



## **CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS**

**Enric Bufill Soler**

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

**TESIS DOCTORAL**

**UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI**

**CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN  
CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA  
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTRAS ENFERMEDADES  
NEURODEGENERATIVAS**

**AUTOR : ENRIC BUFILL SOLER**

**DIRECTORES: Dr. JORDI AGUSTÍ BALLESTER**

**Dr. RAFAEL BLESA**

**TARRAGONA 2016**



## **FUENTES DE FINANCIACIÓN**

Beca CIBERNED (Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas) y FONDO DE INVESTIGACIONES SANITARIAS (Instituto de Salud Carlos III) PI07/1150.

Beca CGL2009-7896 del Ministerio Español de Innovación e Investigación.

Beca SGR2009-324, Generalitat de Catalunya.



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer al Dr. Eudald Carbonell i Roura el haberme animado a realizar este proyecto, así como su apoyo y consejos durante su realización. Dos de los artículos de la tesis, precisamente los dos primeros, han sido escritos con su colaboración.

Al Dr. Rafael Blesa, uno de mis directores de tesis, quién depositó su confianza en mí desde el inicio, cuando le expuse mis ideas en una conversación que tuvo lugar en Munich, hace ya 12 años. Con una visión holística, por desgracia poco frecuente en el campo de la Medicina, el Dr. Blesa supo ver las posibilidades que ofrecía un trabajo multidisciplinario que combinaba las neurociencias y el estudio de la evolución humana. Desde entonces hemos colaborado en varios de los artículos que constituyen esta tesis.

Al Dr. Jordi Agustí, también director de tesis, por sus consejos y participación en dos de los artículos de este trabajo. El Dr. Agustí no solo ha colaborado en la realización de la tesis sino que me invitó a ser coautor del libro “El precio de la Inteligencia. La evolución de la Mente y sus consecuencias”, (autores: J. Agustí, E. Bufill y M. Mosquera), un tema que siempre me ha fascinado y sobre el que siempre había querido escribir.

A Robert Sala, Ignasi Pastó, Marina Mosquera y Núria Setó, miembros del IPHES, por su ayuda y consejos.

Al Consorci Hospitalari de Vic, y especialmente al Dr. Antoni Anglada, Dr. Rafael Toribio, Dra. Núria Roger y Dr. Eduard Kanterewicz, por su comprensión al permitirme disponer del tiempo necesario para la elaboración de esta tesis.

Al Dr. Pere Roura y al Dr. Jacint Altimiras, de la Unitat d’Epidemiologia del Consorci Hospitalari de Vic por su cooperación en la elaboración de algunos de los artículos que componen esta tesis y por el interés que siempre han demostrado en los temas tratados en la misma.

A Jaume Bertranpetit, Josep M<sup>a</sup> Grau, Nolasca Acarín y Carme Maté por su asesoramiento en la redacción de los artículos 1 y 4.

A las neuropsicólogas Anna Bartés y Jordina Muñoz del Consorci Hospitalari de Vic, y a Teresa Romero, neuropsicóloga del Centre Geriatric Bernades de Manresa por su colaboración. A Marina Pont, estadística del Consorci Hospitalari de Vic, por la revisión de los análisis estadísticos obtenidos.

Al Institut de Recerca, Laboratori d'Alzheimer y la Unitat de Genètica de Malalties Neurodegeneratives del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona por su participación en el estudio.

Al Dr. Julio Sanjuan, quien después de leer el primer artículo de esta tesis me invitó a colaborar con sendos capítulos en dos de sus libros : “La profecía de Darwin: Del origen de la mente a la psicopatología” y “La teoría de la evolución en medicina”.

Durante la elaboración de esta tesis he pasado por algunos momentos difíciles. Mi agradecimiento a todos aquellos que me prestaron algún tipo de ayuda en dichas circunstancias, especialmente a Maria Castells, Pilar Ferrando, Manuel Porta, Salvador Ros, Josep M<sup>a</sup> Soler, Xavier Valentí, Roser Vidal y Carles Vidal.

Por último mi agradecimiento a mis padres, Enric y M<sup>a</sup> Rosa, por haber sabido estimular mi curiosidad y el interés por la naturaleza.

***A Roser.***

## ÍNDICE

<b>Fuentes de financiación.....</b>	<b>3</b>
<b>Agradecimientos.....</b>	<b>4</b>
<b>Índice.....</b>	<b>7</b>
<b>Prólogo.....</b>	<b>9</b>
<b>Presentación.....</b>	<b>13</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>15</b>
1. Enfermedad de Alzheimer.....	15
Epidemiología.....	15
Clínica de la EA.....	16
Neuropatología de la EA.....	17
Genética de la EA.....	18
Tratamiento de la EA.....	19
¿Es la enfermedad de Alzheimer exclusivamente humana?.....	20
2. Heterocronia y neotenia.....	22
Neotenia y evolución humana.....	25
Neotenia, hiper morfosis y evolución cerebral humana.....	25
3. Plasticidad sináptica, aprendizaje y memoria.....	28
Plasticidad sináptica en los mamíferos.....	30
4. La vía de señalización de la reelina.....	32
Plasticidad sináptica y reelina.....	32
Reelina y enfermedad de Alzheimer.....	33
<b>Hipótesis.....</b>	<b>35</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>37</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>38</b>
Conducta simbólica y neuroplasticidad: ¿un ejemplo de coevolución gen-cultura?.....	39
Apolipoprotein E polymorphism and neuronal plasticity.....	47

Human neoteny revisited: the case of synaptic plasticity.....	50
Enfermedad de Alzheimer y evolución cerebral: ¿es la enfermedad de Alzheimer un ejemplo de pleiotropía antagonica?.....	61
Alzheimer’s disease: an evolutionary approach.....	70
Reelin signaling pathway genotypes and Alzheimer disease in a spanish Population.....	93

**DISCUSIÓN..... 97**

1. Cambios heterocrónicos ocurridos durante la evolución cerebral humana.....97
2. Cambios heterocrónicos cerebrales y enfermedad de Alzheimer.102
3. Vía de señalización de la reelina y enfermedad de Alzheimer..... 105
4. Aplicaciones prácticas y perspectivas futuras..... 107

**CONCLUSIONES.....110**

**BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA.....112**

**APÉNDICE.....120**

Prevalencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 80 años: estudio COGMANLLEU.....	121
Factores genéticos y ambientales que pueden influir en la forma senil de la enfermedad de Alzheimer: estudio de casos y controles anidado.....	127

## Prólogo

Desde hace tiempo me han interesado el origen y evolución de la vida y de la inteligencia.

Los animales y su conducta me fascinaron desde mi infancia. Pronto me dí cuenta de que había animales con los que teníamos mucho en común mientras que otros parecían tener muy poco que ver con nosotros. Me interesaron especialmente determinadas especies de mamíferos que mostraban conductas que requerían cierto grado de inteligencia. Me intrigaban las capacidades que compartían con los seres humanos, como curiosidad, emociones, memoria, capacidad de vinculación afectiva y resolución de problemas, y por otra parte la gran diferencia que había entre ellos y nosotros en cuanto a facultades mentales superiores.

Ello me llevó a reflexionar sobre la unidad subyacente a la gran diversidad de los seres vivos e interesarme por la evolución biológica, disciplina vetada entonces en las escuelas de nuestro país, y, a partir de la adolescencia, en la evolución humana, especialmente en la evolución de aquello que nos separaba del resto de los animales, nuestro cerebro y nuestras capacidades cognitivas. La comprensión de la naturaleza humana ha sido desde entonces uno de mis principales intereses y he llegado a la conclusión de que solo una perspectiva evolucionista puede llevarnos a comprender la naturaleza de nuestra especie.

Aunque comencé a estudiar la carrera de Biología con la idea de estudiar evolución humana, acabé matriculándome en Medicina, pensando que esta carrera me permitiría comprender mejor al ser humano, incluyendo su cerebro y su mente, y me especialicé en Neurología.

Posteriormente pude compatibilizar mi interés por el cerebro y por la evolución biológica impartiendo clases sobre “La evolución del cerebro y de la inteligencia” en un curso de postgrado de Antropología en la Universitat Autònoma de Barcelona.

A mediados de los años 90 del pasado siglo diversos autores anglosajones empezaron a aplicar los conocimientos de la biología evolutiva a la medicina, creando una nueva disciplina: la medicina darwinista o evolucionista. Ello me hizo pensar que determinadas enfermedades neurológicas y psiquiátricas exclusivamente humanas, como la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal, tal vez podrían explicarse por los cambios funcionales y estructurales ocurridos durante la evolución cerebral en nuestra especie.

Expuse esta idea tanto a Eudald Carbonell, codirector de las excavaciones de Atapuerca y director del IPHES, como a Rafael Blesa, jefe de Servicio de Neurología del

Hospital de Sant Pau, quien había realizado numerosos trabajos sobre la memoria y sus trastornos. Ambos apoyaron entusiásticamente la idea de realizar un estudio sobre el tema, focalizado en la enfermedad de Alzheimer. La tesis que sigue a continuación es el producto de diez años de trabajo en este campo, fruto de la unión de las neurociencias con la medicina evolucionista.

“We lost our hairy covering, our jaws and teeth were reduced in size, our sex life was postponed, our infancy became among the most helpless of any of the animals because everything had to wait upon the development of that fast growing mushroom which had sprung up in our heads.

Now in man, above all creatures, brain is the really important specialization...It appears that if infancy is lengthened, there is a correspondingly lengthier retention of embryonic tissues capable of undergoing change...

The clock in the body...has placed a limit upon the pace at which the ape brain grows-a limit which...the human ancestors in some manner escaped. ..

When these released potentialities for brain growth began, they carried man into a new world where the old laws no longer totally held. With every advance in language, in symbolic thought, the brain paths multiplied. Significantly enough, those which are most heavily involved in the life processes, and are most ancient, mature first. The most recently acquired and less specialized regions of the brain, the “silent areas”, mature last. Some neurologists, not without reason, suspect that here may lie other potentialities which only the future of the race may reveal...

(Man) was becoming something the world had never seen before-a dream animal-living at least partially within a secret universe of his own creation and sharing that secret universe in his head with other, similar heads. Symbolic communication had begun. ..The Eden of the eternal present that the animal world had known for ages was shattered at last. Through the human mind, time and darkness, good and evil, would enter and possess the world.”

Loren Eiseley. *The immense journey.*



“Since the split of the human line from that of the chimpanzees , the human line has followed a pattern apparently consistent with that of the animals in general . Its existence, if proven, has profound significance for understanding how the human condition was attained. The pattern is that coding genes , which control changes in the structure of enzymes and other proteins, dominate expression of traits in particular tissues, such as those affecting the immune response , the sense of smell and sperm production.

In contrast , noncoding genes, which regulate hereditary developmental processes prescribed by coding genes, are more active in the development and function of the nervous system. Although the analyses on which this distinction is based are preliminary, it is considered probable that noncoding changes have been of key importance in the evolution of cognition, in other words, the changes that made us human.”

Edward O Wilson, *The Social Conquest of Earth*.

“We might as well call ourselves *Homo plasticus*. While other animal brains exhibit plasticity , we are the only species to use it as a central player in brain refinement and evolution. One of the major ways we managed to leverage neuroplasticity to such stratospheric heights is known as neoteny-our almost absurdly prolonged infancy and youth, which leaves us both hyperplastic and hyperdependent on older generations for well over a decade. Human childhood helps lay the groundwork of the adult mind, but plasticity remains a major force throughout life. Without neoteny and plasticity we would still be naked savanna apes- without fire, without tools, without writing, lore, beliefs or dreams. We really would be the “nothing but” apes, instead of aspiring angels”.

V.S. Ramachandran, *The tell-tale brain*.

## Presentación

El trabajo que se presenta a continuación parte de la hipótesis, enunciada por C. Lumsden y E. O. Wilson (Lumsden y Wilson 1981, 1983), de que un factor importante en la evolución de la mente humana pudo ser la coevolución entre genes, cerebro y cultura.

Con la aparición del lenguaje y cultura simbólicas aumentó la necesidad de procesamiento, almacenamiento y recuperación cerebral de la información. Ello produjo una fuerte presión selectiva que llevó al progresivo aumento de las capacidades de aprendizaje y memoria, lo que implicó a su vez un aumento de la plasticidad sináptica.

En los dos primeros artículos se estudia, en base a una exhaustiva revisión bibliográfica, la posibilidad de que durante la evolución cerebral humana haya tenido lugar un incremento de la neuroplasticidad. Para ello se describe la evolución de los alelos ApoE 3 y ApoE 2 de las apolipoproteínas E, los cuales han contribuido a mejorar la reparación y plasticidad sinápticas, y como su evolución y aumento de frecuencia coincidió con el desarrollo de la cultura simbólica compleja, sugiriendo la existencia de una coevolución gen, cerebro, cultura.

El artículo número tres demuestra que han ocurrido cambios heterocrónicos durante la evolución del cerebro humano. Se conocía ya que el desarrollo del cerebro humano era mucho más prolongado que el de los antropoides, nuestros parientes evolutivos más próximos, así como el hecho de que el cerebro humano retiene una tasa de desarrollo fetal, es decir muy elevada, tras el nacimiento. Ambas son características neoténicas, que implican la retención de características infantiles o juveniles durante un tiempo prolongado o durante la edad adulta. En nuestro trabajo, partiendo de datos bibliográficos, constatamos que se ha producido la retención en la edad adulta de características juveniles, como una elevada actividad y plasticidad sinápticas, en determinadas áreas de asociación cerebral, como el córtex prefrontal dorsolateral y la "red cerebral por defecto" (default mode network). Aunque se habían descrito previamente los cambios funcionales ocurridos en dichas áreas, no se habían relacionado hasta el momento con cambios neoténicos.

La segunda hipótesis en que se basa este trabajo es la de que determinadas enfermedades neurológicas y psiquiátricas exclusiva o principalmente humanas, como la esquizofrenia, la demencia frontotemporal o la enfermedad de Alzheimer, son el resultado de cambios estructurales y funcionales ocurridos durante la evolución del cerebro humano, entre ellos el incremento de plasticidad sináptica.

Los artículos cuarto y quinto relacionan a la enfermedad de Alzheimer con los cambios heterocrónicos ocurridos en determinadas áreas durante la evolución del cerebro humano. Los depósitos de péptidos anormales propios de la enfermedad de Alzheimer coinciden casi exactamente con las áreas en que se ha producido un aumento de la neuroplasticidad. La evidente utilidad del aumento de la plasticidad sináptica en nuestra especie durante las etapas juvenil y adulta y el hecho de que la enfermedad de Alzheimer no aparezca hasta la edad postreproductiva lleva a la conclusión de que dicha enfermedad puede ser un ejemplo de pleiotropía antagonista.

En el artículo quinto se resaltan los cada vez más numerosos datos que indican que cambios epigenéticos, que modifican la expresión de genes relacionados con la función mitocondrial o con la plasticidad sináptica, entre ellos los genes que codifican las proteínas que intervienen en la vía de señalización de la reelina, podrían estar implicados en las fases iniciales de la enfermedad.

