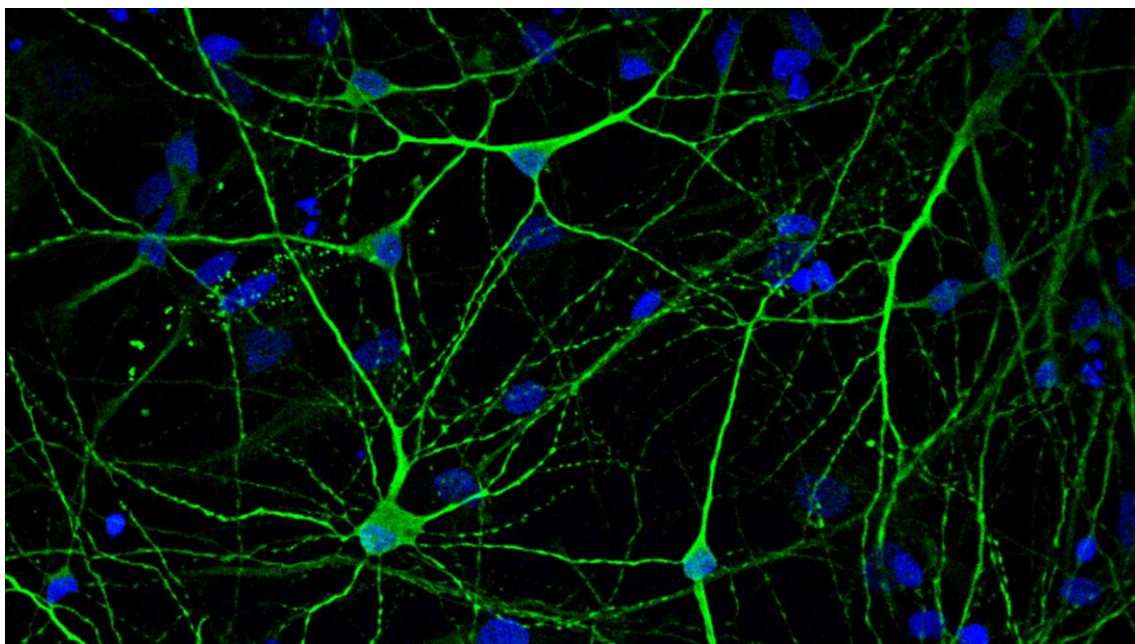


València, 22 de novembre de 2024

Un protocol innovador revela la distribució d'un receptor clau per a la memòria en cervells amb malaltia d'Alzheimer

- Un treball liderat per l'Institut de Neurociències (CSIC-UMH) descriu per primera vegada la distribució dels receptors de NMDA en cervells humans 'post mortem' amb alzhéimer
- Els individus malalts presentaven menys receptors en les sinapsis i més en les membranes extrasinàptiques, una nova perspectiva sobre els mecanismes implicats en aquesta malaltia



Neurones generades a partir de cèl·lules mare (des de fibroblasts de la pell) d'un pacient amb malaltia d'Alzheimer esporàdic. Es visualitzen gràcies a un marcador fluorescent verd. Els nuclis es visualitzen en blau./ IN (CSIC-UMH)

Un grup d'investigació de l'Institut de Neurociències (IN), centre mixt del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC) i la Universitat Miguel Hernández d'Elx (UMH), ha desenvolupat un mètode que permet analitzar de manera precisa com es distribueixen els receptors de NMDA, un tipus de receptors de les sinapsis neuronals claus per a la plasticitat neuronal, l'aprenentatge i la memòria, en la malaltia d'Alzheimer. En un estudi publicat en la revista *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, revelen que, en comparació amb persones sanes, els individus amb alzheimer presenten una disminució de receptors NMDA a les sinapsis i

un augment a les membranes extrasinàptiques. Aquest mètode pioner obri noves portes per a buscar tractaments més efectius per a combatre la malaltia.

La malaltia d'Alzheimer es caracteritza per la pèrdua progressiva de memòria i afecta a la comunicació entre neurones. Aquest procés depèn en gran manera de les sinapsis, on els receptors NMDA exerceixen un paper fonamental en l'aprenentatge i la memòria. “La majoria dels receptors NMDA es troben en les sinapsis, on potencien les connexions neuronals. No obstant això, aquells localitzats fora de la sinapsi estan més relacionats amb processos de toxicitat i mort cel·lular, la qual cosa pot contribuir a la progressió de la malaltia”, explica **Inmaculada Cuchillo Ibáñez**, investigadora del laboratori Mecanismes moleculars alterats en la malaltia d'Alzheimer i altres demències de l'IN que ha liderat l'estudi.

