

Una nueva estrategia terapéutica para la enfermedad de Alzheimer: la modulación farmacológica del sodio mitocondrial

El objetivo de este proyecto, desarrollado durante los últimos tres años, ha sido triple: comprobar el potencial neuroprotector del intercambiador sodio/calcio mitocondrial frente al calcio; diseñar y sintetizar nuevos derivados de compuestos como las benzotiazepinas que permitan mitigar la oxidación que provoca en las neuronas vulnerables el calcio mitocondrial y, por lo tanto, las pueda rescatar de la muerte; y, como consecuencia de este proceso, han encontrado un efecto neuroprotector sinérgico al combinar concentraciones de la melatonina antioxidante y la galantamina. Así, se ha comenzado a diseñar y sintetizar un compuesto basado en estos tres aspectos que permitiera estabilizar el ciclo del calcio y la producción de radicales libres y, por tanto, retardar la progresión de la Enfermedad de Alzheimer.

Investigador Principal (IP): Antonio García García. Instituto Teófilo Hernando. "Una nueva estrategia terapéutica para la enfermedad de Alzheimer: la modulación farmacológica del intercambiador sodio/calcio mitocondrial"

Biomarcadores y la Enfermedad de Alzheimer

Este estudio se centra en el análisis de los biomarcadores conocidos de la Enfermedad de Alzheimer y plantea un debate sobre la efectividad de los procesos de descubrimiento, desarrollo, validación de los diferentes marcadores obtenidos con las diferentes técnicas disponibles en el caso de la Enfermedad de Alzheimer esporádica. Además, plantea la necesidad de considerar la posibilidad futura de tener en cuenta los sistemas biológicos como complemento al sistema de redes neuronales. El sistema biológico representa un modelo de investigación más integrado que analiza la interacción de las biomoléculas con células y organismos.

El trabajo plantea además la premisa de que la falta de integración de tecnologías avanzadas y de biomarcadores adolece en una falta de madurez en diferentes campos de la investigación traslacional y se convierte en un límite para el desarrollo y la aprobación de tratamientos eficaces para la prevención del Alzheimer.

IP: Harald Hampel. Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Frankfurt. "Biomarcadores y enfermedad de Alzheimer".

Proyecto Alzheimer 3 π

El presente proyecto se centra principalmente en el estudio del cerebro de pacientes con EA. El término 3 π (3pi) se refiere a los tres pilares en los que se apoya la investigación que se llevará a cabo de forma conjunta: Circuitos (gen, molécula, estructura, sinapsis, función), Cognición (estudios funcionales de neuroimagen, electroencefalografía y magnetoencefalografía; estudios cognitivos utilizando la tecnología 3D que ofrece la cueva de realidad virtual; estudios neurológicos, psiquiátricos y psicológicos) y Computación (banco de datos, análisis de datos, optimización, visualización, simulación). El principal objetivo del

Alzheimer 3 π es la creación de mapas microscópicos del cerebro completo de pacientes con EA que se integrarán con información detallada sobre los aspectos clínicos, genéticos, moleculares, funcionales y patológicos asociados a esta enfermedad. En definitiva, se pretende crear un vademécum digital del cerebro que permita analizar la enfermedad de forma global a partir de esta información multidisciplinar.

IP: Dr. Javier de Felipe. Instituto Cajal CSIC y Centro de Tecnología Biomédica. "Proyecto 3 π "

Genes relacionados con la fosforilación de la proteína TAU y su influencia en el riesgo de desarrollar Enfermedad de Alzheimer esporádica

La Enfermedad de Alzheimer (EA) esporádica o de inicio tardío es una enfermedad etiológicamente compleja, habiéndose estimado que la susceptibilidad individual a padecerla depende hasta en un 80% de factores genéticos.

El objetivo fundamental de este proyecto ha sido analizar la variabilidad génica de la vía metabólica de la fosforilación de Tau y su influencia sobre el riesgo de desarrollar la EA en la población española. Para ello se han estudiado 115 polimorfismos de 26 genes de kinasas y fosfatasas. La población de estudio ha estado formada por 720 pacientes con EA y 670 controles, y procede de las comunidades autónomas de Cantabria y Madrid (Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla", Centro de Biología Molecular Severo Ochoa y Unidad Investigación del Proyecto Alzheimer-Fundación CIEN).

