



Madrid, lunes 21 de septiembre de 2020

Descubren una nueva alteración en el cerebro de las personas con alzhéimer

- La disfunción de un proceso denominado glicosilación hace que una proteína se procese de forma diferente y que aumente la producción de la proteína que desencadena la enfermedad
- Este hallazgo del Instituto de Neurociencias UMH-CSIC abre la posibilidad de encontrar un biomarcador diagnóstico y de lograr una futura intervención terapéutica



Cada año se diagnostican en España 40.000 nuevos casos de alzhéimer / Pixabay

El origen de la enfermedad de Alzheimer sigue sin estar del todo aclarado. Una de las cuestiones clave es descifrar por qué en el cerebro de las personas con alzhéimer aumenta la producción de beta amiloide, la proteína que produce el efecto tóxico y desencadena la patología.

Para tratar de averiguarlo, hasta la fecha se ha centrado la atención en los fragmentos de la Proteína Precursora Amiloide (APP), pero los resultados han sido muy desesperanzadores, “porque esta proteína se procesa tan rápido que los niveles en el

líquido cefalorraquídeo o en el plasma no reflejan lo que ocurre realmente en el cerebro”, explica **Javier Sáez-Valero**, investigador en el Instituto de Neurociencias de Alicante, mixto del CSIC y la Universidad Miguel Hernández.

Sáez Valero y su laboratorio han llevado a cabo un abordaje novedoso que se muestra muy prometedor: “Hemos descubierto que la glicosilación del precursor amiloide en el cerebro de enfermos de alzhéimer está alterada. Y por lo tanto está siendo procesado probablemente de una manera distinta. Creemos que esa manera distinta de procesado es lo que provoca que haya más beta-amiloide, y de que se desencadene la patología”. Los resultados se publican en [la revista *Alzheimer’s Research & Therapy*](#).

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 parte serán secretadas o formarán parte de la superficie celular, como en el caso de la proteína precursora amiloide. 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 proteína amiloide 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 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 el experto.

Anteriormente ya se habían estudiado los fragmentos amiloides de la proteína precursora amiloide 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 precursora amiloide es una proteína de membrana bastante larga mientras que la proteína beta-amiloide es un fragmento mucho más pequeño 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 proteína precursora amiloide, “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 experto.

Este trabajo se ha llevado a cabo en 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 poder diagnosticar bioquímicamente en el laboratorio a los enfermos de alzhéimer”, señala Javier Sáez-Valero.

Una patología agravada por el confinamiento

Un hallazgo esperanzador en este mes del alzhéimer. **Hoy, día 21 de septiembre, es el día mundial del alzhéimer. Esta patología, que no tiene tratamiento, afecta en España a 1.200.000 personas y se triplicará en las próximas décadas.** Una dura realidad que se ha agravado con la pandemia de 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. Unos datos preocupantes de cara a la próxima oleada en otoño.

Según datos de la Sociedad Española de Neurología, cada año se diagnostican en España unos 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.

Claudia P. Boix, Inmaculada Lopez-Font, Inmaculada Cuchillo-Ibañez and Javier Sáez-Valero. **Amyloid precursor protein glycosylation is altered in the brain of patients with Alzheimer’s disease.** *Alzheimer’s Research & Therapy*. DOI: [10.1186/s13195-020-00664-9](https://doi.org/10.1186/s13195-020-00664-9)

CSIC Comunicación