



REAL ACADEMIA DE DOCTORS

Alzheimer: Una aproximació als diferents aspectes de la malaltia

•

Discurs d'ingrés de l'acadèmica numeraria electa

Excma. Sra. Nuria Durany Pich

Doctora en Biologia

A l'acte de la seva recepció, 15 de gener de 2008.

i

discurs de contestació de l'acadèmic de número

Excm. D. Sr. Eugenio Oñate

Doctor-Enginyer de Camins, Canals i Ports

Barcelona

2007

Dra. Nuria Durany i Pich

Alzheimer: Una aproximació als diferents aspectes
de la malaltia

REIAL ACADEMIA DE DOCTORS
-Publicacions-



Excel·lentíssim Senyor Degà President,
Excel·lentíssims senyors acadèmics,
Excel·lentíssims i il·lustríssims senyors,
Senyors i senyores,

Abans de tot vull agrair al senyor president de la Reial Acadèmia de Doctors, l'Excm. Sr. Josep Casajuana, i a la Junta Directiva que hagin acceptat la meva candidatura com a membre d'aquesta acadèmia. També voldria agrair a tots els presents la seva assistència a un acte tan important per a un acadèmic com l'ingrés a la Reial Acadèmia de Doctors.

La Reial Acadèmia és una institució històrica, construïda amb l'esforç i el treball de molts intel·lectuals i professionals que s'han distingit per la seva qualitat científica, professional i humana. Per mi és un gran honor pertànyer a aquesta acadèmia, poder compartir estones amb els altres membres de l'Acadèmia i aprendre d'ells.

Sense més preàmbuls, i amb la vènia del senyor president, iniciaré el meu discurs d'ingrés a la Reial Acadèmica, que tindrà com a objecte la malaltia d'Alzheimer, que fa més de deu anys que investigo i que

és, malauradament, una malaltia amb una incidència que creix exponencialment i que té una repercussió extensa en la sanitat i la societat actual.

1. INTRODUCCIÓ

L'increment progressiu de l'esperança de vida de la població està contribuint a l'augment de la incidència i la prevalença de malalties característiques de la vellesa. La demència, i concretament la malaltia d'Alzheimer, n'és un clar exemple.

L'any 1906 el doctor Alois Alzheimer (vegeu figura 1), nascut a Marktbreit (Alemanya), va descriure per primera vegada una malaltia que produïa pèrdua de memòria, desorientació i, finalment, la mort. La pacient, una dona de 51 anys, Augusta D., havia ingressat a l'Hospital de Frankfurt amb un quadre clínic de confusió, ansietat i agitació. Segons les notes d'Alois Alzheimer, "era impossible examinar-la". Patia una ràpida pèrdua de memòria acompanyada d'al·lucinacions, desorientació temporoespacial, paranoia, alteracions de la conducta i un trastorn del llenguatge greu. Dormia en una habitació aïllada perquè no aconseguia adormir-se a la sala principal i despertava els altres pacients. Alois Alzheimer descrivia: "L'Augusta es tapava amb el coixí enlloc dels llençols i s'ajeia sobre l'edredó de plomes". Aquesta actitud feia evident un deteriorament cognitiu avançat. La pacient va morir a causa d'una infecció de les ferides que se li havien fet per estar durant molt temps immòbil al llit i per una infecció pulmonar.

El doctor Alzheimer va estudiar el cervell de la pacient un cop morta i va trobar que hi havia un nombre reduït de neurones a l'escorça cerebral, amb acúmuls de proteïnes, concretament de la proteïna β -amiloide. Aquestes alteracions del cervell van ser descrites per primera vegada a la història i la nova patologia es va anomenar malaltia d'Alzheimer en honor al seu descobridor. En aquell

moment es pensava que era una malaltia rara, però posteriorment es va demostrar que era la causa més freqüent de demència.



Figura 1: Alois Alzheimer (1864 – 1905)

2. IMPACTE SOCIAL I ECONÒMIC

La malaltia d'Alzheimer és una malaltia greu, crònica, progressiva i irreversible. És una patologia amb gran impacte social, tant en aspectes econòmics, com en l'àmbit familiar. Ocupa el tercer lloc a la despesa sanitària global darrere del càncer i les malalties cardiovasculars.

Després de la pèrdua de memòria que es manifesta al començament de la malaltia es produeix un deteriorament progressiu de les facultats mentals que desemboca en la pèrdua total de l'autonomia del malalt, de manera que necessita atenció contínua i representa una gran càrrega física i emocional per als familiars. Els pacients perden la capacitat de pensar, recordar, comprendre, prendre decisions, comunicar-se i fer les tasques més comunes de la vida quotidiana, com vestir-se, rentar-se, desplaçar-se i menjar. Cada malalt respon de manera diferent a la progressió de la malaltia; així doncs, mentre que en uns malalts el procés és molt ràpid, en altres és molt més lent i poden dur una vida relativament normal durant bastant temps.

En la malaltia d'Alzheimer i la resta de demències, els costos creixen en funció de la fase de la malaltia: inicial, intermèdia o avançada. El malalt en **fase inicial** viu al seu domicili i acostuma a anar a un centre de dia. El cost anual mitjà per a les famílies en aquesta primera fase és d'aproximadament 30.000 euros i el perfil del cuidador correspon al d'una dona de mitjana edat, que en el 56% dels casos és cònjuge del malalt i en el 44% dels casos és la filla. El 35% d'aquests cuidadors abandonen la seva activitat professional per atendre el malalt. **La fase intermèdia**, en la qual el malalt presenta trastorns de conducta i ja no pot anar al centre de dia, suposa una

despesa econòmica d'aproximadament 36.000 euros anuals i el cuidador acostuma a ser una dona de mitjana edat que fa més de 5 anys que fa aquesta feina. A la **fase més greu** de la malaltia, que sol ser uns 8 anys després que s'hagi diagnosticat la malaltia, el malalt està enllitat al seu domicili i suposa una despesa de 29.700 euros l'any. El cuidador és majoritàriament una dona de mitjana edat que en el 32% dels casos s'ha vist obligada a abandonar la seva activitat professional.

En general, el cost que suposa per a les famílies dels malalts és elevat, i en molts casos és impossible fer-se'n càrrec. Per això cal que l'administració hi intervingui ajudant a finançar els tractaments de llarga durada, l'estada en centres de dia, etc. En aquest sentit, la llei de dependència aprovada recentment pel parlament obre possibilitats d'una major ajuda pública a l'hora de fer front a l'atenció del pacient amb demència.

El 21 de setembre del 2006 es va celebrar el Dia Mundial de l'Alzheimer i el lema era "invertir per mantenir els records", fet que demostra l'interès dels organitzadors per ressaltar l'elevat cost social i sanitari associat a aquesta malaltia.

Estudis recents demostren que aquesta patologia afecta el 10% d'individus més grans de 65 anys, i augmenta fins al 40% en individus de 90 anys. En xifres totals, s'estima que hi ha aproximadament uns 18 milions de malalts d'Alzheimer a tot el món, dels quals uns 500.000 són a Espanya. Es preveu que aquestes xifres augmentaran els pròxims anys a causa de l'envelliment de la població espanyola i de tots els països desenvolupats. Amb l'allargament de l'esperança de vida, les perspectives futures són força inquietants. Per exemple, limitant-nos

únicament a les dades d'Espanya, l'any 2004 la població més gran de 65 anys arribava gairebé als 7 milions de persones i s'estima que d'aquestes unes 841.000 (és a dir, un 12%) patien algun tipus de demència, un 50% de les quals (aproximadament 450.000) eren demències d'Alzheimer. Es calcula que l'any 2030 la població espanyola més gran de 65 anys superarà els 11 milions de persones i hi haurà més de 650.000 malalts d'Alzheimer, fet que suposa un increment del 150%. Pel que fa als Estats Units, els actuals 4 milions d'afectats possiblement es triplicaran l'any 2050.

Aquesta problemàtica social i econòmica relacionada amb la malaltia d'Alzheimer és la que impulsa i estimula la recerca, tant en l'àmbit científic com en l'àmbit social. Segons dades recents publicades per l'Institut Carlos III, en el període 2000-2004, el fons d'Investigació Sanitària (FIS) ha finançat 77 projectes de recerca en malalties neurodegeneratives pel valor de 5,1 milions d'euros. A aquesta xifra hem d'afegir el finançament de 12 xarxes d'investigació cooperativa en les àrees de neurologia, psiquiatria i envelliment, en què estan treballant més de 1.500 investigadors de tot Espanya.

3. DEFINICIÓ I CLASSIFICACIÓ DE LA MALALTIA D'ALZHEIMER

La demència és un terme que significa *pèrdua de memòria i de capacitat cognitiva o intel·lectual que sofreixen principalment els adults o ancians*. En llenguatge mèdic, més tècnic, la demència es una síndrome (és a dir, un quadre clínic que té moltes causes) que es caracteritza per la pèrdua adquirida de les capacitats mentals (memòria, judici i altres) i emocionals, de manera que interfereix en les tasques (socials, laborals i domèstiques) diàries de les persones i en la seva qualitat de vida.

Les lesions cerebrals que causen les demències poden ser diverses, però des del punt de vista neuropatològic, al cervell d'aquests pacients es detecta una degeneració de les neurones de l'hipocamp, que és la regió del cervell responsable de la funció cognitiva.

Les neurones (vegeu figura 2) són cèl·lules excitables especialitzades en la recepció d'estímuls i la conducció de l'impuls nerviós. Són l'element fonamental del sistema nerviós. Un cervell humà conté uns 100.000 milions de neurones que a diferència de la majoria de les altres cèl·lules de l'organisme, no són capaces de dividir-se o regenerar-se.

Els impulsos nerviosos viatgen des del cos cel·lular fins a la neurona següent a través de l'axó. Els axons són el que anomenem de manera comuna *fibres nervioses*. Al final de l'axó hi ha una zona voluminosa que s'anomena botó presinàptic (vegeu figura 3), dins del qual hi ha les vesícules sinàptiques, que contenen els neurotransmissors, que són les molècules responsables de transmetre els missatges entre les neurones. Per tant, alteracions en el

funcionament dels neurotransmissors o en la conducció de l'impuls nerviós poden provocar malalties del sistema nerviós central o perifèric.

