

L'efecte de FAIM en la malaltia de l'Alzheimer

Presentació

Atès el meu interès en el camp de la medicina i l'oportunitat que se'm va donar per poder accedir als laboratoris del Grup de Senyalització i Apoptosi de l'Institut de Recerca de la Vall d'Hebron, vaig apostar per enfocar el treball a l'estudi de la malaltia d'Alzheimer i, més concretament, en l'investigació de la relació que pot tenir específicament la proteïna FAIM amb la malaltia.

Així doncs, els principals objectius del treball són conèixer l'estat actual de les investigacions entorn de l'Alzheimer del Grup de Senyalització i Apoptosi i fer una recerca bibliogràfica per determinar l'efecte de la proteïna FAIM en la malaltia d'Alzheimer. L'elecció de treballar amb aquesta proteïna està vinculada amb el possible potencial que pot tenir sobre la malaltia donada la seva capacitat antiapoptòtica. Els objectius comportaran que sigui necessari escollir correctament els articles científics amb els quals treballar i saber seleccionar-ne la informació adient.

Metodologia

Per dur a terme aquest treball va ser necessari realitzar una recerca bibliogràfica prèvia al cos del treball per tal de tenir un domini dels aspectes més destacats del treball i, per tant, poder visitar els laboratoris i treballar en el cos del treball amb



més fluïdesa. En aquesta part vaig treballar aspectes més genèrics, tots relacionats amb el sistema nerviós i amb l'expressió i la funció de les proteïnes ja que l'element més important del treball és FAIM.

Posteriorment vaig treballar en el cos del treball i els coneixements per fer-lo els vaig obtenir de les visites i el seguiment del treball al laboratori de Senyalització i Apoptosi de la Vall d'Hebron i a partir de la lectura i anàlisi d'articles científics. Per realitzar l'anàlisi dels articles ho vaig fer a partir d'un mètode concret que consistia a agrupar aquells articles que tractaven aspectes semblants. A continuació, calia treballar-los individualment per tal de primer comprendre i després seleccionar la informació que fos més rellevant en cada un d'aquests articles. Cal destacar que ha estat de gran importància que el laboratori em proporcionés determinades dades, ja que alguns elements del treball són molt recents i no estan encara publicats.

Cos del treball

L'Alzheimer és una malaltia neurodegenerativa que en l'actualitat és la causa més comuna de les demències. Produeix un procés degeneratiu del sistema nerviós que afecta principalment la zona de l'hipocamp i el neocòrtex. És important destacar que segons les dades del 2018 de l'Associació Internacional de l'Alzheimer cinquanta milions de persones n'estan afectades i es preveu que aquesta xifra augmenti notablement en els propers anys.

L'Alzheimer es tracta d'una malaltia que pot tenir un origen genètic, només en el 5 % dels casos, o bé pot ser causada per un desenvolupament esporàdic del qual es desco-neix l'etiologia. Per tant, el fet que pugui ser esporàdica causa un problema, ja que no se'n coneix l'origen i això fa que la malaltia no es pugui prevenir ni tractar abans que sigui irreversible. Com que no es pot detectar la malaltia sense la presència de símptomes evidents, actualment es fa un diagnòstic del tot clínic. Això comporta, doncs, que si la fase silenciosa és molt llarga pot ser que en el moment en què sorgeixin els símptomes el pacient ja es trobi en un estat greu i avançat de la neurodegeneració. En l'Alzheimer hi ha presència de beta amiloide que sorgeix a partir d'una divisió errònia de la seva proteïna precursora. Beta amiloide se situa a l'exterior de les neurones i atesa la seva forma anòmala, les cèl·lules glials no la poden eliminar. Això provocarà una neuroinflamació deguda a la seva toxicitat i el procés neuroinflamatori podrà ser crònic o agut. En el cas de l'Alzheimer esdevé crònic, la qual cosa fa que hi hagi la presència d'estrès oxidant que començarà a danyar notablement les neurones del sistema.

En l'Alzheimer també intervé la tau, una proteïna que se situa als axons. Quan hi ha Alzheimer aquesta es veu sotmesa a hiperfosforilació i canvia la conformació del citoesquelet, tot provocant que les fibres s'enrotllin entre si i es perdi la capacitat de passar potencials d'acció i, per tant, hi ha una pèrdua imminent de plasticitat sinàptica.