En el artículo sexto se describen los resultados de un estudio experimental en el que se estudiaron 413 sujetos con enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve y controles normales, con el fin de determinar si ciertas variantes de genes que intervienen en la vía de señalización de la reelina, y por lo tanto en la neuroplasticidad, están relacionados con la enfermedad de Alzheimer. Se genotiparon 40 variantes bialélicas de polimorfismos de nucleótido único (SNP) en ocho genes relacionados con la vía de señalización de la reelina utilizando el sistema de genotipado SNPlex, y las frecuencias alélicas fueron comparadas entre pacientes y controles utilizando el test de chi cuadrado y obteniendo el odds ratio (OR).

Se encontró una asociación significativa entre enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo leve y los genotipos *RELN* rs 528528 y rs 2299356, *PLK2* rs 15009 y rs 702723 y *CAMK2A* rs 3756577 y rs 3822606. Algunas variantes incrementaban hasta tres veces el riesgo de presentar Alzheimer, mientras que otras tenían un efecto protector, con una reducción del riesgo para Alzheimer y deterioro cognitivo que oscilaba entre 2 y 8 veces.

Tres de los genotipos que presentaban asociación significativa con la enfermedad, entre ellos los dos genotipos *RELN*, se encuentran en la región promotora del gen, la cual regula la expresión de este, dato que va a favor de que cambios epigenéticos que modifican la expresión de determinados genes podrían estar implicados en el inicio de la enfermedad de Alzheimer.

En el apéndice se han incluido dos artículos que describen un estudio epidemiológico sobre el deterioro cognitivo y la demencia, en sujetos de edad igual o superior a 80 años, realizado en el Área Básica de Salud de Manlleu. Una de las conclusiones interesantes de dicho estudio fue que el haber sido sometido a anestesia general triplicaba las probabilidades de desarrollar la enfermedad de Alzheimer.

## INTRODUCCIÓN

### 1. Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente en personas mayores de 65 años y la causa más común de demencia.

La EA fue descrita por el neuropsiquiatra alemán Alois Alzheimer en 1907 (Alzheimer 1907/1987), tras el examen del cerebro de una mujer de 56 años, Auguste D, quien desde los 50 años había presentado cambios de personalidad, pérdida progresiva de memoria y capacidad verbal, confusión creciente, apatía y episodios de agitación. El examen del cerebro de Auguste D, reveló depósitos o placas del péptido beta-amiloide extracelular y marañas neurofibrilares intracelulares de proteína tau. Además presentaba acusada atrofia cerebral.

Dichas lesiones se describieron también en pacientes de edad superior a 70 años que presentaban demencia senil, pero, dada la edad relativamente temprana de inicio y la gravedad de las lesiones en la paciente Auguste D, inicialmente se creyó que se trataba de enfermedades diferentes a las que se denominó demencia presenil o enfermedad de Alzheimer y demencia senil. Estudios posteriores, sin embargo, acabaron confirmando que se trataba de la misma enfermedad.

#### Epidemiología

La prevalencia de demencia aumenta de manera exponencial con la edad. El 1 % de personas de 60 años de edad presentan demencia, cifra que aumenta a más del 30 % a los 85 años. La incidencia también aumenta con la edad: entre personas de edades comprendidas entre 65-69 años la incidencia es del 0,6 %, entre 75-79 años es del 2 % y entre personas mayores de 85 años llega al 8,4 % (Hebert et al. 1995).

El 90 % de los pacientes con demencia presentan EA según algunos estudios. Otros autores obtienen cifras inferiores, que oscilan entre el 43 y el 79 %, pero todos los estudios realizados coinciden en que la EA es la causa más frecuente de demencia. Casi dos tercios de los pacientes con EA presentan también lesiones cerebrovasculares o cuerpos de Lewy, que pueden contribuir a su demencia (Lim et al. 1999). El hecho de que en algunos estudios los pacientes que presentaban tanto lesiones propias de la EA como lesiones vasculares hayan sido diagnosticados de demencia vascular puede haber contribuido a las diferencias encontradas en la prevalencia de EA en diferentes trabajos.

El estudio Delphi estimó que habían 24.3 millones de personas con demencia en el mundo en el año 2001, cifra que podría aumentar a 42.3 millones en el año 2020 y a 81.1 millones el año 2040 (Ferri et al. 2005).

## Clínica de la EA

La alteración de la memoria reciente suele ser uno de los primeros síntomas de la EA. Los pacientes presentan una dificultad creciente para adquirir información nueva, mientras que la memoria remota está preservada en las primeras fases de la enfermedad. La memoria declarativa se afecta inicialmente más que la memoria de procedimiento. En fases más avanzadas de la enfermedad, sin embargo, se afecta también la memoria remota y de procedimiento y los pacientes pueden llegar a no ser capaces de recordar como realizar las actividades más básicas de la vida diaria o los nombres de los familiares más próximos.

A medida que avanza la enfermedad se producen también trastornos del lenguaje, que suelen iniciarse con dificultades para encontrar la palabra adecuada, a lo que sigue disminución de la fluidez verbal y lenguaje cada vez más vago y empobrecido. Pueden aparecer circunloquios cada vez más frecuentes y repetición de frases hechas. En las fases finales de la enfermedad aparece afasia global.

Otro de los síntomas de la EA es la dificultad progresiva para traducir ideas en acciones (apraxia ideomotora). Los pacientes terminan siendo incapaces de vestirse o realizar las tareas más elementales relacionadas con el aseo personal.

Progresivamente aparecen alteraciones de la función ejecutiva, como la planificación y la capacidad de juicio. Muchos pacientes presentan también desinhibición de la conducta. Los pacientes no son conscientes de sus déficits, salvo en fases muy tempranas de la enfermedad en algunos casos.

Otros síntomas frecuentes son la apatía, la depresión, los episodios de agitación y, en fases tardías, la psicosis, con delirios de carácter paranoide y alucinaciones visuales.

Todo ello produce un deterioro significativo progresivo, tanto social como ocupacional. En las fases medias y tardías de la enfermedad los pacientes son incapaces de valerse por si mismos y requieren la presencia de un cuidador. La duración de la vida desde que se diagnostica la EA es variable y, aunque suele oscilar entre los 4 y los 12 años, puede llegar a los 20 años en algunos casos.

## Neuropatología de la EA.

La EA se caracteriza por la presencia de dos tipos de lesiones cerebrales: las placas neuríticas, extracelulares, de  $\beta$ -amiloide y los ovillos o marañas neurofibrilares intracelulares. Se produce también pérdida de sinapsis y destrucción neuronal.

Las placas neuríticas extracelulares consisten en depósitos del péptido  $\beta$ -amiloide, formado por 39-43 aminoácidos, que derivan de la proteólisis de la proteína de membrana conocida como proteína precursora de la amiloide o APP.

Las placas neuríticas presentan en su interior un elevado número de prolongaciones neuronales distorsionadas que se conocen como neuritas distróficas. En su centro se observan células microgliales activadas.

Existen evidencias de que dichos depósitos de amiloide pueden ser neurotóxicos y producir disfunción y muerte neuronal. En el cerebro normal la APP es fragmentada en segmentos funcionales por las enzimas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ -secretasas. En determinados casos parece haber un incremento de actividad de las  $\beta$  y  $\gamma$ -secretasas con respecto a  $\alpha$ -secretasa, lo que lleva a la acumulación de péptidos con 40 y 42 aminoácidos, conocidos como  $A\beta$ 1-40 y  $A\beta$ 1-42. El péptido  $A\beta$ 1-42 es el que parece presentar mayores propiedades neurotóxicas. Especialmente neurotóxicos parecen ser los oligómeros de  $A\beta$ , pequeños agregados de entre 2 y 12 péptidos (Ballard et al. 2011).

Otras placas carecen de un centro denso de amiloide y de neuritas distróficas. Se conocen como placas difusas y, a diferencia de las placas neuríticas, no parecen asociarse a destrucción neuronal ni a disfunción cognitiva. En los vasos sanguíneos cerebrales también se han descrito depósitos de amiloide, lo que provoca un mayor riesgo de hemorragias (Geldmacher 2009).

Las placas neuríticas se encuentran sobre todo en determinadas áreas de asociación del córtex cerebral y zonas del sistema límbico, especialmente en el hipocampo. La distribución de los depósitos de  $A\beta$  varía de un individuo a otro: mientras que algunas personas presentan numerosos depósitos de amiloide en la corteza entorrinal, por ejemplo, en otras los depósitos de  $A\beta$  en dicha zona son relativamente escasos (Mesulam 2000).

Las marañas neurofibrilares son ovillos de filamentos anormales intraneuronales que presentan una estructura helicoidal apareada característica (filamentos pares helicoidales), constituidos por proteína tau hiperfosforilada. La proteína tau interviene en la estabilización de los microtúbulos, el mantenimiento de la integridad del citoesqueleto y el transporte axoplásmico.

Las marañas neurofibrilares se observan en las áreas de asociación del neocórtex, el hipocampo y otras zonas del sistema límbico y en la sustancia negra, los núcleos del rafe, el locus ceruleus y el núcleo basal de Meynert, que envían proyecciones dopaminérgicas, serotoninérgicas, noradrenérgicas y colinérgicas, respectivamente, al resto del cerebro. En las etapas iniciales de la EA (estadios I y II de Braak y Braak) se encuentran únicamente en el sistema límbico, donde su densidad va aumentando durante los estadios III y IV, en los que ya se manifiestan leves déficits de memoria, y especialmente en el estadio V de Braak y Braak, en el que ya aparece una demencia incipiente. A medida que va avanzando la demencia las marañas neurofibrilares se extienden por el neocórtex de asociación (Mesulam 2000).

En la EA se produce también una importante pérdida sináptica en determinadas áreas del neocórtex y en el hipocampo, la cual se asocia a la disfunción cognitiva característica de la enfermedad. Se produce también desaparición de espinas dendríticas. Los oligómeros de A $\beta$  parecen ser sinaptotóxicos directos. También se ha detectado pérdida de sinapsis en los núcleos del rafe, el locus ceruleus y el núcleo basal de Meynert (Geldmacher 2009). Finalmente se produce la destrucción neuronal.

## Genética de la EA

La EA se puede presentar a edad temprana, antes de los 60 años y en forma tardía, a edades posteriores a los 60 años. Las formas tempranas representan únicamente entre el 1 y el 6 % de los casos, gran parte de ellas tienen una historia familiar de EA y en un 13 % de los casos presentan un patrón de herencia autosómico dominante.

Se han encontrado tres genes causales en dichas formas tempranas autosómico dominantes: el gen que codifica la proteína precursora de la  $\beta$  amiloide (*APP*), el gen de la presenilina 1 (*PSEN1*) y el gen de la presenilina 2 (*PSEN2*), localizados en los cromosomas 1, 14 y 21. Dichos genes tienen relación directa o indirecta con la neuroplasticidad (Setó y Clarimon 2010).

También parece haber relación entre las formas tempranas de EA y el gen *SORL1* el cual reduce la interacción entre las proteínas APP y  $\beta$  secretasa disminuyendo la producción de A $\beta$  y confiriendo por lo tanto una relativa protección ante la EA (Ballard et al. 2011).

En el 95 % de los casos la EA aparece a edades avanzadas. A diferencia de lo que ocurre en las formas tempranas, los genes implicados en las formas tardías de la enfermedad no determinan la aparición de esta sino que incrementan o disminuyen la susceptibilidad del individuo a desarrollar EA. Dicha susceptibilidad también es modulada por las interacciones entre diversos genes entre sí y entre dichos genes y factores ambientales, como la isquemia cerebral, el estrés oxidativo neuronal, los

traumatismos craneales y posiblemente algunos tóxicos e infecciones (Setó y Clarimon 2010).

Entre los genes relacionados con la EA tardía destaca el gen *APOE4*. Los portadores de una copia del alelo  $\epsilon 4$ , o heterocigotos, presentan un riesgo de EA entre 1,5 y 5,6 veces mayor que la población general, mientras que los portadores de dos copias (homocigotos) presentan un riesgo entre 2,2 y 33,1 veces mayor (Setó y Clarimon 2010).

Otros genes relacionados con la forma tardía de la EA son *GSK3 $\beta$*  y *DYRK1A*, relacionados con la fosforilación de la proteína tau, *TOMM40*, que codifica una proteína que interactúa con APP y se ha asociado con la edad de inicio de la EA, *CLU* localizado en el cromosoma 8, que codifica una proteína chaperona involucrada en la formación de A $\beta$  (apolipoproteína J) variantes de la cual pueden reducir el riesgo de EA en un 15 %, y *PICALM* que codifica una proteína presente en los endosomas, los cuales presentan aumento de tamaño en las fases iniciales de la EA (Ballard et al 2011).

## Tratamiento de la EA

No se dispone en la actualidad de ningún tratamiento realmente efectivo para la EA. Los inhibidores de la colinesterasa y los antagonistas de los receptores NMDA, sin embargo, producen beneficios sintomáticos moderados en las primeras fases de la enfermedad.

Los inhibidores de la colinesterasa, como el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina, mejoran ligeramente la cognición y producen mejoras de 1.5-2 puntos en períodos de 6-12 meses en el test cognitivo mini-mental. Producen también mejoría en el estado de ánimo y la apatía.

La memantina, antagonista del receptor NMDA, produce también mejoría moderada en los test cognitivos y en la agitación y agresividad.

Se están desarrollando diversos tratamientos, todos ellos todavía en fase experimental. Entre ellos la inmunoterapia activa con fragmentos de A $\beta$ , que ha sido efectiva en ratones transgénicos (Schenk 1999) pero que en pacientes humanos ha producido encefalitis en algunos casos y ha sido menos efectiva clínicamente (Holmes 2008). La inmunoterapia pasiva con anticuerpos contra A $\beta$  ha mostrado algunos beneficios en ratones transgénicos y se está ensayando en seres humanos. Dichos ensayos clínicos han puesto en evidencia que el clearance de A $\beta$ , por lo menos en la



especie humana, no parece producir mejoras cognitivas significativas, lo que ha llevado a algunos investigadores a cuestionar el papel que juega A $\beta$  en el deterioro cognitivo asociado a la EA (Holmes 2008).

Se están intentando también desarrollar fármacos que impidan la hiperfosforilación o agregación de la proteína tau, aunque los esfuerzos realizados en este sentido son mucho menores que los realizados para inhibir la formación de los depósitos de A $\beta$ .

## ¿Es la EA una enfermedad exclusivamente humana?

En la mayor parte de mamíferos estudiados no se detectan los depósitos de proteínas anormales características de la EA.

En perros y otros carnívoros se han encontrado depósitos de amiloide a edad avanzada, pero no marañas neurofibrilares. En rumiantes, como ovejas y cabras, se han encontrado alteraciones de la proteína tau con la edad, aunque no filamentos pares helicoidales como los que se detectan en la EA. Tampoco se han detectado en dichas especies de hervíboros depósitos de amiloide ( Head et al. 2001).

En un ejemplar de oso pardo se han descrito estructuras similares a las marañas neurofibrilares propias de la EA, pero no estaban constituidas por filamentos pares helicoidales sino por filamentos rectos, similares a los que se detectan en la parálisis supranuclear progresiva humana (Cork et al. 1988).