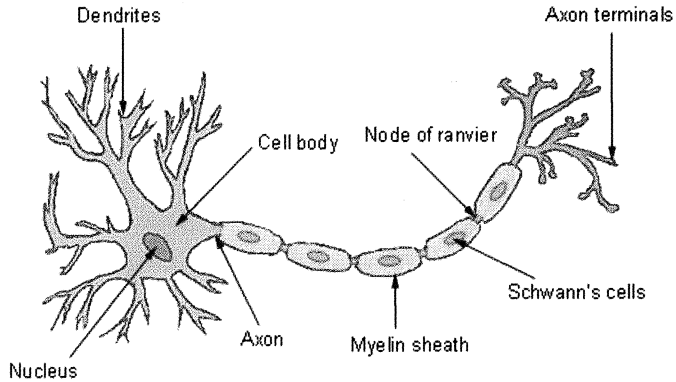


Figura 2: Estructura de la neurona

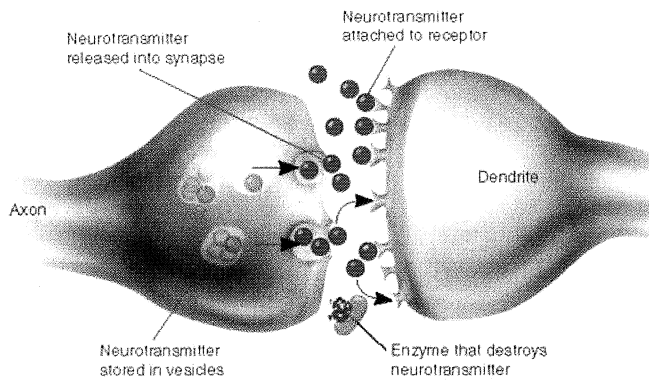


Figura 3: Sinapsi neuronal

La demència pot ser conseqüència de moltes malalties que afecten el cervell. En alguns casos la demència pot ser reversible, com és el cas de la febre alta, dèficits vitamínics, reaccions adverses a fàrmacs, alcoholisme crònic, problemes de la glàndula tiroide o traumatismes cerebrals. En aquestes situacions, un tractament adequat de la malaltia pot millorar la situació del pacient i tornar a un estat cognitiu normal. Però en la majoria de casos les demències no són reversibles, ja que són de tipus degeneratiu o de tipus vascular, és a dir, lesions dels vasos sanguinis que irriguen el cervell, a causa d'infarts cerebrals, arteriosclerosi, etc. És freqüent trobar pacients que presenten una demència mixta, és a dir, una malaltia degenerativa i un problema vascular a la vegada.

Els pacients amb malaltia d'Alzheimer es poden classificar en dos grups: si tenen antecedents de la malaltia a la família (un o més casos de parents de primer grau correctament diagnosticats), es parla de la malaltia d'**Alzheimer familiar**. Si aquesta condició no es compleix, és a dir, si no hi ha antecedents familiars, es parla de la malaltia d'**Alzheimer esporàdic**. Al mateix temps, dins de les formes familiars i esporàdiques de la malaltia, pot ser que els símptomes comencin abans dels 65 anys, i aleshores s'anomena **malaltia d'Alzheimer d'inici precoç**. Si, com passa en la majoria dels casos, els primers símptomes apareixen després dels 65 anys, parlem de **malaltia d'Alzheimer d'inici tardà**.

La forma d'Alzheimer familiar i precoç representa un 1% o menys de tots els casos de malalts d'Alzheimer i els símptomes s'inicien entre els 30 i els 60 anys, el curs clínic és ràpid, les manifestacions són greus i la mort arriba en pocs anys. La malaltia s'hereta amb caràcter autosòmic dominant. En el 50% d'aquests casos es detecta una

mutació genètica causal, però en l'altre 50% no es detecten aquestes mutacions; per tant, cal esperar que en el futur es descobreixin altres gens que causen la malaltia.

La malaltia d'Alzheimer d'inici tardà, tant esporàdica com familiar, és la forma més típica i suposa el 99% de tots els casos. L'anàlisi genètica d'aquest tipus de malaltia suggereix que hi ha altres gens de susceptibilitat a la malaltia, però no són mutacions determinants i, per tant, altres factors no genètics poden estar implicats en l'aparició de la malaltia d'Alzheimer d'inici tardà.

4. FASES DE LA MALALTIA D'ALZHEIMER

Es poden distingir tres etapes de la malaltia designades per la gravetat dels símptomes del pacient: fase inicial, fase moderada i fase greu.

A les **fases inicials** la simptomatologia és lleu. El pacient és autosuficient, però no recorda d'algunes coses o es pot desorientar i perdre's. La pèrdua de memòria pot passar inadvertida, encara que amb el temps pot interferir en activitats habituals, com per exemple conduir, anar a comprar, etc. Els pacients són conscients de les dificultats que tenen i això els genera frustració i ansietat. Generalment no presenten trastorns de conducta o afectius, però sí depressió o apatia. Durant aquesta fase s'ha d'anar preparant els familiars i el mateix pacient perquè vagin prenent consciència del que anirà passant a mesura que la malaltia avanci, de manera que puguin anar prenent decisions de futur.

A la **fase moderada** el pacient comença a ser més dependent i necessita ajuda per fer tasques diàries com vestir-se, rentar-se, pentinar-se, menjar, etc. Les alteracions cognitives ja són evidents i no hi ha dubtes sobre el diagnòstic. El pacient es mostra confós i desorientat en el temps i l'espai. A vegades no sap quin dia és ni on és. En aquesta etapa, tot i que la conducta de rutina es pot mantenir, el malalt perd la capacitat d'entendre el que li diuen, d'anomenar objectes o de relacionar paraules. Per exemple, no és capaç de respondre de manera coherent preguntes de l'estil: "en què s'assemblen una pera i una taronja?", o de repetir una sèrie de paraules que li diguin. A més, té dificultat per fer càlculs senzills, fer trencaclosques, copiar figures geomètriques o dir l'hora mirant el rellotge. En aquesta fase les al·lucinacions són

freqüents, els pacients veuen objectes que no són a l'habitació o veuen persones conegudes que no estan presents. Els deliris també són usals, per exemple, espantar-se de la pròpia imatge reflectida en un mirall o pensar que la persona que el visita és un lladre. Presenten apatia o irritabilitat i sovint tenen trastorns del son.

A la **fase greu** els pacients depenen totalment d'algu que els doni el menjar, els renti, els vesteixi i els faci moure. En aquesta etapa perden el contacte amb l'exterior, no es poden comunicar (només poden emetre monosíl·labs o paraules aïllades), ni respondre a estímuls externs, i fins i tot perden la capacitat de caminar. Només reconeixen els familiars i les persones properes. De vegades presenten conductes agressives o passives i molts malalts tenen alterat el patró de son i vigília, de manera que passen les nits desperts, fins i tot en estat d'agitació, i dormen de dia. Molts pacients es tornen rígids, amb contraccions musculars brusques i breus, no controlen els esfínters i romanen en estat de prostració. Hi ha un risc elevat de complicacions per infeccions, deshidratació, ferides degudes a la immobilització i desnutrició. La causa final de la mort sol estar relacionada amb alguna d'aquestes complicacions, però no directament amb la degeneració neuronal.

El curs de la malaltia varia d'una persona a una altra. En general, els pacients viuen uns 8-10 anys després del diagnòstic, encara que en alguns casos poden sobreviure fins a 20 anys.

5. CAUSES DE LA MALALTIA D'ALZHEIMER: HIPÒTESIS

Avui dia encara no es coneix la causa de la malaltia d'Alzheimer; no obstant, se sap que hi estan implicades diverses alteracions cerebrals, entre les quals cal destacar una marcada atròfia de l'escorça cerebral, disminució del pes i volum del cervell, degeneració de les neurones i aparició de dos característiques pròpies de la malaltia d'Alzheimer: **les plaques senils** al voltant de les neurones i els **cabdells neurofibril·lars** dins les mateixes neurones (vegeu figura 4).

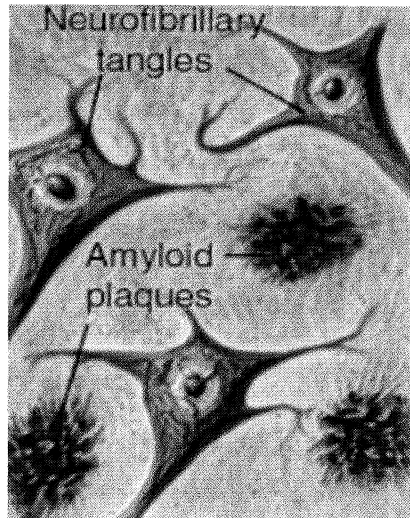


Figura 4: Plaques senils i cabdells neurofibril·lars

Les plaques senils o amiloides són dipòsits extracel·lulars que contenen acumulacions de proteïna β -amiloide i al seu voltant hi ha una corona de neurites distròfiques, cèl·lules de la micròglia i astròcits, cosa que manifesta una reacció d'inflamació produïda per l'amiloide. Els cabdells neurofibril·lars estan formats per la

proteïna Tau hiperfosforilada. A l'interior de les neurones hi ha una estructura formada per microtúbuls que permet el transport de substàncies nutritives i molècules des del cos neuronal a l'axó i a l'inrevés, i manté la seva estabilitat gràcies a la proteïna Tau. En la malaltia d'Alzheimer aquesta proteïna Tau pateix un canvi químic anòmal (s'hiperfosforila) i causa la desintegració dels microtúbuls, que dóna lloc als cabdells neurofibril·lars.

S'ha descrit que la hiperfosforilació de la proteïna Tau està produïda pels dipòsits d'amiloide. Ambdues alteracions proteiques causen un desequilibri cel·lular que desencadena la mort de les neurones de forma selectiva en algunes regions preferents del cervell (l'hipocamp i l'escorça cerebral) responsables de les funcions cognitives de les persones.

El diagnòstic de certesa de la malaltia d'Alzheimer requereix fer una autòpsia cerebral i comprovar microscòpicament la presència d'aquestes lesions específiques de la malaltia (plaques senils i cabdells neurofibril·lars) a l'hipocamp i l'escorça cerebral.

La figura 5A i 5B presenta un tall sagital d'un cervell sa i d'un cervell afectat per la malaltia d'Alzheimer, on queden paleses l'atròfia de la zona de l'hipocamp i les circumvolucions de l'escorça cerebral, així com una dilatació dels ventricles.

