



Biodonostia participa en el hallazgo de una mutación genética que protege del Alzheimer

40 grupos investigadores de Europa han intervenido en el descubrimiento

Este factor genético dobla las opciones de cumplir 100 años sin sufrir demencia

Investigadores de la Unidad de Demencias del Hospital Universitario Donostia y del Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia han for-

mado parte de una gran investigación junto a 40 equipos de todo Europa que ha descubierto una variante genética que protege contra di-

versas formas de demencia y promueve la longevidad. La variante genética hallada gracias a este estudio protege frente a la enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal y demencia con cuerpos de Lewy. Los portadores de este factor genético tienen el doble de posibilidades de llegar a cumplir los 100 años sin sufrir demencia.

IKER MARÍN P2



Biodonostia ayuda a descubrir una mutación genética que protege contra el alzhéimer

La investigación también es efectiva para las demencias frontotemporal y cuerpos de Lewy

El estudio cuenta con la participación de 40 grupos de investigadores de toda Europa

■ IKER MARÍN

SAN SEBASTIÁN. Investigadores de la Unidad de Demencias del Hospital Universitario Donostia y el Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, incluidos dentro de un grupo multicentro en el que participan 40 equipos de trabajo de toda Europa, han descubierto una variante genética que protege contra diversas formas de demencia y promueve la longevidad, hasta el punto de que los portadores de este factor genético tienen el doble de posibilidades de llegar a los 100 años sin demencia.

Fermín Moreno, Begoña Indakoetxea, Miren Zulaica y Adolfo López de Munain son los doctores e investigadores que han puesto el acento guipuzcoano en este proyecto internacional que se diseñó en primera instancia para conocer los factores de riesgo para sufrir estas enfermedades neurodegenerativas y que finalmente ha resultado determinante para encontrar un factor protector contra varias formas de demencia. La variante genética hallada gracias a este estudio, que ha sido supervisado por la Dra. Henne Holstege de la UMC de Amsterdam, protege frente a la enfermedad de Alzhéimer, demencia frontotemporal y demencia con cuerpos de Lewy. Sorprendentemente, los investigadores no ven que este descubrimiento afecte a dolencias como la esclerosis lateral amiotrófica, el parkinson y la esclerosis múltiple.

La validez del estudio está asentada sobre las muestras genéticas de 53.000 pacientes con enfermedades neurodegenerativas de Europa. Además, también han participado 3.500 pacientes con edades avanzadas que estaban cognitivamente en buen estado. En total se han realizado 150.000 controles para llegar al descubrimiento. «Estamos hablando de una muestra con números muy importantes. Algo que solo se puede lograr participando en una investigación internacional», explica el doctor López de Munain, jefe del servicio de Neurología del Hospital Universitario Donostia y director del área de Neurociencias de Biodonostia.

El objetivo con el que se puso en marcha esta investigación era comprobar, a partir de todas las muestras antes citadas, «si había determinantes genéticos comunes a diferentes enfermedades neurodegenerativas», dice el doctor. Se refiere al alzhéimer, parkinson, demencia frontotemporal o ELA, por ejemplo. La idea con la que comenzó el trabajo les indicaba que «quizá, aunque unos enfermos manifesten una dolencia y otros otras bien diferentes, hubiese condicionantes que fuesen comunes entre todas».

Lo que estos grupos de investigadores de toda Europa encontraron es que sí había un «determinante común» que «en principio» protege solo contra varias demencias. «Es un determinante», explica López de Munain, «que está sobrerrepresentado en personas mayores que están bien y sin embargo, está infrarrepresentado en otro tipo de pacientes». Es decir, protege sobre algunas dolencias neurodegenerativas pero no sobre todas. Este hallazgo entusiasma a la Dra. Holstege: «Esto es

exactamente para lo que hemos puesto en marcha el Estudio 100-plus: descubrir los factores de protección que mantienen el cerebro sano hasta una edad avanzada. Ahora tenemos que averiguar cómo esta variante mantiene nuestro cerebro sano hasta una edad muy avanzada».

Próximos pasos

La importancia de este descubrimiento está directamente relacionada con las futuras aplicaciones que se podrán incluir en los tratamientos para este tipo de enfermedades neurodegenerativas. Afirma el jefe del servicio de Neurología del Hospital Universitario Donostia que «podemos pensar que cada uno de nosotros hemos heredado un factor genético u otro y que no podemos cambiar nuestra constitución genética».

