio del Dr. Alois Alzheimer, tanto los registros de la paciente como los portaobjetos con los cortes histológicos del cerebro de Auguste Deter. El reanálisis neuropatológico de estas muestras ha confirmado el diagnóstico original. Su genotipo APOE era $\epsilon 3/\epsilon 3$. El inicio temprano de la enfermedad y la ausencia

del alelo $\epsilon 4$ como riesgo genético sugería que la paciente podría haber tenido una forma autosómica dominante de la enfermedad. Esta idea también era congruente con su agresiva histopatología, caracterizada por la abundancia de marañas corticales, además de numerosas placas amiloides.

Debido a que las mutaciones en PSEN1 son la causa más común de la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante, se analizó la secuencia de PSEN1 en el ADN extraído de una sección histológica del cerebro de Auguste Deter y se vio que en el exón 6 hay una sustitución de una timina por una citosina en la posición 526 de la secuencia. Este cambio en la secuencia de nucleótidos resulta en un cambio de aminoácidos en la posición 176 de la secuencia de la proteína, de forma que la fenilalanina es sustituida por una leucina (Phe176Leu). El exón 6 codifica principalmente el tercer dominio transmembrana de la presenilina 1 (PSEN1).

En resumen, la mutación en el gen de la PSEN1 de Auguste Deter es consistente con los hallazgos clínicos y descubre la causa de la enfermedad en este importante caso histórico.

LA ENFERMEDAD

Descripción

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad moderna, relativamente nueva, que todavía no figuraba en los libros de Medicina cuando terminé mis estudios de licenciatura a finales de los años 70. Sin embargo, hoy se conoce que más del 80 por ciento de todas las personas afectadas por demencia (deterioro de las capacidades intelectuales) padecen la enfermedad de Alzheimer: una enfermedad degenerativa que lenta y progresivamente destruye las células del cerebro. Su nombre procede, como hemos comentado antes, del Dr. Alois Alzheimer, psiquiatra y patólogo alemán que en 1906 describió por primera vez los síntomas y las características lesiones histopatológicas de la enfermedad (las placas neuríticas o amiloides y las marañas u ovillos neurofibrilares que se forman en el cerebro). La enfermedad afecta a la memoria y a la actividad mental (pensamiento, habla, etc.), pero también puede llevar a otros problemas como confusión, cambios de humor y desorientación en el tiempo y el espacio.

Los primeros síntomas, como la pérdida de memoria y de facultades intelectuales, pueden ser tan ligeros que pueden pasar inadvertidos tanto para la persona afectada como para su familia y amigos. Sin embargo, según la enfermedad va progresando, los síntomas se hacen cada vez más evidentes y empiezan a interferir en el trabajo y en las actividades sociales. Los problemas prácticos que suponen las tareas diarias de vestirse, lavarse e ir al baño se

van haciendo tan graves que, con el tiempo, el enfermo acaba dependiendo totalmente de los demás. La enfermedad de Alzheimer no es infecciosa ni contagiosa. Es una enfermedad terminal que produce un deterioro general de la salud. Sin embargo, la causa de muerte más común es la pulmonía, porque a medida que avanza la enfermedad el sistema inmune se deteriora, se produce una pérdida de peso que hace aumentar el riesgo de infecciones de garganta y pulmón.

¿Quién tiene más probabilidades de padecerla? La edad es el factor más importante. Aproximadamente una persona de cada veinte de más 65 años padece la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, es importante notar que aunque las personas mayores suelen perder la memoria con el paso del tiempo, la mayoría de las personas de más de 80 años están mentalmente sanas. Esto significa que aunque la probabilidad de padecer la enfermedad de Alzheimer aumenta con la edad, la vejez en sí no es la causa de la enfermedad. No obstante, estudios recientes sugieren que los problemas relacionados con la edad, como la arteriosclerosis, pueden ser factores agravantes de importancia. Además, ya que ahora la gente vive mucho tiempo más que en el pasado, el número de personas afectadas por la enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia está aumentando considerablemente.

No queda claro si el sexo de la persona influye en la prevalencia de la enfermedad. Algunos estudios indican que hay más mujeres afectadas por la enfermedad que hombres. Sin embargo, las mujeres, en su conjunto, viven más tiempo que los hombres. Esto significa que si los hombres vivieran el mismo tiempo que las mujeres y no fallecieran por otras enfermedades, el número de enfermos de Alzheimer sería el mismo para ambos sexos.

En cuanto a factores genéticos o hereditarios, podemos afirmar que la enfermedad de Alzheimer no suele ser hereditaria. Por lo tanto, no es causada por los genes heredados de los padres. Aun cuando en el pasado a varios miembros de una familia les haya sido diagnosticada la enfermedad de Alzheimer, esto no significa que otro miembro de la familia necesariamente la vaya a desarrollar, ya que más del 95% de casos de la enfermedad de Alzheimer no son por causa genética. Sin embargo, puesto que la enfermedad es tan común en las personas mayores, no es raro que dos o más miembros de más de 65 años pertenecientes a una misma familia la tengan.

En cierto número de familias (2-3% de los casos), la enfermedad de Alzheimer es un desorden genético dominante. Los miembros de estas familias heredan de uno de sus padres la parte de ADN que causa la enfermedad. En promedio, la mitad de los hijos de un padre afectado desarrollan la enfermedad. Para los miembros de las familias que desarrollan la enfermedad de Alzheimer, la edad de aparición suele ser relativamente baja, normalmente entre los 35 y los 55 años. La aparición es bastante constante en el ámbito

familiar. Se ha descubierto una relación entre el cromosoma 21 y la enfermedad de Alzheimer. Ya que el síndrome de Down (conocido vulgarmente como mongolismo) es causado por una anomalía en este cromosoma, los niños con este síndrome desarrollarán la enfermedad a partir de los 40 años de edad. Se debe a que en ese cromosoma está el gen de la principal proteína implicada en la enfermedad, la APP (la precursora de la beta-amiloide), y también el gen de otra proteína, la BACE-2, que corta APP para generar la beta-amiloide.

Además de esos desórdenes genéticos, ahora se sabe que hay genes que puede incrementar el riesgo de padecer la enfermedad. Hay un gen que se encuentra en el cromosoma 19, responsable de la producción de una proteína llamada apolipoproteína E (ApoE), que aumenta entre 6 y 10 veces el riesgo de sufrir la enfermedad. Hay tres tipos principales de esta proteína en la especie humana, y uno de ellos (ApoE4), presente en el 10-15% de los individuos, hace que sea más probable la aparición de la enfermedad de Alzheimer. ApoE4 no causa la enfermedad, sino que simplemente incrementa la probabilidad de su aparición.

