

ABRIL - JUNIO 2021

NEWSLETTER

ciberMed

Centro Investigación Biomédica en Red
Enfermedades Neurodegenerativas

CENTRO INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS



CIBERNED participa en los ensayos del primer tratamiento del Alzheimer aprobado en dos décadas

Los investigadores que han participado en el ensayo se muestran optimistas con los resultados que muestra el fármaco pero recomiendan cautela

Tres grupos de investigación del **CIBERNED** han participado en los **ensayos pivotaes del aducanumab**, el **primer tratamiento farmacológico para la enfermedad de Alzheimer** aprobado en casi dos décadas y el primero que actúa sobre sus causas al reducir los depósitos de proteína beta amiloide en el cerebro, las conocidas como "placas" características de esta patología.

La aprobación del fármaco por parte de la agencia reguladora de medicamentos de los Estados Unidos (la FDA, por sus siglas en inglés) ha generado **reacciones encontradas**, después de que un comité asesor independiente votara en contra de la aprobación del mismo en noviembre de 2020 por falta de evidencia científica sobre sus efectos positivos.

En Europa, la decisión depende de la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés), que puede que se pronuncie a finales de año.

LA PARTICIPACIÓN DEL CIBERNED EN LOS ENSAYOS PREVIOS A LA APROBACIÓN DEL **ADUCANUMAB**

Tres grupos de investigación del CIBERNED han participado en los ensayos pivotaes que han conducido a la aprobación del *aducanumab*. Se trata de los grupos liderados por la **Dra. Mercè Boada**, directora médica de **ACE Alzheimer Center Barcelona**, y por el **Dr. Alberto Lleó**, director de la **Unidad de Memoria del Servicio de Neurología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau**, ambos en Barcelona. También ha participado en los ensayos el **Dr. Jordi Alom Poveda**, jefe de Neurología del **Hospital General de Elche** e integrante del grupo "Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias", liderado por el doctor Javier Sáez Valero.

Alberto Lleó sostiene que la aprobación del *aducanumab* "Es una noticia positiva para el campo porque es la **primera terapia aprobada con reducción de beta amiloide** y que tiene beneficios cognitivos, sin duda estimulará la investigación de nuevos tratamientos y la implementación de diagnósticos con líquido cefalorraquídeo y plasma." Pero al mismo tiempo se muestra sorprendido de que la indicación de uso sea "para 'la enfermedad de Alzheimer', sin necesidad de que se la haya diagnosticado con biomarcadores.

Por su parte, **Mercè Boada** señala que "La aprobación del fármaco es positiva ya que se va a disponer de un **tratamiento que ha confirmado la reducción de la carga de amiloide cerebral**, y la solicitud de **un nuevo ensayo clínico aportará conocimiento sobre la correspondencia de su actividad biológica y clínica**. En otro nivel, todavía no sabemos cómo se posicionará la EMA sobre la descripción del *aducanumab*, lo que se conoce como *package insert*, que describe el alcance y contraindicaciones de un fármaco. Y **si finalmente la EMA lo aprueba, todavía habrá muchas preguntas**: cómo se prescribirá y quién lo hará, cómo se realizará el seguimiento de los efectos adversos, cuál será el criterio de idoneidad de los receptores del tratamiento."



El doctor **Jordi Alom Poveda**, que también participó en los ensayos pivotaes del *aducanumab*, coincide con sus colegas del CIBERNED en que **la decisión de la FDA tendrá un impacto positivo** en la preparación de los países para expandir la utilización de fármacos en el tratamiento del Alzheimer y en la aceleración de nuevas terapias para la enfermedad.

Como enfatiza el doctor **Miguel Medina**, director científico adjunto del CIBERNED y especialista en la articulación entre investigación biomédica e industria farmacéutica: "**La aprobación del *aducanumab* abre un espacio de tiempo que debemos aprovechar para reactivar el plan de Alzheimer**, potenciando la investigación traslacional y preparando la llegada de estas nuevas terapias a España. Queda aún camino por recorrer y preguntas por contestar, pero el esfuerzo de la última década empieza a dar sus frutos."