L'equip investigador, que forma part del Centre d'Investigació Biomèdica en Xarxa de Malalties Neurodegeneratives (CIBERNED) i de l'Institut d'Investigació Sanitària i Biomèdica d'Alacant (ISABIAL), va analitzar mostres de cervells humans *post mortem* que incloïen tant individus sans com pacients en diferents estadis de neurodegeneració. Els resultats mostren una distribució distinta dels receptors de NMDA a l'escorça dels pacients amb malaltia d'Alzheimer, on la quantitat de receptors NMDA a les sinapsis està significativament reduïda, mentre que a les extrasinapsis hi ha un augment respecte a individus sans. Aquest desequilibri indicaria que l'activitat relacionada amb la toxicitat neuronal estaria afavorida en la malaltia d'Alzheimer, respecte a la funció principal de transmissió sinàptica, probablement contribuint a la progressió de la malaltia.

Un protocol pioner

El principal avanç que han aconseguit els investigadors és l'optimització d'un protocol de fraccionament cel·lular, que permet aïllar les membranes sinàptiques de les extrasinàptiques, alguna cosa que no s'havia realitzat prèviament en cervells humans *post mortem* congelats. “Altres estudis havien mesurat els nivells totals de receptors NMDA al cervell humà, però no diferenciaven entre els localitzats en sinapsi i extrasinapsi. Nosaltres hem adaptat un protocol dissenyat per a cervells frescos de ratolins, per a poder aplicar-lo a mostres humanes, aconseguint aquesta separació crucial”, destaca **Sergio Escamilla**, primer autor de l'article.

El mètode es basa en l'ús de detergents que dissolen els greixos de les membranes no sinàptiques, mentre que les sinàptiques, a causa del seu alt contingut proteic, romanen intactes. Posteriorment, mitjançant centrifugació, s'aconsegueix separar les membranes de tots dos tipus per a la seua anàlisi.

Cap a nous enfocaments terapèutics

Les troballes d'aquest treball podrien obrir noves vies en el tractament de la malaltia d'Alzheimer. “Amb aquest protocol podem distingir correctament si reactius específics, com a moduladors o blocadors, tenen més afinitat pels receptors sinàptics o extrasinàptics, i no sols els de NMDA, amb les conseqüències terapèutiques que això té”, assenyala Cuchillo.

L'estudi, que ha comptat amb la col·laboració dels laboratoris que dirigeixen **José Vicente Sánchez Mut** i **Isabel Pérez Otaño** a l'Institut de Neurociències, també va utilitzar ratolins transgènics per a contrastar els resultats obtinguts en humans. Encara que es van detectar alteracions similars als receptors NMDA, les diferències entre espècies reforcen la necessitat d'estudis en teixit humà per a comprendre millor la malaltia.

Amb aquest protocol pioner, els investigadors obrin noves portes per a explorar les bases moleculars de la malaltia d'Alzheimer i buscar tractaments més efectius per a combatre la malaltia. En aquesta línia, l'investigador **Javier Sáez Valero**, que dirigeix el laboratori Mecanismes moleculars alterats en la malaltia d'Alzheimer i altres demències, destaca que aquest tipus d'investigació és fonamental per la importància dels receptors de NMDA en el tractament actual dels pacients amb malaltia d'Alzheimer, ja que la memantina, un dels medicaments que més s'utilitzen per a tractar aquesta malaltia, és un blocador d'aquests receptors.

Aquest treball ha sigut possible gràcies al finançament del Fons d'Investigacions Sanitàries, cofinançat pel Fons Europeu de Desenvolupament Regional (FEDER); el Centre d'Investigació Biomèdica en Xarxa de Malalties Neurodegeneratives (CIBERNED); l'Institut de Salut Carles III; i la Direcció General de Ciència i Investigació de la Generalitat Valenciana.

Referència:

Escamilla, S., Badillos, R., Comella, J.X., Solé, M., Pérez-Otaño, I., Sánchez Mut, J.V., Sáez-Valero, J. and Cuchillo-Ibáñez, I. (2024). ***Synaptic and extrasynaptic distribution of NMDA receptors in the cortex of Alzheimer's disease patients***. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 1-15. DOI: <https://doi.org/10.1002/alz.14125>

Enllaç al vídeo de la notícia:

<https://youtu.be/Mh9gPSNzKbA>