



Madrid, martes 7 de febrero de 2023

Hallan una posible diana terapéutica para el alzhéimer en el inicio de la cascada bioquímica que origina la enfermedad

- Científicos del Instituto Cajal han descubierto nuevas claves sobre la formación de una estructura patológica denominada amiloide por parte de la proteína neurotóxica tau
- La proteína tau, que se encuentra alterada de forma anormal en pacientes con la enfermedad, necesita desestructurarse parcialmente para iniciar este proceso

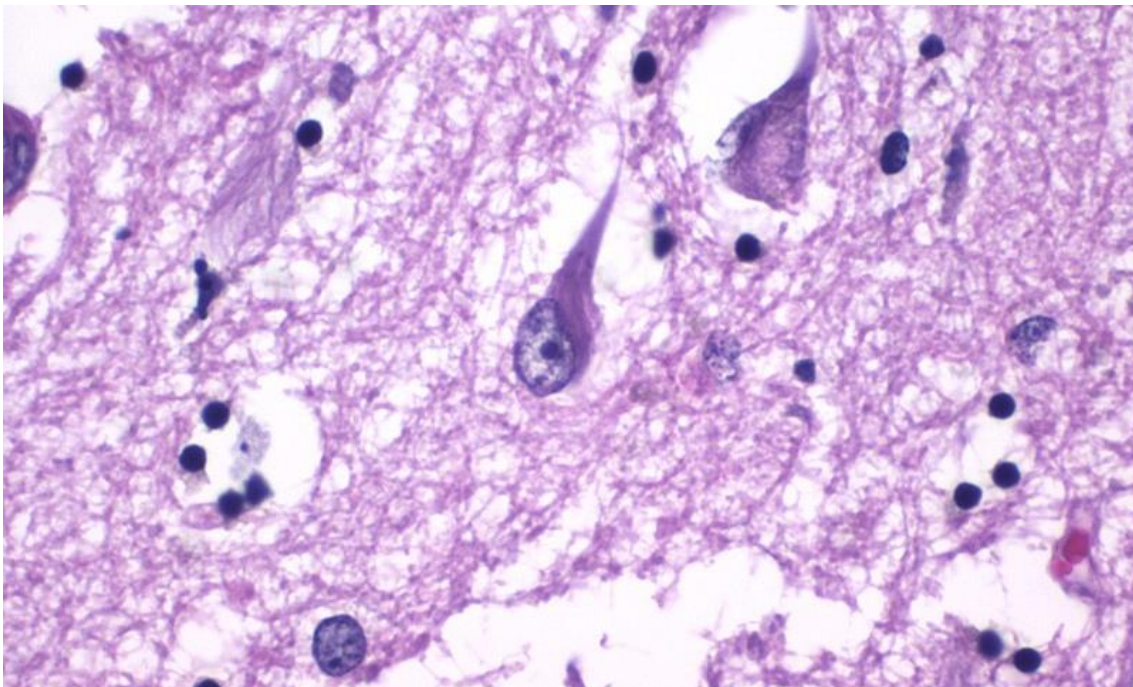


Imagen de tejidos del hipocampo cerebral que muestra ovillos neurofibrilares, un conglomerado anormal de proteínas que se forman por la múltiple fosforilación de tau en pacientes con alzhéimer. / Wikipedia

Un equipo internacional liderado por el Instituto Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IC-CSIC), en el que participan investigadores del Instituto de Química-Física Rocasolano del CSIC (IQFR-CSIC), la Universidad de Hong Kong y la Universidad de Texas Southwest (EE UU), ha estudiado en la proteína neurotóxica tau el

mecanismo de formación de amiloide, una estructura habitualmente patológica que se forma a partir de una cascada bioquímica de cambios estructurales y que se acumula en el cerebro de pacientes que sufren enfermedades neurodegenerativas como el alzhéimer. Los resultados, que aparecen publicados [en la revista *Angewandte Chemie*](#), revelan una posible diana terapéutica nueva al inicio de esta cascada bioquímica, que se basaría en impedir que tau forme amiloide y por tanto en bloquear, en un momento muy temprano, los posteriores pasos que llevan al desarrollo de estas demencias.

Tau es una proteína intrínsecamente desordenada (no adopta una única estructura tridimensional, como la mayoría de ellas) que forma parte del citoesqueleto de las células y se expresa principalmente en las neuronas. Pertenece a la familia de proteínas asociadas a microtúbulos y puede estar relacionada con el transporte y el crecimiento axonal, la polarización neuronal y, por lo tanto, con el funcionamiento normal de las neuronas y el cerebro. En pacientes afectados por la enfermedad de Alzheimer, tau deja de cumplir su función normal por causas aún desconocidas y comienza a formar agregados tóxicos de amiloide en el interior de las neuronas y las células gliales, que acaban causando su muerte.

Mediante el uso de una técnica que permite el estudio de moléculas individuales denominada espectroscopía de fuerza, basada en el uso de un microscopio de fuerza atómica, los científicos han analizado molécula a molécula la estructura y el comportamiento de tau antes de que comience a ser patológica (en el monómero o forma molecular más simple o no agregada) y han descubierto cuáles son los primeros cambios que inician el proceso de formación de amiloide. “Esta información abre la puerta a la identificación de una posible diana terapéutica ideal, desde el punto de vista farmacológico, por encontrarse al principio de la cascada bioquímica que desencadena la formación de amiloide”, precisa **Mariano Carrión**, investigador del IC-CSIC y líder de la investigación.

Como la mayoría de proteínas que forman amiloide, tau presenta en su forma no agregada un gran polimorfismo conformacional (fluctúa entre distintas estructuras o conformaciones). Estos científicos han descubierto que, contrariamente a lo que ocurre con otras proteínas neurotóxicas, tau necesita desestructurarse parcialmente, es decir, disminuir su polimorfismo conformacional, para poder iniciar la cascada amiloidogénica relacionada con el desarrollo de la enfermedad.

La cascada bioquímica

En los últimos veinte años, la hipótesis de la denominada cascada amiloide ha servido de referencia a las investigaciones sobre el alzhéimer. De acuerdo con ella, el aumento de amiloide explicaría las características patológicas de la enfermedad, que incluyen, entre otras, la formación de ovillos neurofibrilares formados por tau hiperfosforilada y de placas extracelulares compuestas por el péptido beta-amiloide, la disfunción de la sinapsis o comunicación de las neuronas y la muerte de estas en fases tardías de la enfermedad.

Gran parte de las investigaciones que tienen como objetivo final la cura y la prevención del alzhéimer se basa en esta hipótesis y trata de buscar la manera de interrumpir esa acumulación, un proceso que aún no es totalmente comprendido por los científicos.

“Nuestro estudio aporta nueva información sobre el mecanismo de formación de amiloide por parte de tau, al principio del proceso, relevante para futuros estudios en busca de intervenciones terapéuticas eficaces, y también sobre la posible base estructural de la variabilidad observada en las fibras amiloides de tau en diferentes enfermedades”, precisa el investigador del CSIC.

María del Carmen Fernández-Ramírez, Kevin Kan-Shing Ng, Margarita Menéndez, Douglas V. Laurents, Rubén Hervás, and Mariano Carrión-Vázquez. **Expanded Conformations of Monomeric Tau Initiate Its Amyloidogenesis.** *Angewandte Chemie*. DOI: 10.1002/anie.202209252.

Alda Ólafsson / CSIC Comunicación