No hay ninguna evidencia concluyente que sugiera que cualquier grupo particular de personas tenga mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad de Alzheimer. Raza, profesión, situación geográfica y socioeconómica no son factores determinantes para la enfermedad. Sin embargo, hay cada vez más datos que apuntan que las personas con un nivel de educación más alto tienen menor riesgo que aquellas con un nivel de educación más bajo por tener, lo que se conoce como, una mayor reserva cognitiva. También parecen tener menos riesgo las que hablan varios idiomas o las que saben tocar diversos instrumentos musicales.

¿Cómo se diagnostica la enfermedad? Hasta ahora, el diagnóstico definitivo es post-mortem, histopatológico, tras reconocimiento de las lesiones cerebrales características. La enfermedad Alzheimer presenta un inicio lento, sutil y progresivo que en sus fases iniciales, en muchas ocasiones, es difícil de diferenciar del envejecimiento normal o de otras entidades clínicas. En general, la sospecha sobre la naturaleza de la enfermedad se plantea cuando se detectan trastornos llamativos, sean cognitivos (memoria, lenguaje, orientación) o funcionales (problemas en el desarrollo de una vida independiente). Probablemente, la primera persona en diagnosticar la enfermedad sea el propio paciente. Mi experiencia personal me ha enseñado que, como sucede en tantas enfermedades, el paciente acude al médico cuando el familiar u otro ser próximo le ha convencido de que vaya a examinarse, en un estado relativamente avanzado de la enfermedad. Como he escuchado en alguna ocasión al director de uno de los centros reclutadores, la enfermedad de Alzheimer es diagnosticada por el cuidador (o la persona que convive con el paciente).

¿Existe algún tipo de tratamiento para la enfermedad de Alzheimer? De momento, no hay ningún tratamiento preventivo o curativo. La enfermedad es

imposible de curar cuando está muy avanzada, pues se han perdido muchas neuronas que no se pueden reponer. Es por ello más lógico pensar en la posibilidad de prevenir o bien de detener o enlentecer la enfermedad cuando aparecen los primeros síntomas. Existen varios medicamentos que pueden aliviar ciertos síntomas, como la agitación, la ansiedad, la depresión, las alucinaciones, la confusión o el insomnio. Desgraciadamente, estos medicamentos suelen ser eficaces en un número no muy alto de pacientes, sólo por un periodo de tiempo limitado y pueden causar efectos secundarios indeseables. Por lo tanto, en general se considera aconsejable evitar estos tratamientos a menos que sean indispensables. Aunque hoy en día, en España al menos, se prefiere aplicar un tratamiento farmacológico de los que se consideran indicados y específicos.

A inicio de los años 80 se descubrió que los pacientes afectados por la enfermedad de Alzheimer tenían niveles más bajos de acetilcolina, un neurotransmisor que tiene una función en los procesos de la memoria, y una pérdida de las neuronas colinérgicas del *nucleus basalis* de Meynert.⁵ Ello indujo al desarrollo farmacéutico de unos medicamentos que pueden inhibir la enzima responsable de la destrucción de la acetilcolina: la acetilcolinesterasa. En algunos pacientes estos medicamentos mejoran la memoria y la concentración. También hay evidencias de que pueden reducir temporalmente la velocidad de avance de los síntomas. Pero no hay evidencia de que puedan detener o invertir el proceso de degradación de las células. Estos medicamentos actúan sobre los síntomas pero no curan la enfermedad. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa utilizados actualmente son el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina. En algunos países los pacientes se tratan también, desde el primer momento, con un bloqueante de los receptores de glutamato (la memantina) que en España está indicado para la fase avanzada de la enfermedad.

Sobre su causa

Hay muchas hipótesis o teorías sobre el origen de la enfermedad. Una de las teorías más defendidas desde hace más de 20 años es la hipótesis amiloide, que presupone que la enfermedad es consecuencia del exceso y acúmulo de proteína Abeta (o beta-amiloide) bien por un aumento de síntesis o por una falta de degradación. Según la hipótesis amiloide, la acumulación de Abeta en el cerebro es el factor fundamental que conlleva a la patogénesis de la enfermedad. El resto de procesos, incluida la formación de las marañas neurofibrilares que contienen proteína tau, son el resultado del desequilibrio entre la producción de Abeta y su degradación y/o eliminación.⁶

Otra hipótesis apoyada por bastantes investigadores es la tauista, que defiende que el acúmulo intracelular de proteína tau es la causa de la enfermedad. Sin embargo, en mi opinión hay muchos datos que apoyan la hipótesis amiloide y pocos que apoyen la tauista. En primer lugar, las mutaciones

en el gen que codifica la proteína tau causan demencia frontotemporal con parkinsonismo, enfermedad neurodegenerativa caracterizada por acúmulo y deposición de tau en forma de marañas neurofibrilares en el cerebro, pero sin deposición de amiloide, característica lesión de la enfermedad de Alzheimer. Lo que hace pensar que las marañas de tau son una lesión secundaria al daño previo producido por el acúmulo de Abeta, hecho que se está revelando hoy día como cierto en numerosos estudios de neuroimagen que detectan el amiloide cerebral por tomografía de emisión de positrones (PET-amiloide). Por contra, las mutaciones en los genes que codifican la proteína precursora de Abeta APP o las presenilinas 1 y 2, las cuales participan en el metabolismo de Abeta y no en el de tau, producen la forma familiar o hereditaria del Alzheimer, en muchos casos, de manera temprana. En segundo lugar, los afectados por el síndrome de Down, caracterizados por presentar una trisomía del cromosoma 21, en el que se encuentra el gen de la APP y del de la enzima proteolítica BACE-2, que participa en la síntesis de Abeta, pueden presentar acúmulos cerebrales de amiloide en edades infantiles (a partir de los 12 años) y desarrollan Alzheimer tempranamente. En tercer lugar, los ratones transgénicos producidos como modelo de la enfermedad y que desarrollan una amiloidosis cerebral y alteraciones en los test de memoria todos son producidos por inoculación del gen de la APP humana. Los transgénicos que llevan el gen de la proteína tau no son modelo de Alzheimer. Recientemente, el grupo islandés del Dr. Stefansson ha realizado un descubrimiento que apoya definitivamente la hipótesis amiloide de la enfermedad⁷. Han descubierto que una mutación en APP puede proteger frente al Alzheimer. La sustitución por treonina de la alanina de la posición 673 de la secuencia APP protege frente al Alzheimer y también enlentece el normal declive cognitivo asociado al envejecimiento. Curiosamente, si esa alanina de la posición 673 de APP es sustituida por una valina entonces puede inducir la aparición del Alzheimer. La posición 673 de APP se encuentra en el sitio donde actúa beta-secretasa para generar Abeta.

