

UNA NUEVA TÉCNICA DE IMAGEN PERMITE LOCALIZAR LOS MICROTROMBOS QUE AGRAVAN EL ALZHEÍMER Y ABRE LA PUERTA A UNA TERAPIA ANTICOAGULANTE

- Investigadores del CNIC, CSIC e IIS-FJD han logrado visualizar de forma no invasiva la acumulación de microtrombos en el cerebro de un modelo de alzhéimer mediante una técnica de imagen
- El hallazgo, publicado en *Alzheimer's & Dementia*, podría permitir identificar a los pacientes que se beneficiarían de terapias anticoagulantes ya disponibles y avanzar hacia una medicina personalizada en la enfermedad de Alzheimer
- Se calcula que más de la mitad de los pacientes con alzhéimer, que afecta a unos 55 millones de personas en el mundo, presenta microtrombos en su cerebro



Aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedad de Alzheimer presenta microtrombos cerebrales (coágulos de sangre microscópicos que se forman en los vasos más pequeños) que empeoran el curso de la patología. Ahora, un equipo de investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y el Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD, UAM) -que también abarca los otros tres Hospitales de Quirónsalud integrados en el Sermas: los hospitales universitarios Rey Juan Carlos (Móstoles), Infanta Elena (Valdemoro) y General de Villalba (Collado Villalba) y al Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), ha conseguido detectar por primera vez en ratones vivos la acumulación de microtrombos en el cerebro de un modelo de alzhéimer mediante técnicas de neuroimagen no invasiva.

Esta nueva herramienta, que se detalla en un estudio publicado en *Alzheimer's & Dementia*, una de las revistas internacionales de referencia en investigación sobre las demencias, abre la puerta a identificar a los pacientes que serían candidatos a ser tratados con terapia anticoagulante ya disponible en la clínica, lo que ofrece una nueva estrategia terapéutica frente a una enfermedad todavía sin cura.

En colaboración con otras instituciones como el Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, la Universidad Complutense de Madrid y el CIEMAT, este equipo ha logrado detectar de forma no invasiva la presencia del estado procoagulante en ratones de un modelo de alzhéimer.

El equipo liderado por la Dra. Marta Cortés Canteli, científica titular del Centro de Neurociencia Cajal (CNC-CSIC) y colaboradora científica del CNIC, utilizó la tomografía por emisión de positrones (PET), una técnica de imagen médica muy utilizada en la práctica clínica. El PET emplea sondas radiactivas capaces de unirse específicamente a moléculas diana en el organismo y, en esta investigación en concreto, se emplearon sondas de unión a fibrina y plaquetas, componentes principales de los microtrombos, lo que permitió evaluar su acumulación en el cerebro del animal vivo: a mayor presencia de microtrombos en el cerebro, mayor señal detectada por el escáner. Se estima que la enfermedad de Alzheimer afecta aproximadamente a 55 millones de personas en todo el mundo. Considerada la principal causa de demencia, se trata de una patología muy compleja, en la que la afectación de la vasculatura cerebral juega un papel fundamental.

Se calcula que más de la mitad de los pacientes con alzhéimer presenta microtrombos en su cerebro como resultado de un estado procoagulante subyacente. Dichos microtrombos afectan directamente al flujo sanguíneo cerebral y promueven el avance de la patología. Y, aunque existen tratamientos anticoagulantes capaces de ralentizar su progresión, estos microtrombos permanecen indetectables hasta la evaluación del tejido cerebral postmortem, lo que impide identificar a tiempo a los pacientes que podrían beneficiarse de esta oportunidad terapéutica.

Click Chemistry

Una de las principales innovaciones del estudio es la incorporación de química “Click” al diseño de las sondas de PET, una estrategia técnica revolucionaria cuyos desarrolladores fueron galardonados con el Premio Nobel de Química en 2022. “Esta aproximación permite mejorar la calidad de la imagen y reducir la dosis de radiación a la que se expone el paciente mediante una técnica de imagen en dos pasos: primero, localizando la diana biológica y, posteriormente, administrando el trazador radiactivo”, explica la Dra. Marta Casquero Veiga, investigadora del IIS-FJD y participante en el estudio, al igual que el Dr. José Carlos Fernández-Ferro, jefe del Servicio de Neurología de los hospitales universitarios Rey Juan Carlos, Infanta Elena y General de Villalba. Gracias a esta estrategia, este grupo científico ha conseguido identificar incrementos en la señal de las sondas en el cerebro de ratones de un modelo de alzhéimer, proponiendo una estrategia diagnóstica con gran potencial para su uso en la práctica clínica.

Además de los avances en modelos de ratón, el estudio describe por primera vez la presencia de depósitos de plaquetas asociados a un estado procoagulante en muestras cerebrales de donantes con alzhéimer, obtenidos a través del Banco de Tejidos de la Fundación Cien. “Este hallazgo no solo arroja luz sobre la composición de los microtrombos y la naturaleza del estado procoagulante en la enfermedad de Alzheimer, sino que abre la puerta a nuevas dianas diagnósticas y terapéuticas”, señala la Dra. Cortés. Este estudio se enmarca en la visión multifactorial actual de la enfermedad de Alzheimer, que busca identificar y abordar los distintos mecanismos biológicos que la impulsan antes de la aparición de los síntomas. “El foco se desplaza progresivamente desde las manifestaciones clínicas hacia los distintos procesos patológicos subyacentes, lo que abre nuevas oportunidades para el diagnóstico precoz y la medicina personalizada”, señala el Dr. Carlos Cerón, también investigador participante en el estudio. En conjunto, estos resultados refuerzan el potencial de las estrategias de diagnóstico no invasivas para identificar y clasificar a los pacientes con alzhéimer según sus características biológicas, facilitando una medicina personalizada adaptada a las necesidades específicas de cada persona.

Este trabajo ha sido financiado por el Programa Conjunto Europeo para la Investigación en Enfermedades Neurodegenerativas (JPND) a través del proyecto JPND2020-568-025, el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII; AC20/00091 y AC20/00077) en el marco de JPND; BrightFocus Foundation (A2023012F); ayuda JDC2022-048922-I, financiada por el Ministerio de Ciencia e Innovación (MCIN), la Agencia Estatal de Investigación (AEI; MCIN/AEI/10.13039/501100011033) y la Unión Europea a través del programa NextGenerationEU/PRTR; red DIAMOND (RED2022-134299-T), financiada por el MCIN; la Red Madrileña de Nanomedicina en Imagen Molecular (RENIM-CM), financiada por la Comunidad de Madrid (S2022/BMD-7403); y proyectos concedidos a la Dra. Cortés (PID2024-157521OB-I00 y CNS2023-144316) financiados por el MICIU, la AEI, FEDER y la Unión Europea a través del programa NextGenerationEU/PRTR, entre otros. El proyecto utilizó equipamiento de la Infraestructura Científica y Técnica Singular (ICTS) Red Distribuida de Imagen Biomédica (ReDIB), a través del nodo de Infraestructura de Imagen Traslacional Avanzada (TRIMA@CNIC). Esta infraestructura está financiada por la ayuda ICT2021-006950, concedida por el MICIU y la Unión Europea mediante el programa NextGenerationEU/PRTR.