Sin embargo, cuando se hace referencia a factores genéticos que son protectores «significa que de alguna manera algún gen está actuando de una forma que contrarresta los

efectos de otros genes u otros estilos de vida que pueden ser negativos para el desarrollo de estas enfermedades». Conocer esos factores protectores puede significar que «conozcamos genes que si les hiciésemos trabajar más o pudiésemos modificarlos genéticamente para que trabajasen de otra manera, podríamos utilizarlos como una vía de tratamiento. Ese es el gran valor de este estudio».

Explica asimismo que dentro de las enfermedades neurodegenerativas, cerca del 80% se imputan a factores genéticos. El 20% restante se achaca al estilo de vida. «Si logramos cambiar los estilos de vida hacia formas saludables y además podemos modular farmacológicamente genes que son protectores para elevar ese mismo nivel de protección, podríamos tener un impacto sobre las dolencias neurodegenerativas», comenta.

Una vez descubierto que existe esa asociación de protección, se abren varios frentes para los investigadores. «Ahora debemos establecer qué tipo de conexión establece esa asociación genética sobre las causas que determinan las enfermedades neurodegenerativas», anuncia Adolfo López de Munain. Por ejemplo, explica que cuando se diagnostica alzhéimer «lo que tenemos es un depósito de una proteína que llamamos amiloide. Lo que queremos saber es cómo este determinante protector disminuye la proteína amiloide. Puede que lo haga de forma directa o indirecta a través de otras moléculas», señala.

Los investigadores guipuzcoanos reconocen que con este Estudio 100-plus se ha llegado a conocer la asociación de la mutación genética contra varias formas de demencia y envejecimiento saludable. Es ese factor protector el que deben estudiar a corto plazo para saber si elimina o disminuye las variables que favorecen la aparición de este tipo de enfermedades. «Establecer cómo es ese mecanismo es lo que realmente te



53.000 europeos con enfermedades neurodegenerativas han participado en la prueba

abre la puerta a modularlo farmacológicamente, donde sabes que este determinante contrarresta y se puede modificar», añade.

Esta investigación que ha dado como resultado la mutación genética que protege contra varias formas de demencia, lleva al jefe del servi-

DEMENCIAS

60%

de las demencias diagnosticadas son alzhéimer. «Cuando una persona pierde determinadas capacidades sin estar bajo los efectos de un cuadro tóxico decimos que está demenciada», explica el doctor López de Munain.