MIS PRIMERAS INVESTIGACIONES EN ALZHEIMER

En 1989 fui a trabajar a los laboratorios que los Dres. Palacios y Mengod dirigían en la farmacéutica Sandoz (hoy Novartis), en Basilea (Suiza), con el objeto de avanzar en los proyectos científicos en los que estaba inmiscuido y aprender técnicas de farmacología y biología molecular aplicadas a la histología, como son la autorradiografía de receptores y la hibridación in situ. Inicialmente trabajé en la detección de receptores de diversos neurotransmisores cerebrales (dopamina, glicina, serotonina) y en la regulación genética de motoneuronas en respuesta a su axotomía, utilizando los nervios facial e hipogloso como modelos experimentales.

En aquellos años se acababa de descubrir una nueva proteína que era el principal componente de los depósitos amiloides cerebrovasculares característicos de la enfermedad de Alzheimer y del síndrome de Down. El descubrimiento lo realizaron George G. Glenner y Caine W. Wong de la Universidad de California en San Diego (La Jolla, USA) y a la proteína descubierta la denominaron “cerebrovascular amyloid fibril protein beta” (proteína beta de las fibrillas amiloides cerebrovasculares), hoy conocida como proteína beta-amiloide o amiloide beta, o simplemente como Abeta.⁸⁻⁹

En realidad, Glenner y Wong descubrieron un fragmento de Abeta, concretamente los 24 aminoácidos situados en el extremo amino(N)-terminal de la típica proteína Abeta, de 40-43 aminoácidos. Basados en esa secuencia de aminoácidos, primero los laboratorios de Colin Masters en Perth (Australia) y Konrad Beyreuther en Colonia (Alemania)¹⁰⁻¹¹ y luego otros laboratorios americanos y japoneses¹²⁻¹⁵ diseñaron sondas de ADN que les permitieron identificar los ARNm de las diferentes variantes o isoformas de la proteína precursora a partir de la cual se genera Abeta. A las proteínas precursoras se les conoce genéricamente como APPs (del inglés Amyloid Precursor Protein) y son proteínas que se encuentran ancladas a la membrana celular, atravesándola, teniendo por tanto tres regiones: una extracelular, otra embebida en la membrana y una tercera intracitoplasmática.

En esa situación y con un, en ese momento, “caliente” descubrimiento de las APPs, nos encontrábamos en nuestro laboratorio de Basilea en 1989. Entonces, decidimos fabricar nosotros mismos sondas de ADN (oligonucleótidos) que permitieran identificar las diferentes variantes de APP y conocer cómo se regulan en respuesta a la axotomía de las neuronas motoras del nervio facial y del nervio hipogloso¹⁶⁻¹⁹ y conocer, por otro lado, si los embriones expresan esas variantes de APP y en qué lugares de su anatomía.

Los estudios, realizados en embriones de rata, revelaron que cada APP tiene un patrón temporal y espacial de expresión específico. La isoforma prototipo APP-695 (los números en los nombres de las APPs hacen referencia al número de aminoácidos que tiene la correspondiente cadena proteica) se produce desde las primeras fases del desarrollo en las células implicadas activamente en movimientos morfogenéticos, como son las células mesodérmicas que se invaginan a nivel de la línea primitiva, y más tarde su expresión queda limitada a los derivados del neuroectodermo (tubo neural, crestas neurales y placodas neurogénicas). Por el contrario, la isoforma mayor, la más larga, la APP-770, aparece más tarde y restringida a derivados del mesodermo y del endodermo. Las otras dos isoformas analizadas, APP-714 y APP-751, todavía se expresan más tarde que las anteriores y aparecen distribuidas de forma ubicua, si bien APP-714 predomina típicamente en derivados del tubo neural.²⁰

Como los embriones de los mamíferos se desarrollan en el útero, dentro del seno materno, y es muy difícil realizar trabajos de embriología experimental con ellos, decidí utilizar embriones de pollo, en los que además tenía una amplia experiencia en su manejo como modelo de embriología experimental, para los estudios sobre Abeta y sus precursoras APPs²¹. Lógicamente, la primera pregunta que había que responder, antes de tratar de responder a otras preguntas, era si el pollo tiene un gen de APP parecido al de la especie humana. Clonamos y secuenciamos los cDNAs que obtuvimos a partir de los ARNm y encontramos que el pollo tiene la APP prototipo (la APP-695), así como la APP-751, con un 96% de similitud a las isoformas humanas. Lo sorprendente fue descubrir que la secuencia correspondiente a Abeta es 100% idéntica a la humana, haciéndolo más sorprendente aún el que los animales más frecuentemente usados en los laboratorios, la rata y el ratón, tienen una secuencia con tres aminoácidos distintos en la cadena de 40 ó 42 aminoácidos de Abeta.²²

Abeta se produce a partir de su precursora APP por la secuencial actividad de unas proteasas que cortan APP en dos lugares conocidos como beta y gamma. A las enzimas que actúan en dichos lugares se dice que tienen actividad β -secretasa o γ -secretasa. Se conocen varias enzimas que tienen actividad de proteasa y que cortan APP en los lugares indicados. Las más conocidas con actividad β -secretasa son dos proteasas denominadas BACE-1 y BACE-2 (BACE proviene del inglés *beta-site APP cleaving enzyme*, i.e., enzima que corta APP en el sitio beta). Las enzimas que tienen actividad γ -secretasa cortan APP en el espesor de la membrana, lugar en el que se encuentra el punto gamma de APP, y actualmente se sabe que γ -secretasa es un complejo protéico formado por cuatro proteínas: presenilina, nicastrina, APH-1 (anterior-pharynx-defective-1) y PEN-2 (presenilin-enhancer-2).

