

Un nuevo biomarcador alerta de Alzheimer en fase asintomática

Uno de los fragmentos terminales de la proteína precursora del amiloide es estable y puede medirse en líquido cefalorraquídeo (LCR)

La detección en líquido cefalorraquídeo (LCR) de fragmentos de proteína precursora de amiloide marca el camino de los biomarcadores hacia el diagnóstico precoz del Alzheimer

VALENCIA **ENRIQUE MEZQUITA**
dmredaccion@diariomedico.com

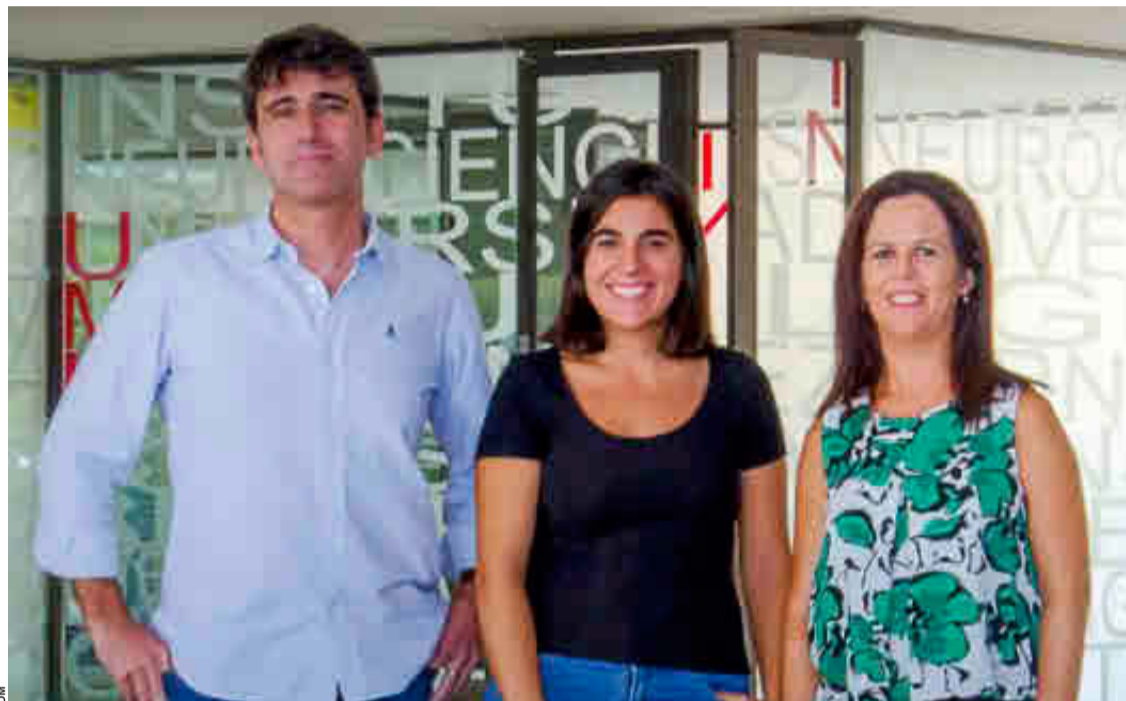
Una de cada diez personas mayores de 65 años, en su mayoría mujeres, padecen enfermedad de Alzheimer (EA), una patología cuyo principal factor de riesgo es la edad. A los 85 afecta ya a una de cada tres personas. En España se calcula que hay más de 1.125.000 personas afectadas y repercute en la vida de otros cuatro millones y medio, los familiares cuidadores. Se prevé que en 20 ó 30 años se doblará el número de personas que la padecen.

En la actualidad, según los investigadores, se retoma la necesidad de realizar diagnósticos muy precoces para intervenir terapéuticamente cuando el deterioro es menor y porque el ensayo de terapias en esas fases puede ser muy importante.

El grupo de Javier Sáez Valero, profesor de la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche e investigador del Instituto de Neurociencias, centro mixto de la Universidad y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), ha detectado un nuevo biomarcador que podría alertar del Alzheimer antes de su aparición. En este trabajo, publicado en *Scientific Reports*, los investigadores han demostrado que uno de los fragmentos terminales de la proteína precursora del amiloide (APP-CTF), que se creía que no era estable, sí lo es y, además, está aumentado en líquido cefalorraquídeo (LCR) de personas con diagnóstico clínico y también en las primeras fases de la enfermedad.

PARADOJAS DE LA PROTEÍNA

Según el investigador, este estudio abre la vía de nuevos marcadores específicos para la patología: "Desconocíamos que estos fragmentos de APP podían determinarse en el LCR. Hasta ahora, medíamos los denominados A-beta, otro fragmento de la misma proteína y que precisamente forma las placas amiloides en el cerebro. La paradoja con este marcador es que, aunque entendemos que sus niveles aumentan en el cerebro resultando tóxicos, también quedan atrapados en las placas y no pasan al LCR en las mismas cantidades, así que el indicativo es disminución. Con estos otros fragmentos que se generan en paralelo creemos que podremos seguir realmente el curso de la enfermedad, ya que observamos aumentos en el LCR", ha apuntado.