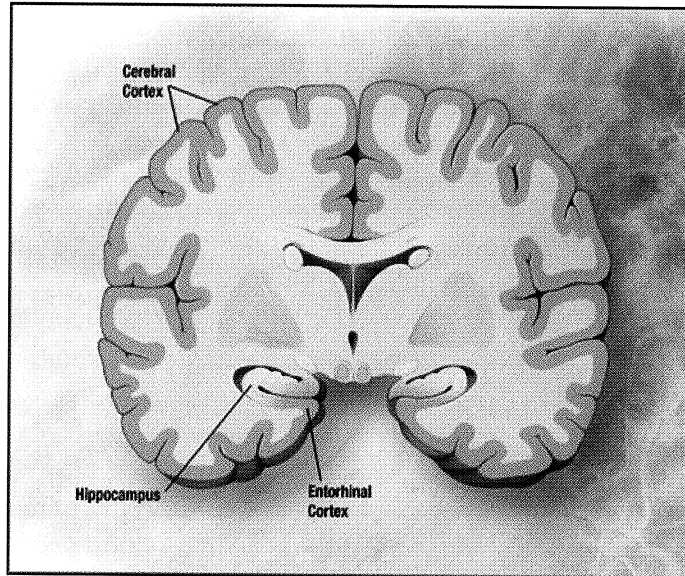


Figura 5A: Cervell sa

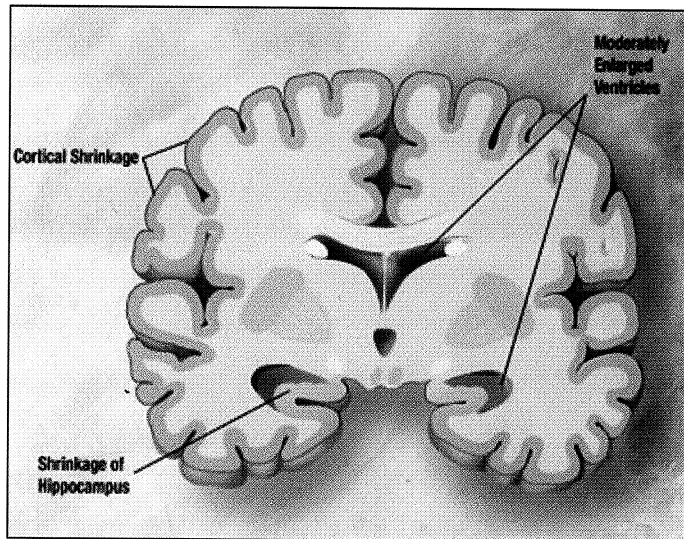


Figura 5B: Cervell atrofiat de malalt d'Alzheimer

L'etiologia de la malaltia d'Alzheimer és múltiple. En el cas de la malaltia d'Alzheimer familiar, que s'hereta amb caràcter autosòmic dominant i que, com hem comentat abans, representa un 1% de tots els malalts, es detecta una mutació genètica causal a la meitat dels casos; per tant, cal esperar que altres gens, desconeguts fins ara, siguin responsables de la malaltia. Els gens mutants que s'han detectat en aquestes famílies són el gen de la proteïna presenilina 1 (PS1) al cromosoma 14, el gen de la proteïna presenilina 2 (PS2) al cromosoma 1 i el gen de la proteïna precursora d'amiloide (APP) al cromosoma 21.

A l'altre tipus de malaltia d'Alzheimer, l'Alzheimer esporàdic, que com ja hem comentat representa un 99% dels casos, l'etiologia és multifactorial amb diversos factors de risc descrits, com per exemple una certa predisposició genètica a la malaltia. Estudis genètics demostren l'existència de certs tipus de **gens de susceptibilitat** que augmenten la possibilitat de desenvolupar la malaltia d'Alzheimer, quan coincideixen amb altres circumstàncies.

El gen de risc més important és el gen que sintetitza la proteïna apolipoproteïna E (ApoE). Aquesta proteïna transporta el colesterol i els lípids entre les cèl·lules i té un paper important en el manteniment neuronal. El gen d'aquesta proteïna pot presentar tres isoformes diferents, la forma 2, la 3 i la 4. S'ha descrit que la presència del tipus 4 del gen d'aquesta proteïna és un factor de risc de la malaltia d'Alzheimer. Estudis epidemiològics realitzats pel nostre grup de recerca (1, 2, 3) demostren que un 30% de malalts d'Alzheimer tenen l'al·lel 4 del gen de l'ApoE, mentre que només un 5% de persones sanes de la mateixa edat tenen aquesta forma del gen. De totes maneres, el fet que un percentatge elevat de casos de malalts d'Alzheimer de la forma tardana no tinguin l'al·lel ApoE4 suggereix que

poden existir altres polimorfismes genètics de susceptibilitat.

El factor de risc més important per desenvolupar la malaltia d'Alzheimer és l'edat. La malaltia és més freqüent a partir dels 65 anys i el risc augmenta amb l'increment d'edat. La prevalença de la malaltia és d'un 10% en persones de més de 65 anys i aquesta xifra es duplica en progressió aritmètica cada 5 anys, fins a arribar a un 40% a la població de majors de 90 anys. Hi ha autors que afirmen que una de cada dues persones més grans de 80 anys tenen la malaltia d'Alzheimer incipient o ja declarada.

També s'han proposat com a factors de risc alguns factors ambientals, com els traumatismes cranioencefàlics greus que causen un dèficit neurològic, el colesterol alt, la hipertensió, la diabetis, el tabaquisme i infarts cerebrovasculars. Un estudi desenvolupat als Estats Units i publicat a la revista *Neurology* (4) demostra que els pacients amb diabetis són més propensos a desenvolupar demència (un 46% més de probabilitats), les persones amb hipercolesterol tenen un 42% més de probabilitats de desenvolupar la malaltia, els hipertensos en tenen un 24% més de probabilitats i els fumadors tenen un 26% més de probabilitats de desenvolupar-la. Els autors conclouen que la hipertensió, l'hipercolesterol, la diabetis i el tabaquisme augmenten entre un 20% i un 40% el risc de desenvolupar demència a la tercera edat.

Durant els últims anys, la recerca sobre la malaltia d'Alzheimer ha estat molt intensa i com a resultat s'han plantejat hipòtesis alternatives per entendre el complex procés neurodegeneratiu d'aquesta malaltia.

La hipòtesi més antiga i en la qual es basen les teràpies mèdiques utilitzades avui dia és la **hipòtesi colinèrgica**, que suggereix que la malaltia d'Alzheimer es deu a la reducció de la biosíntesi del neurotransmissor cerebral acetilcolina. L'acetilcolina és una molècula que envia senyals entre les neurones i és fonamental per al funcionament dels circuits neuronals que permeten emmagatzemar records, aprendre i dur a terme activitats intel·lectuals. A la malaltia d'Alzheimer els nivells d'acetilcolina disminueixen, i aquest descens s'associa amb la simptomatologia cognitiva de la malaltia: la disminució de neurotransmissor provoca una reducció dels senyals enviats a les neurones i provoca una disfunció dels circuits neuronals. Per això aquesta ha estat una de les aproximacions terapèutiques més estudiades els últims anys i, com a resultat, han sortit diversos fàrmacs que es comercialitzen com a tractament pal·liatiu. Aquests fàrmacs són els anomenats *inhibidors de l'acetilcolinesterasa* (enzim que degrada l'acetilcolina), tot i que s'ha comprovat que només tracten els símptomes de la malaltia, però no aturen ni reverteixen la deficiència de l'acetilcolina; per tant, aquesta hipòtesi ha perdut força i ha donat lloc a noves hipòtesis centrades en l'agregació de la proteïna amiloide i la hiperfosforilació de la proteïna Tau, característiques principals de la malaltia.

A partir de l'any 2000, la recerca sobre l'origen de la malaltia ha estat centrada en dues escoles de pensament majoritari. Per una banda, hi ha els investigadors que demostren amb evidència científica que la sobreproducció, l'agregació i la malformació de la **proteïna amiloide** és la causa del dany i la mort neuronal, així com de l'aparició d'altres alteracions característiques de la malaltia. Per una altra banda, hi ha els que proposen que la hiperfosforilació de la **proteïna Tau** i la formació de cabdells neurofibril·lars

són les causes de la patologia de la malaltia d'Alzheimer. Actualment es defensa que alteracions genètiques o efectes d'altres tipus provoquen l'acumulació i l'agregació d'amiloide, que indueix la hiperfosforilació de la proteïna Tau i altres canvis moleculars a la cèl·lula, que causen el deteriorament i la mort de les neurones afectades. Han sorgit dubtes, però, sobre si aquestes alteracions neuropatològiques característiques del cervell de malalts (formació de plaques amiloides i cabdells neurofibril·lars) són el que realment desencadena la patologia; és a dir, són la causa o són una conseqüència de la malaltia? La resposta a aquesta pregunta és fonamental per poder desenvolupar un tractament correcte per combatre la malaltia.

La implicació de les alteracions del sistema neurotransmissor glutamatèrgic en la fisiopatologia de la malaltia d'Alzheimer es coneix des del treball de Greenamyre i Young publicat l'any 1988 (5), però han estat estudis més recents els que han demostrat la relació de l'alteració del **neurotransmissor glutamat** amb l'evolució dels símptomes de la malaltia, de forma similar al que s'ha establert per a la neurotransmissió colinèrgica. El glutamat és el principal neurotransmissor excitador del sistema nerviós central. Durant la neurotransmissió fisiològica, la neurona presinàptica allibera glutamat a l'espai sinàptic i aquest activa el receptor de la neurona postsinàptica, de manera que la neurona receptora s'excita i envia el senyal excitador a una altra neurona. Si l'activitat d'aquest neurotransmissor és inadequada, es pot donar un excés d'excitació de les neurones i provocar-ne la mort. Aquesta alteració glutamatèrgica, anomenada excitotoxicitat per glutamat, és coneguda en altres malalties neurodegeneratives, així com en la lesió cerebral isquèmica, cosa que podria suggerir un mecanisme comú de lesió i mort neuronals entre aquests processos.

S'ha demostrat que en la malaltia d'Alzheimer els dipòsits de proteïna β -amiloide augmenten l'alliberació de glutamat i activen els seus receptors. Al mateix temps, aquests receptors produeixen un increment de proteïna β -amiloide i proteïna Tau. Al cervell de malalts d'Alzheimer s'ha observat que els transportadors presinàptics que eliminen el glutamat disminueixen, així com l'activitat de l'enzim que degrada el glutamat (glutamina sintetasa), fet que podria contribuir a l'augment mantingut de glutamat a les sinapsis del cervell de malalts d'Alzheimer.

Aquesta hipòtesi està reforçada per evidències de lesions a les estructures corticals i subcorticals que contenen abundants receptors de glutamat, de correlació entre els signes clínics i el dèficit de neurones glutamatèrgiques o de transportadors del glutamat al cervell de malalts d'Alzheimer. A més, experimentalment, s'han pogut induir amb excitotoxines alguns símptomes clínics de la demència d'Alzheimer.

Una altra hipòtesi que pretén explicar l'etiologia de la malaltia d'Alzheimer és la dels **radicals lliures**. Els radicals lliures són molècules que mitjançant reaccions químiques provoquen l'oxidació de proteïnes, lípids i ADN presents a les cèl·lules. En condicions normals, la presència de molècules antioxidants contraresten aquests danys, però en situacions neurodegeneratives o amb l'envelliment hi ha una descompensació entre la producció de radicals lliures i les defenses antioxidants cel·lulars; per tant, el dany no es pot reparar i es produeix la mort cel·lular. A la malaltia d'Alzheimer els radicals lliures ataquen les neurones, en provoquen la mort i produeixen factors neuroinflamatoris que empitjoren el dany oxidatiu.

