

València, 2 de marzo de 2022

Descubren una proteína que protege al cerebro de la enfermedad de Alzheimer

- **LRP3, una proteína prácticamente desconocida hasta ahora, disminuye los niveles de la proteína precursora amiloide y de beta amiloide, ambas implicadas en la formación de placas en el cerebro de las personas con alzhéimer**
- **La primera autora de este trabajo, que abre la puerta a una nueva vía de investigación, es Inmaculada Cuchillo Ibáñez, investigadora del Instituto de Neurociencias (IN, CSIC-UMH)**

Un trabajo desarrollado por personal científico del Instituto de Neurociencias (IN), centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Miguel Hernández, ha averiguado que una proteína poco conocida, denominada LRP3, controla los niveles de beta amiloide, la proteína que se acumula en el cerebro de las personas con la enfermedad de Alzheimer formando las placas que caracterizan esta enfermedad. El estudio, cuya primera autora es la investigadora del centro Inmaculada Cuchillo Ibáñez, ha sido publicado en la revista *Alzheimer's Research & Therapy*.

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 Alzheimer 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 Cuchillo Ibáñez, investigadora del grupo Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, que ha desarrollado el trabajo y que dirige Javier Sáez Valero, los dos científicos del Instituto de Neurociencias.

“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 β -amiloide, que es el principal componente de las placas que se encuentran en abundancia en el cerebro de las personas con la enfermedad de Alzheimer. LRP3 sería un factor beneficioso, y como es capaz de controlar los niveles de APP y de β -amiloide, podría ser una nueva diana terapéutica y una vía hasta ahora inexplorada de investigación de la enfermedad”, indica Cuchillo Ibáñez.

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 Alzheimer.

“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 β -amiloide al comienzo de la demencia, y esto podría ser un lastre durante el desarrollo de la enfermedad, porque ya desde el principio se pierde la capacidad de disminuir los niveles de la β -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 Alzheimer 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 Alzheimer 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 Alzheimer, un importante objetivo hasta ahora no alcanzado.

“Nuestro interés ahora es precisamente la relación entre ApoE y LRP3. Sabemos que ApoE4 es un factor de riesgo de alzhéimer y sería interesante averiguar su relación con LRP3 y, de forma indirecta, su efecto en los niveles de APP y β -amiloide. Cada persona tiene una de las formas de ApoE, ya sea ApoE2, ApoE3 o ApoE4, pero todos tenemos LRP3, así que descubrir la relación entre las distintas formas de ApoE y LRP3 es muy importante porque realmente el efecto que observamos de LRP3 sobre APP y la proteína β -amiloide es bastante drástico y los niveles de estas dos proteínas clave en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer disminuyen muchísimo”, explica Cuchillo Ibáñez.

Tau, la otra pieza del puzle

Otra interesante vía pendiente es estudiar la relación de LRP3 con tau, la otra proteína implicada en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, que forma los ovillos neurofibrilares, apunta Inmaculada Cuchillo. “Hasta ahora se ha estudiado la relación entre tau y la proteína beta-amiloide en el alzhéimer, pero no se ha avanzado nada en cuanto a terapias nuevas. Sabemos que tau es una proteína importante para anclar receptores a la membrana celular, y LRP3 es un receptor de la membrana celular. 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 Ibáñez.

La mayoría de los investigadores participantes en este estudio pertenecen también al Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED).

Referencia

Cuchillo-Ibáñez, I., Lennol, M.P., Escamilla, S. et al. ***The apolipoprotein receptor LRP3 compromises APP levels.*** *Alz Res Therapy* 13, 181 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00921-5>



De izquierda a derecha: Javier Sáez Valero, Matthew Paul Lennol, Sergio Escamilla Ruíz e Inmaculada Cuchillo Ibáñez.

Más información:

g.prensa@dicv.csic.es

Tel.: 963 622 757

CSIC Comunicación Comunitat Valenciana

Fuente: IN

<https://delegacion.comunitatvalenciana.csic.es>