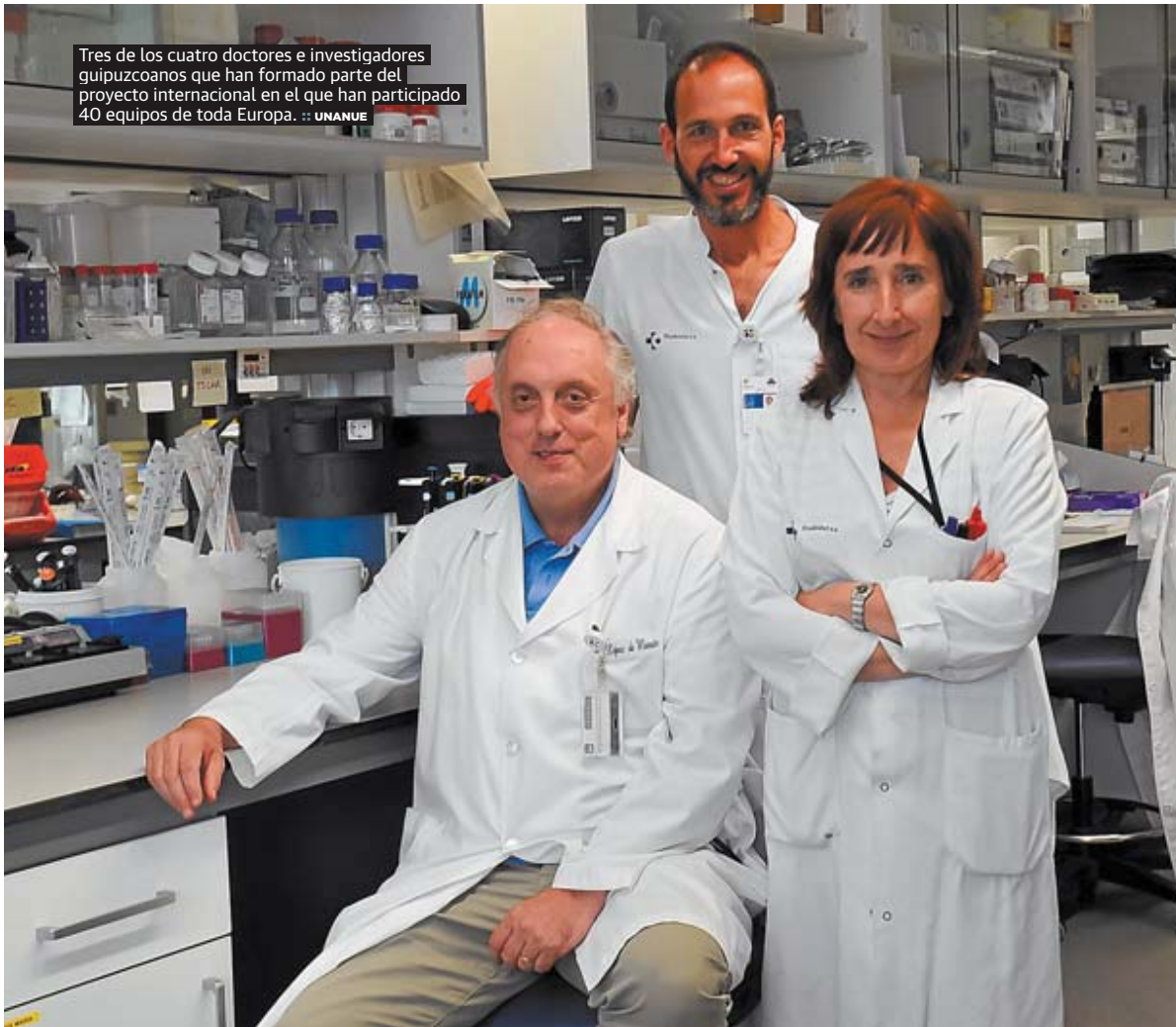
Otras demencias

Frontotemporal: «Más que la memoria al inicio del cuadro, lo que está afectado es el lenguaje o la conducta», dice.

Cuerpos de Lewy: «Muy ligada al Parkinson. Es más oscilante, los enfermos pueden intercalar días muy lúcidos y otros que están mucho peor. Puede haber alucinaciones».



► 29 Julio, 2019



Tres de los cuatro doctores e investigadores guipuzcoanos que han formado parte del proyecto internacional en el que han participado 40 equipos de toda Europa. :: UNANUE

López de Munain: «Es clave predecir qué paciente está en riesgo de tener una demencia»

El doctor de Neurología del Hospital Universitario Donostia ha reflexionado sobre los pasos que se deberían dar en el futuro para tratar de encontrar una cura para los pacientes que sufren de demencia, algo para lo que hoy en día no hay opción. «Existe el convencimiento de que el tratamien-

to para combatir estas enfermedades se realiza demasiado tarde», comienza explicando. «Empezamos a tratar al paciente cuando este acude a la consulta, por eso es muy interesante y hay mucho interés en desarrollar marcadores que nos permitan predecir de manera precoz, en edades intermedias de la vida, qué pacientes tienen riesgo alto de desarrollar un cuadro de este tipo cuando sean mayores, porque posiblemente los tratamientos que estamos utilizando ahora y que no están dando los resultados apetecidos, no funcionan porque los aplicamos demasiado tarde».

Las muestras del Biobanco vasco

El papel del Hospital Universitario Donostia y Biodonostia en esta investigación se ha basado en «diagnosticar pacientes, catalogarlos bien clínicamente e incluir todos esos datos en una base común», señala López de Munain. Este trabajo, además de por el número de muestras utilizadas, se caracteriza por que «hemos sido

capaces de agrupar pacientes de diferentes países, estratos sociales y diferentes estilos de vida» con el fin de encontrar variables comunes. Las muestras guipuzcoanas utilizadas en este estudio están guardadas en el Biobanco Vasco de Biodonostia. «Son muestras que nosotros guardamos desde hace más de una década para proyectos concretos que cuando terminan pueden servir para otros trabajos», explica.

El Biobanco tiene una organización y estructura en red compues-

ta por nodos emplazados en los principales centros sanitarios del País Vasco. Esta plataforma fue creada por la Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias, dependiente del Departamento de Salud, como un instrumento que permita a Osakidetza el desarrollo de una investigación avanzada en biomedicina y biotecnología. Las muestras se recogen como excedentes de diagnósticos o solicitados con fines de investigación, y con el previo consentimiento del donante.