S'han realitzat estudis sobre la relació entre la ingesta o **exposició a l'alumini** i la malaltia d'Alzheimer. L'alumini és present a la indústria alimentària (les substàncies colorants i conservants contenen alumini) i en el tractament de l'aigua per al consum. Tot i que encara no s'ha pogut assegurar el paper etiològic de l'alumini en la malaltia, s'ha observat que la quantitat d'aquest metall dipositat en el cervell de pacients d'Alzheimer és més elevada que en cervells d'individus sans. Cal esmentar, però, que la principal discrepància entre els investigadors és si l'excés d'alumini és una causa o una conseqüència de la patologia.

Si ens fem ressò d'observacions científiques anteriors (6), investigadors espanyols del *Centro de Biología Molecular Severo Ochoa* han suggerit el **virus de l'herpes** com a factor de risc per activar la malaltia. El virus de l'herpes labial està molt estès a la població, és transportat al cervell per l'apolipoproteïna E a través del torrent sanguini, es manté en estat de latència, és a dir, inactiu, i diversos factors, com per exemple l'estrès, poden activar-lo i potenciar-ne la capacitat d'invasió del sistema nerviós. Segons els investigadors, la conjunció de dos factors, el virus i l'al·lel 4 de l'apolipoproteïna E, representa un fort risc de desenvolupar la malaltia d'Alzheimer, i afegeixen que els individus que són capaços d'acumular i suportar més estrès són més propensos a la malaltia.

De totes maneres, cap d'aquestes teories es considera encara definitiva ni exclou per complet les altres i per això actualment s'estan invertint molt esforços a conèixer exactament la causa de la malaltia per poder desenvolupar una teràpia adequada que no només tracti els símptomes de la malaltia, sinó que eviti la causa de la malaltia.

6. DIAGNÒSTIC DE LA MALALTIA D'ALZHEIMER

La forma en què apareix la malaltia d'Alzheimer és molt variada, no hi ha un patró únic. A vegades el pacient no presenta simptomatologia fins que la malaltia ha evolucionat. El diagnòstic el realitza generalment el metge de família amb la col·laboració d'especialistes (neuròlegs, psiquiatres i geriatres), aplicant tests neuropsicològics, proves de laboratori i de neuroimatge (escàner cerebral o altres), però el diagnòstic definitiu només es pot realitzar analitzant en el teixit cerebral post mortem del pacient la presència de dues característiques neuropatològiques de la malaltia: les plaques senils o amiloidees i els cabdells neurofibril·lars. El diagnòstic, doncs, no és fàcil, sobretot en estadis inicials. Per exemple, no és senzill diferenciar la demència lleu de la depressió, amb la qual pot coexistir, o en persones grans, amb defectes d'audició, de visió o un baix nivell cultural. Es calcula que un 15% dels diagnòstics emesos mitjançant la història clínica, l'exploració per imatges i les proves neuropsicològiques no són exactes.

L'Associació Alzheimer dels Estats Units difon deu signes d'alarma de la malaltia d'Alzheimer que esmentem a continuació:

1. Pèrdua de memòria que afecta la capacitat laboral, com per exemple obllits de coses que s'acaben de fer, com enviar una carta, tancar la porta amb clau, etc.
2. Dificultat per realitzar tasques habituals, com obllidar guardar les coses a l'armari o posar en marxa un electrodomèstic, etc.
3. Problemes de llenguatge, com per exemple dificultats per trobar la paraula correcta per anomenar un objecte.

4. Desorientació en el temps i l'espai; és a dir, oblidar el dia que és, on es viu, perdre's pel carrer, etc.

5. Disminució de la capacitat de judici de coses simples com la roba que cal posar-se en funció del temps que fa.

6. Problemes amb el pensament abstracte; és a dir, oblidar la utilitat dels números o com fer càlculs.

7. Posar coses en llocs erronis, com per exemple la cartera dins d'una cassola.

8. Manifestacions de canvis bruscos de l'humor amb conductes agressives sense un motiu aparent.

9. Manifestacions de canvis en la personalitat, convertir-se en persones desconfiades i dependents.

10. Pèrdua d'iniciativa que implica incapacitat per organitzar el pla del dia, portar una conversa, interessar-se per l'entorn, etc.

Actualment, les proves neuropsicològiques que s'utilitzen per valorar el deteriorament cognitiu i per mesurar la progressió de la malaltia d'Alzheimer són les escales d'avaluació cognitiva, que consisteixen en tests que es fan als pacients amb preguntes sobre orientació temporoespacial, memòria immediata, atenció i càlcul. La puntuació obtinguda en el test manifesta l'alteració cognitiva del pacient. El test més utilitzat és el test de Folstein (Escala Mini Mental). La puntuació màxima és de 30 i, a major deteriorament cognitiu, menor és la puntuació. El punt de tall per a la demència és de 24. Alguns exemples de preguntes que es fan són:

1. Quin any, estació, mes, dia del mes i dia de la setmana és?

2. Lletrejar la paraula *mundo* al revés.

3. Realitzar correctament les tres ordres següents: “agafar aquest paper amb la mà dreta, doblegar-lo per la meitat i posar-lo a terra”.

Un estudi realitzat al Regne Unit l’any 2003 (7) va valorar la utilitat de dues de les escales més conegudes per avaluar el deteriorament cognitiu, la Mini Mental State Examination i l’Escala de Demència de Blessed, i els resultats van demostrar que les dues escales tenen un valor molt limitat per a l’avaluació de la resposta del pacient al tractament.

Per això s’han desenvolupat proves no neuropsicològiques que detecten canvis funcionals deguts a la malaltia, com per exemple proves de diagnòstic per imatge, electroencefalografia de nova generació, determinació de marcadors bioquímics perifèrics, proves funcionals de nervis perifèrics i proves genètiques.

Les proves de **diagnòstic per la imatge** ens permeten visualitzar regions del cervell mitjançant la captació de senyals que emeten determinades molècules específiques de les neurones, com components de les membranes neuronals, neurotransmissors, captació de glucosa, etc. Aquestes proves ens proporcionen dades quantitatives de la concentració d’aquestes molècules i ens permeten comparar una imatge del cervell de malalts amb imatges de persones no afectades. Les tècniques més utilitzades són la ressonància magnètica, la tomografia d’emissió de positrons i la tomografia d’emissió de fotons simple.

Pel que fa als **marcadors bioquímics**, s’hi ha treballat gairebé des que Alois Alzheimer va descriure la malaltia. És de gran interès trobar molècules indicadores de la patologia, de localització perifèrica i de fàcil detecció i

quantificació per poder confirmar el diagnòstic, identificar subgrups o subtipus de la malaltia, valorar l'avanç de la malaltia i del tractament. Es pensa que un sol marcador no és suficient per respondre cada qüestió i que calen diferents marcadors. Segons Couderc (8), un marcador "ideal" hauria de tenir les característiques següents:

1. Ser capaç de detectar un tret característic de la malaltia.
2. Ser validat en casos de malaltia d'Alzheimer confirmats neuropatològicament.
3. Ser tant o més sensible i específic que el diagnòstic clínic.
4. Ser reproduïble, senzill de mesurar, de baix cost i que exigeixi l'ús de tècniques poc invasives per poder-lo detectar.

Encara no s'ha trobat aquest marcador ideal, però el descobriment de molècules característiques de la malaltia i els avanços tecnològics per detectar-les i quantificar-les amb exactitud obren l'esperança a un futur prometedor dels laboratoris hospitalaris. Alguns dels marcadors que els assaigs clínics permeten augurar són:

1. La proteïna Tau (fosforilada i no fosforilada) i altres proteïnes derivades de neurofilaments o sinapsis, presents a líquid cefaloraquidi.
2. La proteïna amiloide 1-40, 1-42 i el coeficient 1-40/1-42 presents a líquid cefaloraquidi, sèrum o múscul.
3. La proteïna precursora de l'amiloide (APP) i els seus derivats immediats presents a diverses cèl·lules perifèriques.
4. Factors neurotròfics presents a líquid cefaloraquidi i teixits perifèrics.

5. Apolipoproteïnes presents a sèrum i líquid cefaloraquídi.

6. Enzims relacionats amb l'envelliment i la mort neuronal.

Pel que fa als **marcadors genètics**, llevat dels casos de malaltia d'Alzheimer familiar, són poc útils en el diagnòstic de la malaltia esporàdica i tardana, ja que la presència del polimorfisme genètic associat a la malaltia no és determinant i no pot predir l'aparició de la malaltia, sinó una certa predisposició o risc.

No obstant, un dels objectius en l'investigació que s'està duent a terme actualment és aconseguir que el diagnòstic sigui cada vegada més clar i precoç, basant-se en resultats de proves quantificables i objectivables. Si podem detectar l'existència de neurodegeneració en fases inicials fent servir marcadors específics i sistemes sensibles, podrem evitar que les alteracions del cervell afectin les funcions cognitives i es podrà disposar d'un tractament que freni l'evolució de la malaltia i permeti mantenir una bona qualitat de vida del pacient.

7. PREVENCIÓ DE LA MALALTIA D'ALZHEIMER

Cada vegada s'informa més l'opinió pública en diaris, revistes, ràdio, televisió o Internet de com estar sa i mantenir-se en forma. El nombre de persones preocupades per la seva salut a la vellesa incrementa exponencialment i volen saber què poden fer per prevenir les malalties associades a l'envelliment, com és la malaltia d'Alzheimer.

A les revistes científiques més importants, com per exemple Science (9), i als congressos internacionals de més prestigi es dedica molta atenció a la prevenció de la malaltia. Però actualment la malaltia d'Alzheimer és incurable i la manera de prevenir-la encara no es coneix. No es pot fer res per aturar el pas del temps i evitar l'envelliment, que és el factor de risc més important per desenvolupar aquesta malaltia. Tampoc podem canviar els nostres gens, tant si són susceptibles de contraure la malaltia com si no. Per tant, en l'únic que podem incidir per allunyar la malaltia és a mantenir una salut òptima durant tota la vida i estimular al màxim les connexions neuronals.

Per arribar sa a la vellesa és aconsellable cuidar l'alimentació, evitar els greixos, el sucre, menjar de manera habitual aliments amb substàncies antioxidants com verdures, hortalisses, fruita, etc., ja que s'ha demostrat que hi ha una associació entre les malalties cardiocerebrovasculars i els nivells alts de colesterol i la malaltia d'Alzheimer.

