



## CIENCIA



IRB

La principal característica de la investigación que realiza Patrick Aloy (Barcelona, 1972) y su equipo sobre la enfermedad de Alzheimer en el Instituto de Investigador Biomédica (IRB) es la forma de enfocarla y su análisis global. En lugar de centrarla en una sola diana terapéutica, intentan diseñar un bloqueo general, mediante el diseño de compuestos polifarmacológicos (que actúan sobre diversas dianas a la vez) o la combinación de fármacos capaces de frenar su avance. Para lograr este objetivo, el laboratorio de Aloy busca la integración de diversas técnicas de alto rendimiento (genómica, transcriptómica, proteómica) para la elaboración de modelos propios de la biología de sistemas que les ayuden a entender la aparición y el avance de la enfermedad.

—¿Qué destacaría del Alzheimer en estos momentos?

—Que desgraciadamente todavía no hay una cura. Sin em-

# Patrick Aloy

## “Hay que abordar el Alzheimer desde una perspectiva global”

El investigador Patrick Aloy lucha contra el Alzheimer desde la biología de redes, por eso la estrategia de su equipo en el IRB Barcelona es global. Su labor acaba de ser reconocida por el Consejo Europeo de Investigación con más de un millón de euros destinados a monitorizar su aparición y progresión y descubrir nuevas dianas terapéuticas.

bargo, se ha avanzado mucho en su conocimiento y diagnóstico precoz. Ahora mismo hay diversas técnicas, como la detección de péptidos beta-amiloides, TAU hiperfosforilada o BACE (beta-secretasa) en líquido cefalorraquídeo o técnicas de PET (tomografía de emisión de positrones), que nos permiten hacer un diagnóstico temprano, an-

tes de que el cerebro esté irremediablemente dañado. Eso sí, todavía debemos abordar un par de problemas importantes: por un lado, debido a la dificultad y elevado coste de estas técnicas, solamente aquellos pacientes que ya han observado algún síntoma de la enfermedad se someten a ellas y, por otro, la correlación entre los niveles de es-

tos marcadores y el fenotipo observado (el grado de impedimento cognitivo del paciente) es bastante débil.

—¿Se conocen los resortes por los que se llega a ese estado?

—Entre un 5 y un 7 por ciento de los casos se deben a mutaciones en unos genes determinados que dificultan el procesamiento de los péptidos



beta-amiloides. Estos casos se llaman “hereditarios” y se manifiestan en una edad mucho más temprana (40-50 años). Sin embargo, la gran mayoría de los casos son “esporádicos”, en los que la enfermedad se presenta en edades más avanzadas. Se han identificado una serie de variaciones en diversos genes implicados en la producción, procesamiento y eliminación de péptidos beta-amiloides y TAU que constituyen factores de riesgo y aumentan las probabilidades de sufrir la enfermedad, pero ninguno tiene una gran incidencia. Se sabe también que los factores ambientales pueden llegar a influir. Los individuos con mayores capacidades intelectuales, por ejemplo, resisten una mayor carga patológica antes de que ésta se traduzca en un impedimento cognitivo claro.

—¿Qué componentes celulares y moleculares intervienen en la enfermedad?

—El Alzheimer es un paradigma de lo que denominamos enfermedad compleja, donde influyen muchos factores, y precisamente por eso nos interesa una aproximación global. En el ámbito celular y molecular hay cuatro grandes funciones que juegan un papel fundamental en su aparición y posterior progresión: la acumulación extracelular de fibras beta-amiloides, la acumulación intracelular de ovillos de proteína TAU hiperfosforilada, el estrés oxidativo (ligado a disfunción mitocondrial) y las disfunciones neuronales (en forma de muerte o atrofia de las neuronas).

—¿Qué avances recientes han impulsado la detección precoz?