A més de la neuroinflamació i el mal funcionament de les proteïnes en l'Alzheimer es desencadena un procés apoptòtic degut a l'activació de TNF i Fas. Això és degut al fet que amb la presència de beta amiloide s'activa TNF i aquesta citocina activa l'apoptosi per la seva via extrínseca. En l'Alzheimer l'apoptosi esdevé errònia ja que s'esdevé en excés, de manera que s'eliminen més neurones del compte.

Així doncs, aquesta malaltia té dues característiques ben definides. En primer lloc, es tracta d'una proteinopatia, és a dir, és una malaltia causada per l'acumulació errònia i massiva de proteïnes modificades que alteren les funcions fisiològiques normals del sistema. Per altra banda, també és una malaltia que es caracteritza per la pèrdua abundant de plasticitat sinàptica.

L'altre aspecte més destacat del treball és la proteïna FAIM. FAIM és una proteïna que té dues isoformes de les quals només la llarga té afectes en neurones i de fet només s'expressa en elles. La principal funció que es va determinar de FAIM és el seu efecte antiapoptòtic, però a través de diferents estudis s'ha anat veient que pot estar relacionada amb altres aspectes. Les diverses funcions que pot presentar aquesta proteïna són de rellevància ja que es troben vinculades amb els processos més greus que es donen en l'Alzheimer.

FAIM-L, és a dir, la isoforma llarga, actua com a proteïna antiapoptòtica induint o bé Fas o bé TNF, de tal manera que si els indueix es pot evitar l'inici de la cascada apoptòtica i evitariem així una pèrdua neuronal massiva.

Per altra banda, es va veure que podia interactuar amb XIAP, una proteïna citosòlica, amb la qual també poden induir l'apoptosi. XIAP pot inhibir l'activació de les caspases a través del domini BIR. Així doncs, les dues en conjunt poden evitar l'activació de les caspases i FAIM-L pot ser més eficaç amb la inhibició de Fas. A més, amb XIAP també poden regular les connexions neuronals i per tant regular favorablement la plasticitat sinàptica.

Una altra de les funcions de FAIM destacada és que també pot actuar evitant l'estrès cel·lular. D'aquesta manera pot evitar que les proteïnes es mal pleguin de la forma que ho fa Tau i, per tant, impedir l'acumulació de proteïnes errònies que col·lapsen el sistema nerviós.

Finalment, FAIM pot inhibir l'apoptosi interactuant amb TNF. TNF té una doble funció per la qual pot actuar de forma proapoptòtica o antiapoptòtica. Amb la presència de FAIM la citocina TNF treballa amb la seva funció antiapoptòtica i, per tant, prosupervivència que és capaç de revertir la toxicitat de beta amiloide.

Tot i això, s'ha vist que l'expressió de FAIM es veu altament compromesa amb la presència de beta amiloide ja que fa que es redueixi la proteïna. Això provoca que, amb la baixada d'expressió de FAIM, TNF actuï amb la funció proapoptòtica i deixi de protegir les neurones de la toxicitat de beta amiloide, de tal manera que es preveu un dany.

Per acabar, cal destacar que hi ha certes previsions futures per treballar amb FAIM les quals volen determinar l'activitat de la proteïna quan hi ha Alzheimer per tal d'extreure'n més informació. Això es durà a terme amb estratègies relacionades amb la sobreexpressió de la proteïna per mirar si realment té algun efecte.

Conclusions

A partir de l'estudi del treball s'han pogut extreure diferents conclusions de les quals destacaré les més importants.

Com a primera conclusió del treball de recerca es pot extreure la importància que té investigar, i sobretot invertir en les investigacions de l'Alzheimer, ja que el nombre de persones que pateixen la malaltia és elevat i les previsions futures apunten que encara s'incrementarà notablement la població afectada.

La segona conclusió és que com que l'Alzheimer és d'etiologia desconeguda comporta que hi hagi moltes línies d'investigació diferents obertes, ja que el fet de no conèixer els detonants de la malaltia ens fa treballar amb moltes opcions diferents al mateix temps. A més, és important ja que l'Alzheimer més freqüent és l'esporàdic i és més complex.

