

## DÍA MUNDIAL DEL ALZHEIMER

# “Debemos aprender del fallo de las terapias ensayadas hasta ahora”

- Javier Sáez-Valero, del Instituto de Neurociencias de Alicante (CSIC-UMH), destaca también la **importancia de realizar diagnósticos lo más temprano posible** para intervenir terapéuticamente cuando el deterioro es menor
- Con su grupo, **acaba de descubrir por qué fallan algunas terapias que parecían prometedoras. Su trabajo se ha publicado en “Molecular Neurobiology”**
- Hace unas semanas, **identificaron un nuevo marcador temprano en el líquido cefalorraquídeo** que muestra variaciones antes de la aparición de síntomas.

Mañana, día 21 de septiembre, se celebra el Día Mundial del Alzheimer, la enfermedad neurodegenerativa más frecuente responsable de la mayoría de las demencias. **Una de cada diez personas mayores de 65 años, en su mayoría mujeres, padece Alzheimer**, una enfermedad cuyo principal factor de riesgo es la edad. **A los 85, afecta ya a una de cada tres personas**. En total, **en España se calcula que hay más de 1.125.000 personas afectadas** y repercute en la vida de otros cuatro millones y medio, al tratarse de una patología cuyos cuidadores suelen ser los familiares. Se prevé que en 20 o 30 años se doblará el número de personas que la padecen.

Descrita por primera vez hace más de un siglo, en 1906, por el psiquiatra Alois Alzheimer, **se ha avanzado mucho en su conocimiento gracias a la investigación**, especialmente en los últimos veinte años, **pero sigue sin tener cura ni forma de frenarla** significativamente. En la actualidad, esta devastadora enfermedad neurodegenerativa **se ha convertido en el mayor reto de la medicina actual** por su alta prevalencia y el alto nivel de dependencia que genera.

**Javier Sáez-Valero**, responsable del grupo **“Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias”**, del Instituto de Neurociencias de Alicante, centro mixto del CSIC y la Universidad Miguel Hernández, ha dedicado su investigación prioritariamente a la enfermedad de Alzheimer.

**Su último trabajo**, publicado hace unas semanas en la revista “Molecular Neurobiology”, se centra en los inhibidores de la  $\gamma$ -secretasa (GSI), **una de las enzimas que intervienen en la formación de la proteína beta amiloide**, característica de la enfermedad de Alzheimer y responsable de la formación de las placas amiloides.

Los compuestos que inhiben la enzima  $\gamma$ -secretasa, dirigiéndose a uno de sus componentes, la presenilina 1, son **agentes terapéuticos potenciales frente a la enfermedad de Alzheimer**. Sin embargo, **los ensayos clínicos hasta la fecha han sido decepcionantes**.

**El equipo de Sáez-Valero ha investigado los motivos por los que esto ocurre**, y ha encontrado evidencia de que la inhibición de  $\gamma$ -secretasa, en lugar de producir los efectos esperados, reduciendo la acumulación de proteína amiloide, **provoca un efecto rebote que aumenta la**

**formación de esta proteína anómala tóxica.** Este hallazgo puede ser de gran importancia en el diseño de terapias específicas para la enfermedad de Alzheimer basadas en los inhibidores de la  $\gamma$ -secretasa y otros fármacos relacionados.

“**Debemos aprender del fallo en las terapias usadas hasta la fecha**, como hemos intentando en este estudio. Esto ayudará en el desarrollo de nuevas terapias”, resalta el doctor Sáez-Valero. Y aclara que una de las dificultades en el logro de terapias efectivas puede deberse, además de la complejidad de esta patología, al uso de modelos de roedores que, aunque “son valiosos, no son equivalentes al humano”.

“**Los ratones no presentan una patología equivalente al Alzheimer en humanos.** Creamos esos modelos introduciéndoles genes mutados de humanos, que se presentan solo en los casos familiares, un porcentaje escasísimo (1%) de Alzheimer. Es el único modo de mimetizar la enfermedad, pero hay importantes diferencias en el desarrollo de la patología. En particular, el Alzheimer se desarrolla en cerebros envejecidos en humanos y no en roedores. Además, el Alzheimer en humanos probablemente se debe a multitud de factores, situación que no reproducimos en ratones. En los roedores controlamos el desarrollo de las placas amiloides, pero en humanos debemos prevenir el déficit cognitivo y mantener el efecto a largo plazo”, resalta Sáez-Valero.

