

El Grupo de Neurobiotecnología de la UJI estudia cómo frenar la neuroinflamación y la resistencia a insulina cerebral que subyace en muchos trastornos neurológicos y psiquiátricos



La comunidad científica internacional reconoce cada vez más la inflamación central y sistémica como un denominador común para los trastornos neurológicos y psiquiátricos. Afecciones como el síndrome metabólico que induce resistencia a insulina, la enfermedad de Alzheimer (EA), de Parkinson o trastornos psiquiátricos como la depresión, el déficit de atención e hiperactividad (TDAH) comparten esta característica. Sin embargo, aún se desconocen los motivos por los que un proceso neuroinflamatorio conduce a síntomas psiquiátricos o neurológicos específicos.

La Universitat Jaume I de Castellón cuenta con diversos equipos que trabajan en el estudio de los factores neuronales que influyen en el desarrollo de estas enfermedades, entre ellos el Grupo de Neurobiotecnología dirigido por Ana María Sánchez Pérez, en el Departamento

de Medicina de la Facultad de Ciencias de la Salud y el Instituto Universitario de Materiales Avanzados (INAM). El grupo está integrado por la investigadora postdoctoral Sandra Sánchez-Sarasúa (contrato Margarita Salas en la Universidad de Burdeos) y las estudiantes de doctorado María Meseguer-Beltrán, Ania Canseco-Rodríguez, Sariah Narcizo-Giraldo y Verónica Espinosa Fernández. Además, cada año hay estudiantado que prepara el Trabajo Final de Máster, del programa Estudia i Investiga o de prácticas externas de universidades nacionales y extranjeras, incluyendo las becas Fullbright.

En sus últimos estudios, el grupo ha planteado un tratamiento con una fitohormona, el ácido abscísico (ABA) para reducir la neuroinflamación en modelos animales del TDAH, un trastorno psiquiátrico del neurodesarrollo. La disfunción dopaminérgica central es una de las causas que hoy día se reconocen como factor determinante en el TDAH. Este déficit provoca impulsividad, hiperactividad, falta de atención y a menudo va asociado con problemas de regulación de las emociones, incluso con aumento de la sensibilidad al dolor. En el estudio «Targeting Neuroinflammation with Abscisic Acid Reduces Pain Sensitivity in Females and Hyperactivity in Males of an ADHD Mice Model» han demostrado que, en un modelo preclínico validado de TDAH, la deficiencia de dopamina induce a neuroinflamación en ciertas áreas cerebrales, y han observado que reduciéndola se obtiene un efecto terapéutico sin alterar farmacológicamente los niveles de dopamina.

Además, han evidenciado diferencias en la manifestación de los síntomas dependiendo del sexo y la edad. En este estudio, las hembras presentaron mayor sensibilidad al dolor y los machos mayor hiperactividad. Con la administración de ABA estos síntomas se redujeron significativamente, asociados a una disminución importante de la neuroinflamación en las áreas cerebrales implicadas. Este

artículo demuestra, por primera vez (de acuerdo con los datos que manejan), que la suplementación de ABA como antiinflamatorio natural tiene un potencial terapéutico en el manejo del TDAH, abriendo nuevas alternativas efectivas no farmacológicas en el tratamiento y/o la prevención de este síndrome.

El Alzheimer es uno de los constantes temas de investigación del grupo de Neurobiotecnología, dado que en esta enfermedad neurodegenerativa la resistencia a insulina cerebral y la neuroinflamación juegan un papel decisivo y previo a los depósitos de placas amiloides y ovillos neurofibrilares. En el artículo «Long Non-Coding RNAs, Extracellular Vesicles and Inflammation in Alzheimer's Disease» han realizado una revisión de los estudios centrados en la relación positiva entre el ARN no codificante largo (lncRNA) y la neuroinflamación subyacente en esta enfermedad. La conclusión del estudio apoya el papel emergente de los lncRNAs en la identificación de biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer que favorezcan su diagnóstico además de su papel como nuevas dianas terapéuticas para una mejor y más efectiva intervención, incluso en la medicina de precisión.

Otro aspecto importante en esta enfermedad es la disbiosis del microbiota intestinal, el grupo ha revisado los ensayos clínicos más recientes sobre la intervención con probióticos para prevenir su progresión en personas con deterioro cognitivo leve. La revisión ha concluido que el uso de probióticos puede ser útil en individuos con deterioro cognitivo leve y puede retrasar su progresión.