En los primates, los mamíferos con cerebros más complejos y con mayor gasto metabólico, muchas especies, aunque no todas, presentan depósitos de amiloide al llegar a edad avanzada, en general en forma difusa. Presentan también placas neuríticas, aunque estas suelen ser escasas. También muestran hiperfosforilación de tau con la edad, pero no desarrollan filamentos pares helicoidales (Poduri et al. 1994, Gearing et al. 1994, Price 1993, Walker 1993). Se han observado lesiones parecidas a las marañas neurofibrilares en ejemplares aislados de macacos *Rhesus* y babuino *Hamadriada*, pero son distintas a las observadas en la EA y guardan cierto parecido con las encontradas en algunas taupatías humanas (Erwin et al. 2001).

En el cercopiteco verde (*Chlorocebus aethiops*) el 100 % de los animales que llegan a una edad avanzada presentan depósitos de amiloide, pero la presencia de dichos depósitos no parece acompañarse de disfunción cognitiva significativa. En algunas especies de macacos (*Macaca mulatta* y *M. Fascicularis*) aparecen importantes depósitos de amiloide con la edad en un 20-30 % de los individuos, asociados a pérdida

sináptica y neuronal en hipocampo y corteza prefrontal y a importantes déficits cognitivos y conductuales (Toledano et al. 2014).

En conjunto puede decirse que muchas especies de primates presentan depósitos anormales de amiloide al llegar a edad avanzada, que en algunas especies, pero no en todas, parecen correlacionarse con deterioro cognitivo. Presentan también placas neuríticas, aunque en menor proporción que en los sujetos con EA. Con una sola excepción, que se describe a continuación, los primates no humanos no presentan los filamentos pares helicoidales de proteína tau, característicos de la EA.

Los filamentos pares helicoidales se han descrito en un único ejemplar de chimpancé doméstico, de edad avanzada, obeso y con niveles elevados de colesterol (Rosen et al. 2008). Dichas lesiones parecen, por lo tanto, ser casi exclusivamente humanas. Debe tenerse en cuenta que el chimpancé es la especie evolutivamente más próxima al ser humano y cuya estructura y función cerebral es, en muchos aspectos, similar a la del *Homo sapiens*.

La EA parece ser extremadamente infrecuente en otros mamíferos, aunque muchos primates y, en menor grado, carnívoros, parecen presentar un Alzheimer incompleto. En seres humanos, en cambio, al llegar a edad avanzada la enfermedad es extremadamente frecuente. Ello sugiere que determinados cambios estructurales y funcionales ocurridos durante la evolución cerebral humana pudieron haber incrementado la susceptibilidad de nuestra especie a los factores que pueden conducir al desarrollo de la EA.

## 2. Heterocronia y neotenia.

La publicación del libro *Ontogeny and Phylogeny*, por el paleontólogo Stephen Jay Gould, en 1977, puso de relieve un aspecto de la evolución biológica que no había sido tenido suficientemente en cuenta por los biólogos evolucionistas que habían creado la síntesis neodarwinista en la primera mitad del siglo XX : el de la relación entre las *heterocronias* en el desarrollo individual u ontogenético y la evolución de las especies.

Se entiende por heterocronia aquellos cambios evolutivos que ocurren como resultado de alteraciones en el desarrollo del organismo, ya sea afectando el ritmo de crecimiento, la edad de maduración sexual o el momento en que determinado carácter comienza a manifestarse (Agustí 2010).

Segun el biólogo alemán Ernst Haeckel (1834-1919) la evolución ocurre mediante el añadido de novedades evolutivas en las últimas fases del desarrollo, lo que lleva a la aceleración de este. Los caracteres ancestrales, según dicha teoría, quedan cada vez más relegados a las primeras fases de la formación del embrión: la ontogenia es una breve y rápida *recapitulación* de la filogenia.

A medida que avanzaba el siglo XX se fueron acumulando pruebas de que el proceso contrario, es decir, el *retardo* en el desarrollo, era mucho más frecuente y significativo que la aceleración de este. Dicho retardo conducía en algunos casos a que los descendientes adultos tendían a parecerse a las formas infantiles o juveniles de sus antepasados, fenómeno al que se le dió el nombre de *paedomorfosis*.

Un caso muy conocido de paedomorfosis es el del ajolote (*Ambystoma*), un tipo de salamandra mejicana que mantiene las branquias, propias de su fase juvenil, durante toda la vida como adaptación a su vida acuática. En determinadas circunstancias, sin embargo, el ajolote puede perder sus branquias, culminar su desarrollo y convertirse en una típica salamandra terrestre adulta, fenómeno al que se le dió el nombre de *neotenia* (Agustí 2010).

Las relaciones entre ontogenia y filogenia se pueden resumir en dos categorías: si determinado rasgo aparece en fases cada vez más tempranas del desarrollo en sucesivas generaciones se produce el fenómeno de la *recapitulación*. Si, por el contrario, un rasgo aparece en fases cada vez más tardías del desarrollo a lo largo de sucesivas generaciones se produce el fenómeno de la *paedomorfosis* (Gould 1977).

En su libro *Embryos and Ancestors* el biólogo británico Gavin de Beer (de Beer 1940), al mismo tiempo que declaraba que la teoría de la recapitulación formulada por Haeckel era inconsistente con la biología evolutiva moderna, destacó la relevancia que la heterocronía tenía en la evolución biológica. Distinguió entre la introducción de nuevos caracteres en el proceso evolutivo y su desplazamiento en el tiempo mediante la heterocronía y puso de relieve tres principios:

1. Los cambios evolutivos cualitativos podían aparecer en cualquier fase de la ontogenia, no solamente en la edad adulta.
2. El tiempo y orden de aparición de determinados caracteres durante el desarrollo ontogenético puede cambiar en los descendientes.
3. Diferencias cualitativas entre los caracteres, resultado de la heterocronía, juegan un papel en la evolución filogenética, junto a la adición de caracteres nuevos. (de Beer 1940).

De Beer clasificó los procesos heterocrónicos en distintas categorías:

*Aceleración* del desarrollo somático cuyo resultado morfológico era la recapitulación.

*Paidomorfosis* o desplazamiento de la aparición de los rasgos ancestrales a fases más tardías de la ontogenia de los descendientes dando como resultado la retención de características juveniles en la edad adulta. Dicho fenómeno morfológico puede tener lugar a través de dos procesos distintos:

1. *Progénesis* en la que la paidomorfosis se produce a causa de la aceleración de la maduración, incluyendo la maduración sexual. Se trataría, por lo tanto, de un desarrollo truncado por la aparición temprana de la madurez sexual.
2. *Neotenia* en la que la paidomorfosis se produce a causa del retardo de distintas fases del desarrollo somático.

*Hipermorfosis*, o desarrollo adicional, mediante la prolongación de la ontogenia y retraso en la maduración sexual.

Dichas categorías se reducen a dos procesos con una base común: la aceleración y el retardo del desarrollo (de Beer 1940 ; Gould 1977).

Los fósiles presentan a menudo una mezcla de caracteres ancestrales y avanzados, lo que sugiere que la evolución suele tener lugar “en mosaico”, es decir, los órganos individuales tienen diferentes historias evolutivas, a pesar de la evidente correlación existente entre las distintas partes de cualquier organismo.

La neotenia es un proceso importante en la macroevolución. Por una parte reduce la excesiva especialización al reemplazar determinadas estructuras adultas por formas juveniles menos especializadas. Por otra parte contribuye a explicar algunos de los grandes cambios evolutivos que han ocurrido en períodos relativamente breves de

tiempo, al permitir cambios significativos en la morfología sin la necesidad de que se produzcan cambios genéticos importantes, dado que la neotenia puede tener lugar únicamente mediante pequeños cambios ocurridos en algunos genes reguladores.

Los cambios heterocrónicos pueden tener lugar como adaptaciones a diferentes entornos ecológicos. Así la aceleración del desarrollo estaría ligada a la estrategia *r* (organismos con elevada fecundidad, maduración temprana, vida corta, cuidado parental escaso o nulo), mientras que el retardo del desarrollo lo estaría a la estrategia *K* (baja fecundidad, maduración tardía, vida relativamente larga e importante inversión en el cuidado parental de unas pocas crías que maduran tardíamente). Es decir, mientras que la progénesis estaría asociada a la estrategia *r*, la neotenia estaría asociada a la estrategia *K* (Lewontin 1965, Gould 1977).

La hiper morfosis puede jugar un papel creativo en la evolución y llevar a una mayor diferenciación y complejidad al alargarse las etapas de crecimiento y retrasarse la maduración. El aumento alométrico de un órgano puede producir cambios en su función. Ello es especialmente cierto en el caso del cerebro de los vertebrados. Los vertebrados de gran tamaño tienen cerebros cuyo tamaño absoluto es mayor que el de los vertebrados de pequeño tamaño y los cerebros de gran tamaño poseen un mayor número de neuronas y mayor número de conexiones neuronales, lo que suele asociarse a una mayor inteligencia (Rensch 1959, Jerison 1973).

Los tenrec de Madagascar son mamíferos de pequeño tamaño cuyas camadas oscilan entre 30 individuos en la especie *Tenrec caudatus* y uno o dos individuos en la especie *Microgale talazaci*. Los *M. Talazaci* presentan un período de desarrollo más largo y una longevidad mayor que el resto de las especies de tenrecidos, así como un cerebro más grande. El aumento en el tamaño cerebral en dicha especie es un rasgo neoténico ligado al retardo general en la tasa de desarrollo. Los factores que llevan a dicho aumento de tamaño cerebral son la prolongación de las tasas de crecimiento embrionario, retraso en la presentación de las distintas etapas del desarrollo, que se presentan a edades más tardías, y un desarrollo general retardado (Eisenberg 1974).

La neotenia, los grandes cerebros, la inteligencia relativamente elevada, la estrategia *K*, el desarrollo lento, el cuidado parental intensivo y durante largos períodos y el tamaño corporal grande parecen ir asociados. La especie humana presenta todas estas características lo que nos lleva a la relación existente entre neotenia y evolución humana.

## Neotenia y evolución humana

En 1926 el antropólogo holandés Louis Bolk propuso la teoría de la fetalización, según la cual el *Homo sapiens* no es más que una versión fetal de sus parientes evolutivos más próximos, los simios antropomorfos. El ser humano sería un primate que llegaría a la madurez sexual reteniendo numerosas características pedomórficas, como una cara plana, vello corporal escaso, cráneo redondeado, ausencia de arcos superciliares y de cresta sagital, un prolongado período de crecimiento, necesidad de cuidado parental prolongado y un importante aumento del tamaño cerebral. El ser humano adulto sería muy parecido a un chimpancé juvenil (Bolk 1926).

Gould apoyó el punto de vista de Bolk. El *Homo sapiens* no solo retiene numerosas características pedomórficas, sino que su evolución se ha caracterizado por una desaceleración progresiva de su desarrollo, la cual sería la causa de la larga infancia, la maduración tardía y el gran tamaño cerebral que caracteriza a nuestra especie (Gould 1977).

A pesar de las innegables características pedomórficas que presenta nuestra especie las teorías de Bolk son insostenibles dado que dicho autor y sus seguidores no tuvieron en cuenta los factores adaptativos que influyeron en la retención de dichas características juveniles. La evolución de los distintos rasgos humanos parece haber ocurrido en mosaico y la dirección que ha seguido la evolución de cada rasgo ha sido determinada por la selección natural y no por una tendencia general a la fetalización. El ser humano presenta muchos rasgos pedomórficos, pero también rasgos hipermórficos. También caracteres que revelan la adquisición de nuevos rasgos asociados a adaptaciones de la vida adulta, como la posición erecta. *Homo sapiens* no es simplemente un simio fetalizado. Lo que sí ha ocurrido en la evolución humana es un enlentecimiento de la maduración, lo cual podría explicar el carácter neoténico de muchos de nuestros rasgos y, particularmente, el importante aumento del tamaño cerebral (Hawkes 2006).

## Neotenia, hipermórfosis y evolución cerebral humana

Los primates son los mamíferos que maduran más lentamente y durante períodos más prolongados, su gestación es muy larga, tienden a producir una sola cría y presentan una longevidad elevada (Hawkes 2006). En la especie humana se han acentuado especialmente dichas características.

El período de crecimiento del cerebro humano es superior al de los simios antropomorfos, sus parientes evolutivos más próximos. El cerebro humano alcanza el 95 % de su tamaño adulto entre los 7 y 11 años de edad y completa su crecimiento a

mediados de la segunda década de la vida. El cerebro del chimpancé, en cambio, alcanza el tamaño adulto a los cinco años de edad (Caviness et al. 1996).

Por otra parte la tasa de crecimiento cerebral postnatal humana es muy superior a la del chimpancé en términos absolutos (Leigh 2004). De hecho el cerebro humano retiene durante un considerable período de tiempo tras el nacimiento una tasa de crecimiento fetal, es decir muy rápida (Weidenreich 1941).

En la especie humana, por lo tanto, se ha producido un importante aumento del período de crecimiento cerebral y el mantenimiento de una elevada tasa de crecimiento cerebral tras el nacimiento. Estos dos factores explican el importante aumento del tamaño cerebral que se produjo durante la evolución humana.

El retardo del desarrollo explica la larga infancia, la maduración tardía y el gran cerebro del *Homo sapiens*. La heterocronia y particularmente la neotenia e hipermorfosis habrían jugado un importante papel en la evolución de nuestra especie. El prolongado desarrollo cerebral y la elevada tasa de desarrollo postnatal serían las causas del elevado número de neuronas corticales, del complejo desarrollo dendrítico y sináptico y del elevado número de conexiones sinápticas que caracterizan al cerebro humano. La larga infancia permite también un largo período de aprendizaje y socialización. Dichas características son, en parte, la causa de las elevadas capacidades cognitivas de nuestra especie (Gould 1977).

En el ser humano se dan también características psicológicas neoténicas en la edad adulta, por ejemplo la persistencia de la curiosidad. Según el etólogo Konrad Lorenz el mantenimiento en el ser humano de una interacción creativa con el medio es un fenómeno neoténico. La conducta exploratoria, según este autor, mientras que en la mayoría de animales está restringida a las primeras fases del desarrollo, en nuestra especie se extiende durante la mayor parte de la vida, muchas veces hasta la fase senil (Lorenz 1971).

Según de Beer (1951) el retardo del desarrollo, como el que presentan los primates y especialmente los seres humanos, va acompañado de la retención prolongada de tejidos que retienen características embrionarias, los cuales son susceptibles de presentar modificaciones a edades relativamente avanzadas.

En un artículo publicado en 1969 Jacobson sugirió que en los seres humanos podría haberse producido el fenómeno que él denominó neotenia neuronal. Durante la ontogenia las neuronas desarrollan múltiples conexiones sinápticas altamente específicas. En estadios tempranos del desarrollo dichas conexiones son susceptibles de modificación, capacidad que disminuye considerablemente al llegar a la edad adulta. Con la edad se pierde la capacidad de modificar las conexiones ya existentes o desarrollar conexiones nuevas. Las neuronas que se originan tardíamente en la ontogenia y las que maduran lentamente podrían sin embargo retener una elevada

capacidad de modificación incluso en la edad adulta. Dicha capacidad de modificación en las conexiones sinápticas en la edad adulta podría haberse conseguido mediante unos pocos cambios ocurridos en determinados genes reguladores (Jacobson 1969; King y Wilson 1975).