El cervell es pot mantenir actiu i estimulat cognitivament amb l'aprenentatge d'idiomes, la resolució de trencaclosques, crucigrames, sudokus, etc. Hi ha estudis que demostren que realitzar activitats mentalment

estimulants redueix el risc de patir la malaltia d'Alzheimer. Aquestes activitats poden protegir el cervell, bé establint una reserva cognitiva, o bé ajudant el cervell a ser més adaptable i flexible en determinades àrees de la funció mental, de manera que aquestes podrien compensar el declivi en altres àrees.

8. TRACTAMENT I AVENÇOS TERAPÈUTICS

L'Augusta és un bon exemple de les complicacions psiquiàtriques que acompanyen la malaltia: ansietat, agitació, al·lucinacions, alteracions de la conducta a l'hora de dormir, etc. El doctor Alois Alzheimer va idear un pla de tractament per a la seva pacient que consistia principalment a calmar-la i cuidar-la sense utilitzar fàrmacs sedants fins que no fos estrictament necessari. Pal·liava l'agitació de la pacient amb banys d'aigua tèbia, que podien durar hores, fins i tot dies, i utilitzava corrents elèctrics dèbils. Aquestes pràctiques no han sobreviscut amb el pas del temps, però avui dia se n'utilitzen algunes de similars com a complement al tractament principal, com ara la luminoteràpia, la musicoteràpia, el contacte vigilat amb animals, etc. Està demostrat que molts pacients milloren quan s'introdueixen unes pautes al vespre, com per exemple no realitzar activitats estimulants, sopar d'hora i de forma lleugera, no prendre cafè ni te, anar-se'n al llit a una hora fixa, etc. Per tant, avui dia es proposa una teràpia global del pacient, incloent-hi tractament farmacològic i no farmacològic.

Els avenços en el coneixement de l'estructura i la funció del sistema nerviós central i l'etiologia de la malaltia d'Alzheimer han permès el desenvolupament de noves teràpies, tant preventives com pal·liatives, del procés neurodegeneratiu. La majoria d'aquests tractaments encara estan en fase d'estudi preclínic o clínic, però actualment ja hi ha alguns fàrmacs al mercat.

Fàrmacs colinèrgics

La hipòtesi colinèrgica de la malaltia d'Alzheimer demostra que la reducció del neurotransmissor acetilcolina és la causa de la malaltia, per això molts laboratoris han desenvolupat fàrmacs per augmentar els nivells d'aquest neurotransmissor, bloquejar-ne la degradació per l'enzim acetilcolinesterasa o incrementar l'activitat dels receptors colinèrgics a les neurones. Exemples d'inhibidors de l'acetilcolinesterasa són la **tacrina**, el **donepezil** (comercialitzat com a Aricept), la **rivastigmina** (comercialitzada com a Exelon), o **galantamina** (comercialitzada com a Reminyl). La tacrina, el primer fàrmac que va ser comercialitzat, es va retirar per la seva toxicitat, però ara s'ha tornat a introduir a la clínica per demanda social. Els altres fàrmacs tenen menys efectes tòxics. S'ha demostrat que aquests fàrmacs produeixen millores pel que fa als símptomes de deteriorament cognitiu del pacient en fases inicials i mitjanes de la malaltia o retarden durant uns mesos la seva evolució, però no tots els individus responen igual al tractament.

També s'han utilitzat, des de fa temps, altres estratègies colinèrgiques, com l'addició de precursors de l'acetilcolina, l'estimulació de les cèl·lules colinèrgiques amb factors tròfics o factors de creixement, o amb substàncies nootròpiques que milloren alguns paràmetres cognitius i conductuals, però la dificultat de trobar el mecanisme d'acció dels fàrmacs i la poca resposta clínica de la malaltia moderada i avançada han fet que el seu ús disminueixi.

A més del sistema colinèrgic, les funcions cerebrals superiors també són regulades per altres sistemes neurotransmissors com els adrenèrgics, noradrenèrgics,

serotoninèrgics i peptidèrgics. Estudis conductuals, d'aprenentatge i de memòria en animals i humans demostren que la integritat d'aquestes vies és necessària per al bon funcionament cognitiu del cervell. Durant els últims anys s'han introduït noves molècules activadores dels receptors o inhibidors de la degradació d'aquests neurotransmisors, com la **risperidona** (antagonista de la serotonina i la dopamina) (10) i la **selegilina** (inhibidor de la degradació de la dopamina) (11). De totes maneres els resultats no han estat gaire positius i es qüestionen els beneficis d'aquests fàrmacs per tractar la malaltia d'Alzheimer.

Fàrmacs glutamatèrgics

Més recentment s'han iniciat estudis per desenvolupar fàrmacs que regulin la neurotransmissió glutamatèrgica, especialment a nivell de receptors tipus NMDA, ja que s'ha demostrat que un excés d'estimulació glutamatèrgica pot produir o induir reaccions intraneuronals de caràcter tòxic. La **memantina** és una antagonista del receptor NMDA del glutamat i ha tingut resultats positius en els assaigs realitzats amb malalts d'Alzheimer en fases moderades o greus (12). Originalment es comercialitzava per al tractament del Parkinson i el deteriorament cognitiu, però des de llavors se n'ha avaluat l'eficàcia terapèutica en la malaltia d'Alzheimer i s'ha observat que produeix una millora simptomàtica de l'aprenentatge, presenta efectes neuroprotectors i alenteix la progressió de la malaltia.

Altres tractaments farmacològics

A més dels tractaments etiopatogènics, hi ha determinats fàrmacs que últimament s'ha vist que són realment eficaços per tractar la malaltia d'Alzheimer. Alguns exemples són:

- La **prednisona** i els **estrògens**: l'evidència que les dones que segueixen una teràpia estrogènica substitutòria per fer front als canvis postmenopàusics tenen menys probabilitat de patir la malaltia d'Alzheimer ha demostrat l'efecte neuroprotector dels estrògens. El mecanisme d'acció dels estrògens és múltiple: augmenten la concentració de proteïnes antiapoptòtiques, milloren la funció mitocondrial relacionada amb l'estrès oxidatiu, afavoreixen la neurotransmissió colinèrgica, faciliten el flux sanguini i l'eliminació d'amiloide per la microglia.

- Els **vasodilatadors cerebrals**: s'ha comprovat que en la malaltia d'Alzheimer hi ha un cert grau d'afectació vascular. Fa uns anys els clínics prescrivien medicaments que afavorien el flux cerebral o protegien les parets dels vasos sanguinis de la gent gran, però el cost elevat dels tractaments i alguns resultats que demostraven molt poc efecte preventiu de trastorns cerebrovasculars van aconsellar deixar de prescriure aquests medicaments. Avui dia s'haurien de replantejar aquests tractaments en casos seleccionats de malalts d'Alzheimer amb un component patogènic vascular important, ja que està demostrat que l'amiloide irrita les parets vasculares i aquestes reaccionen amb vasoconstricció.

- Els **antiinflamatoris**: hi ha autors que proposen que la malaltia d'Alzheimer és una malaltia inflamatòria crònica del sistema nerviós central, ja que els dipòsits

d'amiloide inclouen proteïnes inflamatòries, provoquen una reacció de la glia i dels vasos sanguinis, que produeixen molècules senyalitzadores d'inflamació com les citoquines. S'han publicat treballs d'assaigs clínics que demostren que hi ha una menor incidència de la malaltia d'Alzheimer en persones que han estat prenent antiinflamatoris no esteroideus, com l'ibuprofè, durant mes de dos o tres anys, i conclouen que els antiinflamatoris podrien tenir un efecte protector de la malaltia d'Alzheimer.

Tractaments neurotròfics

Se sap que el dèficit de factors neurotròfics és fonamental en l'origen de les malalties neurodegeneratives, i en especial de la malaltia d'Alzheimer, per això s'ha investigat la possibilitat d'augmentar els nivells de factors neurotròfics com les neurotrofines, factors de creixement i altres pèptids glicals o neuronals al cervell per tractar la malaltia (13). El problema principal és l'administració d'aquestes substàncies perquè travessin la barrera hematocefàlica i arribin al cervell. Una alternativa que s'està estudiant és la d'injectar els factors neurotròfics directament a la regió de cervell afectada. Una altra dificultat és que els factors neurotròfics també poden activar receptors per a factors de creixement cel·lular i produir reaccions oncogèniques a les cèl·lules.

Els pocs assaigs que s'han dut a terme en humans han estat costosos i complicats, s'han realitzat sota estricta supervisió mèdica en hospitals universitaris, amb un seguiment continu, i han servit per demostrar l'eficàcia d'aquest tractament a curt termini, per això aquesta teràpia, tot i ser prometedora, està en espera d'aconseguir

una nova via terapèutica, o un nou sistema, com per exemple implantar al cervell factors tròfics o cèl·lules generadores de factors tròfics. També s'han fet assaigs experimentals de teràpia gènica, inoculant mitjançant un vector viral el gen del factor tròfic neuronal en cèl·lules colinèrgiques o gials que no expressaven suficientment el factor per aconseguir suplir el dèficit.

Tractaments antiamiloides

Alois Alzheimer ja va anunciar la relació entre l'amiloidogènesi i la neurodegeneració, però encara no s'ha aclarit el seu paper etiopatogènic. L'existència i la intensitat de càrrega amiloidea serveix per establir el diagnòstic i la gravetat de la demència, però no hi ha consens en què succeeix primer: és primària la degeneració neuronal o l'aggregació de l'amiloide? Actualment s'estan realitzant molts estudis per aclarir aquest fet i per aconseguir medicaments que bloquegin o minimitzin el dipòsit d'amiloide, si això és veritablement el que succeeix primer, ja que en cas contrari estaríem agreujant la malaltia.

Actualment s'estan realitzant experiments amb vacunes antiamiloide basades en el principi que si el sistema immune reconeix i ataca les plaques senils de β -amiloide dipositades al cervell dels malalts, es podria revertir el procés i frenar la malaltia. Els primers resultats obtinguts en animals van ser molt esperançadors, però l'any 2002, quan les vacunes es van provar en humans, es va veure que en un 6% dels malalts la vacuna havia produït una inflamació del cervell amb símptomes semblants a la meningoencefalitis i es va frenar el tractament. Més endavant es va demostrar que aquesta inflamació era produïda per uns pèptids que es posaven a

la vacuna i ara s'estan intentant sintetitzar les vacunes sense aquests pèptids.

Tractaments antiapoptòtics

Fa anys el grup de Cotman (14) va observar que l'apoptosi (mort cel·lular programada) era un mecanisme implicat en el deteriorament neuronal en les malalties neurodegeneratives, i en particular a la malaltia d'Alzheimer. Últimament alguns treballs han potenciat aquesta teoria; no obstant, existeix controvèrsia sobre la rellevància de l'apoptosi en la malaltia i els mecanismes han de ser ben coneguts abans de desenvolupar una teràpia basada en la inactivació de l'apoptosi.