MESA REDONDA

Controversias científicas en torno al Aducanumab

El encuentro contó con la participación de los investigadores de Ciberned:

**Dra. Mercè Boada****Ace Alzheimer Center Barcelona****Dr. Albert Lleó****Hospital de la Santa Creu i Sant Pau****Dr. Jordi Alom****Hospital General Universitari D'Elx**

MODERADO POR:

Miguel Medina**Director científico adjunto de CIBERNED**

Durante la mesa redonda, los expertos compartieron algunas de las conclusiones de los ensayos pivotaes llevados a cabo por sus grupos de investigación sobre los efectos del Aducanumab en la enfermedad de Alzheimer, así como las expectativas y cautelas en el futuro.

Continúa el Ciberned Webinar Series

El CIBERNED inauguró en el mes de enero de 2021 las sesiones científicas "CIBERNED Webinar Series", una iniciativa del Plan de Formación.

Su objetivo es compartir los últimos avances científicos llevados a cabo en CIBERNED, dar a conocer a distintos integrantes de los grupos mediante su participación activa, así como estimular las interacciones y colaboraciones.



Los encuentros llevados a cabo desde abril han sido:

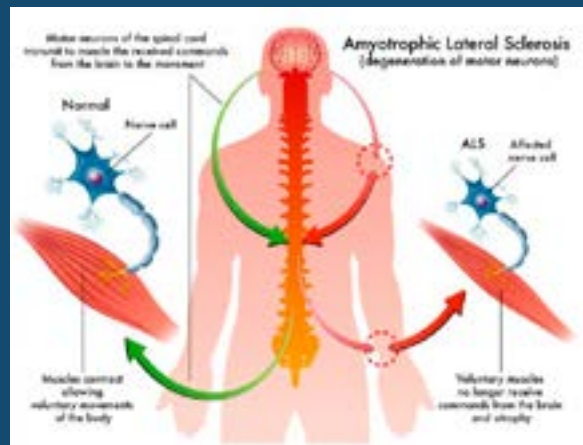
- **Daniel Alcolea**, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. **Marcadores en biofluidos en las enfermedades neurodegenerativas: nuestra experiencia en la última década.**
- **Valle Palomo**, Centro de Investigaciones Biológicas-CSIC. **Desarrollo de biosensores para la caracterización patológica en ELA.**
- **Rubén López-Vales**, Universidad Autónoma de Barcelona. **Interleukin-37 is neuroprotective in murine amyotrophic lateral sclerosis through the IL-18Ra and IL 1R8 complex.**
- **Carmen Rodríguez Cueto**, Universidad Complutense de Madrid. **Neuroprotección con cannabinoides en esclerosis lateral amiotrófica.**
- **Rebeca Vecino Pérez**, Instituto Cajal-CSIC. **Cell reprogramming to study neurodegeneration from iPSCs.**

Además del programa de seminarios internos con carácter quincenal, se ha realizado una **sesión especial, con motivo de la aprobación del Aducanumab**, un fármaco para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

El papel de los lípidos, clave en el desarrollo de la esclerosis lateral amiotrófica

Las personas que sufren esclerosis lateral amiotrófica (ELA) presentan una composición alterada de las grasas en las células de la médula espinal. Así lo ha confirmado un estudio piloto realizado por personal investigador del Instituto de Investigación Biomédica de Lleida (IRBLleida) y la Universitat de Lleida (UdL) y el Instituto Catalán de la Salut Lleida para analizar el lipidoma nuclear (el envoltorio del lugar de la célula donde se almacena la información genética).

El estudio ha contado con la colaboración del Instituto Catalán de la Salud, la Fundación Instituto Universitario para la investigación a la Atención Primaria de Salud Jordi Gol y Gurina (IDIAPJGol-Atención Primaria Lleida), el Hospital Universitario de Bellvitge, el Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), la Universitat de Barcelona y el Instituto de Neurociencias de la UB (UBNEuro) y CIBERNED.



Los resultados, publicados en la revista *Journal of Neurochemistry*, apoyan la utilidad de la lipidómica aplicada a las enfermedades neurodegenerativas y el proceso de envejecimiento.