No todas las áreas cerebrales humanas maduran al mismo tiempo. Las áreas que se originaron más tardíamente en la evolución maduran más tarde durante la ontogenia. La mielinización de los lóbulos prefrontales, por ejemplo, continua hasta la tercera o cuarta décadas de la vida. Las áreas cerebrales que maduran más tarde en nuestra especie son las áreas de asociación heteromodales las cuales están relacionadas con las funciones cognitivas.

En la mayor parte de mamíferos el aprendizaje necesario para sobrevivir se produce durante la infancia. Como se verá en el siguiente apartado el aprendizaje implica la remodelación de las conexiones sinápticas y la formación de conexiones nuevas. Dado que *Homo sapiens* depende en gran parte de la transmisión de cultura mediante el lenguaje, el aprendizaje y memoria han adquirido en nuestra especie una importancia mucho mayor que en el resto de especies de mamíferos. No puede descartarse, por lo tanto, que determinadas neuronas pertenecientes a las áreas de asociación o relacionadas con el aprendizaje, retengan algunos caracteres juveniles en la edad adulta, como una elevada capacidad de remodelación sináptica y de formación de nuevas sinapsis. En la especie humana podría haberse producido la retención de una elevada plasticidad sináptica en la edad adulta, lo que encajaría con la hipótesis de la neotenia neuronal postulada por Jacobson.



### 3. Plasticidad sináptica, aprendizaje y memoria.

El estudio de diferentes variedades de memoria, desde la memoria implícita que puede encontrarse ya en los invertebrados, hasta las formas más complejas de memoria explícita basadas en el hipocampo, sugieren que los mecanismos mediante los cuales dichas diferentes formas de memoria son codificadas, procesadas y almacenadas en el cerebro dependen de la actividad sináptica y de cambios en el fortalecimiento y estructura de las conexiones sinápticas.

La memoria a corto plazo, que dura solo unos minutos, requiere alteraciones en la efectividad de conexiones sinápticas preexistentes, mediante modificaciones de proteínas preexistentes. La memoria a largo plazo, en cambio, requiere que se produzcan cambios en la expresión genética, la producción de nuevas proteínas y la formación de nuevas conexiones sinápticas (Miniaci et al. 2008).

La idea de que la memoria a largo plazo requiere cambios anatómicos en las conexiones sinápticas fue expresada por primera vez por Santiago Ramon y Cajal a finales del siglo XIX (Cajal 1894). A mediados del siglo XX Konorski dió el nombre de *plasticidad sináptica* a dicho proceso (Konorski 1948).

Desde entonces se han llevado a cabo numerosos estudios sobre la relación entre aprendizaje, memoria y plasticidad sináptica, muchos de ellos en invertebrados como el caracol marino *Aplysia*, que tiene únicamente 20.000 neuronas, o la mosca *Drosophila*, cuyo sistema nervioso está compuesto por 100.000 neuronas. Los estudios llevados a cabo por Eric Kandel y colaboradores sobre el aprendizaje en *Aplysia* han aportado muchos datos sobre los procesos moleculares del aprendizaje, muchos de los cuales han podido generalizarse posteriormente al cerebro de los mamíferos (Kandel et al. 2014).

Para que se produzca la memoria a largo plazo se requiere la formación de nuevas proteínas. Los estudios en *Aplysia* mostraron que dicha síntesis proteica es el resultado de la activación de determinados genes la cual se inicia, en la sensibilización a largo plazo, mediante la liberación repetida del neurotransmisor serotonina. La serotonina induce un incremento de AMP-cíclico lo que causa que la subunidad catalítica AMPc-proteínquinasa o PKA reclute a la proteína MAPK (mitogen-activated protein kinase) y ambas se trasladen al núcleo celular donde fosforilan a factores de transcripción que inducen la expresión de los genes necesarios para que se produzca la memoria a largo plazo (Bacskai et al. 1993). La PKA activa la expresión genética mediante la proteína CREB-1 (AMPc response element binding protein). Dicho proceso se ha conservado durante la evolución y ha sido observado también en el cerebro de los mamíferos, aunque en estos es algo más complejo (Lonze and Ginty 2002) .

CREB-1 induce la activación de la proteína C/EBP, necesaria para la facilitación a largo plazo y produce la expresión de genes necesarios para el crecimiento de nuevas conexiones sinápticas (Puthanveetil and Kandel 2011). El proceso está restringido, en parte, por la activación de genes supresores de memoria, como CREB-2 (Abel et al. 1998). La respuesta mediada por CREB es modulada por diversas kinasas, como PKA, CAMK II, RSK2, MAPK y PKC.

Bailey y Chen (1988) demostraron que el almacenamiento de la memoria a largo plazo en *Aplysia* se acompaña de cambios estructurales sinápticos, tanto en el caso de la habituación como en de la sensibilización. En el caso de la habituación disminuyen las conexiones sinápticas entre las neuronas sensoriales y las neuronas motoras e interneuronas. En la sensibilización a largo plazo se llega a duplicar el número de terminales presinápticos. Las dendritas de las neuronas motoras también crecen y se remodelan ante el aumento del input sensorial. Estos resultados demuestran que incluso las formas más elementales de aprendizaje y memoria se acompañan de cambios estructurales tanto en las neuronas sensoriales como en las motoras, validando así las hipótesis de Cajal (Kandel et al. 2014).

Aplicando pulsos de serotonina sobre únicamente una de las ramas de neuronas sensoriales de *Aplysia* que inervaban dos neuronas motoras distintas, Martin y colaboradores demostraron que las sinapsis individuales se modifican independientemente y que los cambios persisten durante más de 24 horas. Las sinapsis que se modifican específicamente requieren la acción de CREB-1, lo que implica que las señales no son solo enviadas desde la sinapsis al núcleo sino también desde el núcleo hasta la sinapsis específica en la que se produce la modificación. Lo mismo se ha demostrado en neuronas del hipocampo en mamíferos (Martin et al. 1997 ; Frey and Morris 1997).

En *Aplysia* intervienen dos componentes en la modificación sináptica resultado del aprendizaje. Uno de ellos requiere PKA e inicia el proceso de plasticidad y crecimiento sináptico y el otro estabiliza y mantiene los cambios estructurales sinápticos y requiere síntesis de proteínas (Martin 1997). En este último componente interviene la proteína CPEB (cytoplasmatic polyadenylation element binding protein). Dicha proteína presenta las mismas características autoperpetuadoras que las proteínas priónicas pero, a diferencia de estas, no producen ninguna patología sino que son funcionales, controlando la translación sinapsis- específica. La proteína CPEB se ha encontrado también en moscas *Drosophila* y en ratones (Si et al. 2003). La CPEB activada en las sinapsis mantiene la translación del mRNA previamente inactivo. La CPEB inactivada parece actuar como represor. La serotonina activa y aumenta los niveles de la proteína CPEB la cual adopta el estado de prión produciendo la translación de mRNA durmiente única y exclusivamente en la sinapsis activada. CPEB se autoperpetua contribuyendo a

la estabilización del crecimiento sináptico asociado al aprendizaje y al almacenamiento de la memoria (Si et al. 2010).

## Plasticidad sináptica en los mamíferos.

La potenciación a largo plazo (LTP) fue descubierta en el hipocampo de los mamíferos. Posteriormente se demostró que la LTP tenía una clara relación con el aprendizaje y la memoria. La estimulación eléctrica de alta frecuencia en la vía perforante del hipocampo produce aumento de la conectividad en las sinapsis estimuladas, que puede durar períodos de tiempo relativamente largos (Lomo 1966). La activación de los receptores postsinápticos NMDA juega un papel muy importante en la LTP, al permitir la despolarización de la membrana postsináptica y la liberación del neurotransmisor glutamato. Los receptores NMDA activados permiten la entrada de calcio en la terminal postsináptica imprescindible para inducir la LTP. La entrada de calcio activa diversas vías de señalización en las que participan las proteínas CAMK II, PKC, PKA y MAPK implicadas en la inducción y estabilización de la potenciación a largo plazo (Kandel et al. 2014).

Los procesos relacionados con la plasticidad sináptica en mamíferos son parecidos a los que tiene lugar en *Aplysia* y dependen de la activación de diferentes vías de señalización y, en último lugar, del factor de transcripción CREB-1. La LTP NMDA-dependiente en los mamíferos se asocia a modificaciones morfológicas y aumento de tamaño de las espinas dendríticas y a la aparición de nuevas espinas dendríticas, por lo menos en determinadas fases del desarrollo (Bosch and Hayashi 2012).

Durante el desarrollo las espinas dendríticas presentan cambios estructurales dependientes de la experiencia, pero en los adultos pueden aparecer también nuevas espinas como resultado de cambios hormonales o estimulación sensorial (Trachtenberg et al. 2002). Existe un importante turnover sináptico durante las fases de desarrollo en los mamíferos, el cual persiste en los adultos, aunque en estos es mucho menor. En ratones el 65 % de espinas postsinápticas del cortex sensorial son transitorias durante el desarrollo, mientras que en los adultos el 73% de dichas espinas son estables durante largos períodos (Miniaci et al. 2008).

La exposición de roedores adultos a un medio ambiente enriquecido aumenta la complejidad de las ramificaciones dendríticas y el número de conexiones sinápticas. En primates adultos de la especie *Callithrix jacchus* la estancia en un medio ambiente enriquecido durante un mes incrementó la densidad de espinas dendríticas y la longitud y complejidad de las dendritas en el hipocampo y el cortex prefrontal, lo que indica que diversas especies de mamíferos mantienen cierto grado de neuroplasticidad

en la edad adulta, aunque significativamente menor que el que presentan durante las fases de desarrollo (Holtmaat et al. 2005 ; Kozorovitskiy et al. 2005).

## 4. La vía de señalización de la Reelina

### Plasticidad sináptica y reelina.

La región del genoma humano que ha experimentado una mayor aceleración evolutiva desde que se produjo la separación de los linajes que acabaron por dar lugar a chimpancés y seres humanos forma parte del gen HAR1. Entre otras funciones, dicho gen influye en la expresión de la proteína reelina, lo que sugiere que se han producido cambios importantes en la expresión de dicha proteína durante la evolución del cerebro humano (Pollard et al. 2006).

La reelina es una glicoproteína de la matriz extracelular que, conjuntamente con la apolipoproteína E, ejerce su efecto en el sistema nervioso central a través de los receptores de membrana LRP y VLDLR/ApoER2. A través de la unión a dichos receptores, la reelina y la ApoE participan en la activación de diversas proteínas, como Dab1, p35 y Cdk5, las cuales al fosforilarse inducen cambios en el citoesqueleto neuronal, necesarios para que tenga lugar la plasticidad sináptica. El conjunto de dichas proteínas constituye la vía de señalización de la reelina (Rice and Curran 2001).

Durante el desarrollo cerebral la reelina se expresa en las neuronas de Cajal-Retzius, regulando la migración y posicionamiento neuronal. En el cerebro adulto su expresión persiste en las neuronas productoras del neurotransmisor GABA e interviene en el mantenimiento de la neuroplasticidad y en la sinaptogénesis (Rice and Curran 2001). En ratones tratados con inyecciones de reelina en los ventrículos laterales del cerebro se han observado aumento de la memoria y de la capacidad de aprendizaje asociativo y espacial (Rogers et al. 2011).

El aumento de síntesis de reelina y de otras proteínas relacionadas con ella contribuyó a la expansión del neocórtex que se produjo durante la evolución de los mamíferos (Bar et al. 2000). En los primates parece haberse producido un incremento de expresión cerebral de reelina, en relación a otros mamíferos. Tanto humanos como el resto de los primates expresan también reelina no solo en las células gabaérgicas sino también en las neuronas piramidales del hipocampo y neocórtex. La expresión de reelina parece haberse incrementado en relación directa a la complejidad cerebral (Martinez-Cedeño et al. 2002 ; Deguchi et al. 2003).

La reelina modula la actividad de los receptores NMDA, relacionados con el aprendizaje, potenciando la actividad de dicho receptor, induciendo la entrada de calcio a través de este y contribuyendo al control de la función sináptica mediante la

fosforilación de la proteína CREB. La reelina interviene, por lo tanto, en el aprendizaje y la memoria ( Chen et al. 2005 ; Herz et al. 2006).

## Reelina y enfermedad de Alzheimer

Los ratones mutantes “reeler”, en los que el gen *RELN* que codifica la reelina es defectuoso, presentan hiperfosforilación de la proteína tau, lo que indica que la pérdida o disminución de la señal reelina afecta a la estabilidad y morfología del citoesqueleto (Hiesberger et al. 1999). La hiperfosforilación de tau precede a la formación de los filamentos pares helicoidales en la enfermedad de Alzheimer (EA). Diversas proteínas relacionadas con la EA, como APP, PS1, PS2 y ApoE, además de participar en el procesamiento de amiloide, intervienen en diversas vías de señalización relacionadas con la plasticidad sináptica, entre ellas NMDA-PKA-CREB-BDNF y la vía de la reelina. Las lesiones propias de la EA podrían estar relacionadas, en parte, con la disfunción de dichas vías producida por factores asociados a la edad, como el estrés oxidativo (Forero et al. 2006).

El estrés oxidativo induce la fragmentación de la proteína p35, dando lugar al fragmento p25, el cual, al tener una vida media entre 5 y 10 veces más larga que p35, induce la activación prolongada de la proteína Cdk5 lo que lleva a la hiperfosforilación de tau (Gentry et al. 1999).

La proteína CaMK2, cuya expresión está aumentada en el cerebro humano en relación con otros primates, abunda en las sinapsis cerebrales, interviniendo en la neuroplasticidad, el aprendizaje y la memoria y en la dinámica del citoesqueleto (Lisman et al 2002). La proteína CaMK2 interactúa con Cdk5. En ratones transgénicos que no expresan la proteína presenilina se observa la reducción de CaMK2 sinaptodendrítica, incremento de niveles de p25, activación prolongada de Cdk5 e hiperfosforilación de tau (Saura et al. 2004).

La activación de la vía de señalización de la reelina inhibe la fosforilación de la proteína tau al inhibir la enzima GSK-3 $\beta$ . La disfunción de la vía de la reelina podría contribuir a la formación de filamentos pares helicoidales y marañas neurofibrilares propias de la EA (Deutsch et al. 2006).

También se han encontrado depósitos de reelina en el componente neurítico de las placas de beta- amiloide (Wirhth et al. 2001). Cdk5 interviene también en el procesamiento de APP. La unión de Cdk5 a p35 estimula la fosforilación de las formas madura e inmadura de APP, mientras que la unión a p25 activa sobre todo la fosforilación de la APP inmadura. Como p35 y p25 muestran distintas preferencias en

la fosforilación de APP madura e inmadura pueden dar lugar a diferentes fracciones de dicha proteína(Liu et al. 2003).

La reelina contrarresta la disfunción sináptica inducida por el péptido beta-amiloide, el cual suprime la potenciación a largo plazo y la actividad de los receptores NMDA. Cuando los depósitos del péptido beta-amiloide llegan a los niveles encontrados en la EA, sin embargo, la reelina pierde la capacidad de contrarrestar la supresión funcional de la actividad sináptica (Durakoglugil et al. 2009).