También clonamos y secuenciamos los cDNAs de la mayoría de estas proteínas, así como el de la neprilisina, considerada la principal enzima degradante de Abeta. Todas estas proteínas, que constituyen la maquinaria molecular necesaria para que se genere Abeta a partir de APP las tiene un ave como el pollo, se expresan ya en su fase embrionaria y tienen un gran parecido con las de la especie humana.²²

Un estudio exhaustivo de la misma maquinaria molecular lo hemos realizado más recientemente en el perro, que se ha revelado como –a mi juicio– el mejor modelo animal para investigar en la enfermedad de Alzheimer.²³⁻²⁵

Conocidas las secuencias de los ARNm generados por el gen de APP en el pollo, realizamos una predicción de las secuencias que tendrían las proteínas generadas por esos ARNm y, una vez estudiadas las secuencias, diseñamos y fabricamos antígenos que, una vez inoculados a los animales de experimentación, indujeran la fabricación de anticuerpos con los que analizar la biología celular y molecular que pueden tener Abeta y APP y otras posibles proteínas

derivadas durante el desarrollo embrionario, es decir, en las primeras fases del desarrollo ontogénico y, por tanto, mucho antes de que puedan intervenir en una enfermedad asociada al envejecimiento como es la enfermedad de Alzheimer.

De esa forma obtuvimos anticuerpos frente a distintas regiones de Abeta y de APP que utilizamos para analizar embriones en diferentes etapas del desarrollo. Pronto me di cuenta que esos anticuerpos estaban reconociendo unas moléculas que, además de estar en los embriones de pollo y otros animales de experimentación que usamos en el laboratorio, tenían que reconocer esas mismas moléculas en el cerebro de los individuos de la especie humana. Accedimos a un banco de cerebros (del Prof. Isidro Ferrer) en el que conseguimos algunas muestras de pacientes que habían fallecido con Alzheimer y pudimos comprobar que, en efecto, nuestros anticuerpos reconocían las moléculas frente a las que habían sido diseñados y que están presentes en las lesiones cerebrales características del Alzheimer.

Durante nuestros análisis histológicos observamos que de modo parecido a las diferencias que se observan en un mismo tipo de preparación histológica si se ha teñido con hematoxilina, con verde de metilo o por impregnación argéntica, las características lesiones cerebrales de un enfermo de Alzheimer se ven de manera distinta con cada uno de los anticuerpos que habíamos fabricado. Bajo el microscopio, no se ve lo mismo si utilizamos un anticuerpo específico frente a la región carboxilo(C)-terminal de Abeta que si el anticuerpo está fabricado para reconocer la región amino(N)-terminal. También se ven importantes diferencias entre los marcajes histológicos producidos por anticuerpos diseñados específicamente frente a Abeta40 y Abeta42, aunque ambos están diseñados frente al extremo C-terminal de la correspondiente molécula.

Del mismo modo que el gen de APP puede generar varios ARNm que darán lugar a distintas APPs, cada molécula de APP, por la acción de proteasas con actividad β - y γ -secretasa, puede dar lugar a diferentes moléculas de Abeta. Hasta ahora, las consideradas principales moléculas de Abeta son Abeta40 y Abeta42 (de nuevo el número hace referencia al número de aminoácidos de la correspondiente cadena). Abeta40 y Abeta42 son muy parecidas, pues Abeta 42 contiene los 40 aminoácidos que constituyen Abeta40 y dos más, una isoleucina y una alanina, en el extremo C-terminal. Resulta interesante comprobar que esa aparentemente pequeña diferencia hace que su comportamiento físico-químico sea bastante distinto. Abeta42 es menos hidrosoluble y mucho más difícil de manejar en el laboratorio que Abeta40.

En nuestros estudios histológicos también observamos que los anticuerpos anti-Abeta42 marcan las placas seniles (o placas amiloides cerebrales) en toda su extensión, mientras que los anticuerpos anti-Abeta40 marcan sólo el núcleo de las placas, además de marcar las paredes de los vasos cerebrales y algunas

marañas neurofibrilares. Ninguna de estas dos últimas estructuras es marcada por el anticuerpo anti-Abeta42 en la mayoría de los casos de Alzheimer. Sólo en algunos casos muy avanzados de la enfermedad hemos podido ver vasos cerebrales marcados por el anticuerpo anti-Abeta42.

NUESTRA PROPUESTA DE TRATAMIENTO

Nuestra propuesta de tratamiento consiste en un antígeno (o vacuna) que estimula el sistema inmunitario e induce la formación de anticuerpos específicos frente a cualquiera de las dos principales variantes de Abeta: Abeta40 o Abeta42. Y creemos, por otro lado, que se debería aplicar como tratamiento profiláctico más que como agente terapéutico, antes de que aparezcan los primeros signos de la enfermedad.

Aunque la mayoría de los investigadores sospechan que Abeta42 puede ser la principal molécula causante de la enfermedad, nosotros hemos empezado los ensayos clínicos con una vacuna frente a Abeta40.

¿Por qué frente a Abeta40? En una ocasión, trajimos del banco de tejidos muestras de dos cerebros pertenecientes a pacientes con síndrome de Down que tenían el mismo diagnóstico anatómico-patológico de máxima neurodegeneración (correspondiente al estadio VI de Braak y Braak). Cuando analizamos esos cerebros con nuestros anticuerpos específicos, nos llevamos una gran sorpresa. Vimos que los dos individuos tenían su parénquima cerebral lleno de depósitos amiloides que se marcaban con el anticuerpo anti-Abeta42, pero sólo uno de ellos tenía depósitos que se marcaban con el anticuerpo anti-Abeta40. Cuando recibimos las historias clínicas que solicitamos al banco de tejidos, pudimos apreciar que sólo el paciente cuyo cerebro se marcaba con los dos anticuerpos, anti-Abeta40 y anti-Abeta42, había sufrido realmente demencia. El individuo cuyo cerebro sólo se marcaba con el anticuerpo anti-Abeta42, si bien tenía la característica oligofrenia del síndrome de Down, no había tenido síntomas de demencia. Estos resultados parecen indicar que el acúmulo y deposición de Abeta40 en el cerebro es patognomónico (es *condition sine qua non*) de la demencia debida al Alzheimer²⁶.

Otro descubrimiento que realizamos fue comprobar que las marañas neurofibrilares, que casi todo el mundo tiene asumido que están constituidas por proteína tau, pueden contener Abeta40 y no contener tau (tau es una proteína de bajo peso molecular asociada a los microtúbulos del citoesqueleto). Estos datos los presentamos en la Conferencia Internacional sobre Alzheimer celebrada en Chicago (EE.UU.) en 2009.²⁷

Basados en estos descubrimientos y algunos más, como por ejemplo, el hecho de que Abeta40 ocupe el centro de las placas seniles, pudiendo servir

de núcleo para el depósito de las otras variantes de Abeta, o que los embriones de pollo tratados con Abeta⁴⁰, pero no Abeta⁴², sufrieran la regresión (o involución) de algunos de sus esbozos (resultados no publicados), nos indujo a diseñar y producir una vacuna frente a Abeta⁴⁰ que pueda neutralizar específicamente a dicha proteína, modular sus niveles y de esa manera ser utilizada como profilaxis o tratamiento preventivo de la enfermedad.