Javier Sáez Valero, Aitana Sogorb y María Salud García, todos del Instituto de Neurociencias de Elche, en Alicante.

Ahora queda diseñar protocolos de medida más eficaces, reproducibles y de fácil aplicación.

Pese a que en los últimos años los fármacos testados (cerca de doscientos) han fallado en curar o,

al menos, en enlentecer de forma significativa la progresión de la enfermedad, Sáez Valero se muestra optimista, ya que el diagnóstico temprano ayudará en esa ineludible aspiración. "Probablemente,

el enfoque no será un fármaco con una sola actividad, sino varios". Recuerda así que "fallan muchos mecanismos que actúan de manera coordinada en el cerebro. Cuanto antes comprendamos esas

La investigación gira sobre fármacos que eviten la producción excesiva de A-beta y moléculas que ayuden a su eliminación

interacciones será más fácil abordar la intervención terapéutica". Actualmente, se siguen investigando fármacos que eviten la producción excesiva de A-beta, otros que ayuden a su eliminación (vacunas y anticuerpos). También hay que comprender mejor la relación entre el amiloide y otras proteínas claves en el Alzheimer, principalmente la tau, y al menos al principio, quizás actuar en paralelo con todos estos enfoques. Relevante es también comprender "cómo la inflamación participa en el desarrollo de la patología".

Mientras, se debe priorizar la parte preventiva, promover un envejecimiento saludable a través del control del colesterol, la diabetes, hipertensión y otros factores de riesgo, además de mantener la actividad intelectual y física durante toda nuestra vida, incluida la vejez".

Inhibidores que aumentan la formación de la beta-amiloide

VALENCIA **E. MEZQUITA**
dmredaccion@diariomedico.com

En la enfermedad de Alzheimer (EA) es necesario realizar diagnósticos muy tempranos con el objetivo de intervenir terapéuticamente cuando el deterioro es menor. En este enfoque, es importante incluso aprender de los fallos de estrategias y de terapias ensayadas hasta la fecha sin éxito. El grupo de investigación de Javier Sáez Valero, profesor de la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche e investigador del Instituto de Neurociencias y del Centro en Investigación Biomédica en Red (CiberNED), ha encontrado evidencias de que los compuestos que inhiben la enzima gammasecretasa (GSI) (teóricamente agentes terapéuticos potenciales frente a la enfermedad) no provocan la reducción de la acumulación de proteína amiloide, sino un efecto rebote que aumenta su formación.

El estudio, publicado en *Molecular Neurobiology* y en cuya elaboración han participado María Salud García y Aitana

Sogorb, del Instituto de Neurociencias, así como investigadores del Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia (CIPF) y de la Universidad de Gotemburgo (Suecia), puede ser de gran importancia en el diseño de terapias específicas basadas en los inhibidores de la gamma secretasa y otros fármacos relacionados.

DISMINUIR LA CARGA

Los ensayos clínicos realizados con los compuestos dirigidos a uno de los componentes de GSI, la presenilina-1 (PS1), habían sido decepcionantes. "Estos GSI bloquean la actividad de la enzima gamma-secretasa y PS1. Como consecuencia de esta inhibición se esperaría tener menos generación del péptido A-beta, y es lo que ocurre cuando se administra el compuesto. Este hecho puso esperanza en que pudiera disminuir la carga amiloide en enfermos de Alzheimer. Se incluyeron en ensayos clínicos, aunque estos han fracasado en mejorar el estado de los pacientes e incluso se ha observa-

do cierto empeoramiento". El grupo de Sáez Valero inició un estudio con inhibidores de gamma-secretasa en cultivos celulares y, posteriormente, en animales tratados durante tres semanas con altas dosis. "Nos interesamos en medir la propia enzima, la PS1, y su sustrato (los fragmentos de precursor amiloide)

Los nuevos fármacos deben ser más selectivos y es necesario modular muy bien su forma de administración y su potencia

de que procesa para generar el A-beta, APP-CTF) en administración prolongada, y si las neuronas respondían de alguna manera que pudiera explicar esos problemas. Tras administrar los GSI y comprobar que funciona inhibiendo PS1, medimos no sólo su actividad sino también sus niveles: comprobamos que existía un

efecto rebote al bloquear PS1, y en paralelo la célula mostraba niveles más altos de la propia PS1". En animales que recibieron una dosis diaria del fármaco durante tres semanas "observamos niveles altos de PS1 y, probablemente en los periodos entre dosis, seguía actuando, pero los de su sustrato APP-CTF estaban disminuidos, así como los de otros. Este inesperado efecto rebote podría explicar por qué funcionaron mal los ensayos en humanos", ha añadido.

Los ensayos clínicos con estos compuestos ya no están activos, pero la información es valiosa: "No podemos diseñar fármacos en el laboratorio tan potentes que bloqueen una actividad del cerebro de manera drástica, ya que nuestro organismo tiende a compensar", ha comentado el investigador. En su opinión, los nuevos fármacos de este tipo deben ser más selectivos, "pero se debe modular muy bien la forma de administración y su potencia. Antes de ensayar en humanos se requieren ensayos a largo plazo en animales".