

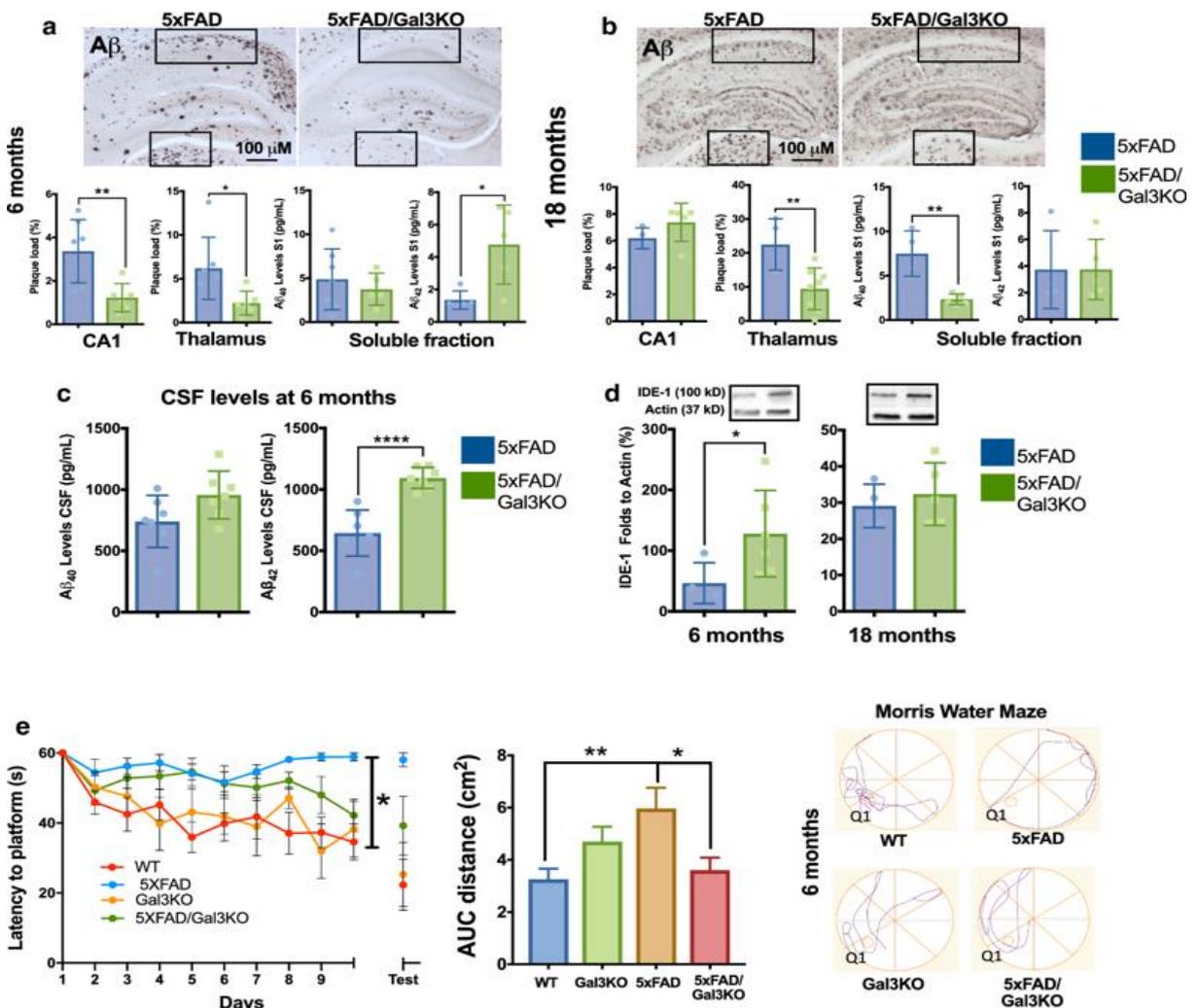
## DESCIFRADOS ASPECTOS FUNDAMENTALES DEL PROCESO DE INFLAMACIÓN CEREBRAL EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Investigadores de la Universidad de Sevilla e Instituto de Biomedicina de Sevilla – IBiS - y de la Universidad de Lund (Suecia), dirigidos por los Dres. José Luis Venero, Tomás Deierborg y Javier Vitorica, desvelan en la prestigiosa revista *Acta Neuropathologica* un papel fundamental de la proteína galectina-3 en la regulación de la respuesta inmune asociada al péptido  $\beta$ -amiloide, responsable de las placas amiloides o seniles presentes en los cerebros de enfermos de Alzheimer; abriendo nuevas vías farmacológicas para el control de la inflamación cerebral y sus efectos nocivos.