La vacuna, denominada ABvac⁴⁰ (AB hace referencia al Amiloide Beta y, a su vez, a la empresa aragonesa que la fabrica: Araclon Biotech), consiste en un conjugado, formado por varias moléculas de un péptido correspondiente a los últimos aminoácidos del extremo C-terminal de Abeta⁴⁰ unidas a una proteína *carrier* (transportadora) de gran tamaño, y un adyuvante. Este preparado ha sido capaz de estimular el sistema inmunitario y generar anticuerpos específicos frente a Abeta⁴⁰ en todos los animales en los que se han realizado los ensayos preclínicos sin mostrar, como suponíamos por su diseño, ningún efecto adverso.

EL FUTURO

Confío en que el Alzheimer sea una enfermedad sin futuro. Que consigamos controlarla y evitemos que aparezca. Que tenga el mismo futuro que el sarampión, la viruela o la polio. Bien por la eficacia de una vacuna como la que proponemos nosotros o bien porque hemos dado con las claves de cuál debe ser su tratamiento profiláctico. Confío y deseo que todos los aquí presentes seamos testigos de su desaparición.

El fin del Alzheimer ha sido previsto por muchos. Antes que yo, ya han hablado de ello, en este mismo sitio, otros ponentes. Con el título de *“Enfermedad de Alzheimer: Vislumbrando su curación”* y el de *“El Alzheimer hoy, el mañana sin Alzheimer, dos retos abordables”* se han pronunciado sendas conferencias en este mismo púlpito por nuestros amigos los Dres. Martínez-Lage, padre e hijo, respectivamente. Martínez Lage padre pronunció la Conferencia Inaugural del 20 de enero de 2005 y Martínez Lage hijo la Sesión Científica del día 3 de mayo de 2012.²⁸⁻²⁹

Hay esperanzas de prevenir o detener la enfermedad. Se están invirtiendo muchos millones de euros en todo el Mundo en investigaciones que lleven al tratamiento de la causa y a la prevención de la enfermedad. Hace poco se probó una vacuna para curar la enfermedad, pero se detuvieron las pruebas porque un pequeño número de personas en las que se ensayaba sufrieron una inflamación del cerebro y algunas murieron. Parece ser que el diseño del antígeno no fue muy acertado. Pero hoy sabemos que, algunos de los pacientes que entraron en el ensayo clínico y no sufrieron meningoencefalitis,

su enfermedad tuvo un curso diferente, mucho más lento, que los pacientes que recibieron placebo. En los últimos meses hemos sabido que existen otras propuestas de vacunas para el tratamiento y prevención de la enfermedad, cuyos resultados parecen esperanzadores.

Muchas gracias por su atención.

BIBLIOGRAFÍA

1. CLIMENT S., SARASA M., VILLAR J.M., MURILLO N.L. Neurogenic cells inhibit the differentiation of cardiogenic cells. *Developmental Biology* 171: 130-148 (1995).
2. MARTÍNEZ LAGE J.M. *Enfermedad de Alzheimer: Proteínas y Genes*. Discurso de recepción académica. Real Academia de Medicina, Zaragoza (1996).
3. MAURER K. AND MAURER U. *Alzheimer. La vida de un médico, la historia de una enfermedad*. Ed. Díaz de Santos, Barcelona (2006).
4. MÜLLER U. *et al.* A presenilin 1 mutation in the first case of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 12: 129-130 (2013).
5. WHITEHOUSE P.J. *et al.* Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 215: 1237-1239 (1982).
6. HARDY J. AND SELKOE DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 297: 353-356 (2002).
7. JONSSON T. *et al.* A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature* 488: 96-99 (2012).
8. GLENNER G.G. AND WONG C.W. Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 120: 885-890 (1984).
9. GLENNER G.G. AND WONG C.W. Alzheimer's disease and Down's syndrome: Sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 122: 1131-1135 (1984).
10. KANG J. *et al.* The precursor of Alzheimer's disease amyloid A β protein resembles a cell- surface receptor. *Nature* 325: 733-736 (1987).
11. MASTERS C.L. *et al.* Amyloid plaque core protein in Alzheimer's disease and Down syndrome. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 82: 4245-4249 (1985).
12. ROBAKIS N.K. *et al.* Molecular cloning and characterization of a cDNA encoding the cerebrovascular and the neuritic plaque amyloid peptides. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 84: 4190-4194 (1987).
13. PONTE P. *et al.* A new A β amyloid mRNA contains a domain homologous to serine proteinase inhibitors. *Nature* 331: 525-527 (1988).
14. TANZI R.E. *et al.* Protease inhibitor domain encoded by an amyloid protein precursor mRNA associated with Alzheimer's disease. *Nature* 331: 528-530 (1988).
15. KITAGUCHI N. *et al.* Novel precursor of Alzheimer's disease amyloid protein shows protease inhibitory activity. *Nature* 331: 530-532 (1988).

16. VILARÓ M.T. *et al.* Molecular Neuroanatomy of Neurotransmitter Receptors: The Use of in situ Hybridization Histochemistry for the Study of Their Anatomical and Cellular Localization. En "*Current Aspects of the Neurosciences, vol. 3*". Edited by N.N. Osborne. Macmillan Press, London, pp.1-36 (1991).
17. PALACIOS J.M. *et al.* The use of in situ hybridization histochemistry for the analysis of neurotransmitter receptor expression at the microscopic level. *J. Receptor Res.* 11: 459-472 (1991).
18. SOLÀ C. *et al.* β APP gene expression is increased in the rat brain after motor neuron axotomy. *Eur. J. Neurosci.* 5: 795-808 (1993).
19. PALACIOS G. *et al.* De novo synthesis of GAP-43: An in situ hybridization histochemistry and light and electron microscopy immunocytochemical studies in regenerating motoneurons of cranial nerve nuclei in the rat brain. *Mol. Brain Res.* 24: 107-117 (1994).
20. SARASA M. *et al.* Alzheimer β APPs display specific patterns of expression during embryogenesis. *Mech. Development* 94: 233-236 (2000).
21. DOMÍNGUEZ L. *et al.* Developmental spatiotemporal expression of Alzheimer β APP isoforms in the chick embryo. *Int. J. Dev. Biol.* 45 (S1): S73-S74 (2001).
22. CARRODEGUAS J.A. *et al.* The chick embryo appears as a natural model for research in beta-amyloid precursor protein processing. *Neuroscience* 134, 1285-1300 (2005).
23. SARASA L. *et al.* Cloning, sequencing and expression in the dog of the main APP isoforms and some of the enzymes related with their processing. *Neuroscience* 171: 1091-1101 (2010).
24. SARASA L. *Caracterización molecular de algunos modelos animales de la enfermedad de Alzheimer.* Tesis doctoral. Universidad de Zaragoza. 2014.
25. SARASA M. AND PESINI P. Natural non-transgenic animal models for research in Alzheimer disease. *Advances in Alzheimer Research* vol 2, in press (2014).
26. SARASA M. *et al.* The deposition of A β 40 in the brain is pathognomonic for Alzheimer dementia. *Alzheimer's and Dementia* vol. 5, Suppl. 1, July 2009, p. 297.
27. SARASA M. *et al.* Neurofibrillary tangles of A β 40 in Alzheimer brains. *International Conference on Alzheimer Disease (ICAD)*, Chicago, 26-31 July 2008.
28. MARTÍNEZ LAGE J.M. *Enfermedad de Alzheimer: Vislumbrando su curación.* Sesión Inaugural. Real Academia de Medicina, Zaragoza (2005).
29. MARTÍNEZ-LAGE ÁLVAREZ P. *El Alzheimer hoy, el mañana sin Alzheimer, dos retos abordables.* Sesión Científica 3 de mayo de 2012. Real Academia de Medicina, Zaragoza (2012).