—La clave para una detección precoz es el descubrimiento de biomarcadores. Actualmente, como le comentaba, se utilizan técnicas de PET y la detección de péptidos beta-amiloides, TAU y BACE en líquido cefalorraquídeo, para lo que se requiere una punción lumbar. Sin embargo, idealmente, deberíamos encontrar nuevos marcadores más fáciles de obtener (como la medición en sangre) para poder convertirlos en análisis rutinarios en personas mayores. En mi opinión, estos marcadores vendrán de la combinación de los niveles de diversas moléculas, en lo que se llama un perfil complejo, que relacione las diversas fases de la enfermedad. Uno de los objetivos de nuestra investigación se centra, precisamente, en la identificación de estos perfiles de marcadores en ratones, para después poder trasladarlos a humanos. Por ejemplo, hace unas semanas, un grupo de la Universidad de Georgetown (Washington) ha descubierto que determinadas concentraciones de fosfolípidos en plasma podrían ser un buen marcador temprano de la enfermedad.

## Deberíamos encontrar nuevos marcadores más fáciles de obtener, como la medición en sangre, para poder convertirlos en análisis rutinarios”

—¿Controlando estos biomarcadores moleculares se podría realizar alguna estrategia farmacológica o incluso vacunas?

—La función de los biomarcadores es doble: permitir una detección precoz y un segui-

miento de la eficacia de los distintos tratamientos experimentales. Para esto, es fundamental que exista una buena correlación entre los niveles de los marcadores y el grado fenotípico y molecular de la enfermedad. Entre otras ventajas, esto permitiría reducir enormemente los costes de los estudios de eficacia de las distintas terapias y atraería el interés de las grandes empresas farmacéuticas.

—¿Comprender las redes de interacción de genes es comprender el código del Alzheimer? ¿Pueden rastrearse estos circuitos?

—Desentrañar las redes de interacción entre genes y proteínas implicadas en los procesos pato-fisiológicos relacionados con el Alzheimer es un primer paso fundamental. La obtención del mapa de interacciones, como si fuese un mapa de carreteras, nos permitirá, por un lado, entender cómo progresa la enfermedad y, por otro, identificar los mejores puntos de monitorización e intervención para detener su avance.

### EL DECLIVE COGNITIVO

—¿Pueden los llamados “factores ambientales” llegar a provocar los primeros síntomas?

—El mayor condicionante para la enfermedad de Alzheimer es, sin duda, la edad. Personalmente no creo que haya ningún factor ambiental que provoque la enfermedad, aunque sí pueden actuar como desencadenantes. Es decir, cuando el Alzheimer ya ha empezado a nivel molecular, aun-

que todavía no haya manifestaciones apreciables, puede darse algún factor ambiental que desencadene el declive cognitivo.

—¿Qué dianas terapéuticas se han conseguido hasta el momento?

—Se han probado muchísimas dianas potenciales contra el Alzheimer, la mayoría ligadas a la patología amiloide (péptido-beta, beta y gamma-secretasas, etc), aunque también se ha intentado modificar la fosforilación de TAU, etc. Además, se han intentado diversas estrategias terapéuticas contra estas dianas, desde el uso de fármacos hasta la inmunización activa o pasiva. Sin embargo, ninguno de estos tratamientos ha sido capaz, hasta el momento, de modificar significativamente el avance de la enfermedad y mostrar eficacia. Así pues, los tratamientos aprobados son puramente paliativos y destinados a aumentar nuestra capacidad cognitiva, pero no detienen o revierten el proceso.

—¿Se podrá llegar a controlar la enfermedad a través de compuestos químicos?

—Tengo la esperanza de que podamos hallar compuestos capaces de detenerla o ralentizarla. Si somos capaces de hacer esto, podemos combinar estas terapias con otras ya existentes que aumenten las capacidades cognitivas (aumentando, por ejemplo, la función de las vías colinérgicas) y llegar a impedir un mayor deterioro de las capacidades cerebrales y motoras del enfermo. **JAVIER LÓPEZ REJAS**

Más información sobre el Alzheimer en [www.elcultural.es](http://www.elcultural.es)