En efecto, la intervención temprana, en el caso del Alzheimer es, hasta ahora, la forma más efectiva de manejo de la enfermedad, retrasando considerablemente su progreso. En esta línea, el grupo publicó hace unos años el impacto beneficioso de la intervención temprana con ABA en un modelo preclínico de Alzheimer. En humanos, el estudio

FINGER demostró que una intervención multimodal (ejercicio, dieta y entrenamiento cognitivo) durante dos años tuvo efectos beneficiosos e impactantes en personas con deterioro cognitivo leve y en riesgo de desarrollar esta enfermedad.

Para la intervención temprana es importante poder evaluar el riesgo de padecer la enfermedad, mucho antes de la aparición de los primeros síntomas. En ese campo, los estudios de Inteligencia Artificial (IA) están aportando nuevos y fiables métodos de predicción. En el estudio «Prediction of Alzheimer's disease by a vowel image-based representation of gene expression» el grupo de Neurobiotecnología en colaboración con el Dr. Hábil Kalkan, ha planteado un modelo fiable de IA capaz de detectar el riesgo de padecer Alzheimer, basado en matrices de expresión génica a partir de muestras de sangre. La propuesta desarrolla un nuevo método de predicción, transformando la información de expresión génica unidimensional en una imagen bidimensional discriminatoria. El método descrito en el artículo proporciona una alta tasa de precisión en la predicción del riesgo de desarrollarla en etapas tempranas de la vida y brinda la posibilidad de una implementación amplia que favorezca la prevención.

Otra línea del grupo es el estudio de la resistencia cerebral a la insulina como diana en el tratamiento y el manejo de esta misma enfermedad. La insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1) desempeñan un papel destacado en la supervivencia neuronal y en la actividad cerebral a lo largo de la vida. En esta línea, el grupo ha publicado dos artículos en los últimos años, demostrando la importancia de sustrato receptor de insulina (IRS1) como pieza clave en la encrucijada de los procesos de maduración sináptica durante el desarrollo y en procesos degenerativos.

Muchas de estas investigaciones se han realizado en colaboración con otros científicos y científicas del Instituto de Trastornos Neurodegenerativos de la Université de Bordeaux (Francia); Departamento de Ciencias de la Salud de la University West (Suecia); Departamento de Biología de la Universidad de Nápoles Federico II (Italia); Departamento de Ingeniería Informática de la Universidad Técnica de Gebze y Departamento de Fisiología de Universidad Okan de Estambul (Turquía).

Artículos

Meseguer-Beltrán M, Sánchez-Sarasúa S, Landry M, Kerekes N, Sánchez-Pérez AM. Targeting Neuroinflammation with Abscisic Acid Reduces Pain Sensitivity in Females and Hyperactivity in Males of an ADHD Mice Model. *Cells*. 2023;12(3):465. <https://doi.org/10.3390/cells12030465>

Canseco-Rodriguez A, Masola V, Aliperti V, Meseguer-Beltran M, Donizetti A, Sanchez-Perez AM. Long Non-Coding RNAs, Extracellular Vesicles and Inflammation in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13171. <https://doi.org/10.3390/ijms232113171>

Sánchez-de-Lara-Sánchez S, Sánchez-Pérez AM. Probiotics Treatment Can Improve Cognition in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis*. 2022;89(4):1173-1191. <https://doi.org/10.3390/foods10071672>

Espinosa-Fernández V, Mañas-Ojeda A, Pacheco-Herrero M, Castro-Salazar E, Ros-Bernal F, Sánchez-Pérez AM. Early intervention with ABA prevents neuroinflammation and memory impairment in a triple transgenic mice model of Alzheimer's disease. *Behav Brain Res*. 2019;374:112106. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112106>

12106

Kalkan H, Akkaya UM, Inal-Gültekin G, Sanchez-Perez AM. Prediction of Alzheimer's Disease by a Novel Image-Based Representation of Gene Expression. *Genes (Basel)*. 2022;13(8):1406. 6. [10.3390/genes13081406](https://doi.org/10.3390/genes13081406)

Sánchez-Sarasúa S, Meseguer-Beltrán M, García-Díaz C, Beltrán-Bretones MT, ElMlili N, Sánchez-Pérez AM. IRS1 expression in hippocampus is age-dependent and is required for mature spine maintenance and neuritogenesis. *Mol Cell Neurosci*. 2022;118:103693. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2021.103693>

Sánchez-Sarasúa S, Ribes-Navarro A, Beltrán-Bretones MT, Sánchez-Pérez AM. AAV delivery of shRNA against IRS1 in GABAergic neurons in rat hippocampus impairs spatial memory in females and male rats. *Brain Struct Funct*. 2021;226(1):163-178. <http://dx.doi.org/10.1007/s00429-020-02155-x>