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

DEL ACADÉMICO NUMERARIO

ILMO. SR. D. ARTURO VERA GIL

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza
Excelentísimos e Ilustrísimos Señoras y Señores Académicos
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades que nos honráis
con vuestra presencia
Queridos compañeros, Señoras y Señores

Habiendo recibido de la Presidencia y Junta Directiva de esta Docta Institución la distinción y honor, que agradezco, de responder en nombre de la Real Academia de Medicina de Zaragoza al preceptivo discurso de Ingreso en la misma del Académico electo, Profesor Dr. D. Manuel Sarasa Barrio, Procederé a hacerlo siguiendo los dictados de mi leal saber y entender.

Es tradición y protocolo de esta Academia que el académico que contesta en nombre de la Institución al académico ingresante, comienza por presentar y glosar los méritos que han inducido a la Academia para elegirle como miembro de número de la misma y, a continuación, procede a comentar el contenido del discurso del académico ingresante. Siendo esta una Institución tradicional con casi dos siglos de existencia, procederé con arreglo al protocolo y comenzaré por presentar al nuevo Académico de número.

Manuel Sarasa Barrio, quinto hijo de una familia de siete hermanos, nació el 13 de febrero de 1957 en Ayerbe, población situada en el noroeste de la comarca de la hoya de Huesca. Realizó sus primeros estudios fundamentalmente en el propio Ayerbe, en el colegio del Inmaculado Corazón de María, cursando como libre hasta 4º de Bachiller en el Instituto de Huesca. El Bachiller superior y COU, lo cursó en el colegio San Viator de Huesca.

Realizó la carrera de Veterinaria en la Universidad de Zaragoza, licenciándose en 1980 y obteniendo el título de Doctor, con premio extraordinario, en 1985.

Dedicado a la docencia e investigación en el Departamento de Anatomía, Embriología y Genética y, como él mismo se declara, discípulo de los Profesores Narciso Murillo y Salvador Climent, recorre el *cursus honorum* de la carrera del profesorado universitario: Profesor Ayudante desde 1982 a 1986, Profesor Titular desde 1986 a 2006 en que accede a la Cátedra de Anatomía que desempeña en la actualidad.

Ha sido becario de la Fundación Juan March para el desarrollo de aplicaciones en la Farmacoquímica Sandoz de Basilea en 1989 y de IberCaja en el Instituto de Biotecnología de Méjico en 2003.

Su obra científica se refleja en la publicación de 41 artículos originales, 6 revisiones, coautor de 5 manuales y colaborador en 2 textos de compilación científica. Tiene 10 patentes científicas registradas, 6 de ámbito nacional y 4 de ámbito Europeo.

Es evaluador de proyectos de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva, de la *Human Frontier Science Program Association* y *referee* de varias revistas científicas.

Pertenece a las sociedades, Española de Biología y Desarrollo, Española de Neurociencia, *International Society for Developmental Biologists*, *Society for Developmental Biology*, *Society for Neuroscience*.

Ha sido distinguido como Aragonés del año en ciencia e investigación por el periódico de Aragón en 2004 y ha recibido premios de investigación de IberCaja (1992) de la fundación Coris Gruart (1992), de la AFEDAF en 2007 y de la CEAFA en 2009.

Hasta aquí, el sucinto resumen de sus méritos académicos que avalan la decisión de esta docta corporación para admitir al Profesor Sarasa como miembro numerario de ella. Pero sería injusto no reflejar, también, sus características personales pues no solo se mide al hombre por su *currículum* sino, también, por su personalidad.

Criado en el seno de una familia trabajadora cuyo sustento y progreso se basaba en el cultivo de la explotación agropecuaria, pronto conoció el esfuerzo colectivo de la familia, encabezado por sus padres Antonio y Jerónima y su tía Patro. Él mismo se incorporó desde niño al trabajo en el campo utilizando, así, sus vacaciones escolares como una mano más que se apuntaba a colaborar en las tareas cotidianas. Sin duda, este esfuerzo físico precoz y continuado forjaron un cuerpo y espíritu deportista que supo encauzar, dando compartimentación y espacio a todos sus deberes, incluidos los intelectuales de su formación académica. Siendo profesor titular Universitario todavía ayudaba al trabajo de la familia en el campo durante sus vacaciones.

De su dedicación a colaborar en la empresa familiar, siempre que le era posible, nacieron sus aficiones:

Del contacto directo con la naturaleza nació su vocación por las ciencias de la vida.

Familiarizado desde edad temprana con el manejo de toda la maquinaria agrícola, incluido tractores y camiones, nació su interés por el motor y la mecánica que se plasmó en su afición a la conducción de motocicletas.

Del trabajo físico al aire libre nació su amor por la práctica deportiva que condujo a su participación temprana en deporte de competición, en concreto

el Fútbol, en el Ayerbe F.C. donde participó, de forma continuada, en competición regional desde los 14 años, siendo fichado a los 17 por la S.D. Huesca, equipo con el que jugó en la segunda división nacional.