Tanto en ratones transgénicos como en pacientes con EA se ha detectado disminución de reelina cerebral antes del desarrollo de los depósitos de beta-amiloide (Herring et al. 2012). Otros estudios, por el contrario, muestran un aumento de reelina en líquido cefaloraquídeo de pacientes con EA e incluso un aumento de espinas dendríticas en neuronas del hipocampo en estos pacientes, lo que podría tratarse de mecanismos compensadores de la disfunción sináptica en las primeras fases de la enfermedad (Botella- Lopez et al. 2006).

Un estudio reciente realizado en Grecia, con 50 pacientes con EA y 70 controles, ha mostrado una asociación significativa entre el polimorfismo de nucleótido único (SNP) Exon 22 c/g (rs 362,691) y la EA (Antoniades et al. 2011).

La reelina está relacionada con la plasticidad sináptica y parece tener también relación con la EA. La reducción de expresión de reelina puede dar lugar a la hiperfosforilación de tau. Dado que el estrés oxidativo y otros factores pueden inducir cambios epigenéticos que disminuyen la expresión de diversos genes relacionados con la neuroplasticidad (Gräff et al. 2012) no puede descartarse que determinados alelos o variantes que intervienen en la vía de señalización de la reelina sean más vulnerables que otros ante ciertos factores asociados a la EA, como el estrés oxidativo, haciendo que sus portadores desarrollen la enfermedad con mayor facilidad, mientras que otros alelos confieren una mayor resistencia ante los factores que pueden conducir a esta.

## HIPÓTESIS

**La enfermedad de Alzheimer (EA) es muy frecuente en los seres humanos de edad avanzada y extremadamente infrecuente en otros mamíferos.** De hecho solo se conoce un caso de EA en mamíferos no pertenecientes a la especie *Homo sapiens* ocurrido en un chimpancé, la especie evolutivamente más cercana a la humana, cuya estructura y función cerebral es muy parecida a la nuestra. Otros mamíferos, especialmente primates y carnívoros, pueden presentar una EA incompleta.

Ello sugiere que **cambios ocurridos durante la evolución cerebral humana son responsables de la mayor vulnerabilidad a la EA que presenta la especie *Homo sapiens*.**

Dichos cambios no parecen estar relacionados con el aumento del tamaño cerebral. La longevidad, por si sola, tampoco explica la EA : cetáceos y elefantes son animales muy longevos y poseen cerebros de gran tamaño, a pesar de lo cual no presentan la enfermedad.

Durante la evolución humana, **el desarrollo del lenguaje, la dependencia cada vez mayor de la cultura** (conjunto de conocimientos transmitidos socialmente, en gran parte mediante el lenguaje) así como **una vida social cada vez más compleja, promovió la necesidad de incrementar las capacidades de aprendizaje, memoria a largo plazo y capacidad de planificación e imaginación.**

En las sociedades preliterarias el almacenamiento y transmisión de conocimientos dependía de la capacidad cerebral individual, lo cual probablemente promovió cambios funcionales y estructurales en las áreas cerebrales de asociación y en estructuras límbicas relacionadas con la memoria.

Tanto el aprendizaje como la memoria dependen de la plasticidad sináptica o capacidad de modificar las conexiones sinápticas ya existentes y de crear otras nuevas. Es probable, por lo tanto, que **durante la evolución de la especie humana se hayan producido cambios genéticos que llevaron a su vez a cambios en la plasticidad sináptica que permitieron un incremento de la capacidad de codificación, procesamiento y recuperación de la información. En *Homo sapiens* se habría producido una coevolución gen-cerebro-cultura.**

Los cambios heterocrónicos han jugado un papel importante en la evolución humana. El ser humano presenta numerosas características neoténicas. Cambios neoténicos, como la prolongación de la etapa de crecimiento cerebral y el mantenimiento postnatal de la tasa de crecimiento cerebral fetal explican el aumento de tamaño cerebral ocurrido durante la evolución de la especie humana.



En los mamíferos la plasticidad sináptica es mucho mayor en la etapa infantil y decrece significativamente a medida que avanza la edad. **En *Homo sapiens* pueden haberse producido cambios heterocrónicos que permitieron la retención de una elevada plasticidad sináptica en la edad adulta**, por lo menos en determinadas áreas cerebrales, hecho que constituiría un rasgo neoténico (**neotenia neuronal**).

**Podría existir una relación entre la necesidad de mantener una elevada plasticidad sináptica a lo largo de la vida y la EA.** Dado que una elevada capacidad de aprendizaje y memoria a largo plazo son beneficiosas y que la EA suele producirse ya superada la edad reproductiva, **no puede descartarse que dicha enfermedad sea un ejemplo de pleiotropía antagonista.**

La proteína de la matriz extracelular reelina interviene en la plasticidad sináptica. Comparte sus receptores con ApoE y existen evidencias de que tiene relación con la EA. La disminución de expresión de reelina induce hiperfosforilación de tau la cual precede a la formación de las marañas neurofibrilares propias de la EA.

El estrés oxidativo, que múltiples estudios relacionan con la EA, puede inducir cambios epigenéticos que disminuyen la expresión de diversas proteínas, entre ellas la reelina. **No puede descartarse la posibilidad de que diferentes alelos que codifican la reelina y otras proteínas que intervienen en dicha vía de señalización, sean más vulnerables que otros ante el estrés oxidativo y posiblemente otros factores relacionados con la EA.**

**Las personas portadoras de determinados alelos estarían relativamente protegidas ante la EA mientras que los portadores de otros alelos presentarían una mayor vulnerabilidad ante la enfermedad.**

## OBJETIVOS.

1. Identificar los cambios ocurridos durante la evolución cerebral humana que podrían haber contribuido a aumentar la vulnerabilidad a la EA en la especie *Homo sapiens*.
2. Determinar si durante la evolución cerebral en la especie humana han ocurrido cambios heterocrónicos que pudieran tener relación con la EA.
3. Determinar si ciertos polimorfismos de nucleótido único (SNPs) de genes que intervienen en la vía de señalización de la reelina aumentan o, por el contrario, disminuyen el riesgo de desarrollar EA.

## RESULTADOS

1. Conducta simbólica y neuroplasticidad : ¿un ejemplo de coevolución gen-cultura? Bufill E, Carbonell E. Rev Neurol 39 (1): 48-55. 2004.
2. Apolipoprotein E polymorphism and neuronal plasticity. Bufill E, Carbonell E. Am J Hum Biol 18: 556-558. 2006.
3. Human Neoteny Revisited: The Case of Synaptic Plasticity. Bufill E, Agustí J, Blesa R. Am J Hum Biol 23: 729-739. 2011.
4. Enfermedad de Alzheimer y evolución cerebral: ¿es la enfermedad de Alzheimer un ejemplo de pleiotropía antagónica? Bufill E, Blesa R. Rev Neurol 42 (1): 25-33. 2006.
5. Alzheimer's disease: an evolutionary approach. Bufill E, Blesa R, Agustí J. J Anthropol Sci 91: 135-157. 2013.
6. Reelin signaling pathway genotypes and Alzheimer disease in a spanish population. Bufill E, Roura-Poch P, Sala-Matavera I, Antón S, Lleó A, Sanchez-Saudinós B, Tomás-Abadal L, Puig T, Abós J, Bernades S, Clarimon J, Blesa R. Alzheimer Dis Assoc Disord 29: 169-172. 2015.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

## DISCUSIÓN

### **1. Cambios heterocronicos ocurridos durante la evolución cerebral humana.**

En los artículos 1 y 2 se desarrolla la hipótesis de que la selección de los alelos ApoE3 y ApoE2, a partir del alelo ancestral ApoE4, está relacionada, por lo menos en parte, con el aumento de complejidad cultural y el incremento de la habilidad lingüística que, según las evidencias arqueológicas y genéticas existentes, se produjo durante el período en que tuvo lugar la selección de dichos alelos.

Se han desarrollado otras hipótesis para explicar la selección de los alelos E3 y E2, entre las que destacan la adaptación a una dieta rica en carne (Finch y Stanford 2004) y la protección ante enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas (Finch y Sapolsky 1999 ; Allen et al. 2005). Sin embargo, tal como desarrollamos en nuestros artículos 1 y 2, dichas presiones selectivas no parecen suficientes para explicar la selección de los alelos E3 y E2.

En primer lugar la mayor frecuencia del alelo E4 se encuentra precisamente en poblaciones actuales de cazadores-recolectores, como pigmeos y bosquimanos, cuya proporción de carne en la dieta es relativamente elevada y muy superior a la consumida por los habitantes de sociedades agrícolas asiáticas, los cuales presentan porcentajes del alelo E4 muy inferiores a los presentados por pueblos cazadores-recolectores (Corbo et al 1999).

En segundo lugar la longevidad máxima de los seres humanos durante el Paleolítico raramente superaba los 45 años. Aunque la longevidad aumentó durante el Paleolítico Superior solo un pequeño porcentaje de seres humanos sobrepasaba la edad de 60 años (Caspari y Lee 2004). Todo ello, junto con el intenso ejercicio físico imprescindible entre las poblaciones de cazadores-recolectores y la baja proporción de ácidos grasos saturados en la carne de animales salvajes, hace improbable que la adaptación a una dieta rica en carne y la protección ante enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, que suelen aparecer a edades avanzadas, fueran las principales presiones selectivas que promovieron la selección de los alelos E3 y E2.

En los artículos 1 y 2 se ha llevado a cabo una amplia revisión bibliográfica que muestra que las apolipoproteínas E contribuyen a la homeóstasis de los fosfolípidos de la membrana neuronal e intervienen en la reparación de dichas membranas, preservando la integridad sináptica. También intervienen en la plasticidad sináptica y, por lo tanto, en el aprendizaje. Los alelos E3 y E2 tienen mayor capacidad de reparación sináptica que el alelo ancestral E4.

La expansión del alelo E3 ocurrió en los últimos 200.000 años (Fullerton et al. 2000) y la selección de E2, derivado de E3, ocurrió posteriormente. Las evidencias arqueológicas muestran que durante este período se produjeron importantes innovaciones culturales, especialmente en los últimos 100.000 años, que señalan la progresiva emergencia y expansión de la cultura simbólica. Existen evidencias de cultura simbólica con anterioridad a los 250.000 años, pero estas son escasas. La selección de los alelos E3 y E2, los cuales incrementaron la plasticidad y la capacidad de reparación sinápticas, coincide por lo tanto con la generalización de la cultura simbólica y la aparición de adornos personales, arte, intercambio de materiales a grandes distancias, fabricación sistemática de vestidos con pieles y las primeras evidencias seguras de creencias y rituales religiosos.

No puede existir cultura simbólica sin la capacidad de lenguaje complejo. La expansión de los alelos E3 y E2 de la ApoE coincide también con la expansión de la variante humana del gen *FOXP2*, el cual contribuyó a la mejora de la habilidad lingüística (Enard et al. 2002). La variante humana de *FOXP2* incrementa también la plasticidad sináptica en neuronas del estriado en ratones transgénicos (Enard et al. 2009). Aunque los datos iniciales indicaban que la variante humana de *FOXP2* era anterior a la divergencia de los linajes que llevaron por una parte al hombre de Neandertal y por otra al *Homo sapiens*, es decir que su antigüedad era superior a los 500.000 años, estudios recientes han demostrado que la variante humana de este gen sufrió cambios en su región reguladora que no se observan en los neandertales y que dichos cambios han ocurrido en los últimos 250.000 años (Ptak et al. 2009). En los últimos 250.000 años se han producido en la especie humana cambios genéticos que mejoraron la capacidad lingüística, la plasticidad sináptica y, por lo tanto, las capacidades de memoria y aprendizaje.

Los estudios de Cáceres y Uddin mostraron un incremento de expresión de genes relacionados con la actividad y plasticidad sinápticas en el córtex cerebral humano, especialmente en las áreas de asociación (Cáceres et al. 2003, 2007 ; Uddin et al. 2004).

En los artículos 1 y 2 se propone la hipótesis de que el lenguaje y la cultura simbólica fueron las principales presiones selectivas que promovieron la selección de genes relacionados con la plasticidad sináptica, los cuales contribuyeron a mejorar las capacidades de aprendizaje y memoria en nuestra especie. En sociedades preliterarias, la creación, transmisión y almacenamiento de la cultura y conocimientos dependía exclusivamente de la memoria biológica individual lo que promovió la selección de dichos genes. Ello sugiere la posibilidad de que la coevolución gen-cultura haya contribuido a la evolución reciente del cerebro humano.

Diversos estudios muestran que durante la evolución cerebral humana se ha seleccionado un aumento de expresión de genes relacionados con la neuroplasticidad

así como variantes de genes que aumentaron la capacidad de reparación y la plasticidad sinápticas. Ello lleva a plantear las siguientes preguntas : en primer lugar debía demostrarse si el incremento de expresión cerebral de genes relacionados con la neuroplasticidad se traduce realmente en una mayor plasticidad sináptica en el cerebro humano. Suponiendo que ello fuera así la siguiente pregunta sería si el aumento de plasticidad se produjo por igual en todo el cerebro humano o solo en determinadas áreas, por ejemplo aquellas que han experimentado una mayor expansión durante la evolución cerebral reciente. En tercer lugar debía demostrarse si el aumento de plasticidad sináptica se produce únicamente durante las fases de desarrollo o bien se mantiene también en la edad adulta. Una elevada plasticidad sináptica es una característica infantil en todas las especies de mamíferos estudiadas hasta la fecha. Demostrar la persistencia de esta en el cerebro humano adulto, por lo tanto, iría a favor de que en el cerebro de *Homo sapiens* se ha producido una retención de características juveniles en la edad adulta, es decir, una neotenia neuronal, tal como había sugerido Jacobson en 1969.

El artículo 3 es el resultado de una amplia revisión bibliográfica en la que se han comparado tanto las diferencias de expresión genética como las diferencias metabólicas existentes entre el cerebro humano y el cerebro de primates no humanos, así como las diferencias de expresión genética y metabólicas observadas entre distintas áreas del cerebro humano.

A pesar de que los cerebros de mayor tamaño utilizan una menor cantidad de energía por unidad de tejido que los cerebros de pequeño tamaño, el cerebro de *Homo sapiens* constituye una excepción, dado que utiliza una mayor cantidad de energía por gramo de tejido que el cerebro de los primates no humanos (Cáceres et al 2003). En todos los mamíferos estudiados el metabolismo local de la glucosa en el cerebro es significativamente mayor durante las etapas infantiles y juveniles de la vida y coincide con las etapas de máxima producción de nuevas sinapsis y aumento de longitud de las dendritas, por lo que el mayor metabolismo por unidad de tejido observado en el cerebro humano adulto sugiere la persistencia de una elevada actividad y plasticidad sinápticas en las etapas relativamente tardías de la vida, lo cual constituye un rasgo neoténico.

Los estudios de Somel y colaboradores, por otra parte, han mostrado que en el córtex frontal superior y dorsolateral humano, determinados genes relacionados con el crecimiento y desarrollo neuronal presentan una expresión elevada incluso en adultos, equivalente a la de un chimpancé juvenil, lo que muestra que se ha producido una neotenia transcripcional en dichas zonas. El hecho de que esta no afecte a todo el transcriptoma sugiere que se ha producido una evolución en mosaico (Somel et al. 2009).