Teràpia cel·lular

En la malaltia d'Alzheimer, les neurones degeneren i moren de manera massiva en algunes zones. Mitjançant les noves tecnologies de teràpia cel·lular es podrien substituir les neurones que han mort amb cèl·lules mare nervioses que persisteixen en l'adult. Aquests tractaments consten de dues fases:

1. Obtenció de cèl·lules adultes específiques i compatibles amb l'individu.
2. Implantació al teixit malalt per restaurar la pèrdua de funció.

Tot i així, la complexa citoarquitectura del sistema nerviós, que s'aconsegueix durant el desenvolupament embrionari i els primers anys de vida, amb neurones ordenades de manera jeràrquica que formen xarxes molt

sofisticades i organitzades, impediria que la simple col·locació al cervell de neurones aconseguides al laboratori corregís la malaltia. Caldria que les cèl·lules, crescudes al laboratori i implantades al cervell, s'integressin a la xarxa neuronal, cosa que fins fa poc es considerava inviable. Actualment s'han aconseguit resultats prometedors en peixos, ocells i animals rosegadors que obren possibilitats a la regeneració dels circuits neuronals a partir de noves cèl·lules precursors que es converteixen en neurones i s'integren a la xarxa del cervell adult. Així doncs, podem pensar que les malalties del sistema nerviós central es podrien solucionar amb teràpies cel·lulars, quan hàgim aconseguit les cèl·lules adequades per implantar i s'integrin a les xarxes neuronals de manera que supleixin les funcions de les que han degenerat o no funcionen bé.

9. CONCLUSIÓ

La malaltia d'Alzheimer, doncs, ara per ara no té cura, però la recerca en aquest camp obre l'esperança que algun dia serà possible retardar l'aparició de la malaltia, alentir-ne el progrés o fins i tot prevenir-la.

Factors genètics, ambientals i d'estil de vida treballen junts per causar i fer progressar la malaltia, però la influència de cada un d'aquests factors difereix per a cada persona. Hi ha alguns factors de risc que no es poden controlar, com l'edat o el genotip, però es pot incidir en alguns altres, com l'ambient i l'estil de vida. Per això hi ha científics que investiguen factors de risc relacionats amb l'estil de vida, mentre que altres dirigeixen els seus esforços a entendre els mecanismes que originen la malaltia per poder desenvolupar fàrmacs i teràpies eficaços.

La recerca per desenvolupar nous tractaments per a la malaltia d'Alzheimer tenen com a objectiu buscar maneres de prevenir la neurodegeneració, compensar les alteracions funcionals de la malaltia a mesura que aquesta avança i mantenir el malalt amb una qualitat de vida adequada el màxim de temps possible.

Avui dia molts grups de científics investigen la malaltia d'Alzheimer. Segons el secretari general de Sanitat espanyol, només a Espanya hi ha més de mil científics dedicats a aquesta tasca.

Per poder assolir una recerca de qualitat cal que els organismes públics i privats, nacionals i internacionals siguin conscients de la necessitat i el cost que suposa dur a terme aquesta recerca i que concedeixin ajudes

econòmiques generoses als grups de recerca. A Espanya s'estan duent a terme iniciatives com el conveni de col·laboració que van firmar l'any 2006 la *Fundación Reina Sofía* i la *Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas* (CIEN), per posar en marxa la *Unidad de Investigación del Proyecto Alzheimer*. Aquesta unitat funciona com un espai nacional d'investigació de la malaltia d'Alzheimer i serà gestionada per la Fundació CIEN de l'Institut de Salut Carlos III, que depèn del Ministeri de Sanitat i Consum. Iniciatives com aquestes permetran que en pocs anys es pugui desenvolupar un tractament eficaç per prevenir i alentir la malaltia d'Alzheimer.

10. REFERÈNCIES

1. Durany N., Morgan K., Thome J., Tilley L, Kalsheker N., Münch G., Riederer P., Cruz-Sánchez F.F. Relationship between the α -1-antichymotrypsin microsatellite and apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Reports*, 1:315-320 (1998)

2. Durany N., Cruz-Sánchez F.F., Thome J., Höhn H., Retz W., Riederer P., Rösler M. No association between the α -1-antichymotrypsin and apolipoprotein-E allele in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Alzheimer's Reports*, 2:159-164 (1999)

3. Cruz-Sánchez F.F., Durany N., Thome J., Riederer P., Zambón D. Correlation between apolipoprotein-E polymorphism and Alzheimer's Disease Pathology. *J. Alzheimer Disease*, 2:223-229 (2000)

4. Whitmer R.A., Sidney S., Selby J., Johnston S.C., Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*, 64:277-81 (2005)

5. Greenamyre, J.T., Maragos W.F., Albin R.L., Penney J.B., Young A.B. Glutamate transmission and toxicity in Alzheimer's disease, 12:421-430 (1988)

6. Itzhaki R.F., Dobson C.B., Shypley S.J., Wozniak M.A. The role of viruses and ApoE in dementia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1019: 15-18 (2004)

7. Holmes C., Lovestone S. Long-term cognitive and functional decline in late onset Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Age Ageing*, 32:200-204 (2003)

8. Couderc R. A la recherche de marqueurs biologiques pour la maladie d'Alzheimer. *Ann. Biol. Clin.*, 13:1-8 (2000)

9. Belluardo N, Mudo G, Blum M, Fuxe K. Central nicotinic receptors, neurotrophic factors and neuroprotection. *Behav. Brain Res.*, 113: 21-34 (2000)

10. Bhana N., Spencer C.M. Risperidone: a review of its use in the management of the behavioural and

psychological symptoms of dementia. *Drugs Aging*. 16:451-471 (2000)

11. Birks J. Flicker L. Selegiline for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 1:CD000442 (2003)

12. Palmer G.C., Widzowski D. Low affinity use-dependent NMDA receptors antagonists show promise for clinical development. *Amino Acids*, 19:151-155 (2000)

13. Nabeshima T., Yamada K. Neurotrophic factor strategies for the treatment of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*. 14:S39-46 (2000)

14. Cotman C.W. Anderson A.J. A potential role for apoptosis in neurodegeneration and Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.*, 10:19-45 (1995)

DISCURS DE CONTESTACIÓ
PER L'ACADÈMIC NUMERARI

EXCM. SR. DR. EUGENIO OÑATE IBAÑEZ DE NAVARRA

Excmo Sr. Presidente de la Academia,
Excmo. Sres. Académicos,
Ilmas. Autoridades,
Señoras y Señores:

Es un honor poder dar la bienvenida a la Real Academia de Doctores a la nueva académica Dra. Nuria Durany Pich.

Presentaré en primer lugar una visión sucinta de sus méritos que justifican el acierto de la Academia en su designación.

La Dra. Durany se doctoró en Biología el año 1996 en la Universidad de Barcelona. Su tesis, dirigida por el Dr. Josep Carreras Barnes, versó sobre la *Actividad e isoenzimas de la fosfoglicerato mutasa. Alteraciones tisulares en los tumores; alteraciones séricas en el infarto de miocardio*. Con anterioridad, la Dra. Durany obtuvo en 1990 el título de Master in Education por la Universidad de Nueva Gales del Sur (Sydney, Australia) y en esa misma universidad el título de Bachelor of Science en 1986, título que convalidó posteriormente por el de Licenciada en Ciencias Biológicas en España.

Los resultados de su tesis y extensiones de ésta, algunas de ellas ya relacionadas con estudios sobre el Alzheimer, se difundieron a la comunidad científica a través de una quincena de artículos en revistas internacionales de prestigio publicadas entre 1996 y 1999. Con posterioridad ha seguido publicando regularmente en revistas científicas los resultados de sus investigaciones en áreas relacionadas con la biología y la medicina. Entre ellas destacan el estudio de las alteraciones y deficiencias de las neuronas que producen enfermedades en el cerebro, tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia, entre otras. Desde 1999 hasta la actualidad ha publicado 25 artículos en revistas, la mayoría de ámbito internacional. Es destacable también que desde la época en que desarrolló su tesis doctoral, ha presentado los resultados de su investigación en unos setenta congresos nacionales e internacionales, siendo ponente invitada en muchos de ellos.

Su actividad investigadora se ha desarrollado en gran parte en el marco de una veintena de proyectos de I+D financiados por organismos nacionales e internacionales, así como por empresas. Entre dichos proyectos resaltan los estudios recientes sobre alteraciones y regeneración de células nerviosas financiados por la empresa española Ferrer Pharma Internacional, los estudios de los procesos de agregación de proteína utilizando el microscopio de fuerza atómica, financiados por la empresa farmacéutica alemana Schering, o los estudios sobre fatiga muscular, financiados por la empresa farmacéutica Trommsdorf, también Alemana.

Sus diversas investigaciones sobre enfermedades neurodegenerativas realizados con apoyo económico del ministerio de Ciencia y Tecnología de España, la

Fundación Alexander von Humbolt de Alemania y la Comunidad Europea, entre otros organismos, le facilitaron constituir un grupo de investigación en Neurociencia que ha sido reconocido como grupo de investigación emergente de excelencia por la Generalitat de Cataluña, con el consiguiente apoyo económico durante el periodo 2005-2009.

Entre las múltiples becas y ayudas recibidas, destacan la beca post-doctoral otorgada por la Fundación Alexander von Humbolt para realizar estudios sobre las enfermedades de Alzheimer y la esquizofrenia en el hospital psiquiátrico de la Universidad de Wurzburg en Alemania durante los años 1998 y 1999.

Su actividad docente ha sido también muy intensa y se desarrolló inicialmente en la Universidad de Barcelona desde el año 1993 hasta 1997, impartiendo clases en las asignaturas de Fisiología General, Bioquímica y Sistema Endocrino y Metabolismo. Con posterioridad se incorporó como profesora a la Universidad Internacional de Cataluña (UIC) en la que ha impartido clases desde el año 2000 hasta la fecha en numerosas materias relacionadas con la Biología, la Microbiología General y Bucal, el Cuerpo Humano y Nutrición y Dietética entre otras.

Ha dirigido tres tesis doctorales y numerosas tesinas.

Pertenece a cinco sociedades científicas en España y en el extranjero, relacionadas respectivamente con la neurofarmacología, la biología, la neurociencia, la bioquímica y la bioética. Es miembro de la Asociación Alexander Von Humboldt de España.

La Dra. Durany ha sabido compatibilizar de manera muy eficiente su labor investigadora y docente con una importante dedicación al mundo de la gestión universitaria, principalmente como Secretaria de Facultad y luego como Decana de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UIC en el periodo 2000-2006. Actualmente es Vicerrectora de Investigación de la UIC. Recientemente ha concursado y ganado una plaza de Profesor Agregado en la Universidad Internacional de Cataluña.

