

CIC biomaGUNE desarrolla biomarcadores de imagen para estudiar nuevos tratamientos del alzhéimer

CIC biomaGUNE proporciona nuevas herramientas para investigar el proceso fisiopatológico de la segunda causa de muerte entre la población mayor de 70 años

Ha conseguido un trazador PET para detectar *in vivo* y monitorizar la evolución temporal de la enzima butirilcolinesterasa en el cerebro de ratones enfermos de alzhéimer

Donostia, 26 de mayo de 2021. La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia. Es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, y la segunda entre la población mayor de 70 años; afecta a 13 millones de personas en todo el mundo. En la actualidad, no existe ningún tratamiento eficaz, ni ninguna opción fiable para el diagnóstico precoz de esta enfermedad en el mercado. El diagnóstico se basa principalmente en los síntomas clínicos, que se producen en etapas no iniciales de la enfermedad, cuando es demasiado tarde para una intervención médica exitosa. Hay, por tanto, una necesidad urgente de identificar nuevos biomarcadores para monitorizar de manera no invasiva la progresión de la enfermedad, con el objetivo de diseñar nuevas estrategias de tratamiento, diagnóstico y teragnóstico basadas en los estudios fisiopatológicos y de los mecanismos implicados en su progresión, y proporcionar nuevas herramientas para evaluar la respuesta al tratamiento.

Se han descrito una serie de procesos característicos de la citada enfermedad, muchos de los cuales comienzan décadas antes de la aparición de los síntomas clínicos, lo que constituye una oportunidad única para el diagnóstico temprano de la enfermedad y la eventual evaluación de la respuesta al tratamiento. Entre todos ellos, se ha constatado que el aumento de la actividad de la butirilcolinesterasa en el cerebro de los pacientes con alzhéimer y en los modelos animales de esta enfermedad sitúa a esta enzima como un potencial biomarcador de la enfermedad. “Cuando el cerebro empieza a deteriorarse por la enfermedad, los niveles de butirilcolinesterasa aumentan con respecto a un cerebro sano, y eso muestra que puede ser un buen marcador del estado de progresión de esta enfermedad”, explica el investigador de [CIC biomaGUNE](#) Jordi Llop.

Una de las líneas estratégicas del [Laboratorio de Radioquímica e Imagen Nuclear](#) de CIC biomaGUNE es desarrollar nuevos biomarcadores de imagen para la enfermedad de Alzheimer. En ese sentido, han conseguido marcar con carbono-11 un potente inhibidor selectivo de la butirilcolinesterasa, con el que han podido monitorizar la biodistribución y la evolución temporal de la abundancia de esta enzima en los cerebros de ratones modelo de enfermedad de Alzheimer, mediante tomografía por emisión de positrones (PET), una técnica de gran sensibilidad y resolución espaciotemporal. “Es la primera vez que se desarrolla un trazador PET para poder detectar *in vivo* la presencia o la sobreexpresión de esta enzima en un cerebro enfermo, y el hecho de que se haya demostrado en un estudio longitudinal, que muestra cuál es

la evolución de los cambios del nivel de esa enzima a lo largo de la vida del animal, es también importante”, indica Llop, líder del laboratorio.

Una herramienta para seguir buscando

Llop afirma que es muy posible que esta herramienta no acabe siendo utilizada en la clínica asistencial para detección precoz, porque “se trata de un compuesto que está marcado con carbono-11, un isótopo de vida media muy corta que no interesa en el ámbito asistencial. Pero el hecho de disponer de una herramienta que permite ver la cantidad de esta enzima en el cerebro de los modelos animales a lo largo del tiempo da pie a conseguir mejores caracterizaciones y a saber en qué momento se empieza a sobreexpresar esa enzima, para luego buscar un porqué”.

El investigador presenta los resultados como una herramienta para la caracterización de modelos o para el desarrollo de nuevos fármacos: “Podría servir para estudiar terapias enfocadas a inhibir, por ejemplo, la butirilcolinesterasa, y ver de manera longitudinal si la terapia funciona o no. Otro posible campo de aplicación podría ser la investigación fisiopatológica de lo que sucede en el proceso de desarrollo de la enfermedad”.

Actualmente están realizando estudios con otros modelos animales: “Supondría un avance significativo demostrar que también funciona en otros modelos, de cara a poder utilizarlo en la clínica (no en la clínica asistencial, pero sí posiblemente en un ensayo clínico)”. No obstante, advierte que los estudios relacionados con enfermedades neurodegenerativas son temporalmente largos, ya que se realizan a lo largo del desarrollo de toda la enfermedad, por lo que conseguirán más resultados al cabo de unos dos años. Asimismo, Llop remarca la importancia de poder llegar a estudiar en pacientes de alzhéimer cómo evolucionan los niveles de butirilcolinesterasa a lo largo del tiempo y ensayar posibles terapias, y afirma que aunque los resultados de su estudio van en la buena dirección todavía queda un largo camino por delante.

Este estudio ha sido realizado en colaboración con la Universidad de Ljubljana, con Achucarro Basque Center for Neuroscience y con el Departamento de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Araba, entre otros. “Hemos aprovechado el conocimiento y las fortalezas de varias instituciones vascas para un proyecto claramente ambicioso y multidisciplinar”, concluye Llop.

Sobre CIC biomaGUNE

El Centro de Investigación Cooperativa en Biomateriales, CIC biomaGUNE, miembro de la Basque Research and Technology Alliance ([BRTA](#)), lleva a cabo investigación de vanguardia en la interfaz entre la Química, la Biología y la Física con especial atención en el estudio de las propiedades de las nanoestructuras biológicas a escala molecular y sus aplicaciones biomédicas. Reconocido en 2018 como Unidad de Excelencia “María de Maeztu” por cumplir con requisitos de excelencia, que se caracterizan por un alto impacto y nivel de competitividad en su campo de actividad, en el escenario científico mundial.

Referencia bibliográfica

Luka Rejc, Vanessa Gómez-Vallejo, Ana Joya, Oscar Moreno, Ander Egimendia, Pilar Castellnou, Xabier Ríos-Anglada, Unai Cossío, Zuriñe Baz, Rossana Passannante, Ignacio Tobalina-Larrea,

Pedro Ramos-Cabrer, Albert Giralt, Magdalena Sastre, Estibaliz Capetillo-Zarate, Urban Košak, Damijan Knez, Stanislav Gobec, Mariel Marder, Abraham Martin, Jordi Llop

Longitudinal evaluation of a novel BChE PET tracer as an early *in vivo* biomarker in the brain of a mouse model for Alzheimer disease

Theranostics 2021, Vol. 11, Issue 13

DOI: [10.7150/thno.54589](https://doi.org/10.7150/thno.54589)

Foto: Laboratorio de Radioquímica e Imagen Nuclear (Eider Olazar / Elhuyar).