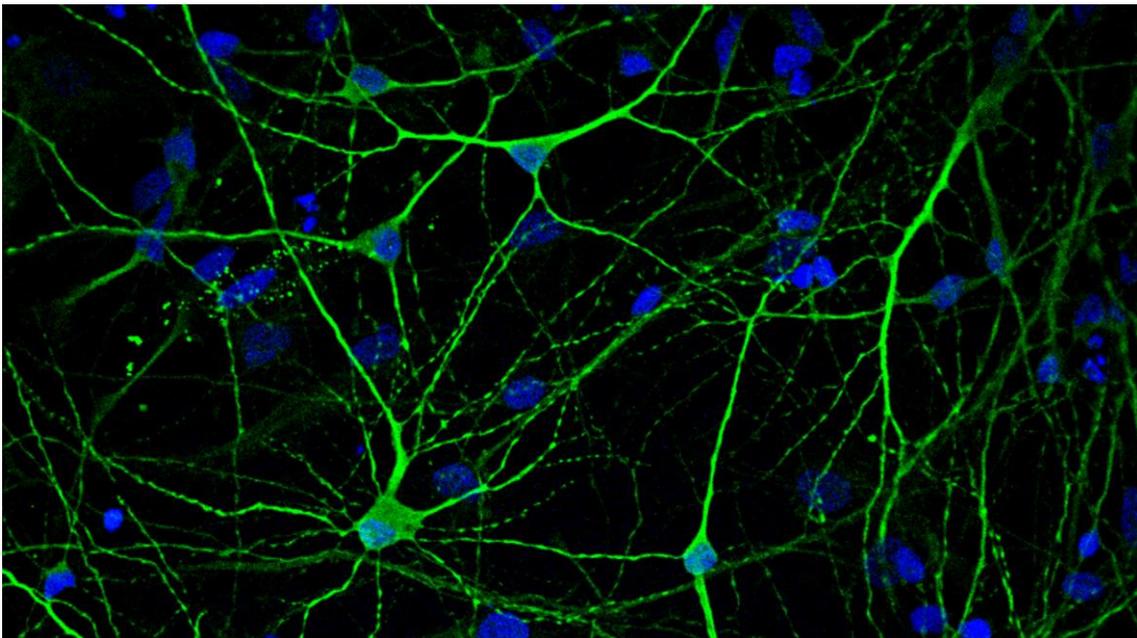


València, 22 de noviembre de 2024

## **Un protocolo innovador revela la distribución de un receptor clave para la memoria en cerebros con enfermedad de Alzheimer**

- **Un trabajo liderado por el Instituto de Neurociencias (CSIC-UMH) describe por primera vez la distribución de los receptores de NMDA en cerebros humanos ‘post mortem’ con alzhéimer**
- **Los individuos enfermos presentaban menos receptores en las sinapsis y más en las membranas extrasinápticas, una nueva perspectiva sobre los mecanismos implicados en esta enfermedad**



Neuronas generadas a partir de células madre (desde fibroblastos de la piel) de un paciente con enfermedad de Alzheimer esporádico. Se visualizan gracias a un marcador fluorescente verde. Los núcleos se visualizan en azul./ IN (CSIC-UMH)

Un grupo de investigación del Instituto de Neurociencias (IN), centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH), ha desarrollado un método que permite analizar de forma precisa cómo se distribuyen los receptores de NMDA, un tipo de receptores de las sinapsis neuronales claves para la plasticidad neuronal, el aprendizaje y la memoria, en la enfermedad de Alzheimer. En un estudio publicado en la revista *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, revelan que, en comparación con personas sanas, los individuos con alzhéimer presentan una disminución de receptores NMDA en las

sinapsis y un aumento en las membranas extrasinápticas. Este método pionero abre nuevas puertas para buscar tratamientos más efectivos para combatir la enfermedad.

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la pérdida progresiva de memoria y afecta a la comunicación entre neuronas. Este proceso depende en gran medida de las sinapsis, donde los receptores NMDA desempeñan un papel fundamental en el aprendizaje y la memoria. “La mayoría de los receptores NMDA se encuentran en las sinapsis, donde potencian las conexiones neuronales. Sin embargo, aquellos localizados fuera de la sinapsis están más relacionados con procesos de toxicidad y muerte celular, lo que puede contribuir a la progresión de la enfermedad”, explica **Inmaculada Cuchillo Ibáñez**, investigadora del laboratorio Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias del IN que ha liderado el estudio.

El equipo investigador, que forma parte del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) y del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), analizó muestras de cerebros humanos *post mortem* que incluían tanto individuos sanos como pacientes en diferentes estadios de neurodegeneración. Los resultados muestran una distribución distinta de los receptores de NMDA en la corteza de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, donde la cantidad de receptores NMDA en las sinapsis está significativamente reducida, mientras que en las extrasinapsis hay un aumento respecto a individuos sanos. Este desequilibrio indicaría que la actividad relacionada con la toxicidad neuronal estaría favorecida en la enfermedad de Alzheimer, respecto a la función principal de transmisión sináptica, probablemente contribuyendo a la progresión de la enfermedad.

## Un protocolo pionero

El principal avance que han logrado los investigadores es la optimización de un protocolo de fraccionamiento celular, que permite aislar las membranas sinápticas de las extrasinápticas, algo que no se había realizado previamente en cerebros humanos *post mortem* congelados. “Otros estudios habían medido los niveles totales de receptores NMDA en el cerebro humano, pero no diferenciaban entre los localizados en sinapsis y extrasinapsis. Nosotros hemos adaptado un protocolo diseñado para cerebros frescos de ratones, para poder aplicarlo a muestras humanas, logrando esta separación crucial”, destaca **Sergio Escamilla**, primer autor del artículo.

El método se basa en el uso de detergentes que disuelven las grasas de las membranas no sinápticas, mientras que las sinápticas, debido a su alto contenido proteico, permanecen intactas. Posteriormente, mediante centrifugación, se consigue separar las membranas de ambos tipos para su análisis.

## Hacia nuevos enfoques terapéuticos

Los hallazgos de este trabajo podrían abrir nuevas vías en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. “Con este protocolo podremos distinguir correctamente si reactivos específicos, como moduladores o bloqueantes, tienen más afinidad por los

receptores sinápticos o extrasinápticos, y no sólo los de NMDA, con las consecuencias terapéuticas que esto tiene”, señala Cuchillo.

El estudio, que ha contado con la colaboración de los laboratorios que dirigen **José Vicente Sánchez Mut** e **Isabel Pérez Otaño** en el Instituto de Neurociencias, también utilizó ratones transgénicos para contrastar los resultados obtenidos en humanos. Aunque se detectaron alteraciones similares en los receptores NMDA, las diferencias entre especies refuerzan la necesidad de estudios en tejido humano para comprender mejor la enfermedad.

Con este protocolo pionero, los investigadores abren nuevas puertas para explorar las bases moleculares de la enfermedad de Alzheimer y buscar tratamientos más efectivos para combatir la enfermedad. En esta línea, el investigador **Javier Sáez Valero**, que dirige el laboratorio Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, destaca que este tipo de investigación es fundamental por la importancia de los receptores de NMDA en el tratamiento actual de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, puesto que la memantina, uno de los medicamentos que más se utilizan para tratar esta enfermedad, es un bloqueante de dichos receptores.

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación del Fondo de Investigaciones Sanitarias, cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER); el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED); el Instituto de Salud Carlos III; y la Dirección General de Ciencia e Investigación de la Generalitat Valenciana.

**Referencia:**

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>

**Enlace al vídeo de la noticia:**

<https://youtu.be/Mh9gPSNzKbA>