

Valencia, 18 de septiembre de 2020

Científicos del Instituto de Neurociencias descubren una nueva alteración en el cerebro de las personas con Alzheimer

- **La alteración de un proceso denominado glicosilación hace que la proteína precursora amiloide se procese de forma diferente y que aumente la producción de beta-amiloide, la proteína que desencadena la enfermedad**
- **Con este hallazgo llevado a cabo en el Instituto de Neurociencias (CSIC-UMH), se abre la posibilidad de encontrar a corto plazo un buen biomarcador diagnóstico y a largo plazo una intervención terapéutica**
- **Una noticia esperanzadora de cara al Día Mundial del Alzheimer que se celebra el próximo lunes 21 de septiembre**

El grupo de investigación sobre Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias del Instituto de Neurociencias, centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Miguel Hernández (UMH), coordinado por el científico Javier Sáez-Valero, ha publicado en la revista *Alzheimer's Research & Therapy* un importante avance en relación con el origen de esta patología. El equipo ha descubierto que la glicosilación del precursor amiloide en el cerebro de enfermos de Alzheimer está alterada. Y, por lo tanto, está siendo procesado probablemente de una manera diferente. Creemos que esa distinta manera de procesado es lo que provoca que haya más beta-amiloide, algo que desencadena la enfermedad.

La glicosilación consiste en la adición de carbohidratos a una proteína. Este proceso determina el destino de las proteínas a las que se les ha añadido una cadena de glúcidos (glicoproteínas), que en gran medida serán secretadas o formarán parte de la superficie celular, como en el caso de la Proteína Precursora Amiloide (AAP, por sus siglas en inglés). La alteración de este proceso de glicosilación es el origen de diversas patologías.

En el caso concreto del alzhéimer, los resultados del estudio dirigido por Sáez-Valero sugieren que la glicosilación alterada podría determinar que la APP se procese por la vía amiloidógena (patológica), dando lugar a la producción de la beta-amiloide, una

pequeña proteína con gran tendencia a agruparse formando las placas amiloides características de la enfermedad de Alzheimer.

“Que la glicosilación del precursor amiloide esté alterada nos está indicando que ese precursor amiloide (APP) puede estar yendo a zonas de la membrana de la célula distintas de lo habitual, interaccionar con otras proteínas y por lo tanto ser procesado probablemente de una manera patológica”, aclara este experto en la enfermedad de Alzheimer.

Con este nuevo hallazgo del grupo del doctor Sáez-Valero, se abre la posibilidad de encontrar a corto plazo un buen biomarcador que sirva para el diagnóstico, analizando la glicosilación de los fragmentos beta-amiloides. Y a más largo plazo, la posibilidad de intervenir terapéuticamente.

Anteriormente ya se habían estudiado los fragmentos amiloides de la APP en el líquido cefalorraquídeo con esos fines, “pero los resultados no indicaban que pudiera ser un buen marcador diagnóstico. Sin embargo, a la vista de nuestros nuevos resultados, planteamos repetir los estudios realizados hasta la fecha no solamente mirando los diferentes tipos de fragmentos de la proteína beta-amiloide, sino también su glicosilación” resalta Sáez-Valero.

La APP es una proteína de membrana bastante larga (120 kilodalton) mientras que la proteína beta-amiloide es un fragmento mucho más pequeño (4 Kilodalton) que tiene tendencia a agruparse formando placas. La presencia de la proteína beta-amiloide en el líquido cefalorraquídeo no da mucha información en la actualidad: “Como en el cerebro esta pequeña proteína forma las placas amiloides, se da la paradoja de que en el líquido cefalorraquídeo hay niveles más bajos de lo que cabría esperar”, explica Sáez-Valero.

La otra alternativa es estudiar los fragmentos largos de la APP, “pero se procesan tan rápido que realmente no reflejan nada patológico. Sin embargo, mirando la glicosilación sí hemos visto que, aunque los niveles totales no están alterados, hay una indicación de que la proteína se sintetiza de forma distinta y por lo tanto puede ser procesada de una manera diferente, dando lugar a la cascada tóxica que desencadena la enfermedad de Alzheimer”, señala el investigador.

Este trabajo se ha llevado a cabo con muestras de cerebro *post mortem* y en cultivos celulares. El próximo paso en la investigación será el análisis en el líquido cefalorraquídeo de los fragmentos de la APP centrados en su glicosilación. “Ahora mismo tenemos una nueva herramienta que nos puede servir a corto plazo para el diagnóstico. Con ella esperamos diagnosticar bioquímicamente en el laboratorio a los enfermos de Alzheimer”, señala Javier Sáez-Valero.

El doctor Sáez-Valero ha centrado su investigación en la enfermedad de Alzheimer, con enfoques que van desde la terapia al diagnóstico. Forma parte también del CIBERNED, (Instituto de investigación en red que coordina los grupos de investigación básicos y clínicos con interés en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer).

Alzhéimer en España

Un hallazgo esperanzador en este mes del alzhéimer. El próximo día 21 es el Día Mundial de esta patología aun sin tratamiento que en España afecta a 1.200.000 personas y que se triplicará en las próximas décadas. Una dura realidad que se ha agravado con la actual pandemia de la COVID-19, debido al confinamiento, que ha provocado una disminución aún más rápida de las capacidades cognitivas de los afectados, así como un incremento de las muertes por causas inespecíficas en este colectivo, según un comunicado de Alzheimer Europe.

Según datos de la Sociedad Española de Neurología, cada año se diagnostican en España cerca de 40.000 nuevos casos de alzhéimer, una patología asociada a la edad que afecta a una de cada 10 personas mayores de 65 años y a una de cada 3 a partir de los 85. Sin embargo, se estima que el 80% de los casos de alzhéimer que aún son leves están sin diagnosticar y que entre el 30 y el 40% de los casos totales también lo estarían.



Boix, C.P., Lopez-Font, I., Cuchillo-Ibañez, I. et al. ***Amyloid precursor protein glycosylation is altered in the brain of patients with Alzheimer's disease.*** *Alzheimer's Research & Therapy.* 12, 96 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00664-9>

Más información:

g.prensa@dicv.csic.es

Tel.: 963 622 757

CSIC Comunicación Valencia

Fuente: IN

<http://www.dicv.csic.es>