Així doncs, conèixer l'origen de la malaltia seria un avenç important ja que ens permetria acotar tant els fronts de les investigacions com els assajos clínics, ja que la diana estaria més definida. Per altra banda, sabent-ne l'origen es podria buscar el mètode de detectar-lo i es refinarien o es millorarien els diagnòstics clínics. D'aquesta manera es podria detectar la malaltia en fases en què encara fos reversible i per tant es guanyaria temps per poder estudiar i alentir el procés de la malaltia.

Finalment, la proteïna FAIM es posiciona com una proteïna rellevant per les seves multifuncions. El fet d'actuar com a proteïna antiapoptòtica i a més ser una proteïna que té afectes sobre la plasticitat sinàptica i la degeneració axonal fa que prengui importància des del punt de vista de la malaltia de l'Alzheimer, ja que vetlla pels tres danys més característics de l'Alzheimer: la pèrdua de plasticitat sinàptica, la neuroinflamació i la pèrdua neuronal.

Amb la presència de beta amiloide disminueixen els nivells funcionals de proteïna FAIM de tal manera que es desencadena fàcilment l'apoptosi ja que TNF com a conseqüència perd la seva activitat de prosupervivència. D'aquesta manera, la toxicitat de beta amiloide afecta les neurones, per exemple amb la cascada apoptòtica que s'activa.

Si es veiés que els nivells de FAIM tenen correlació amb la malaltia d'Alzheimer podríem sobreexpressar la proteïna i obtenir diversos beneficis: la toxicitat de beta amiloide es reduiria ja que a través de FAIM l'activitat apoptòtica de TNF es veuria aturada i aquest actuaria a través de prosupervivència. A més, seria possible millorar i controlar la plasticitat sinàptica, com la degeneració axonal. Estem lluny enca-

ra de trobar aplicacions clíniques directes de FAIM, però els resultats obtinguts fins al moment permeten obrir noves perspectives per a l'estudi i el tractament de la malaltia d'Alzheimer, que podrien complementar o millorar les estratègies emprades fins a l'actualitat.

Bibliografia

WEBS: — --. (-). Neurons Transmit Messages in the Brain. Juny 10, 2019, de Learn Genetics. Lloc web: <<https://learn.genetics.utah.edu/content/neuroscience/neurons/>> — --. (2018). Què són els biomarcadors en la malaltia de l'Alzheimer? Octubre 8, 2019, de Fundació Pascual Maragall. Lloc web: <<https://www.eupati.eu/es/medicina-ge-nomica-personalizada/biomarcadores>> <<https://blog.fpmaragall.org/ca/els-biomarcadors-en-la-malaltia-dalzheimer>> — --. (2018). Researchers map how Alzheimer's pathology spreads across brain networks. Agost 14, 2019, de National Institute on Aging. Lloc web: <<https://www.nia.nih.gov/news/researchers-map-how-alzheimers-pathology-spreads-across-brain-networks>> — Dunia Chappotin. (2017). Causas de la Enfermedad de Alzheimer y sus factores de riesgo. Juny 15, 2019, de TITI. Lloc web: <<https://infotiti.com/2015/10/causas-de-la-enfermedad-de-alzheimer-factores-de-riesgo-alzheimer/>> — Dunia Chappotin. (2018). Qué son las enfermedades neurodegenerativas y cuáles son las más comunes. Juliol 6, 2019, de TITI. Lloc web: <<https://infotiti.com/2017/03/enfermedades-neurodegenerativas/>> — Hilario J. Montoliu Ferrera. (2000). La apoptosis en las enfermedades. Maig 18, 2019, de Oocites. Lloc web: <<http://www.oocities.org/hmontoliu/introduccion/introduccion-4.html>> ARTICLES DE REVISTES: — Christina Patterson (2018, setembre). World Alzheimer's Report 2018. Alzheimer's Disease International (ADI). — Christine Lukacs, et al. (2013). The structure of XIAP BIR2: understanding the selectivity of the BIR domains. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 69, p. 1717-1725. — J. López-Alvárez et al. (2015). Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer. *Sociedad Española de Psicogeriatría*, 5, p. 3-14. — Jianxin Huo, Shengli Xu i Kong-Peng Lam. (2019). FAIM: An Antagonist of Fas-Killing and Beyond. *Cells MDPI*, 541. — Segura MF, et al. . (2010). FAIM. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*, 14.