La glicólisis aerobia se produce cuando el metabolismo de la glucosa en presencia de oxígeno excede al usado en la fosforilación oxidativa. Está relacionada con el desarrollo cerebral en fetos y recién nacidos y con cambios sinápticos actividad-dependientes en adultos. La glicólisis aerobia es muy superior en cerebros de recién nacidos que en cerebros adultos.

Diversos estudios muestran que persiste una elevación significativa de la glicólisis aerobia en determinadas áreas de asociación del cerebro humano adulto, como el córtex frontal dorsolateral, asociado a la memoria de trabajo, y en un conjunto de áreas que constituyen la llamada “red cerebral por defecto”, entre ellas el córtex prefrontal ventromedial, el córtex prefrontal dorsomedial, el córtex cingulado posterior, el córtex parietal inferior, el córtex temporal lateral y el hipocampo y áreas adyacentes. La “red cerebral por defecto” está relacionada con la memoria episódica, la planificación, la imaginación y la navegación social, es decir, con la inteligencia social y la capacidad de viajar mentalmente en el tiempo, recordando, planificando e imaginando. Una elevada glicólisis aerobia en el córtex prefrontal dorsolateral y la “red cerebral por defecto” en el cerebro humano adulto indica la persistencia de una elevada actividad y plasticidad sinápticas en dichas zonas, es decir, que neuronas pertenecientes a dichas áreas retienen características juveniles en la edad adulta, demostrando la existencia de una “neotenia neuronal” en ciertas zonas cerebrales de *Homo sapiens*, relacionadas con la memoria, planificación e inteligencia social.

Desde la publicación del artículo 3 se han publicado varios trabajos que apoyan nuestras conclusiones sobre la existencia de una neotenia neuronal en el ser humano. Tanto en humanos como en otros primates, durante el desarrollo cerebral se produce inicialmente una sobreproducción de conexiones sinápticas, que pueden llegar al doble de las que presenta un adulto, seguida posteriormente de una eliminación selectiva de sinapsis durante la pubertad. Un estudio llevado a cabo por Petanjek y colaboradores el año 2011 mostró que, en el córtex prefrontal del cerebro humano, el período de sobreproducción y eliminación de las espinas dendríticas de las neuronas piramidales era significativamente más largo que el que tiene lugar en primates no humanos y se extendía hasta bien entrada la tercera década de la vida.

La prolongada reorganización de las espinas dendríticas en el córtex prefrontal humano parece estar relacionada con un aumento de inervación dopaminérgica. El retraso del período postadolescente de eliminación sináptica y el aumento de inervación dopaminérgica del córtex prefrontal es probable que se asocie a funciones cognitivas específicamente humanas y a especializaciones en circuitos cerebrales humanos dependientes de factores genéticos y ambientales. La prolongada plasticidad sináptica en *Homo sapiens* permitiría la adquisición y retención de habilidades cognitivas de elevado nivel y complejidad en nuestra especie (Petanjek et al. 2011).

En el año 2014, MS Goyal, Marcus E Raichle y colaboradores, de la Washington University School of Medicine, publicaron un estudio en el que mostraban que la glicólisis aerobia en la red cerebral por defecto humana se correlaciona con la persistencia de una expresión genética típica de la infancia, fenómeno al que denominaron neotenia transcripcional. El gen que presentaba una mayor asociación con la glicólisis aerobia era *EPHB6* (ephrin type B receptor 6).

Las regiones cerebrales que presentaban una glicólisis aerobia más elevada presentaban un aumento de expresión de genes relacionados con la formación y crecimiento sinápticos, datos que apoyan la conclusión de que la glicólisis aerobia está relacionada con dichos procesos y que las áreas más neoténicas del cerebro humano presentan una elevada glicólisis aerobia (Goyal et al. 2014).

Otro estudio publicado el año 2012 por Liu y colaboradores mostró que la extensión temporal del desarrollo sináptico distingue al cerebro humano del de los chimpancés y macacos. La densidad sináptica máxima en el córtex prefrontal humano tiene lugar entre los 4 y 5 años de edad en el ser humano, mientras que en chimpancés y macacos ocurre en los primeros meses de vida.

En los cambios del desarrollo sináptico ocurridos en el ser humano, la vía reguladora mediada por el gen *MEF2A* (myocyte enhancer factor 2) parece haber jugado un papel importante. El gen *MEF2A* interviene en la regulación de diversos genes relacionados con la sinaptogénesis y la regulación de la transmisión sináptica.

Los autores llegan a la conclusión de que aunque las diferencias del perfil de desarrollo cerebral entre humanos y otros primates son muy importantes en los primeros años de la vida, dichas diferencias siguen persistiendo en la edad adulta. Los estudios realizados hasta la fecha confirman que los seres humanos retienen altos niveles de sinaptogénesis y actividad sináptica durante la vida adulta en determinadas áreas cerebrales (Liu et al. 2012).

Existen indicios de que se ha producido una selección positiva reciente en determinada región del gen *MEF2A*, la cual contiene 3 veces más polimorfismos de nucleótido único (SNPs) derivados en humanos, que cualquier región promedio del genoma. Dicha selección positiva se ha producido en los últimos 300.000 años, es decir, después de que se produjera la separación de los linajes que llevarían por una parte a los Neandertales y por otra al *Homo sapiens*. Asumiendo que dicha selección positiva haya llevado a cambios de expresión del gen *MEF2A*, los resultados obtenidos sugieren que el retraso específico de la sinaptogénesis cortical que tuvo lugar en los humanos por una parte tuvo efectos beneficiosos y por otra que dichos cambios son recientes y que ocurrieron en los antepasados del *Homo sapiens* pero no en los neandertales (Liu et al. 2012 ; Somel et al. 2013).

Según Somel y colaboradores la evolución del cerebro humano se podría dividir en dos fases: una larga fase de aumento de tamaño cerebral y reorganización cortical, seguida de una fase reciente en que tuvieron lugar los cambios heterocrónicos que produjeron la remodelación del desarrollo cerebral. La segunda fase, según los autores, pudo conducir al aumento de capacidades cognitivas que caracterizan al ser humano moderno y a la explosión cultural ocurrida en los últimos 200.000 años y puede ser el resultado de unas pocas mutaciones que afectaron a las zonas reguladoras de unos pocos genes (Somel et al. 2013).

La neotenia neuronal, por lo tanto, parece ser exclusiva de nuestra especie.

## **2. Cambios heterocronicos cerebrales y enfermedad de Alzheimer.**

En el artículo 5 se describen diversos trabajos que muestran que los depósitos de  $\beta$ -amilode cerebral observados en la EA coinciden casi exactamente con el conjunto de áreas que constituyen la red cerebral por defecto. Dado que, como describimos en el artículo 3 y después han corroborado otros autores, en la red cerebral por defecto tiene lugar una elevada actividad y plasticidad sinápticas a lo largo de la vida, la conclusión a la que se llega en el artículo 3 y se desarrolla más ampliamente en el artículo 5, es que los depósitos cerebrales de amiloide están relacionados con elevadas tasas de turnover sináptico durante largos períodos de la vida.

Se desconoce porqué las zonas con mayor plasticidad sináptica son más vulnerables a los factores que pueden conducir a la EA. En los artículos 4 y 5 se propone la hipótesis de que una de las causas podría ser el que las neuronas con mayor neuroplasticidad estuvieran sometidas a un mayor estrés oxidativo. Dicho estrés oxidativo podría producir cambios epigenéticos en la región promotora del gen, como la metilación del DNA, reduciendo su expresión. De hecho con la edad se produce una disminución de expresión de genes relacionados con la neuroplasticidad en las áreas de asociación pero no en el cerebelo u otras áreas filogeneticamente más antiguas (Lu et al. 2004). En cerebros de pacientes con EA también se ha observado un aumento de histona deacetilasa 2 (HDAC2) una enzima que reduce la acetilación de las histonas, favoreciendo la reducción de la expresión genética, especialmente en el hipocampo y córtex entorrinal. Los genes más afectados son aquellos relacionados con la plasticidad sináptica (Gräff et al. 2012).

En ratones transgénicos que presentan neurodegeneración, la reducción de los niveles de HDAC2 promueve la acetilación de las histonas, aumenta la expresión de mRNA de genes relacionados con la neuroplasticidad y mejora su capacidad cognitiva (Gräff et al. 2012).

La vulnerabilidad a la EA está asociada a un elevado turnover sináptico y a una larga vida. Dado que una mayor neuroplasticidad se traduce por una mayor capacidad de aprendizaje y memoria, que dichas cualidades son claramente adaptativas en un ser altamente dependiente de el aprendizaje y la cultura como es el caso de *Homo sapiens*, que las lesiones propias de la EA se suelen iniciar tardamente y que la clínica de demencia no se produce generalmente hasta llegar a una edad avanzada, en el artículo 4 proponemos que la enfermedad de Alzheimer constituye un ejemplo de pleiotropía antagonista.

En dos trabajos publicados con posterioridad a los artículos 4 y 5, Fjell y colaboradores han llevado a cabo un estudio sobre los cambios evolutivos que han podido promover una mayor vulnerabilidad a la EA en determinadas áreas del cerebro humano (Fjell et al 2014 *a*, 2014 *b*). Aunque existe cierta superposición entre las áreas que han sufrido una mayor expansión cortical durante la evolución cerebral humana y las lesiones propias de la EA, la expansión cortical, por sí sola, no parece haber sido la causa de la mayor vulnerabilidad a la enfermedad que presenta nuestra especie. Determinadas áreas, como el córtex entorrinal y parahipocampal, el córtex cingulado posterior, el precuneus y áreas límbicas como el hipocampo presentan depósitos de proteínas anormales relacionadas con la EA incluso en fases tempranas de la enfermedad, así como importante atrofia con la edad, a pesar de haber experimentado muy poca expansión durante la evolución cerebral de la especie humana.

El único común denominador que encuentran los autores en las regiones del cerebro humano que presentan una alta vulnerabilidad a la EA es un *elevado nivel de plasticidad sináptica a lo largo de la vida*. El costo que representa mantener dicha elevada plasticidad sináptica parece ser una mayor vulnerabilidad a los diversos factores que llevan al deterioro cognitivo y la EA podría ser la manifestación del fracaso de mantener una neuroplasticidad incrementada en determinadas regiones del cerebro humano (Fjell et al 2014 *a*, *b*).

Entre las regiones más afectadas en la EA se encuentran las áreas neocorticales de la red cerebral por defecto donde se produce la mayor parte de los depósitos de amiloide. Dichas áreas corticales han presentado una importante expansión durante la evolución cerebral humana. Otras áreas que no han sufrido un aumento significativo de tamaño durante dicha evolución, como el hipocampo y áreas adyacentes en el lóbulo temporal medial, presentan también depósitos de proteínas relacionadas con la EA. Las lesiones que se originan en dichas regiones, sin embargo, son distintas a las observadas en áreas corticales y en su mayor parte están constituidas por marañas neurofibrilares, que aparecen en el lóbulo temporal medial y solo en fases tardías se extienden a distintas áreas neocorticales. Algunos estudios histopatológicos indican que las alteraciones de las proteínas tau, que preceden a la formación de las marañas neurofibrilares, se producen en fases más tempranas que los depósitos de amiloide.

Mientras que en las áreas de asociación neocorticales se producen principalmente depósitos de amiloide, las áreas del lóbulo temporal medial presentan principalmente marañas neurofibrilares. Las primeras áreas han sufrido una gran expansión durante la evolución de nuestra especie mientras que las segundas no. *El único factor común en dichas regiones es el de una elevada neuroplasticidad a lo largo de la vida, es decir, una característica neoténica probablemente exclusiva del ser humano.*

En el lóbulo temporal medial la neuroplasticidad es muy elevada. El hipocampo es la única región cerebral, aparte del bulbo olfatorio, donde se produce la formación de nuevas neuronas, o neurogénesis, en el ser humano adulto. La alteración de la neurogénesis en el hipocampo es un acontecimiento temprano en la EA y las lesiones en el sistema límbico pueden tener repercusiones en el córtex de asociación debido a sus conexiones recíprocas (Fjell et al. 2014 *a,b* ).

Numerosos estudios han mostrado que personas que han recibido una educación superior, o que durante su vida han desarrollado tareas cognitivamente exigentes, en caso de desarrollar EA tardan más en presentar los síntomas de la enfermedad. La actividad intelectual comporta una mayor actividad sináptica y la formación de nuevas sinapsis y ello parece estar relacionado con el aumento de depósitos de beta-amiloide y la formación de marañas neurofibrilares, lo que hace difícil comprender como la actividad intelectual puede tener efectos protectores ante la EA.

Según Fjell y colaboradores, los individuos intelectualmente activos durante su juventud retienen un número mayor de conexiones sinápticas y poseen, por lo tanto, una mayor reserva cognitiva que aquellos individuos que no han llevado a cabo actividades cognitivamente exigentes. Por otra parte la actividad cognitiva puede aumentar la eficiencia cerebral. Para llevar a cabo una determinada tarea las personas intelectualmente activas parecen utilizar un número menor de recursos neuronales. Permanecer cognitivamente activo desarrollaría maneras más eficientes de llevar a cabo tareas mentales complejas, produciendo menos depósitos de beta-amiloide, con lo que se reduciría la posibilidad de presentar EA (Fjell et al. 2014 *a,b*).

### 3. Vía de señalización de la reelina y enfermedad de Alzheimer.

En el artículo 6 se estudia la posibilidad, sugerida en la introducción de esta tesis, de que la posesión de algunos alelos de genes que intervienen en la vía de señalización de la reelina pudiera aumentar la vulnerabilidad a determinados factores asociados a la edad avanzada, como el estrés oxidativo y otros, induciendo la formación de depósitos de péptidos anormales que caracterizan a la EA o, por el contrario, ejercer un efecto protector ante dichos factores.

Para ello se estudiaron 40 variantes bialélicas (polimorfismos de nucleótido único o SNPs) de los genes *CDC42*, *RhoA*, *PLK2*, *CAMK2A*, *Rac1*, *RELN*, *EPHA1* y *CDK5*. En el estudio participaron 413 sujetos, 121 con EA, 94 con deterioro cognitivo leve (DCL) y 198 controles sanos.

Se encontró una asociación significativa entre los genotipos *RELN* (rs528528 y rs2299356), *PLK2* (rs15009 y rs702723) y *CAMK2A* (rs3756577 y rs3822606) con el deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer. El ser portador del genotipo GG (guanina-guanina) de *RELN*- rs2299356 aumentaba significativamente el riesgo de EA (OR=2.68,  $P=0.003$ ). El genotipo AG (adenina-guanina) de *CAMK2A*- rs38222306 también aumentaba significativamente el riesgo de presentar EA (OR= 2.13,  $P= 0.004$ ). El genotipo CT (citosina-timina) de *RELN*- rs528528 disminuía la probabilidad de desarrollar DCL (OR= 0.36,  $P= 0.002$ ). Los genotipos CC y GG de *PLK2*- rs15009 y el genotipo CC de *PLK2*- rs702723 tenían un efecto protector ante la EA, con odds ratios entre 0.40 y 0.57.

