

Madrid, miércoles 26 de junio de 2019

# Una pequeña molécula logra regenerar las conexiones neuronales en modelos de mosca con Alzheimer

- Un equipo de investigadores liderado por el CSIC ha hallado una novedosa vía para incrementar el número de sinapsis
- El hallazgo podría llegar a facilitar el desarrollo de terapias en pacientes con enfermedades neurodegenerativas

Un equipo liderado por investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) ha descubierto una pequeña molécula capaz de promover la interacción entre dos proteínas que regulan el número y la función de las sinapsis. Estas conexiones neuronales funcionan de manera incorrecta y disminuyen en número en el caso de pacientes afectados por enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer.

Los científicos, que publican sus resultados en la revista *Nature Communications*, han empleado una novedosa metodología basada en una química dinámica reversible dirigida por proteínas. Los ensayos llevados a cabo en modelos de mosca *Drosophila* con Alzheimer confirman la regeneración de las sinapsis, las conexiones entre neuronas que hacen fluir la comunicación en el cerebro.

La pequeña molécula que han hallado promueve la interacción entre dos proteínas: el sensor neuronal de calcio (NCS-1) y el factor de intercambio de guanina (Ric8a). Ambas regulan el número y función de las sinapsis, lo que convierte a esta investigación en un primer paso para el potencial tratamiento de enfermedades como el Alzheimer, la de Huntington o el Parkinson, que se caracterizan por una disminución en el número y eficacia de sinapsis que preceden a la muerte neuronal.

## Química a la carta

“Lo que proponemos es una nueva vía eficaz y novedosa aplicable en el área de descubrimiento de fármacos, que consiste en introducir a la proteína en la reacción química. Básicamente, se trata de generar sistemas químicos que funcionan bajo control termodinámico con una química reversible, es decir, con capacidad de autocorregirse ante estímulos externos”, explica Ruth Pérez, investigadora del CSIC en el Centro de Investigaciones Biológicas, que ha liderado el trabajo.

Los investigadores han encontrado y probado al mismo tiempo e *in situ* numerosos fragmentos de distintas moléculas, empleando para ello proteínas como plantilla. “Esto permite que se formen los compuestos más afines a dichas proteínas. La capacidad de adaptación que caracteriza a estos sistemas químicos funciona como en la Teoría de la Evolución de Darwin, ya que solo sobreviven las moléculas más fuertes. En otras palabras, diseñamos compuestos químicos como trajes a medida para las proteínas escogidas”, destaca la investigadora del CSIC.

En este caso concreto, los científicos concluyen que la estabilización de la interacción entre NCS-1y Ric8a incrementa el número de sinapsis hasta niveles normales. “De momento, el trabajo se ha centrado exclusivamente en la mosca *Drosophila*, pero la molécula que hemos hallado es un prototipo interesante y, desde luego, una potencial candidata a fármaco para el tratamiento de estas enfermedades”, concluye Pérez.

Este trabajo se ha llevado a cabo gracias a la colaboración multidisciplinar de varios grupos de investigación nacionales. Equipos del Centro de Investigaciones Biológicas y la Universidad Complutense de Madrid han estudiado el mecanismo de reacción en tiempo real y las interacciones de las proteínas; un grupo del Instituto de Química Física Rocasolano del CSIC ha investigado el reconocimiento de las proteínas mediante técnicas biofísicas y cristalografía; y los ensayos en los modelos animales se han llevado a cabo en la Fundación IRyCIS.

Andrea Canal-Martín, Javier Sastre, María José Sanchez-Barrena, Angeles Canales, Sara Baldominos, Naiara Pascual, Loreto Martínez-González, Dolores Molero, M<sup>a</sup> Encarnación Fernández-Valle, Elena Sáez, Patricia Blanco-Gabella, Elena Gómez-Rubio, Sonsoles Martín-Santamaría, Almudena Sáiz, Alicia Mansilla, F. Javier Cañada, Jesús Jiménez-Barbero, Ana Martínez, Ruth Pérez-Fernández. **Insights into Real-Time Chemical Processes in a Calcium Sensor Protein-Directed Dynamic Library.** *Nature Communications*. DOI: 10.1038/s41467-019-10627-w

Alda Ólafsson / CSIC Comunicación