Entre los resultados más significativos, destaca el análisis de un Genetic Risk Score para la vía de la fosforilación de la proteína TAU y su influencia en el riesgo de desarrollar EA.

IP: Dr. Ignacio Mateo, Servicio de Neurología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla . "Genes relacionados con la fosforilación de la proteína TAU y su influencia en el riesgo de desarrollar Enfermedad de Alzheimer esporádica".

Neurogénesis y Enfermedad de Alzheimer

Uno de los primeros síntomas clínicos de la enfermedad de Alzheimer es el deterioro de la memoria episódica. A corto plazo, la memoria episódica se ha situado, en mamíferos, en la región del hipocampo. En un componente de esta región, el giro dentado, existe la neurogénesis y la neurogénesis podría desempeñar un papel en la formación de nuevos recuerdos. Por otro lado, la degeneración de esa región, que puede producirse en la enfermedad de Alzheimer puede ser la causa de deterioro de la memoria. Para probar esta hipótesis, se han utilizado un ratón modelo de ratón transgénico condicional que muestra la degeneración en la circunvolución dentada y una neurogénesis aberrante. Este ratón también muestra deterioro de la memoria.

En un análisis adicional, una comparación entre las neuronas circunvolución dentada de este modelo de ratón con los de pacientes con enfermedad de Alzheimer ha indicaron una similitud entre las dos muestras.

IP: Prof. Jesús Ávila de Grado, Centro de Biología Molecular (CSIC). "Neurogénesis y Enfermedad de Alzheimer".

El deterioro en la movilidad, ¿un posible marcador para detección temprana de la Enfermedad de Alzheimer?

El estudio, realizado en la población residente en el Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía con la colaboración del Departamento de Fisioterapia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia, se ha aplicado en pacientes en diferentes etapas, desde un deterioro cognitivo leve, una demencia o con Enfermedad de Alzheimer, basándose en diferentes escalas en función del objetivo a analizar.

Entre las principales conclusiones del estudio destacan: la asociación entre la movilidad y la marcha con el deterioro y el envejecimiento; la existencia de una correlación entre el estado cognitivo y la marcha; apraxia en los miembros superiores, afectados por la edad pero muy relacionado con el estado cognitivo.

IP: Dr. Pablo Martínez Martín, Fundación CIEN-UIPA. "Movilidad y deterioro cognitivo".

La calpaina provoca un truncamiento de GSK-3: implicaciones en la Enfermedad de Alzheimer

La desregulación de la actividad del glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3) se cree que juega un papel fundamental en la patogénesis de la Enfermedad de Alzheimer. La actividad de GSK-3 está regulada por la fosforilación y mediante la interacción con proteínas vinculantes.

Un aspecto importante del trabajo ha sido demostrar si el truncamiento de GSK-3 con calpaina está implicado en trastornos crónicos del Sistema Nervioso Central como la Enfermedad de Alzheimer. Según lo analizado en muestras de cerebro, la calpaina está implicada en la proteólisis post-mortem y los investigadores han comprobado si GSK-3 está truncado en dichas muestras. Parece que la calpaina podría estar involucrada en la generación post-mortem de fragmentos proteolíticos de GSK-3, aunque ese proceso no tiene lugar durante las primeras horas tras el fallecimiento. Así, teniendo en cuenta que la memantina es un receptor de N-metil-D-aspartato, y éste permite reducir los niveles de GSK-3 hasta en un 75%, podría concluirse el papel protector de la memantina en la Enfermedad de Alzheimer.

IP: Dr. Félix Hernández, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC/UAM). "Activación de la ruta calpaina GSK-3/CDK-5 en la Enfermedad de Alzheimer".

Evaluación, características y factores asociados de la calidad de vida de pacientes con demencia institucionalizados

El objetivo de este proyecto de investigación, financiado por la Fundación CIEN, fue evaluar la calidad de vida de las personas mayores que viven en un centro de atención residencial, así como analizar sus factores asociados.

El estudio incluyó a 525 personas que viven en 14 residencias de ancianos en 10 provincias de España, con una re-evaluación en 274 pacientes a los 19 meses de la inicial. La edad media de la muestra fue 85,6 años, con una media de 3,6 años viviendo en una residencia, 63,9% diagnosticados de Enfermedad de Alzheimer, y 61,5% con demencia severa.