El genotipo *RELN*- rs 2299356 guanina-guanina casi triplicaba el riesgo de desarrollar EA.

El genotipo *RELN*- rs528528 citosina-timina reducía en dos tercios las probabilidades de presentar DCL.

El genotipo *PLK2*- rs15009 citosina-guanina puede incrementar el riesgo de desarrollar tanto EA como DCL. Los genotipos guanina-guanina y citosina-citosina, por el contrario, disminuían a la mitad el riesgo de EA y DCL.

El genotipo *PLK2*- rs702723 citosina-citosina disminuía la probabilidad de desarrollar EA al compararlo con el genotipo citosina-guanina.

El genotipo *CAMK2A*- rs3822606 adenina-guanina duplicaba la probabilidad de desarrollar EA.

Los genotipos timina-timina y citosina-timina de *CAMK2A*- rs3756577 reducían entre 2 y 8 veces el riesgo de desarrollar EA y DCL.

Los hallazgos obtenidos en nuestro estudio, descritos en el artículo 6, muestran que diferentes polimorfismos de alelos que participan en la vía de señalización de la reelina, relacionada con la plasticidad sináptica, pueden aumentar o reducir en forma significativa las probabilidades de presentar EA o DCL. Serán necesarios, sin embargo, estudios con poblaciones más amplias para confirmar dichos hallazgos.

Los genotipos *RELN*- rs2299356, *RELN*- rs528528 y *PLK2*- rs15009 están situados en la región promotora del gen, la cual puede regular la expresión de este. El estrés oxidativo y otros factores pueden producir cambios epigenéticos que reducen la expresión de genes relacionados con la neuroplasticidad, entre los que se cuenta el gen *RELN* que codifica la proteína reelina. La disminución de expresión de reelina induce la hiperfosforilación de tau que precede a la formación de las marañas neurofibrilares características de la EA. Es posible que algunos alelos de genes que participan en la vía de señalización de la reelina presenten una mayor reducción de su expresión que otros bajo determinadas circunstancias, como el estrés oxidativo, isquemia, tóxicos, inflamación etc. Si ello es así, los cambios epigenéticos, especialmente aquellos que afectan a genes relacionados con la neuroplasticidad, podrían jugar un papel importante en el desarrollo de la EA.

En un estudio reciente se describe la formación de depósitos de amiloide y el deterioro cognitivo asociados a la edad en ratones transgénicos que sobreexpresaban reelina (Tg Rln), ratones que sobreexpresaban APP (j 20), ratones que sobreexpresaban tanto reelina como APP (Tg Rln/j 20) y ratones control (Pujadas et al. 2014).

Se encontró que los ratones que sobreexpresaban APP tendían a presentar depósitos de amiloide. Había un inicio similar en la aparición de placas de amiloide en los ratones Tg Rln/j20 y los ratones j20, pero los ratones Tg Rln/j20, los cuales sobreexpresaban reelina además de APP, mostraban un número de depósitos de amiloide significativamente inferior a los 12 meses de edad, en comparación con los ratones j20, que únicamente sobreexpresaban APP. Ello es consistente con la reducción de la formación de fibrillas A $\beta$  42, dependiente de la reelina, que ya se había demostrado en estudios anteriores.

Los ratones j20 mostraban una reducción de espinas dendríticas y contactos sinápticos. En cambio la densidad de espinas dendríticas en la región CA1 del hipocampo era similar en ratones Tg Rln/j20 y ratones control. En ratones Tg Rln/j20 dicha densidad era significativamente más alta que en ratones j20, lo que indica que la sobreexpresión de reelina reduce significativamente la pérdida de espinas dendríticas en dichos animales, que presentan depósitos cerebrales de péptidos anormales similares a los que ocurren en la EA. La reelina, según indican estos resultados, protege contra la neurotoxicidad inducida por A $\beta$  y contra la pérdida de espinas dendríticas.

*Los ratones j20 mostraron déficits cognitivos previamente a la aparición de depósitos de amiloide.* Dichos déficits cognitivos no se observaron en los ratones Tg Rln/j20, lo que sugiere que la sobreexpresión de reelina impedía o revertía las alteraciones de memoria observadas en los ratones j20 a los 8-10 meses de edad.

A los 12 meses la performance cognitiva de los ratones control no difería significativamente de la de los ratones j20, pero en los ratones Tg Rln/j20 dicha performance era significativamente mayor que la de los ratones j20 y la de los del grupo control, a pesar de que dichos ratones presentaban depósitos anormales de  $\beta$  amiloide. La sobreexpresión de reelina disminuía el deterioro cognitivo asociado a la edad en ratones control y protegía del deterioro de memoria espacial y de reconocimiento causado por A $\beta$  en los ratones j20.

Los resultados de este estudio muestran el potencial de la reelina como neuroprotector y su capacidad de incrementar la capacidad cognitiva. La vía de la reelina ejerce efectos beneficiosos en la patología y cognición de la EA, retrasando la formación de las fibrillas A $\beta$ , reduciendo la neurotoxicidad de A $\beta$  42, además de potenciar la plasticidad sináptica y la neurogénesis en el adulto. La activación de la vía de la reelina podría representar, en el futuro, una estrategia terapéutica para mejorar el deterioro cognitivo asociado al envejecimiento normal y a la EA (Pujadas et al. 2014).

#### **4. Aplicaciones prácticas y perspectivas futuras.**

Nuestro estudio muestra que algunas zonas del cerebro de *Homo sapiens* retienen características juveniles, como una elevada plasticidad y actividad sinápticas, en la edad adulta. Estudios publicados posteriormente indican que los cambios genéticos que llevaron al mantenimiento de dicha elevada plasticidad se produjeron en los últimos 300.000 años, es decir después de la separación de los linajes que llevaron por una parte al *Homo sapiens* y por otra a los neandertales.

Algunos de estos cambios se han producido en los últimos 200.000 años, tras la aparición del hombre anatómicamente moderno y después de que el cerebro humano alcanzase su tamaño actual. Ello sugiere que los primeros seres humanos anatómicamente modernos probablemente no eran aún neurologicamente modernos y que la evolución cerebral humana prosiguió tras el surgimiento de nuestra especie.

La enfermedad de Alzheimer es muy frecuente en el ser humano y extremadamente infrecuente en otras especies de mamíferos. El depósito de proteínas anormales que caracterizan a la EA se produce en diversas regiones cerebrales que presentan como



característica común un elevado turn-over sináptico. En áreas que han experimentado un importante aumento de tamaño durante la evolución cerebral, como la red cerebral por defecto, predominan los depósitos de  $\beta$  amiloide extracelulares, mientras que en zonas que no han experimentado aumentos significativos de tamaño, como el hipocampo y córtex temporal medial, predominan la hiperfosforilación de tau y las marañas neurofibrilares intraneuronales. Se desconoce la causa de dichas diferencias y su estudio podría ser un tema interesante de investigación.

El hipocampo es una de las pocas regiones del cerebro humano donde se produce neurogénesis en la edad adulta. La neurogénesis implica probablemente migración neuronal y la proteína reelina interviene en la migración neuronal. ¿Es posible que el hipocampo y áreas adyacentes requieran una mayor expresión de reelina que otras áreas cerebrales? El estrés oxidativo puede inducir cambios epigenéticos que inducen a su vez la disminución de expresión de diversas proteínas de la vía de señalización de la reelina y la disminución de expresión de reelina se ha asociado a la hiperfosforilación de tau que precede a la formación de las marañas neurofibrilares. El estudio de las causas que conducen a la formación de depósitos de distintos péptidos en áreas cerebrales que comparten la característica común de un elevado turn-over sináptico quizás podría aportar datos interesantes que ayuden a comprender la etiología de la EA.

El estudio de los cambios epigenéticos que se producen con la edad, especialmente los que afectan a los genes relacionados con la plasticidad sináptica o con la función mitocondrial, podría dar lugar a líneas de investigación que podrían aportar datos que ayuden a comprender la etiología de la EA. Sabemos que la disminución de expresión de genes que codifican proteínas que participan en la vía de señalización de la reelina puede dar lugar a hiperfosforilación de tau. Sabemos también que los cambios epigenéticos inducidos por el estrés oxidativo y otros factores pueden variar según los genotipos de cada individuo y posiblemente según el grado de expresión de las proteínas codificadas. De hecho, muchos de los cambios epigenéticos que se producen con la edad en seres humanos, y que afectan a proteínas relacionadas con la neuroplasticidad, no ocurren en chimpancés u otros primates no humanos, cuyo turnover sináptico en la edad adulta parece ser significativamente menor que el nuestro.

El estrés oxidativo, mediante cambios epigenéticos, activa a genes relacionados con la inflamación, los cuales presentan hiperactividad en la EA (Shi y Gibson 2007).

Se ha encontrado también una relación entre el incremento de la enzima histona acetilasa 2 (HDAC2), la cual reduce la acetilación de las histonas, y el déficit cognitivo en ratones transgénicos que sobreexpresan la proteína p25, lo que lleva a la hiperfosforilación de tau y a la producción de  $\beta$  amiloide. HDAC2 se encontraba especialmente elevada en las neuronas del hipocampo y producía la compactación de

la cromatina afectando especialmente a la expresión de genes relacionados con la neuroplasticidad. La reducción de los niveles de HDAC2 promueve la acetilación de las histonas e incrementa la expresión de mRNA de dichos genes, mejorando también la capacidad cognitiva de los ratones transgénicos. Se ha comprobado también que la exposición de neuronas a oligómeros de  $\beta$  amiloide producía incremento de HDAC2 y se ha detectado aumento significativo de HDAC2 en muestras cerebrales de pacientes con EA (Gräff et al. 2012).

Si pudiera demostrarse la relación entre cambios epigenéticos y EA no puede descartarse la posibilidad de que futuros tratamientos farmacológicos capaces de modificar dichos cambios epigenéticos pudieran influir positivamente en la evolución de la EA.

El estudio de la glicólisis aerobia cerebral también podría ser útil para comprender la EA. Sería interesante la realización de estudios longitudinales en los que se determinara la circulación cerebral regional, el consumo de oxígeno y la utilización de glucosa (total y la fracción dedicada a la glicólisis aerobia) en pacientes con EA, sujetos con deterioro cognitivo leve y controles y comparar dichas determinaciones con biomarcadores de la EA, entre ellos genes relacionados con dicha enfermedad. Según Raichle y Vlassenko dichos estudios podrían posibilitar el desarrollo de tratamientos capaces de reducir los depósitos de  $\beta$  amiloide mediante la modulación de la función sináptica. *La determinación de la glicólisis aerobia cerebral podría utilizarse como biomarcador de la función sináptica y como marcador de la eficacia de los posibles tratamientos moduladores de dicha función* (Vlassenko y Raichle 2014).

Los artículos que constituyen esta tesis han sido citados en numerosas publicaciones. En su libro “Neuroanatomy and Pathology of sporadic Alzheimer’s disease”, Braak y Del Tredici citan el artículo 5 de esta tesis, “Alzheimer’s disease an evolutionary approach”, haciendo constar que las neuronas que presentan las lesiones propias de la EA son aquellas que presentan signos de inmadurez en la edad adulta y retienen una elevada plasticidad sináptica a lo largo de la vida (Braak y Del Tredici 2015).

En el libro “Developmental approaches to Human Evolution”, Crespi y Leach cita el artículo 3 de esta tesis, “Human Neoteny Revisited: The case of Synaptic Plasticity”, entre las 18 publicaciones que han contribuido a crear la disciplina denominada Evo-Neuro-Devo, que intenta relacionar la evolución cerebral y cognitiva humana y el desarrollo cerebral con determinadas enfermedades psiquiátricas o neurodegenerativas exclusiva o predominantemente humanas (Crespi y Leach 2016).

## CONCLUSIONES

1. **Durante la evolución cerebral humana se han producido cambios heterocrónicos en algunas áreas cerebrales**, como el córtex prefrontal dorsolateral y la red cerebral por defecto, consistentes en la retención de características juveniles en la edad adulta, **entre las que destacan una elevada actividad y plasticidad sinápticas (neotenia neuronal)**.
2. **Las áreas cerebrales donde se depositan los péptidos anormales que caracterizan a la enfermedad de Alzheimer tienen en común la característica de presentar un elevado turn-over sináptico**. Las lesiones propias de la EA, por lo tanto, coinciden con las regiones en que se ha producido una neotenia neuronal.
3. Las proteínas que forman parte de la vía de señalización de la reelina intervienen en la plasticidad sináptica. Hemos encontrado tres genes, que codifican proteínas pertenecientes a la vía de señalización de la reelina, que presentan polimorfismos de nucleótido único que pueden aumentar hasta 3 veces o disminuir hasta 8 veces el riesgo de presentar Alzheimer o deterioro cognitivo leve.

Los genotipos relacionados con la EA y el DCL son *RELN* (rs528528 y rs2299356), *PLK2* (rs15009 y rs702723) y *CAMK2A* (rs3756577 y rs3822606).

4. Tres de los genotipos encontrados se encuentran situados en la región promotora del gen, lo que sugiere que en la EA podrían intervenir cambios epigenéticos que alteren la expresión de determinados genes relacionados con la plasticidad sináptica, como por ejemplo *RELN*.

Los resultados obtenidos muestran la importancia de la plasticidad sináptica, tanto en la evolución cerebral humana como en el desarrollo de la EA y

sugieren que la determinación del turn-over sináptico mediante la medición de la glicólisis aerobia podría ser de utilidad en futuras investigaciones sobre la etiología de la EA y sobre la eficacia de sus posibles tratamientos farmacológicos.

## Bibliografía Complementaria

Abel T, Martin KC, Batsch D et al. Memory supressor genes : inhibitory constraints on the storage of long-term memory. *Science* 279: 338-341. 1998.

Agustí J. L'evolució de Darwin. Rafael Dalmau editor. Barcelona. 2010.

Allen JS, Bruss J, Damasio H. The aging brain: the cognitive reserve hypothesis and hominid evolution. *Am J Hum Evol* 17: 673-689. 2005.

Alzheimer A. About a peculiar disease of the cerebral cortex (1907). Translated by Jarvik L, Greenson H. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1:7-8, 1987.

Antoniades D, Katopodi T, Pappa S et al. The role of reelin gene polymorphisms in the pathogenesis of Alzheimer's disease in a Greek population. *J Biol Regul Homeost Agents* 25: 351-358. 2011.

Backsai BJ, Hochner B, Mahaut-Smith M et al. Spatially resolved dynamics of cAMP and protein kinase A subunits in *Aplysia* sensory neurons. *Science* 260: 222-226. 1993.

Bailey CH and Chen M. Long-term memory in *Aplysia* modulates the total number of varicosities of single identified sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 2373-2377. 1988.

Ballard C, Gauthier S, Corbett A et al. Alzheimer's disease. *Lancet.* 377: 1019-1031, 2011.

Bar I, Lambert de Rouvroit C, Goffinet A. The evolution of cortical development : an hypothesis based on the role of the reelin signaling pathway. *Trends Neurosci* 23: 633-638. 2000.

Bolk L. Das problem der menschwerdung. Gustav Fisher. Jena. 1926.

