



# Estudios con células madre permiten conocer mejor la proteína APP, relacionada con el neurodesarrollo humano y la enfermedad de Alzheimer

- Dos estudios publicados por un equipo del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) han investigado con células madre neurales humanas la relación entre la proteína precursora amiloide (APP) y el desarrollo neurológico de las personas, profundizando en el conocimiento de vías de señalización molecular y procesos de expresión génica relacionados con la implicación de esta proteína en la aparición y desarrollo del Alzheimer.

**14 de noviembre de 2023.** La Unidad de Regeneración Neural de la Unidad Funcional de Investigación en Enfermedades Crónicas (UFIEC) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) ha publicado dos nuevos trabajos en relación al estudio de la proteína precursora amiloide (APP) en células madre neurales humanas (hNSCs). Ambos artículos, que profundizan en la función de esta proteína durante el neurodesarrollo humano, han sido publicados en la revista ***International Journal of Molecular Sciences***.

En la actualidad, numerosos estudios han descrito la implicación patológica de la APP en Alzheimer, enfermedad neurodegenerativa que representa la causa más común de demencia en el mundo y para la que todavía no existe cura. Esto se debe principalmente a que aún no se conocen bien los mecanismos celulares y moleculares que inician y desarrollan esta enfermedad. Además, las funciones

fisiológicas de la APP todavía están prácticamente inexploradas, por lo que es de vital importancia profundizar en su estudio.

En el [primer trabajo](#), se han evaluado los efectos del aumento de expresión de la proteína APP en células madre neurales humanas (hNSCs) a nivel genético global mediante un análisis transcriptómico, utilizando la tecnología de secuenciación masiva de RNA (RNA-seq). En concreto, el estudio se ha centrado en genes diferencialmente expresados que están relacionados con los procesos de diferenciación neuronal y glial, así como en genes expresados diferencialmente asociados a diferentes vías de señalización, con el fin de encontrar una posible interacción entre ellos y APP. Los datos obtenidos indican una expresión diferencial en genes relacionados con las vías de señalización de Notch, Wnt, PI3K-AKT, MAPK y JAK-STAT, entre otros, que pueden estar relacionados con los procesos de proliferación celular y diferenciación neural observados por el aumento de expresión de APP.

En el [segundo trabajo](#), se han evaluado los efectos celulares intrínsecos de la expresión reducida de APP (usando siRNA) sobre la muerte celular, la proliferación celular y la especificación fenotípica de hNSCs. Los resultados obtenidos indican que el silenciamiento de APP provoca efectos celulares opuestos a los obtenidos en ensayos de aumento de expresión de APP (previos a estos estudios). En concreto, los datos indican que APP induce la proliferación celular en hNSCs y favorece el proceso de diferenciación neuronal frente al de diferenciación glial en dichas células. Además, se han detectado cambios en los niveles de expresión génica y proteica de  $\beta$ -Catenina a causa de la reducida expresión de APP, lo que parece indicar que es una molécula implicada en los efectos observados.

Para ambos estudios, el equipo del ISCIII se ha valido de un tipo de células madre neurales humanas, denominadas hNS1 y que tienen la capacidad de diferenciarse en neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. En la actualidad, estos estudios se están continuando en organoides cerebrales derivados de células madre pluripotentes humanas para profundizar más en el estudio de la APP y su función en el desarrollo del sistema nervioso.

Estas dos investigaciones están coordinadas desde la Unidad de Regeneración Neural de la UFIEC del ISCIII, en colaboración con la Unidad de Biología Computacional de la UFIEC, y han sido financiados con ayudas del Ministerio de Ciencia e Innovación. Raquel Coronel e Isabel Liste, autoras principales de ambos estudios, indican que el mantenimiento de APP en unos niveles de expresión adecuados es imprescindible para el correcto neurodesarrollo humano, al igual que

para un correcto funcionamiento celular, particularmente a nivel cerebral, a lo largo de la vida.

- **Referencia de los artículos:**

- Coronel, R.; Bernabeu-Zornoza, A.; Palmer, C.; González-Sastre, R.; Rosca, A.; Mateos-Martínez, P.; López-Alonso, V.; Liste, I. *Amyloid Precursor Protein (APP) Regulates Gliogenesis and Neurogenesis of Human Neural Stem Cells by Several Signaling Pathways.* *Int J Mol Sci* 2023, 24, 12964. DOI 10.3390/ijms241612964. <https://doi.org/10.3390/ijms241612964>
- Coronel, R.; López-Alonso, V.; Gallego, M.I.; Liste, I. *Low Levels of Amyloid Precursor Protein (APP) Promote Neurogenesis and Decrease Gliogenesis in Human Neural Stem Cells.* *Int J Mol Sci* 2023, 24, 14635. DOI 10.3390/ijms241914635. <https://doi.org/10.3390/ijms241914635>



*De izquierda a derecha, Rosa González, Victoria López, Laura Maeso, Patricia Mateos, Raquel Coronel, Andrea Rosca e Isabel Liste, autoras del trabajo, en una de las cristaleras del Centro Nacional de Microbiología del ISCIII.*