Descubren una asociación entre la reducción local de oxígeno en el cerebro y la enfermedad de Alzheimer

El estudio, liderado por los laboratorios del Dr. Alberto Pascual (CSIC), del Grupo de Mecanismos de Mantenimiento Neuronal, el Prof. Javier Vitorica (Universidad de Sevilla/CIBERNED) del Grupo de Fisiopatología de la Enfermedad del Alzheimer en IBiS y la Dra. Antonia Gutiérrez de CIBERNED, demuestra por primera vez que la existencia de **bajos niveles de oxígeno en las denominadas placas seniles del cerebro reduce la capacidad defensiva del sistema inmunológico contra la enfermedad.**

Además, los resultados sugieren que **esta falta de oxígeno en el cerebro potencia la acción de trastornos asociados a la enfermedad del Alzheimer** que se caracterizan por tener niveles bajos de oxígeno sistémicos, como la aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares.

El trabajo ha sido publicado en la revista *Nature Aging*.

Científicos del CIBERNED identifican una proteína clave en el desarrollo de la hidrocefalia

Investigadores del Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" (CSIC-UAM) y del CIBERNED han desarrollado un estudio sobre la ventriculomegalia, patología en la que los ventrículos de los hemisferios cerebrales presentan un agrandamiento anormal, que es característico de enfermedades psiquiátricas, neurológicas y neurodegenerativas.



Grupo de investigación de la Dra. Teresa Iglesias

Los resultados del estudio, publicado en **Molecular Psychiatry**, apuntan a que **la proteína Kidins220 es necesaria para mantener los niveles de la proteína acuaporina-4 (AQP4)**, principal canal de agua cerebral y clave para evitar la acumulación excesiva de líquido cefalorraquídeo en el cerebro que caracteriza a la hidrocefalia.

El estudio, liderado por la **Dra. Teresa Iglesias**, IP de CIBERNED y descubridora de la proteína *Kidins220*, muestra que, en modelos animales, **la disminución de los niveles de esta proteína provoca la pérdida de AQP4 y provoca hidrocefalia**. Los investigadores también han descubierto que **una disminución de los niveles de Kidins220 y de AQP4 se verifica igualmente en el cerebro de pacientes con hidrocefalia**

idiopática crónica o hidrocefalia normotensiva, la enfermedad con mayor aumento del tamaño de los ventrículos cerebrales en adulto. Los resultados del trabajo muestran que **la proteína Kidins220 regula los niveles de AQP4 a través de un conjunto de proteínas conocido como retrómero de SNX27**, cuyo principal componente es, precisamente, la proteína SNX27. Este complejo participa en el reciclaje de algunas proteínas, y cuando disminuyen los niveles de SNX27 el complejo no funciona correctamente y se produce la eliminación de esas proteínas. Los investigadores han descubierto que AQP4 es una de estas proteínas y que la deficiencia de *Kidins220* en ratones causa la disminución de los niveles de SNX27 en el cerebro y, por lo tanto, la degradación de AQP4.

Una investigación pone de manifiesto los efectos contrarios de ciertos fármacos en la memoria relacionada con el miedo

Un equipo de investigación, en el que participan investigadores de CIBERNED del grupo del **Dr. Carlos Saura**, ha demostrado que la **inhibición farmacológica del circuito neuronal Tac2**, implicado en la formación de la memoria del miedo, **tiene efectos opuestos en la capacidad de recordar en ratones según el sexo**: la reduce en los machos y la aumenta en las hembras. Es la primera vez que se observa que un fármaco produce efectos contrarios en la memoria según el sexo y, que por tanto, **en función del sexo, se pueden dar mecanismos moleculares y comportamientos opuestos en la formación de la memoria**.



Grupo de investigación del Dr. Carlos Saura

Nuevas dianas terapéuticas para tratar la enfermedad de Huntington

Un equipo del CSIC liderado por el **Dr. José Javier Lucas** del **Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO)** y del **CIBERNED** ha identificado una serie de genes que pueden convertirse en nuevas dianas terapéuticas para tratar la Enfermedad de Huntington. Este estudio, en el que también ha tenido un papel destacado el **Dr. Manuel Irimia** del **Centro de Regulación Genómica (CRG)**, demuestra que **en la enfermedad de Huntington ocurre una alteración en el proceso de regulación génica denominado *splicing alternativo***.

El *splicing alternativo*, explica el Dr. Lucas, "es un mecanismo molecular que ocurre en el 90% de los genes humanos y que **posibilita la producción de distintas variantes de una proteína a partir de un mismo gen**".



Grupo de investigación del Dr. José Javier Lucas

ciberMed

Centro Investigación Biomédica en Red
Enfermedades Neurodegenerativas