Destaco finalmente sus habilidades políglotas al hablar correctamente varios idiomas como el inglés, alemán, francés e italiano, además del castellano y el catalán.

El discurso de la Dra. Durany ha estado centrado en una descripción de la enfermedad de Alzheimer, destacando su impacto social y económico en las familias que tienen alguna persona que la sufre. Nos ha explicado con claridad las distintas categorías de esta enfermedad y sus fases. Ha detallado también las causas más probables de su aparición desde el punto de vista de diversas escuelas del pensamiento científico: la hipótesis colinérgica que postula el origen de la enfermedad en una deficiencia del neurotransmisor acetilcolina, y las hipótesis basadas en malformaciones de dos proteínas, la *proteína amiloide* defendida por un grupo de científicos, y la *proteína Tau*, apoyada por otro grupo. Finalmente, nos ha explicado diversos estudios sobre el efecto de las alteraciones en el neurotransmisor *glutamato* en la enfermedad, así como otras teorías basadas en la influencia de los *radicales libres* en la evolución del Alzheimer, y otros estudios basados en la relación entre la exposición al *aluminio* o al *virus del herpes* con un mayor factor de riesgo a contraer la enfermedad.

Es muy interesante que en la mayoría de las alteraciones estudiadas no se conoce todavía si son la causa o la consecuencia de la enfermedad, lo que es un aspecto esencial para desarrollar un tratamiento correcto para combatirla.

Me ha parecido también reveladora la explicación que nos ha ofrecido sobre el diagnóstico, prevención y tratamiento terapéutico del Alzheimer a través de distintos tipos de fármacos, sustancias neurotróficas y tratamientos antiamiloides y antiapoptóticos, entre otros. Ciertamente las nuevas terapias basadas en sustitución de las neuronas dañadas por otras sanas obtenidas en el laboratorio para su posterior implantación en el cerebro abre un camino, no exento de incógnitas, pero en definitiva prometedor, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Leyendo el trabajo de la Dra. Durany no he podido evitar relacionar el mundo fascinante del estudio de las neuronas en el cerebro humano, de cómo funcionan, cómo se deterioran y cómo podríamos preservar o mejorar su comportamiento, con áreas del conocimiento en el mundo de la ingeniería y otras ciencias aplicadas, en apariencia lejanas de la bio-medicina, pero de la que se han obtenido muchas inspiraciones.

Así, existe un área de las ciencias del cálculo basada en lo que se denominan *redes neuronales artificiales*. Estas redes, inspiradas en el funcionamiento de las neuronas en el cerebro, no son en definitiva más que algoritmos que definen una función paramétrica para realizar cálculos de forma rápida en sistemas complejos. Los parámetros de la red neuronal se obtienen a partir del tratamiento de un conjunto de datos extenso para los que se conoce la respuesta del sistema. Este proceso se denomina

“educación” o “entrenamiento” de la red. Una vez conocidos los parámetros de la red neuronal, ésta puede utilizarse para obtener en pocos segundos la respuesta del sistema frente a cualquier nuevo conjunto de datos, que estén dentro del rango de los utilizados para el entrenamiento de la red. El proceso de educación de la red trata de imitar al de aprendizaje de las neuronas en nuestro cerebro, que una vez entrenado en una cierta habilidad es capaz de producir una respuesta inmediata a nuevas situaciones relacionadas con dicha habilidad.

Más interesante quizás todavía son los nuevos conceptos surgidos en la última década sobre la posibilidad de capturar y encapsular el conocimiento en organizaciones. El tema es de gran interés para preservar el conocimiento y la “memoria corporativa” de empresas o cualquier tipo de organización en la que se generen ideas o procedimientos de cualquier tipo. Claramente la existencia de ese conocimiento en un período concreto de la historia de la organización, no es suficiente para garantizar que el mismo perdure en el tiempo y se transmita a las siguientes generaciones vinculadas a la organización, ni a otras organizaciones. Estas teorías, sin ir más lejos, pueden explicar también la desaparición o permanencia de culturas a lo largo de la historia. No es de extrañar, por tanto, que las grandes empresas que aspiran al control global de sus mercados durante generaciones, realicen grandes inversiones en ese innovador campo de la ciencia. Como ejemplo más reciente de investigación en esta área destaco el proyecto *Mature: Continuous Social learning in Knowledge Networks* que financia la Comunidad Europea hasta el año 2010 y que coordina el Centro Internacional de Métodos Numéricos en Ingeniería de la Universitat Politècnica de Catalunya (www.cimne.com). En el proyecto participan una quincena de empresas y

universidades especializadas en procesos de maduración del conocimiento en organizaciones, a través del análisis y desarrollo de contenidos, reglas semánticas y procesos de transferencia.

Finalmente quiero destacar otra línea de investigación de gran actualidad relacionada con la creación de *redes sociales* mediante técnicas de inteligencia artificial basadas en *agentes*. Las redes sociales son estructuras sociales constituidas por nodos (los agentes), que son generalmente individuos o asociaciones. Los nodos de la red están ligados por una o más clases de interdependencias, tales como valores, visión del mundo, ideas políticas, aspectos económicos, amistad, enemistad, relaciones sexuales, aspectos epidemiológicos, enlaces web o rutas aéreas.

Las redes sociales contemplan la relación social en términos de nodos y enlaces. Los nodos son los actores en la red y los enlaces las relaciones entre ellos. A diferencia de modelos más tradicionales, en las redes sociales los atributos de los individuos en la red son menos importantes que sus relaciones y enlaces con otros actores en la misma. En definitiva, la red es la protagonista del sistema, y su mayor calidad afecta directamente al éxito de los individuos que la conforman, por encima incluso de las habilidades concretas de cada uno de ellos.

Los resultados de investigaciones recientes muestran que las redes sociales pueden operar a muchos niveles, desde el familiar hasta el nivel de las naciones, y pueden jugar un papel esencial en determinar cómo se resuelven los problemas, cómo funcionan las organizaciones y el grado en que los individuos alcanzan sus objetivos. Construir esas redes, encontrar información en ellas y mantenerlas actualizadas son los retos en los que están

inmersos hoy en día muchos investigadores. Algunas de las áreas de aplicación de las redes sociales son la antropología, la sociolingüística, la geografía, la psicología social, las ciencias de la comunicación y de la información, la economía, la biología y las redes de distribución en la ingeniería y el comercio entre otras.

Es indudable que todas estas nuevas teorías, inspiradas en definitiva en modelos de captación, retención y transmisión del conocimiento en la memoria de los humanos, pueden llegar a proporcionar nuevos paradigmas y métodos para el estudio del comportamiento de las neuronas del cerebro. Estudios donde el conocimiento de la física y la bioquímica del sistema neuronal se fusionen con modelos matemáticos y métodos numéricos, puedan ayudarnos a conocer mejor el comportamiento sistemático de las neuronas, y más concretamente a darnos pautas para detectar disfuncionalidades y prevenir y ayudar a mitigar enfermedades como el Alzheimer.

Felicito muy sinceramente a la Dra. Durany por sus contribuciones y por su trayectoria que enriquece nuestra comunidad. Le deseo que el éxito acompañe su trabajo en el futuro como hasta ahora.

Esperamos, en fin, poder tener el placer como colegas en esta Academia de seguir de cerca vuestras futuras aportaciones, de aprender de ellas y de alegrarnos por los hitos que sin duda seguiréis alcanzando.

INDEX

1. Introducció.....	9
2. Impacte social i econòmic.....	11
3. Definició i classificació de la malaltia	
3. d'Alzheimer.....	14
4. Fases de la malaltia d'Alzheimer.....	18
5. Causes de la malaltia d'Alzheimer: hipòtesis.....	20
6. Diagnòstic de la malaltia d'Alzheimer.....	29
7. Prevenció de la malaltia d'Alzheimer.....	34
8. Tractament i avenços terapèutics.....	36
9. Conclusió.....	44
10. Referències.....	46
DISCURS DE CONTESTACIÓ.....	51

NOVES PUBLICACIONS DE LA REIAL ACADÈMIA DE DOCTORS

Directori 1991

Los tejidos tradicionales en las poblaciones pirenaicas (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Eduardo de Aysa Satué, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Josep A. Plana i Castellví, Doctor en Geografia i Història) 1992.

La tradición jurídica catalana (Conferència magistral de l'acadèmic de número Excm. Sr. Josep Joan Pintó i Ruiz, Doctor en Dret, en la Solemne Sessió d'Apertura de Curs 1992-1993, que fou presidida per SS.MM. el Rei Joan Carles I i la Reina Sofia) 1992.

La identidad étnica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Pou d'Avilés, Doctor en Dret) 1993.

Els laboratoris d'assaig i el mercat interior; Importància i nova concepció (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Pere Miró i Plans, Doctor en Ciències Químiques, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Simón i Tor, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1993.

Contribución al estudio de las Bacteriemias (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Miquel Marí i Tur, Doctor en Farmàcia, i contestació per l'Excm. Sr. Manuel Subirana i Cantarell, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1993.

Realitat i futur del tractament de la hipertròfia benigna de pròstata (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia i contestació per l'Excm. Sr. Albert Casellas i Condom, Doctor en Medicina i Cirurgia i President del Col·legi de Metges de Girona) 1994.

La seguridad jurídica en nuestro tiempo. ¿Mito o realidad? (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. José Méndez Pérez, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1994.

La transició demogràfica a Catalunya i a Balears (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Tomàs Vidal i Bedito, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ferrer i Bernard, Doctor en Psicologia) 1994.

L'art d'ensenyar i d'aprendre (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Pau Umbert i Millet, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Agustín Luna Serrano, Doctor en Dret) 1995.

Sessió necrològica en record de l'Excm. Sr. Lluís Dolcet i Boxeres, Doctor en Medicina i Cirurgia i Degà-emèrit de la Reial Acadèmia de Doctors, que morí el 21 de gener de 1994. Enaltiren la seva personalitat els acadèmics de número Excms. Srs. Drs. Ricard Garcia i Vallès, Josep Ma. Simón i Tor i Albert Casellas i Condom. 1995.

La Unió Europea com a creació del geni polític d'Europa (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Jordi Garcia-Petit i Pàmies, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Llord i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques) 1995.

La explosión innovadora de los mercados financieros (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Emilio Soldevilla García, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'Excm. Sr. José Méndez Pérez, Doctor en Dret) 1995.

La cultura com a part integrant de l'Olimpisme (Discurs d'ingrés com a acadèmic d'Honor de l'Excm. Sr. Joan Antoni Samaranch i Torelló, Marquès de Samaranch, i contestació per l'Excm. Sr. Jaume Gil Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques) 1995.

Medicina i Tecnologia en el context històric (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Felip Albert Cid i Rafael, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Àngel Aguirre Baztán) 1995.

