



Convocatoria 2020, Proyectos I+D+i 2019 - Modalidades «Retos Investigación» y «Generación de Conocimiento»

Investigador principal: Dra. Marta del Campo Milán

Referencia: PID2020-115613RA-I00

Título: Identificación de nuevas dianas terapéuticas en demencia.

Entidad Financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación, Agencia Estatal de Investigación.

Cantidad concedida: 169.400 €

Fecha inicio: 01/09/2021

Fecha fin: 31/08/2024

Resumen:

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia caracterizada por un deterioro progresivo de las habilidades cognitivas de una persona, inhabilitando la realización de las actividades diarias de manera independiente. Es una enfermedad neurodegenerativa asociada al envejecimiento, y debido al incremento de la esperanza de vida, va a suponer un reto para los pacientes y sus familiares, así como para los sistemas públicos de salud. Desafortunadamente, los ensayos clínicos realizados hasta el momento han fracasado, lo cual se atribuye en cierta medida al conocimiento limitado sobre los factores etiológicos que desencadenan la enfermedad. Por tanto, es imprescindible descubrir nuevos mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo de esta enfermedad para poder así desarrollar nuevas estrategias terapéuticas.

El descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas para las enfermedades más complejas, frecuentes y con gran impacto social como, por ejemplo, la EA, es uno de los principales objetivos principales de numerosos grupos de investigación. El análisis de proteín quantitative trait loci (pQTLs) es una nueva estrategia innovadora utilizada en los últimos años para descubrir nuevas posibles dianas terapéuticas para diferentes enfermedades. El análisis de pQTLs identifica las proteínas y mecanismos a través de los cuales los factores de riesgo genéticos aumentan la probabilidad de desarrollar una enfermedad específica. Diferentes factores genéticos han sido asociados al riesgo de desarrollar Alzheimer. A pesar de los grandes esfuerzos y avances científicos de las últimas décadas, se sigue sin comprender exactamente los mecanismos moleculares a través de los cuales las diferentes variantes genéticas incrementan el riesgo de desarrollar Alzheimer. Entender dichos mecanismos es de gran relevancia ya que podrían revelar nuevas dianas y estrategias terapéuticas que ralenticen o paren el desarrollo de esta enfermedad.

Aplicando el análisis de pQTLs, hemos descubierto recientemente que la variante genética ZCWPW1, la cual disminuye el riesgo de desarrollar Alzheimer, está asociada a una reducción de los niveles de la proteína PILRB (paired immunoglobulin-like type 2 receptor beta) en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En línea con estos resultados, hemos observado que PILRB se encuentra incrementada en el LCR de pacientes con EA. PILRB es un receptor que se expresa principalmente en células mieloides capaz de activar TYROBP, una importante proteína

microglial involucrada en la fisiopatología de la EA. Por lo tanto, los cambios en PILRB podrían modular la respuesta inmunitaria a través de TYROBP afectando en última instancia el desarrollo de la AD.

El objetivo de este proyecto es investigar el papel de PILRB en la fisiopatología de la EA utilizando un enfoque multidisciplinar, que incluye el análisis de muestras humanas y modelos experimentales innovadores. Nuestras investigaciones no solo replicarán nuestros hallazgos previos en el tejido cerebral humano, sino que también validaremos experimentalmente la posible asociación de PILRB con la patogénesis de la EA. Los resultados de este proyecto definirán los procesos biológicos por los cuales la variante ZCWPW1 reduce el riesgo de desarrollar AD y revelarán nuevos mecanismos y marcadores que podrían ser terapéuticamente relevantes para frenar o detener la progresión de la enfermedad.