

■ Cada año se diagnostican en España unos 40.000 nuevos casos de alzhéimer, la principal causa de demencia y discapacidad en personas mayores en todo el mundo. Desde que Alois Alzheimer describió por primera vez esta devastadora enfermedad en 1903 se han escrito cerca de 200.000 artículos de investigación, de los que casi 3.500 se han dado a conocer en los últimos meses.

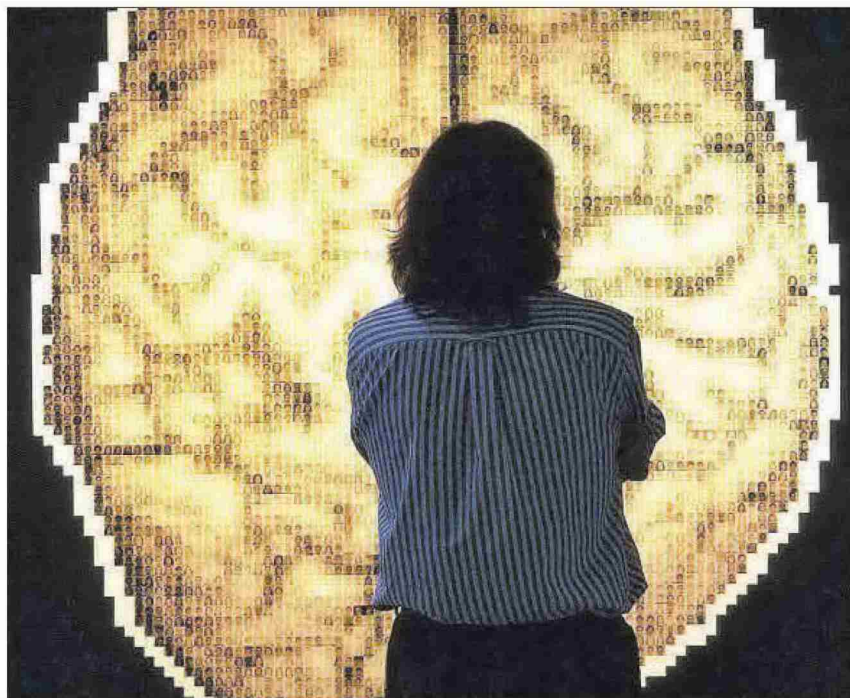
«Toda la investigación realizada hasta ahora sobre la enfermedad de alzhéimer ha sido muy útil, pero no se ha traducido en nuevos tratamientos. Hay que arriesgar, hay que abrir nuevas líneas de investigación para intentar llegar a terapias más efectivas», señala Inmaculada Cuchillo Ibáñez, investigadora del grupo «Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de alzhéimer y otras demencias», que dirige Javier Sáez Valero, en el Instituto de Neurociencias UMH-CSIC, en Alicante.

La última investigación de este grupo se ha dirigido precisamente en esa línea y ha permitido averiguar que una proteína denominada LRP3, poco conocida, controla los niveles de beta amiloide, la proteína que se acumula en el cerebro de las personas con alzhéimer formando las placas que caracterizan a esta enfermedad. Los detalles de la investigación se han publicado en la revista *Alzheimer's Research & Therapy*, y Cuchillo es la primera autora.

«Cuando estudiamos la función de LRP3, de la que apenas se conocía nada hasta ahora, descubrimos que influye mucho sobre los niveles de la proteína precursora de beta-amiloide (APP, por sus siglas en inglés). La APP recibe este nombre porque contiene una proteína muy pequeña, la -amiloide, que es el principal componente de las placas que se encuentran en abundancia en el cerebro de las personas con la enfermedad de alzhéimer. LRP3 sería un factor beneficioso, y como es capaz de controlar los niveles de APP y de -amiloide, podría ser una nueva diana terapéutica y una vía hasta ahora inexplorada de inves-

Neurociencias descubre una proteína que protege al cerebro del alzhéimer

► La investigación del instituto de la UMH junto al CSIC se ha hecho con muestras de corteza frontal procedentes de un banco de cerebros de personas de mediana edad sanas y con la enfermedad



Un mapa del cerebro, en el Museo de Ciencias Príncipe Felipe de València.

INFORMACIÓN

tigación en alzhéimer», precisa Cuchillo.

Pérdida de neuroprotección

La investigación, que se ha llevado a cabo con muestras humanas de corteza frontal procedentes del banco de tejidos del Instituto de Neuropatología del Hospital Universitario de Bellvitge, analizó la expresión de LRP3 en personas de

mediana edad sanas y con enfermedad de alzhéimer.

«Vimos que en los cerebros de pacientes de alzhéimer los niveles de LRP3 estaban disminuidos al comienzo de la neurodegeneración. Es decir, que podían perder este papel protector del LRP3 respecto a los niveles de -amiloide al comienzo de la demencia, y esto podría ser un lastre durante el de-

arrollo de la enfermedad, porque ya desde el principio se pierde la capacidad de disminuir los niveles de la -amiloide y, por tanto, de controlar la presencia de placas seniles en el cerebro», señala la investigadora.

LRP3 es un receptor capaz de unir una proteína llamada apoE. El gen que expresa apoE está muy relacionada con la enfermedad de

alzhéimer de inicio tardío (comienzo después de los 65 años). La proteína apoE tiene tres formas: apoE2 (la menos común en humanos), que reduce el riesgo de padecer alzhéimer, apoE3, la forma más común, que no parece incidir en el riesgo de padecer la enfermedad y apoE4, que se asocia con un elevado riesgo de sufrir alzhéimer.

Los investigadores han descubierto también que ApoER2, otro receptor que, al igual que LRP3, se encuentra en la membrana de las neuronas, favorece el aumento de niveles de LRP3 y por tanto su papel como regulador de la formación de placas amiloides en el cerebro. ApoER2 y LRP3 pertenecen a una misma familia de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL), que median la captación de lipoproteínas y han sido estudiados clásicamente por su papel en el transporte y el metabolismo del *colesterol*. Se sabe que los miembros de la familia de receptores LDL están implicados en la regulación de la plasticidad sináptica y en el desarrollo de la enfermedad de alzhéimer como receptores de la apolipoproteína E (ApoE).

Con la identificación de la función presumiblemente neuroprotectora de LRP3, llevada a cabo por los investigadores del Instituto de Neurociencias, se abre una nueva vía de investigación hasta ahora desconocida que puede llevar al descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas más efectivas para lograr modificar o frenar el curso de la enfermedad de alzhéimer, un importante objetivo hasta ahora no alcanzado. «Si logramos identificar la molécula intermediaria entre Tau y LRP3, quizá abramos una nueva vía de investigación, porque el futuro de la investigación del alzhéimer pasa por abrir nuevas vías que relacionen lo que ya conocemos con lo que se acaba de descubrir», matiza Cuchillo.

Los beneficios traslacionales de su investigación radican en el hecho de que no solo buscan dilucidar los mecanismos patológicos detrás de estas enfermedades, sino también definir posibles herramientas y procesos de diagnóstico con relevancia terapéutica.