Las conclusiones que ofrece este estudio, entre las que figuran la importancia de promover actividades de ocio, el control y el tratamiento de enfermedades crónicas o el desarrollo de intervenciones para reducir los síntomas depresivos y aumentar la capacidad funcional, se plantean algunas pautas que pueden ayudar a mantener, o incluso mejorar, la calidad de vida de las personas mayores institucionalizadas con demencia.

IP: Dra. María Joao Forjaz, Instituto de Salud Carlos III. "Calidad de vida en personas con demencia institucionalizadas: evaluación, características y factores asociados".

Relación de la proteína DREAM con la enfermedad de Alzheimer y el Síndrome de Down

La homeostasis intracelular desregulada de Ca^{2+} esconde una disfunción sináptica y es común en los procesos neurodegenerativos. DREAM/calsenilin/ KChIP-3 es una proteína vinculada a Ca^{2+} con funciones específicas en diferentes compartimentos subcelulares. En el núcleo, la forma libre de DREAM en Ca^{2+} se une a las secuencias de DRE en el ADN y controla la expresión de varios genes relacionados con la homeostasis de Ca^{2+} , la excitabilidad neuronal y la supervivencia neuronal. Las mutaciones de DREAM son incapaces de responder a Ca^{2+} y/o a CAMP interferirán en la regulación genética que conduce a cambios en la fisiología de las sinapsis que pueden ser determinantes para o predisponen al daño neuronal y la muerte.

En el estudio, los investigadores han utilizado ratones transgénicos que sobreexpresan mutaciones dominantes activas de DREAM, es decir, poco sensibles a Ca^{2+} , y ratones con deficiencia de la proteína DREAM para evaluar su papel en el comienzo del deterioro cognitivo y el proceso neurodegenerativo en modelos de ratón de la enfermedad de Alzheimer (EA). Además, han probado fármacos capaces de unirse a DREAM para investigar su efecto sobre el inicio y la progresión de la disfunción cognitiva en el modelo de ratón de AD J20.

IP: Dr. José Ramón Naranjo y Dr. Britt Mellström, Centro Nacional de Biotecnología (CSIC). "Análisis funcional de la interacción DREAM-DYRK1A en modelos murinos en Enfermedad de Alzheimer y Síndrome de Down".

El procesamiento de la proteína PrPc como factor de riesgo de la disfunción cognitiva causada por los oligómeros de $\text{A}\beta$

Las especies oligoméricas de $\text{A}\beta$ son reconocidas como mediadores potenciales de la fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer. Entre los distintos escenarios propuestos, la proteína priónica (PrPc) ha sido descrita como un receptor de superficie celular que participa en la cascada tóxica alterando las funciones cognitivas. En estos estudios, la superficie de la célula vinculada a PrPc ha reconocido a oligómeros de $\text{A}\beta$ a través de las regiones 95 a 110.,

sugiriendo que la interferencia con esta interacción puede representar una opción terapéutica para la Enfermedad de Alzheimer.

Mediante una muestra de corteza cerebral, del hipocampo y del cerebelo, a partir de 4 controles y 8 casos de Enfermedad de Alzheimer proporcionados por el Dr. Alberto Rábano del BT-CIEN, el análisis de inmunotransferencia cuantitativa con un panel de anticuerpos anti-PrP mostró que la Enfermedad de Alzheimer se caracteriza principalmente por la disminución significativa de los niveles de FL en el cerebelo, a pesar de ser considerada una región afectada, y un procesamiento alterado de PrP tanto en la corteza cerebral como en el hipocampo, confirmando la presencia de formas vinculadas de oligómeros A β

Para probar si los fragmentos de PrP podrían ser utilizados como inhibidores farmacológicos, los investigadores generaron proteínas recombinantes -23-90 (N2) y 23-110 (N1)- a partir de fragmentos de PrP. Ambos fragmentos inhiben la fibrilación A β pero sorprendentemente muestran una fuerte actividad lítica de la membrana en contra de otros modelos de membrana que impiden su uso potencial.

IP: Dra. María Gasset Instituto Química-Física Rocasolano. " El procesamiento de la proteína PrPC como factor de riesgo de la disfunción cognitiva causada por los oligómeros de A β ".