Encuentran una diana terapéutica para frenar el alzhéimer en su inicio

El alzhéimer es una enfermedad neurodegenerativa para la que todavía no existe cura. Para prevenir este tipo de demencia y desarrollar terapias capaces de detener su progresión resulta clave conocer sus causas.

Un equipo internacional de científicos liderado por investigadores españoles del Instituto Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IC-CSIC) han descubierto una potencial diana terapéutica a la que dirigir nuevos fármacos para el tratamiento del alzhéimer. En concreto, estos científicos han estudiado en la proteína neurotóxica tau el mecanismo de formación de amiloide, una estructura cuya acumulación patológica se asocia a la aparición de patologías neurodegenerativas como el alzhéimer.

Los resultados del estudio se han publicado en la revista *Angewandte Chemie* y muestran una posible nueva diana terapéutica en el inicio de esta cascada bioquímica, que consistiría en impedir que tau forme amiloide y, de esta forma, bloquear en una fase muy temprana, los factores que conducen posteriormente al desarrollo de estas demencias.

La proteína tau forma parte del citoesqueleto de las células, se expresa sobre todo en las neuronas, y está relacionada con el correcto funcionamiento de las neuronas y del cerebro, sin embargo, tau deja de cumplir su función normal en las personas que sufren alzhéimer y empieza a formar agregados tóxicos de amiloide en el interior de las neuronas y las células gliales, lo que termina provocando su muerte. Las causas por las que ocurre esto todavía se desconocen.

Tau, al igual que la mayoría de las proteínas que forman amiloide, presenta en su forma no agregada un gran polimorfismo conformacional (fluctúa entre distintas estructuras o conformaciones). Estos científicos han descubierto que, al contrario de lo que sucede 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.

Impedir la acumulación de amiloide para frenar el alzhéier

Los autores del nuevo estudio utilizaron una técnica que permite el estudio de moléculas individuales, la espectroscopia de fuerza, que se basa en el uso de un microscopio de fuerza atómica, para analizar molécula a molécula la estructura y el comportamiento de tau antes de que se convierta en patológica y descubrieron así 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”, ha señalado Mariano Carrión, investigador del IC-CSIC y líder de la investigación.

En las últimas dos décadas, la hipótesis de la cascada amiloide ha constituido el punto de partida de las investigaciones sobre el alzhéimer. Esta hipótesis considera que la acumulación de amiloide explicaría las características patológicas de esta demencia, 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 las mismas en las etapas tardías de la enfermedad.

Una gran parte de las investigaciones cuyo objetivo es encontrar terapias que curen el alzhéimer o ayuden a prevenir su aparición se basan precisamente en esta hipótesis, por lo que buscan una forma de impedir su acumulación, lo que supone un reto para los científicos porque no se conoce bien como se desarrolla este proceso.

“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”, concluye el investigador del CSIC.

En el estudio también han participado investigadores del Instituto de Química-Física Rocasolano (IQFR-CSIC), la Universidad de Hong Kong y la Universidad de Texas Southwest (Estados Unidos).

Con información de WebConsulta