Els sòlids platònics (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excm. Sra. Pilar Bayer i Isant, Doctora en Matemàtiques, i contestació per l'Excm. Sr. Ricard Garcia i Vallès, Doctor en Dret) 1996.

La normalització en Bioquímica Clínica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Xavier Fuentes i Arderiu, Doctor en Farmàcia, i contestació per l'Excm. Sr. Tomàs Vidal i Bendito, Doctor en Geografia) 1996.

L'entropia en dos finals de segle (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques, i contestació per l'Excm. Sr. Pere Miró i Plans, Doctor en Ciències Químiques) 1996.

Vida i música (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Carles Ballús i Pascual, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Espadaler i Medina, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1996.

La diferencia entre los pueblos (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Sebastià Trias Mercant, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm. Sr. Àngel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1996.

L'aventura del pensament teològic (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teologia, i contestació per l'Excm. Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 1996.

El derecho del siglo XXI (Discurs d'ingrés com a acadèmic d'Honor de l'Excm. Sr. Dr. Rafael Caldera, President de Venezuela, i contestació per l'Excm. Sr. Àngel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1996.

L'ordre dels sistemes desordenats (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques, i contestació per l'Excm. Sr. Joan Bassegoda i Novell, Doctor en Arquitectura) 1997.

Un clam per a l'ocupació (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Isidre Fainé i Casas, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Joan Bassegoda i Nonell, Doctor en Arquitectura) 1997.

Rosalía de Castro y Jacinto Verdaguer, visión comparada (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Jaime M. de Castro Fernández, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Pau Umbert i Millet, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1998.

La nueva estrategia internacional para el desarrollo (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Santiago Ripol i Carulla, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1998.

El aura de los números (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i contestació per l'Excm. Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 1998.

Nova recerca en Ciències de la Salut a Catalunya (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Anna Maria Carmona i Cornet, Doctora en Farmàcia, i contestació per l'Excm. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 1999.

Dilemes dinàmics en l'àmbit social (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Albert Biayna i Mulet, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 1999.

Mercats i competència: efectes de liberalització i la desregulació sobre l'eficàcia econòmica i el benestar (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Amadeu Petitbó i Juan, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Jaime M. de Castro Fernández, Doctor en Dret) 1999.

Epidemias de asma en Barcelona por inhalación de polvo de soja (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Ma. José Rodrigo Anoro, Doctora en Medicina, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Llord i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques) 1999.

Hacia una evaluación de la actividad cotidiana y su contexto: ¿Presente o futuro para la metodología? (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Maria Teresa Anguera Argilaga, Doctora en Filosofia i Lletres (Psicologia) i contestació per l'Excm. Sr. Josep A. Plana i Castellví, Doctor en Geografia i Història) 1999.

Directori 2000

Génesis de una teoría de la incertidumbre. Acte d'imposició de la Gran Creu de l'Orde d'Alfons X el Savi a l'Excm. Sr. Jaume Gil-Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Financeres) 2000.

Antonio de Capmany: el primer historiador moderno del Derecho Mercantil (discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Xabier Añoveros Triás de Bes, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Santiago Dexeus i Triás de Bes, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2000.

La medicina de la calidad de vida (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Luís Rojas Marcos, Doctor en Psicologia, i contestació per l'Excm. Sr. Àngel Aguirre Baztán, Doctor en psicologia) 2000.

Pour une science touristique: la tourismologie (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Jean-Michel Hoerner, Doctor en Lletres i President de la Universitat de Perpinyà, i contestació per l'Excm. Sr. Jaume Gil-Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques) 2000.

Virus, virus entèrics, virus de l'hepatitis A (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Albert Bosch i Navarro, Doctor en Ciències Biològiques, i contestació per l'Excm. Sr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària) 2000.

Mobilitat urbana, medi ambient i automòbil. Un desafiament tecnològic permanent (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Pere de Esteban Altirriba, Doctor en Enginyeria Industrial, i contestació per l'Excm. Sr. Carlos Dante Heredia García, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2001.

El rei, el burgès i el cronista: una història barcelonina del segle XIII (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. José Enrique Ruiz-Domènec, Doctor en Història, i contestació per l'Excm. Sr. Felip Albert Cid i Rafael, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2001.

La informació, un concepte clau per a la ciència contemporània (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Salvador Alsius i Clavera, Doctor en Ciències de la Informació, i contestació per l'Excm. Sr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2001.

La drogaaddicció com a procés psicobiològic (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Miquel Sánchez-Turet, Doctor en Ciències Biològiques, i contestació per l'Excm. Sr. Pedro de Esteban Altiriba, Doctor en Enginyeria Industrial) 2001.

Un univers turbulent (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Jordi Isern i Vilaboy, Doctor en Física, i contestació per l'Excm. Sra. Maria Teresa Anguera Argilaga, Doctora en Psicologia) 2002.

L'envelliment del cervell humà (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Jordi Cervós i Navarro, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Pou d'Avilés, Doctor en Dret) 2002.

Les telecomunicacions en la societat de la informació (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Àngel Cardama Aznar, Doctor en Enginyeria de Telecomunicacions, i contestació per l'Excm. Sr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2002.

La veritat matemàtica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Josep Pla i Carrera, doctor en Matemàtiques, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 2003.

L'humanisme essencial de l'arquitectura moderna (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Helio Piñón i Pallarés, Doctor en Arquitectura, i contestació per l'Excm. Sr. Xabier Añoveros Trías de Bes, Doctor en Dret) 2003.

De l'economia política a l'economia constitucional (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Joan Francesc Corona i Ramon, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'Excm. Sr. Xavier Iglesias i Guiu, Doctor en Medicina) 2003.

Temperància i empatia, factors de pau (Conferència dictada en el curs del cicle de la Cultura de la Pau per el Molt Honorable Senyor Jordi Pujol, President de la Generalitat de Catalunya, 2001) 2003.

Reflexions sobre resistència bacteriana als antibiòtics (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excm. Sra. Ma. de los Angeles Calvo i Torras, Doctora en Farmàcia i Veterinària, i contestació per l'Excm. Sr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària) 2003.

La transformació del negoci jurídic como consecuencia de las nuevas tecnologías de la información (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Rafael Mateu de Ros, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Jaime Manuel de Castro Fernández, Doctor en Dret) 2004.

La gestión estratégica del inmovilizado (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numeraria Excm. Sra. Anna Maria Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'Excm. Sr. Josep J. Pintó i Ruiz, Doctor en Dret).

Los costes biológicos, sociales y económicos del envejecimiento cerebral (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Félix F. Cruz-Sánchez, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Pla i Carrera, Doctor en Matemàtiques) 2004.

El conocimiento glaciar de Sierra Nevada. De la descripción ilustrada del siglo XVIII a la explicación científica actual. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Antonio Gómez Ortiz, Doctor en Geografia, i contestació per l'acadèmica de número Excm. Sra. Maria Teresa Anguera Argilaga, Doctora en Filosofia i Lletres (Psicologia) 2004.

Los beneficios de la consolidación fiscal: una comparativa internacional (Discurs de recepció com a acadèmic d'Honor de l'Excm. Sr. Rodrigo de Rato y Figaredo, Director-Gerent del Fons Monetari Internacional. El seu padrí d'investidura és l'acadèmic de número Excm. Sr. Jaime Manuel de Castro Fernández, Doctor en Dret) 2004.

Evolución histórica del trabajo de la mujer hasta nuestros días (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Eduardo Alemany Zaragoza, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Rafel Orozco i Delclós, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2004.

Geotecnia: una ciencia para el comportamiento del terreno (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Antonio Gens Solé, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2005.

Sessió acadèmica a Perpinyà, on actuen com a ponents; Excm. Sra. Anna Maria Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresariales i Excm. Sr. Jaume Gil-Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales: "*Nouvelles perspectives de la recherche scientifique en économie et gestion*"; Excm. Sr. Rafel Orozco i Delclós, Doctor en Medicina i Cirurgia: "*L'impacte mèdic i social de les cèl·lules mare*"; Excm. Sra. Anna Maria Carmona i Cornet, Doctora en Farmàcia: "*Nouvelles stratégies oncologiques*"; Excm. Sr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària: "*Les résistances bactériennes a les antibiotiques*". 2005.

Los procesos de concentración empresarial en un mercado globalizado y la consideración del individuo (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Fernando Casado Juan, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació de l'Excm. Sr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 2005.

"Son nou de flors els rams li renc" (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Jaume Vallcorba Plana, Doctor en Filosofia i Lletres (Secció Filologia Hispànica), i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. José Enrique Ruíz-Domènec, Doctor en Filosofia i Lletres) 2005.

Historia de la anestesia quirúrgica y aportación española más relevante (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Vicente A. Gancedo Rodríguez, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Josep Llort i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales) 2006.

El amor y el desamor en las parejas de hoy (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Paulino Castells Cuixart, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Joan Trayter i Garcia, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales) 2006.

El fenomen mundial de la deslocalització com a instrument de reestructuració empresarial (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Alfredo Rocafort i Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Isidre Fainé i Casas, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales) 2006.

Biomaterials per a dispositius implantables en l'organisme. Punt de trobada en la Història de la Medicina i Cirurgia i de la Tecnologia dels Materials (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Josep Anton Planell i Estany, Doctor en Ciències Físiques, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària) 2006.

La ciència a l'Enginyeria: El llegat de l'école polytechnique. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Xavier Oliver i Olivella, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Josep Pla i Carrera, Doctor en Matemàtiques) 2006.

El voluntariat: Un model de mecenatge pel segle XXI. (Discurs d'ingrés de l'acadèmica de número Excm. Sra. Rosamari Cammany Dorr, Doctora en Sociologia de la Salut, i contestació per l'Excm. Sra. Anna Maria Carmona i Cornet, Doctora en Farmàcia) 2007.

El factor religiós en el procés de adhesió de Turquia a la Unió Europea. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Josep Maria Ferré i Martí, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Carlos Dante Heredia García, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2007.

Coneixement i ètica: reflexions sobre filosofia i progrés de la propedèutica mèdica. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Màrius Petit i Guinovart, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teologia) 2007.

Problemàtica de la família ante el món actual. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic honorari Excm. Sr. D. Gustavo José Noboa Bejarano, Doctor en Dret i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. D. Paulino Castells Cuixart, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2007.

La Reial Acadèmia, bo i respectant
com a criteri d'autor les opinions
exposades en les seves publicacions,
no se'n fa responsable ni solidària.

® Reial Acadèmia de Doctors
Impressió: Imprenta Baltasar 1861
Tels. 93 346 91 52 - 93 346 92 06
Tiratge 350 exemplars

Dipòsit Legal: B-4755-2008

REIAL ACADEMIA DE DOCTORS

-Publicacions-