

# **Uso de hiperoxia combinada con agentes normalizadores de la vasculatura para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, una prueba de concepto**

**Investigador Principal: Dr Alberto Pascual**

**Acrónimo del proyecto: RESPIRALZ**

## **Resumen del proyecto**

La enfermedad de Alzheimer (EA) constituye la primera causa de demencia en la población y no posee ningún tratamiento curativo o paliativo en la actualidad. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de agregados extracelulares del péptido amiloide  $\beta$  ( $A\beta$ ) y por la fosforilación de la proteína Tau que produce ovillos neurofibrilares intracelulares. Las terapias desarrolladas hasta el momento no han resultado efectivas y son necesarias nuevas ideas para desarrollar nuevos tratamientos. Se ha descrito que el cerebro de los pacientes está hipoperfundido desde etapas tempranas y que existe una alta comorbilidad con enfermedades que cursan con alteraciones vasculares o niveles reducidos de oxígeno (hipoxia). Trabajos de nuestro grupo indican que la acumulación de  $A\beta$  provoca hipoxia de manera local induciendo respuestas específicas por parte de las células del sistema inmune innato del cerebro (microglía). También hemos demostrado que la hipoxia crónica agrava la EA provocando una disminución de la proliferación y acumulación de la microglía en placas y hemos definido dianas de los factores regulados por hipoxia (HIFs) implicados en la patología. Nuestros resultados más recientes indican que la vascularización no es funcional en las placas de  $A\beta$ , una observación que contribuye a explicar muchas de las alteraciones observadas en modelos animales de la EA, tanto basales como expuestos a hipoxia crónica. En este proyecto evaluaremos la relevancia de nuestras observaciones en el cerebro de pacientes con EA y trataremos con hiperoxia sola o combinada con fármacos normalizadores de la vasculatura a modelos genéticamente modificados de EA. En caso de éxito de este proyecto propondríamos el uso de hiperoxia combinada con otros agentes para paliar el avance de la enfermedad.