Se han analizado tanto muestras postmortem de cerebros de pacientes diagnosticados de la enfermedad de Alzheimer como de ratones transgénicos que emulan la enfermedad, demostrando, en ambos casos, como la microglía activada (células que median la respuesta inmune en el cerebro) expresa altos niveles de galectina-3.

Realizando estudios de asociación genética se observa que ciertas mutaciones del gen de la galectina-3 se asocian a un mayor riesgo de padecer la enfermedad. El estudio demuestra como la microglía activada libera galectina-3 en respuesta a formas fibrilares del péptido  $\beta$ -amiloide pasando, de este modo, a jugar un papel regulador esencial en la activación de la microglía. Para ello, los autores del estudio han demostrado como ratones transgénicos de la enfermedad de Alzheimer y modificados genéticamente incapaces de sintetizar galectina-3 muestran una respuesta inflamatoria atenuada y una respuesta cognitiva preservada.

Los investigadores demuestran, por primera vez, como la galectina-3 tiene la capacidad de unirse al receptor microglial TREM2, el cual se ha demostrado, recientemente, que puede jugar un papel relevante en la patología de la enfermedad de Alzheimer puesto que la aparición de ciertas mutaciones asociadas a dicho gen aumentan muy significativamente el riesgo de padecer la enfermedad.



**Imagen:** La ausencia de galectina-3 (*Gal3*) reduce la patología asociada a la enfermedad de Alzheimer en ratones transgénicos 5xFAD. Los paneles A y B muestran la carga de  $\beta$ -amiloide en el hipocampo (área CA1) y en el tálamo a 6 meses (A) y a 18 meses (B) analizada tanto en ratones 5xFAD como 5xFAD/Gal3KO. Los niveles de los péptidos  $A\beta_{40}$  y  $A\beta_{42}$  fueron medidos en las fracciones solubles obtenidas de la corteza cerebral (A y B). El panel C muestra los niveles de  $A\beta_{40}$  y  $A\beta_{42}$  medidos en el líquido cefalorraquídeo (CSF) a los 6 meses. Los niveles de la proteasa IDE-1, asociada a la degradación de las placas seniles, se midieron tanto en ratones 5xFAD como en ratones 5xFAD/Gal3KO a los 6 y 18 meses (D). La memoria espacial de dichos ratones se analizó mediante el laberinto acuático de Morris (E).

**Referencia:**

Boza-Serrano A, Ruiz R, Sanchez-Varo R, García-Revilla J, Yang Y, Jimenez-Ferrer I, Paulus A, Wennström M, Vilalta A, Allendorf D, Davila JC, Stegmayr J, Jiménez S, Roca-Ceballos MA, Navarro-Garrido V, Swanberg M, Hsieh CL, Real LM, Englund E, Linse S, Leffler H, Nilsson UJ, Brown GC, Gutierrez A, Vitorica J, Venero JL, Deierborg T. Galectin-3, a novel endogenous TREM2 ligand, detrimentally regulates inflammatory response in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2019 Apr 20. doi: 10.1007/s00401-019-02013-z.