El trinomio fútbol/moto/estudios hizo crisis por colisión. Un serio accidente con la moto, yendo a la primera hora de clase de la Facultad, le retiró del fútbol. Como las cosas que suceden, en si, no son ni buenas ni malas sino que, en su caso, lo son los resultados de las decisiones que se toman al respecto, en este caso seguramente nos privó de un jugador de valía que hubiese pasado por el Zaragoza con destino a los clubs punteros de primera división, pero nos dio un excelente Profesor e investigador, digno de esta Academia de Medicina.

Estas pinceladas, nos dejan ya entrever la personalidad de nuestro académico ingresante, pero el aspecto humano quedaría incompleto si no consiguiésemos una aproximación mayor. Para ello, nada me ha parecido mejor que recurrir y pedir prestadas las palabras de su esposa, Irene, que con más de 40 años conviviendo con él, sin duda es la máxima autoridad a este respecto. Permítanme pues que entrecomille frases concretas de sus declaraciones a la prensa sobre su marido:

“Vaya tarea más complicada. Definir a Manolo puede llevarme muchas páginas, llevamos casi cuarenta años juntos y Manolo es un ser complejo, esto no quiere decir para nada ni retorcido, ni complicado, sino rico en matices.

Sin embargo, si tuviera que definirlo en pocas palabras diría que es un “Hombre Bueno”.

Manolo fue educado en el trabajo, el esfuerzo y la superación; en una gran familia, por el número de sus miembros y por la valía personal de cada uno de ellos. Siempre ha sido una persona con mucha fuerza, tanto física como mental... Él siempre dice que en ciencia no hay malos o buenos resultados, hay resultados, que confirman o niegan lo que vas buscando, pero que siempre te enseñan. En la vida también.

Creo que esto define gran parte de su manera de ser: su fuerza, su aguante a la frustración, su capacidad de ser positivo que, junto a otras cualidades como su gran capacidad de trabajo, de análisis, de relacionar conocimientos muy distintos le ha llevado a tener un laboratorio en el que la gente se siente respaldada por su conocimiento y su persona.

Por último quisiera añadir que hay dos cosas que para Manolo son fundamentales en su trabajo y en su vida y son: el respeto a “su espacio” y la libertad.”

Leído esto y utilizando este último párrafo, estamos seguros que “en uso de su libertad”, siempre ha encontrado “espacio” para su esposa y para sus hijos Manuel, Juan Carlos y Santiago.

Como toque final a las circunstancias vitales y a la vocación investigadora del Profesor Sarasa, querría resaltar la circunstancia de que en su pueblo natal, Ayerbe, pasó 10 años de su vida D. Santiago Ramón y Cajal, hecho que rememora un museo que, en su recuerdo, alberga la población. Quiera ser esa coincidencia un presagio de los futuros éxitos de Manuel Sarasa. El camino recorrido hasta ahora no parece desviarse.

Llegado aquí, intuyo que algún docto colega me puede estar pensando, críticamente, que me he extendido mucho más en los detalles propios de la naturaleza y personalidad del Profesor Sarasa que en su vida científica. Tengo una razón para ello; Su vida y logros científicos, creo que nos son bien conocidos a todos, su naturaleza y personalidad tal vez menos...

Pasaré ahora, como es preceptivo, a contestar concisamente el contenido de su conferencia de ingreso.

De entre sus actuales líneas de investigación, Calcitonina/CGRP, proteína precursora del amiloide β (β APP), enfermedad de Alzheimer y fibromialgia, El Profesor Sarasa ha elegido la Enfermedad de Alzheimer como tema de fondo de su discurso de Ingreso, sobre lo que me centraré a partir de este momento.

En una ordenación digna de lección magistral de Cátedra, el Profesor Sarasa ha comenzado por presentarnos la enfermedad de Alzheimer. Acto seguido nos ha presentado sus experiencias científicas personales sobre la enfermedad y su propuesta de tratamiento con un pronóstico de evolución *ad futurum*. Como mandan los cánones de todo trabajo científico, ha concluido con la bibliografía citada.

Haciendo honor al título de su conferencia, nos ha introducido en la Anatomía de la enfermedad, la presencia de placas amiloides y ovillos neurofibrilares desordenados en el cerebro y sus consecuencias sobre las funciones de la memoria declarativa, la función cognitiva y la emotividad, signos todos ellos de daño funcional importante en hipocampo, complejo amigdalino y corteza prefrontal, con su correspondiente trastorno de la personalidad y déficit global cognitivo. En suma, un ataque directo y demoledor contra nuestro yo identitario, si bien de comienzo normalmente precoz (con respecto a otras demencias) e insidioso, de ahí la tardanza en obtener el diagnóstico y la enorme dificultad de recuperación del daño causado en el tejido nervioso y en sus funciones.

Su importante experiencia investigadora sobre este síndrome, con las cautelas propias del buen científico, le conduce a plantear la etiología de la enfermedad. Sería comodísimo para todos, que la relación de la enfermedad con un gen del conspicuo cromosoma 21, tan famoso por su efecto deletéreo para las funciones cognitivas del cerebro en la situación de trisomía y su consiguiente síndrome de Down, fuese causal y unívoca, pero no es así. Ni siquiera el gen detectado en el cromosoma 19 que participa en la génesis de

apolipoproteína (ApoE) y a cuya disfunción se atribuye un discreto incremento de predisposición para sufrir la enfermedad, lo es.

Al parecer solo un 5% de los pacientes que sufren la enfermedad, coinciden con alguno de estos factores genéticos coadyuvantes para su aparición. La etiología es pues, esencialmente desconocida hasta el presente.

La anatomía patológica de la enfermedad ha focalizado el interés investigador sobre la naturaleza del origen de las placas amiloides y de los ovillos neurofibrilares. En el primer caso, la atención se ha fijado en la Proteína Beta amiloide (Abeta) En el segundo en la proteína Tau. Si bien las placas amiloides son prácticamente patognomónicas de la enfermedad de Alzheimer y es el nexo con la conocida disfunción del gen del cromosoma 21, la proteína Tau está siempre relacionada con los ovillos neurofibrilares que también aparecen en demencias por deterioro de polo frontal y en la enfermedad de Parkinson. Esta aparente falta de especificidad de la proteína Tau conduce a la pregunta... ¿Son los ovillos neurofibrilares mera consecuencia evolutiva de la enfermedad generada en principio por las placas amiloides? Y si así fuere ¿Cuál es la disfunción que se produce para causar el exceso de proteína beta amiloide, conducente a la génesis de las placas amiloides?

¿Qué provoca la expresión del gen de APP para que se dispare la acción de la secretasa Abeta que actúa en su posición 673?