En este estudio además de los Dr. Sáez-Valero y García-Ayllón y la Lic. Sogorb-Esteve, del Instituto de Neurociencias, se ha contado con la colaboración de los Dres. Llansola y Felipo del Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia, y el Dr. Blennow de la Univ. de Gothenburg en Suecia.

**En mayo pasado, el grupo de Sáez Valero detectó un nuevo biomarcador** que podría alertar del alzhéimer antes de su aparición. El [trabajo se publicó en Scientific Reports](#), revista del grupo Nature. Demostraron que uno de los fragmentos terminales de la Proteína Precursora del Amiloide (APP) que se creía que no era estable, sí lo es y además está aumentado en líquido cefalorraquídeo de personas con diagnóstico clínico de Alzheimer, y también en las primeras fases de la enfermedad.

“Actualmente **estamos retomando la necesidad de realizar diagnósticos lo más tempranos posible** para intervenir terapéuticamente cuando el deterioro es menor. El ensayo de terapias en esas fases puede ser muy importante”, apunta Sáez-Valero.

Pese a que **en los últimos años los fármacos testados han fallado (cerca de doscientos)** en curar o al menos enlentecer de forma significativa la progresión de la enfermedad, Sáez-Valero se muestra optimista: “El diagnóstico temprano nos ayudará en esa ineludible aspiración. Probablemente el enfoque no será un fármaco con una sola actividad, sino varios. Mientras, debemos dar importancia a la parte preventiva, promover un envejecimiento saludable controlando colesterol, diabetes, hipertensión y otros factores de riesgo. Además de mantener la actividad intelectual y física durante toda nuestra vida, incluida la vejez”.

**Javier Sáez-Valero** es doctor en Biología por la Universidad de Murcia. Desde el principio de su carrera investigadora se ha centrado en la enfermedad de Alzheimer, con enfoques que van desde la terapia al diagnóstico. Desde 2001 dirige el grupo de investigación “[Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias](#)”, en el [Instituto de Neurociencias de Alicante \(CSIC- Universidad Miguel Hernández\)](#). Y desde 2006, forma parte del CIBERNED, (Instituto de investigación en red que intenta agrupar a los grupos de investigación básicos y clínicos con interés en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer). El Doctor Sáez-Valero ha dedicado su investigación a patologías del sistema nervioso, con trabajos en isquemia cerebral, enfermedad priónica, encefalopatía hepática, pero sobre todo Alzheimer, con **medio centenar de artículos publicados**. En la actualidad intenta avanzar en el conocimiento de la relación entre el metabolismo anormal amiloide y la regulación colinérgica; así como en la interrelación entre el propio amiloide y el otro evento desencadenante del Alzheimer, la fosforilación anómala de tau, y el papel en esa relación de la glicoproteína Reelina, que en cerebro adulto regula formación de la memoria y la plasticidad. También mantiene una línea de investigación en marcadores diagnósticos del Alzheimer. **En 2005 recibió el Premio "Idea" en Ciencias Básicas de la Fundación de la Ciudad de las Artes y las Ciencias** por su proyecto en el área del Alzheimer.

**El Instituto de Neurociencias de Alicante (CSIC-UMH)** cuenta el distintivo **Centro de Excelencia Severo Ochoa**, el **máximo reconocimiento** que se concede a los centros que demuestran impacto y liderazgo científico a nivel internacional y que colaboran activamente con su entorno social y empresarial. Los Centros de Excelencia Severo Ochoa cuentan con programas de investigación de vanguardia y altamente competitivos, y **se encuentran entre los mejores del mundo** en sus respectivas áreas científicas. El proceso de evaluación y selección para la concesión de este reconocimiento se lleva a cabo de forma independiente, por un comité científico internacional integrado por investigadores de reconocido prestigio e impacto.