

# Neurociencias relaciona la alteración de una proteína con el desarrollo del alzhéimer

► Investigadores del centro de la UMH y el CSIC dan un gran paso a un diagnóstico temprano al probar que la apolipoproteína E del cerebro sufre cambios con la enfermedad y aumenta el riesgo de padecerla en portadores de una de sus variantes

RUBÉN MÍGUEZ

■ Investigadores del Instituto de Neurociencias han dado un gran paso para lograr un diagnóstico temprano del alzhéimer. El centro mixto de la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche y del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) ha podido demostrar las alteraciones en una proteína clave en el desarrollo de la enfermedad. Así, han descubierto que la proteína denominada apolipoproteína E (apoE) sufre cambios con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

Es una de las conclusiones del estudio llevado a cabo por el grupo de investigación del Instituto de Neurociencias, liderado por el catedrático de la UMH Javier Sáez. Este estudio, que compara las distintas variantes de esta proteína, ha determinado alteraciones en apoE que se dan tanto en pacientes no portadores de la variante de riesgo, apoE4, como en portadores, y supone un paso más en la dirección de un diagnóstico temprano de la enfermedad. La inmensa mayoría de los casos de Alzheimer son esporádicos, es decir, no se deben a mutaciones hereditarias. Sin embargo, sí existen factores genéticos que hacen aumentar las probabilidades de desarrollar la enfermedad. El factor genético más importante es la apoE y, en concreto, ser portador de la variante denominada apoE4.

Sáez explica que dicha proteína se encuentra en el cerebro en tres variantes genéticas diferentes. La mayoría de personas son portadoras de la variante apoE3, lo que no incide en la enfermedad. Quienes son portadores de apoE2 parecen tener una cierta resistencia al desarrollo del alzhéimer, por el contrario, tener la variante apoE4 puede aumentar hasta el doble la probabilidad de padecer la enfermedad -igual que son



Los mayores de 65 años son la población diana del Alzheimer.

INFORMACIÓN

factores de riesgo el colesterol, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y otras afecciones.

No obstante, este factor de riesgo genético, ser portador de apoE4, no es condición necesaria ni suficiente para sufrir Alzheimer. De hecho, dado que la mayor parte de la población es portadora de apoE3, la mayoría de pacientes de Alzheimer también lo son. «Aunque el ser portador de una o dos copias de la variante alélica apoE4 no deber ser considerado como patológico», aclara Sáez, «sí es cierto que ello aumenta la probabilidad de padecer la enfermedad de Alzheimer y que esta se manifieste de manera más temprana». Por ello, la proteína apoE es uno de los objetos de estudio principales para el grupo de Mecanismos

moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias de la UMH. En esta ocasión, han demostrado alteraciones en la forma en que se presenta la apolipoproteína E en el líquido cefalorraquídeo de personas con alzhéimer.

Aunque esa proteína ha sido objeto de muchos estudios científicos, en la mayoría se determina, sencillamente, si los pacientes presentan o no la variante apoE4, para examinar los cambios en la forma en que se manifiesta la enfermedad respecto a los pacientes que no son portadores. Sin embargo, el catedrático del área de Bioquímica y Biología Molecular de la UMH señala que ser portador de la misma ayuda a los investigadores a caracterizar patrones particulares de cambio en los enfermos,

aunque, por sí mismo no es un marcador diagnóstico. «En este estudio, nos planteamos que, si presentar una variante o no de apoE es tan relevante, pero apoE3 es la forma mayoritaria, la propia proteína debía sufrir cambios asociados a la enfermedad», explica el investigador.

## Caracterización

El grupo del Instituto de Neurociencias ha realizado una amplia caracterización de la apoE en el líquido cefalorraquídeo y ha demostrado cambios en las muestras de enfermos de Alzheimer. Así, han constatado que los enfermos presentan formas inmaduras de esa proteína y que, sospechan, no son totalmente funcionales, en mayor proporción de la que se da en sujetos sin la patología. El

↓  
**Muestras** de líquido cefalorraquídeo en roedores

► Los datos obtenidos, inicialmente realizados en muestras de Suecia en colaboración con los investigadores Henrik Zetterberg y Kaj Blennow, fueron referendados en el Hospital Sant Pau de Barcelona por los neurólogos Alberto Lleó, Juan Fortea y Daniel Alcolea. Para el estudio también se usaron muestras del líquido cefalorraquídeo de modelo de rata para la enfermedad de Alzheimer, por Fernando Aguado, Irene Sánchez y Guadalupe Soria de la Universidad de Barcelona. R.M.

estudio refleja que todos los enfermos portadores de la forma mayoritaria apoE3 presentaban agregados anómalos de apoE, pero también se veían estas alteraciones en casi el 70% de los portadores de apoE4.

Según los investigadores, este estudio, realizado en el campus de Sant Joan de la UMH y publicado en la revista Alzheimer's Research & Therapy, muestra la paradoja de que las mayores alteraciones en apoE se dan en pacientes no portadores de la variante de riesgo, apoE4. Sáez interpreta que los cambios reflejan un compromiso en la funcionalidad de la apoE en el cerebro de los enfermos de Alzheimer. Así, posiblemente, la variante apoE4 no sea tan eficiente como las otras en cumplir con sus funciones cerebrales.