El Profesor Sarasa explica muy bien las consecuencias experimentales de que en la secuencia del gen, la alanina de la posición 673, sea desplazada por treonina o por valina. En este último caso se incrementa la acción de la secretasa conduciendo al exceso de proteína beta amiloide, derivando en la génesis de las placas amiloides. Por el contrario, la substitución por treonina conduce a una acción anti envejecimiento cerebral y anti Alzheimer...

En embriología y en relación con el desarrollo del sistema nervioso, las familias del APP, APP-695 y APP-714, son clave para la diferenciación y desarrollo de la notocorda, de las crestas neurales y de las placodas, la primera, y para el desarrollo del tubo nervioso y sus derivados, la segunda. ¿Pero qué condiciones extrínsecas conducen a la regulación de la expresión en unos casos sí y en otros no?

Nuestro desconocimiento del agente causal exógeno de esa fisiopatogenia no nos permite resolver la etiología de la enfermedad por el momento. Pero cuando el establecimiento de la etiología de una enfermedad no está al alcance, se establece una conducta terapéutica destinada a resolver y paliar los síntomas de la enfermedad, en lo posible, basada en el empirismo y el ensayo científicamente reglado. Por eso el Profesor Sarasa nos propone una estrategia de tratamiento, fundamentalmente defensiva dirigida al correcto diagnóstico y

a tratar de impedir el establecimiento y progreso de las lesiones anatomopatológicas, propias de la enfermedad.

Resulta ingenioso recurrir a provocar una respuesta inmunitaria contra la Abeta 40, responsable presunta de la enfermedad de Alzheimer, para impedir así la génesis de placas amiloides. El problema es que ese tratamiento, en principio, es propio de una actitud preventiva, no tanto reparadora del daño existente. Frecuentemente lo tardío del establecimiento del diagnóstico, dado el comienzo insidioso de la enfermedad, genera una dificultad añadida a la obtención de buenos resultados del tratamiento. El camino está abierto pero el recorrido se presume largo.

Finalmente, con respecto al futuro, más o menos próximo, que vislumbra el Profesor Sarasa en el que se erradica la enfermedad... Lamentando ser, posiblemente un hombre de poca fe al respecto, yo no lo veo tan claro ni tan cercano.

Los innegables avances tecnológicos en el conocimiento y aplicación de la medicina de los últimos dos siglos, nos han mostrado como la superación de una enfermedad-barrera que diezmaba la población humana incrementaba la esperanza de vida. El efecto automático de ese incremento en la esperanza de edad, ha sido siempre limitado por una nueva enfermedad-barrera que, normalmente, no es nueva pero que no se manifestaba como barrera ya que la enfermedad, ahora erradicada, mataba a la población sin dar tiempo al desarrollo de la que, ahora, se ha hecho bien patente. Desde mitad del siglo XX, la tecnología médica ha elevado la esperanza de edad a límites insospechados cuando nosotros estudiábamos la carrera de Medicina. Pero de pronto, la sociedad se tuvo que enfrentar a que, de tener escasos supervivientes en edades avanzadas, tenía muchos, y el anciano, parcialmente tullido, con problemas vasculares, respiratorios, digestivos, urinarios y con fallos cognitivos, dejaba de ser una anécdota.

Entonces, la medicina hubo de afrontar que, en el mejor de los casos, había un nuevo síndrome polisistémico con carácter de enfermedad crónica que se constituía como nueva enfermedad-barrera y cuya etiología era la larga supervivencia, esto es, la edad.

Ageing se denominó en inglés el nuevo síndrome y es tan monstruoso que afecta a toda la economía de nuestro organismo, ensañándose más en uno u otro aparato o sistema, según el individuo, y con pronóstico siempre letal.

Los fallos del sistema nervioso central siempre han sido los más alarmantes desde el punto de vista social. Estamos dispuestos a aceptar que el anciano... ¡perdón! Persona de tercer edad... ¿o cuarta?... Tenga poca movilidad, sufra achaques en distintos órganos, pero mantenga su función cerebral en límites aceptables para los estándares sociales. Nuestra moral se resquebraja

cuando esa persona, que convive con nosotros, da claras muestras de haber dejado de ser él que siempre conocimos. Es, entonces, cuando afrontamos que está cerrando su círculo vital y que se aproxima, de nuevo, a la época de la temprana infancia, completamente indefenso y dependiente de nuestro auxilio para todo.

No hace mucho, en mi curso de Neuroanatomía Humana, habiendo mostrado en un seminario los distintos tipos de demencias, incluidas Alzheimer, senil alcohólica etc.... Me preguntaron qué terapéutica podía haber para impedir las demencias asociadas al fenómeno de “ageing”. Me temo que mi respuesta fue demasiado cruda: “No llegar a esa edad, pero si llegamos asumir el déficit y paliar en lo posible los síntomas más molestos del proceso degenerativo”.

Creo que, como sociedad, debemos asumir y aceptar lo que hemos leído en los Evangelios: *Purvus eris et in purvus reverteris*. Y, sobre el tiempo, en el Eclesiastés

Hay...

un tiempo para nacer,
y un tiempo para morir;
un tiempo para plantar,
y un tiempo para cosechar;
un tiempo para matar,
y un tiempo para sanar;
un tiempo para destruir,
y un tiempo para construir;
un tiempo para llorar,
y un tiempo para reír;...

...Lo que ahora existe, ya existía;
y lo que ha de existir, existe ya.
Dios hace que la historia se repita.

No obstante, ante la precocidad de la enfermedad de Alzheimer y la crueldad de su sintomatología, creo que se hace prioritario el esfuerzo investigador para combatirla y, sobre todo, para fijar claramente su etiología y generar una estrategia eficaz de prevención y tratamiento que consiga erradicarla o, cuando menos, minimizar sus efectos.

Por eso me siento esperanzado cuando veo fructificar los esfuerzos de investigadores como el Profesor Sarasa. Sin duda, no resolverán completamente el “ageing” pero, cuando menos, mejoraran sensiblemente la calidad de vida en la fase más tardía de nuestra ontogenia personal.

Al fin y al cabo, esta es la grandeza y servidumbre de cuantos, voluntariamente, elegimos seguir los caminos de Hipócrates y dedicar nuestros esfuerzos en mejorar la salud y calidad de vida de nuestros semejantes, siguiendo el aforismo de Berard y Gubler: “Curar a veces, aliviar con frecuencia y consolar siempre” y, para hacerlo, intentando avanzar en el conocimiento de la enfermedad y de sus soluciones, siguiendo el lema que se puede leer encima de las vidrieras de la escalinata principal de este Paraninfo...

scienciae archanis pēnitius vestigandis

He dicho.



