



## **FUNCIÓ DE LA FOSFORILACIÓ DELS RECEPTORS NMDA EN L'ETIOPATOLOGIA DE LA MALALTIA D'ALZHEIMER: DE LA PROTEÒMICA ALS MODELS *IN VIVO***

**Xavier Altafaj Tardio**

IDIBELL - Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat

### **Quin era l'objectiu del projecte?**

Definir el perfil i la funció patofisiològica dels canvis de l'estat de fosforilació de les subunitats dels receptors NMDARs en els primers estadis de la malaltia d'Alzheimer, per tal d'avaluar aquesta possible diana terapèutica i altres elements de regulació (proteïnes quinasa i fosfatasa) que es poguessin veure alterades.

### **Què han descobert?**

Identificar les alteracions de la signatura molecular dels receptors NMDA en diferents condicions que cursen amb sinaptopatia. Alhora, ens ha permès definir les alteracions sinàptiques derivades de patrons de fosforilació presents en la malaltia d'Alzheimer, i conjuntament, aquestes dades permeten definir noves dianes terapèutiques que estan sent avaluades pel nostre grup de recerca, així com per altres grups. De forma més precisa, hem fet una àmplia i completa integració de les alteracions fosfoproteòmiques i proteòmiques presents en biòpsies de malaltia d'Alzheimer, així com en un model de ratolí de la síndrome de Down, una condició genètica amb aparició prematura de marcadors histopatològics de la malaltia d'Alzheimer. Aquestes dades representen un estudi pioner en la descripció de les alteracions fosfoproteòmiques dels receptors ionotròpics del glutamat. A més, l'enfocament de biologia de sistemes combinat amb troballes proteòmiques ha permès identificar dianes per a futures intervencions terapèutiques. Paral·lelament a aquests estudis, hem desenvolupat una metodologia

experimental que permet avaluar l'impacte de les alteracions fosfoproteòmiques dels NMDARs (associats a múltiples afectacions neurològiques) sobre la funció i la disfunció sinàptica. En aquesta línia, hem caracteritzat el paper fisiològic de la fosforilació del residu de serina situat en posició 1048 de la subunitat GluN2A dels NMDARs. Més important encara, en el context de les condicions de sinaptopatia, hem demostrat que l'augment dels nivells de subunitats fosforilades de GluN2A (pSer1048) -derivats de la sobreexpressió de DYRK1A, una proteïna quinasa associada amb la malaltia d'Alzheimer i la síndrome de Down- és suficient per afectar la transmissió glutamatèrgica, la morfologia i la plasticitat sinàptiques.

### **Quina aplicació pràctica tindrà aquest resultat?**

Ha permès identificar noves dianes terapèutiques per a la malaltia d'Alzheimer i, alhora, entendre el paper de la disfunció dels receptors de tipus NMDA en malalties que cursen amb disfunció sinàptica. Els resultats d'aquest projecte situen la sinapsi glutamatèrgica com a element central de la disfunció sinàptica en la malaltia d'Alzheimer i en altres condicions neurològiques, subratllant la rellevància d'aquesta estructura / sistema neuronal com a dianes terapèutiques.