Bosch M, Hayashi Y. Structural plasticity of dendritic spines. *Curr Opin Neurobiol* 22: 383-388. 2012.

Botella-Lopez A, Burgaya F, Gavin R et al. Reelin expression and glycosylation patterns are altered in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 5573- 5578. 2006.

Braak H, Del Tredici K. *Neuroanatomy and Pathology of Sporadic Alzheimer's Disease.* Frankfurt: Springer 2015.

- Cáceres M, Lachuer J, Zapala MA et al. Elevated gene expression levels distinguish human from non-human primate brains. *Proc Natl Acad Sci USA*. 100: 13030-13035. 2003.
- Cáceres M, Suwyn C, Maddox M et al. Increased cortical expression of two synaptogenic thrombospondins in human brain evolution. *Cereb Cortex* 17: 2312-2321. 2007.
- Cajal SR. La fine structure des centres nerveux. *Proc R Soc Lond* 55: 444-468. 1894.
- Caspari R, Lee S. Older age becomes common late in human evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 10895-10900. 2004.
- Caviness VS, Kennedy DN, Richelme C et al. The human brain age 7-11 years: a volumetric analysis based on magnetic resonance images. *Cereb Cortex* 6: 2312-2321. 1996.
- Chen Y, Beffert U, Ertung M et al. Reelin modulates NMDA receptor activity in cortical neurons. *J Neurosci* 25: 8209-8216. 2005.
- Corbo RM, Sacchi R. Apolipoprotein E (ApoE) allele Distribution in the world. Is ApoE4 a "thrifty" allele? *Ann Hum Genet* 63: 301-310. 1999.
- Cork L, Powers R, Selkoe D et al. Neurofibrillary tangles and senile plaques in aged bears. *J Neuropathol Exp Neurol* 47: 629-641. 1988.
- Crespi B, Leach E. The evolutionary Biology of Human Neurodevelopment: Evo-Neuro-Devo comes of age. Boughner JC and Rolian C (eds) *Developmental Approaches to Human Evolution*. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons, pp 205-230. 2016.
- De Beer G. *Embryos and ancestors*. Clarendon Press . Oxford. 1940.
- De Beer G. *Embryos and ancestors*. Oxford University Press. New York. 1951.
- Deguchi K, Inoue K, Avila WE et al. Reelin and disabled-1 expression in developing and mature human cortical neurons. *J Neuropathol Exp Neurol* 62 : 676-684. 2003.
- Deutsch S, Rosse RB, Deutsch LH. Faulty regulation of tau phosphorylation by the reelin signal transduction pathway is a potential mechanism of pathogenesis and therapeutic target in Alzheimer's disease. *Eur Neuropsychopharm* 16: 547-551. 2006.
- Durakoglugil MS, Chen Y, White CL et al. Reelin signaling antagonizes beta-amyloid at the synapse. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 15938-15943. 2011.
- Erwin J, Nimchinsky E, Gannon P et al. The study of brain aging in great apes. Hof P, Mobbs C eds. *Functional neurobiology of aging*. San Diego: Academic Press pp 447-455. 2001.

Eisenberg JF. Phylogeny, behavior and ecology in the Mammalia. Burg Wartenstein Symposium nº 61. Wenner-Gren Foundation. New York. 1074.

Enard W, Przeworski M, Fisher SE et al. Molecular evolution of FOXP2, a gene involved in speech and language. *Nature* 418: 869-872. 2002.

Enard W, Gehre S, Hammerschmidt K et al. A humanized version of FoxP2 affects corticobasal ganglia circuits in mice. *Cell* 137: 961-971. 2009.

Ferri CP, Prince M, Brayne et al. Alzheimer's Disease International Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 366: 2112-2117, 2005.

Finch C, Sapolsky RM. The evolution of Alzheimer disease, the reproductive schedule and ApoE isoforms. *Neurobiol Aging* 20: 407-428. 1999.

Finch C, Stanford CB. Meat-adaptative genes and the evolution of slower aging in humans. *Q Rev Biol* 79:3-50. 2004.

Fjell AM, McEvoy L, Holland D et al. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Prog Neurobiol* 117: 20-40. 2014.

Fjell AM, Amlien IK, Sneve MH et al. The roots of Alzheimer's disease: Are high-expanding cortical areas preferentially targeted? *Cerebral Cortex* doi: 10.1093/cercor/bhu055. 2014.

Forero DA, Casadesus G, Perry G et al. Synaptic dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease: Emerging mechanisms. *J Cell Mol Med* 10: 796-805. 2006.

Frey U and Morris RG. Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature* 385: 533-536. 1997.

Fullerton SM, Clark AG, Weiss KM et al. Apolipoprotein E variation at the sequence haplotype level : implications for the origin and maintenance of a major human polymorphism. *Am J Hum Genet* 67: 881-900. 2000.

Gearing M, Rebeck G, Hyman B et al. Neuropathology and apolipoprotein E profile of aged chimpanzees : implications for Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 9382-9386. 1994.

Geldmacher DS. Enfermedad de Alzheimer. Weiner MF, Lipton AM eds. Manual de enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Editorial Médica Panamericana. Madrid. pp 155-172. 2009.

Gentry P, Zuekerberg L, Nicolich M et al. Conversion of P35 to P25 deregulates Cdk5 activity and promotes neurodegeneration. *Nature* 402: 615-622. 1999.

Gould SJ. Ontogeny and Phylogeny. Harvard University Press. Cambridge, Ma. 1977.

Goyal MS, Hawrylycz M, Miller JA et al. Aerobic glycolysis in the human brain is associated with development and neotenus gene expression. *Cell Metabolism*. 19: 49-57. 2014.

Gräff J, Rei D, Guan SL et al. An epigenetic blockade of cognitive functions in the neurodegenerating brain. *Nature* 483: 222-226. 2012.

Hawkes K. Slow life histories and human evolution. Paine RR, Hawkes K eds. *The evolution of human life history*. School of american research press. Santa Fe NM. pp95-126. 2006.

Head E, Milgram N, Cotman C. Neurobiology models of aging in the dog and other vertebrate species. Hof P, Mobbs C eds. *Functional neurobiology of aging*. San Diego: Academic Press pp 457-468, 2001.

Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, et al. Age specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. *JAMA* 273: 1354-1359, 1995.

Herring A, Donath A, Steiner KM et al. Reelin depletion is an early phenomenon in Alzheimer's pathology. *J Alzheimers Dis* 19: 963-979. 2012.

Herz J, Chen Y. Reelin, lipoprotein receptors and synaptic plasticity. *Nature Rev Neurosci* 7: 850-859. 2006.

Hiesberger T, Trommsdorff M, Howell B et al. Direct binding of reelin to VLDL receptor and ApoE receptor 2 induces tyrosine phosphorylation of disabled-1 and modulates tau phosphorylation. *Neuron* 24: 481-489. 1999.

Holmes C, Boche D, Wilkinson D, et al. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow up of a randomised , placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 372: 216-223. 2008.

Holtmaat AJGD, Trachtenberg JT, Wilbrecht L et al. Transient and persistent dendritic spines in the neocortex in vivo. *Neuron* 45: 279-291. 2005.

Jacobson M. Development of specific neuronal connections. *Science* 163: 543-547. 1969.

Jerison HJ. *Evolution of the brain and intelligence*. Academic Press. New York. 1973.

Kandel ER, Dudai Y, Mayford MR. *The molecular and systems biology of memory*. *Cell* 157 : 163-186. 2014.

King MC, Wilson AC. Evolution at two levels in humans and chimpanzees. *Science* 188: 107-116. 1975.



Konorski J. Conditioned reflexes and neural organization. Cambridge University Press. New York. 1948.

Kozorovitskiy Y, Gross CG, Kopil C et al. Experience induces structural and biochemical changes in the adult primate brain. Proc Natl Acad Sci USA 102: 17478- 17482. 2005.

Leigh SR. Brain growth, life history and cognition in primate and human evolution. Am J Primatol 62: 139-164. 2004.

Lewontin RC. Selection for colonizing ability. Baker HG and Stebbins GL eds. The genetics of colonizing species. Academic Press. New York. pp 77-91. 1965.

Lim A, Tsuang D, Kukull W, et al. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. J Am Geriatr Soc 47: 564-569, 1999.

Lisman J, Schulman H, Cline H. The molecular basis of CaMK II function in synaptic and behavioural memory. Nat Rev Neurosci 3: 175-190. 2002.

Liu F, Su Y, Li B et al. Regulation of amyloid precursor protein (APP) phosphorylation and processin by P35/Cdk5 and P25/Cdk5. FEBS Lett 547: 193-196. 2003.

Liu X, Somel M, Tang L et al. Extension of cortical synaptic development distinguishes humans from chimpanzees and macaques. Genome Res. 22: 611-622. 2012.

Lomo T. Frequency potentiation of excitatory synaptic activity in dentate area of hippocampal formation. Acta Physiol Scand 68: 277. 1966.

Lonze BE and Ginty DD. Function and regulation of CREB family transcription factors in the nervous system. Neuron 35: 605-623. 2002.

Lorenz K. Studies in human and animal behavior, vol. 2. Harvard University Press, Cambridge MA. 1971.

Lu T, Pan Y, Kao SY et al. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. Nature 429: 883-891. 2004.

Lumsden CJ, Wilson EO. Genes, mind and culture. Harvard University Press, Cambridge MA. 1981.

Lumsden CJ, Wilson EO. Promethean fire: reflections on the origin of mind. Harvard University Press, Cambridge MA. 1983.

Martin KC, Casadio A, Zhu H et al. Synapse-specific , long-term facilitation of *Aplysia* sensory to motor synapses : a function for local protein synthesis in memory storage. Cell 91: 927-938. 1997.

Martinez-Cedeño V, Galazo MJ, Cavada C et al. Reelin immunoreactivity in the adult primate brain : intracellular localization in projecting and local circuit neurons of the cerebral cortex, hippocampus and subcortical regions. *Cerebral Cortex* 12 : 1298-1311. 2002.

Mesulam MM. Principles of behavioral and cognitive neurology (second Edition). Oxford University Press. New York. 2000.

Miniaci MC, Kim JH, Puthanveettil SV et al. Sustained CPEB-dependent local protein synthesis is required to stabilize synaptic growth for persistence of long-term facilitation in *Aplysia*. *Neuron* 59: 1024-1036. 2008.

Petanjek Z, Judas M, Simic G et al. Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 108: 13281-13286. 2011.

Poduri A, Gearing M, Rebeck G et al. Apolipoprotein E4 and beta amyloid in senile plaques and cerebral blood vessels of aged *Rhesus* monkeys. *Am J Pathol* 144: 1183-1187. 1994.

Pollard KS, Salama SR, Lambert C et al. An RNA gene expressed during cortical development evolved rapidly in humans. *Nature* 443: 167-172. 2006.

Pujadas L, Rossi D, Andrés R et al. Reelin delays amyloid-beta fibril formation and rescues cognitive deficits in a model of Alzheimer's disease. *Nature Communications* 5:3443. DOI: 10.1038. 2014.

Puthanveettil S and Kandel E. Molecular mechanisms for the initiation and maintenance of long-term memory storage. Two faces of evil: Cancer and neurodegeneration. Curran T and Christen Y eds. Springer-Verlag. Berlin. pp 143-160. 2011.

Price D. Overview of neuropathology in aged monkeys. *Neurobiol Aging* 14: 685-686. 1993.

Ptak S et al. Linkage disequilibrium extends across putative selected sites in FOXP2. *Mol Biol Evol* 26: 2181-2184. 2009.

Rensch B. Evolution above the species level. Columbia University Press. New York. 1959.

Rice RS, Curran T. Role of the reelin signaling pathway in central nervous system development. *Annu Rev Neurosci* 24: 1005-1039. 2001.

Rogers JT, Rusiana I, Trotter J et al. Reelin supplementation enhances cognitive ability, synaptic plasticity and dendritic spine density. *Learn Mem* 18: 558-564. 2011.

Rosen RF, Farberg AS, Gearing M et al. Tauopathy with paired helical filaments in an aged chimpanzee. *J Comp Neurol* 509: 259-270. 2008.

Saura C, Choi S, Beglopoulos V et al. Loss of presenilin function causes impairments of memory and synaptic plasticity followed by age dependent neurodegeneration. *Neuron* 42: 23-36. 2004.

Schenk D, Barbour R, Dunn W et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 400: 173-177. 1999.

Setó N, Clarimon J. Genética en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 50: 360-364, 2010.

Shi Q, Gibson GE. Oxidative stress and transcriptional regulation in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 21: 276-291. 2007.

Si K, Giustetto M, Etkin A et al. A neuronal isoform of CPEB regulates local protein synthesis and stabilizes synapse-specific long term facilitation in *Aplysia*. *Cell* 115: 893-904. 2003.

Si K, Choi YB, White-Grindley E et al. *Aplysia* CPEB can form prion-like multimers in sensory neurons that contribute to long term facilitation. *Cell* 140: 421-435. 2010.

Somel M, Franz H, Yan Z et al. Transcriptional neoteny in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 106: 5743-5748. 2009.

Somel M, Liu X, Khaitovich P. Human brain evolution: transcripts, metabolites and their regulators. *Nature Rev Neurosci*. 14: 112-127. 2013.

Toledano A, Álvarez MI, López-Rodríguez AB et al. ¿Existe la enfermedad de Alzheimer en todos los primates? Patología Alzheimer en primates no humanos y sus implicaciones fisiopatológicas (II). *Neurología* 29: 42-55. 2014.

Trachtenberg JT, Chen BE, Knott GW et al. Long-term *in vivo* imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex. *Nature* 420: 788-794. 2002.

Uddin M, Wildman DE, Liu G et al. Sister grouping of chimpanzees and humans as revealed by genome-wide phylogenetic analysis of brain gene expression profiles. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 2957-2962. 2004.

Vlaskovits AG, Raichle ME. Brain aerobic glycolysis functions and Alzheimer's disease. *Clin Transl Imaging*. DOI 10.1007/s40336-014-0094-7. 2014.

Walker L. Comparative neuropathology of aged nonhuman primates. *Neurobiol Aging* 14: 667. 1993.

Weidenreich F. The brain and its role in the phylogenetic transformation of the human skull. *Trans Am Phil Soc* 31: 321-442. 1941.

Wirhth O, Multhaup G, Czech C et al. Reelin in plaques of  $\beta$ -amyloid precursor protein and presenilin-1 double transgenic mice. *Neurosci Lett* 316: 145-148. 2001.

## APÉNDICE

1. Prevalencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 80 años: estudio COGMANLLEU. Bufill E, Bartés A, Moral A, Casadevall T, Codinachs M, Zapater E, Rovira JC, Pérez R, Roura P, Blesa R. *Neurología* 24 (2): 102-107. 2009.
2. Factores genéticos y ambientales que pueden influir en la forma senil de la enfermedad de Alzheimer: estudio de casos y controles anidado. Bufill E, Bartés A, Moral A, Casadevall T, Codinachs M, Zapater E, Rovira JC, Roura P, Oliva R, Blesa R. *Neurología* 24 (2): 108-112. 2009.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
CAMBIOS HETEROCRÓNICOS EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA Y SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
Y OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Enric Bufill Soler