



## Diseñan nuevas estrategias para inhibir agregados de proteínas involucrados en demencias y ELA

- La agregación de determinadas proteínas formando fibras de amiloide se ha relacionado en los últimos años con la aparición de diferentes enfermedades neurodegenerativas
- Una investigación liderada por las universidades Complutense de Madrid y Cambridge estudia, mediante cálculos computacionales, el mecanismo molecular de asociación de una de estas proteínas y consiguen inhibir su agregación patológica



En enfermedades como demencia, alzhéimer o ELA, se han encontrado agregados de proteínas. / Shutterstock.

**UCC-UCM, 3 de julio de 2023.** Un equipo de investigación internacional liderado por la Universidad Complutense de Madrid (UCM) y la Universidad de Cambridge ha estudiado mediante simulación molecular el mecanismo de agregación y formación de estructuras del tipo lámina  $\beta$  de proteínas relacionadas con la aparición de enfermedades neurodegenerativas, consiguiendo diseñar una estrategia para inhibir el mecanismo de agregación de estas proteínas.

Los agregados de proteínas como A $\beta$ 3, FUS o TDP-43 se han encontrado en pacientes con enfermedades como el alzhéimer, ELA o demencia frontotemporal impulsando la hipótesis de que la aparición de estas patologías se debe a la formación de agregados tipo-sólido poco solubles. Recientemente, se ha propuesto la hipótesis de que la presencia de pequeñas regiones ricas en

aminoácidos aromáticos (LARKS) inducen la formación de estructuras en forma de láminas  $\beta$  y, en última instancia, la formación de fibras de amiloide.

El estudio, publicado en [Advanced Science](#) utiliza simulaciones multiescala de dinámica molecular que permiten profundizar en el mecanismo de cómo se forman las agrupaciones de proteínas formando láminas  $\beta$  debido a la presencia de LARKS.

“Es fundamental comprender el mecanismo molecular de nucleación, crecimiento, y envejecimiento de estos agregados para poder diseñar fármacos y tratamientos adecuados para la cura de enfermedades neurodegenerativas”, destaca Samuel Blázquez, investigador de la Facultad de Ciencias Químicas de la UCM.

El trabajo propone, desde una perspectiva molecular y mecanística, nuevos enfoques para el diseño de proteínas que evitan la formación de agregados patológicos.

Utilizando un algoritmo dinámico implementado en las simulaciones, los investigadores diseñaron diferentes variantes de proteínas en las que las regiones susceptibles de formar laminas  $\beta$  (LARKS) se ubicaron en los extremos o en el centro de la proteína, y encontraron que la ubicación en los extremos favorece una agregación mucho más rápida.

“Basándonos en esta información, nos centramos en la proteína FUS, cuya agregación está relacionada con ELA y demencia frontotemporal. Tomando la proteína original como punto de partida, y simplemente reordenando algunos de sus dominios a lo largo de la secuencia logramos observar la inhibición de estos agregados”, explica Jorge R. Espinosa, anteriormente investigador en la Universidad de Cambridge y recientemente incorporado como investigador Ramón y Cajal en la Facultad de Ciencias Químicas de la UCM.

Además de la UCM y la Universidad de Cambridge, en el trabajo participa la Universidad Politécnica de Madrid.

El siguiente paso en la investigación, avanza los científicos, es estudiar en células si la presencia de otras mutaciones o reordenamientos similares en esta misma proteína, así como en otras proteínas también relacionadas con desordenes neurodegenerativos son capaces de suprimir la formación de estructuras de tipo lámina  $\beta$ , y por tanto la formación de estos agregados patológicos intracelulares.

---

**Referencia bibliográfica:** Blázquez et al., “Location and Concentration of Aromatic-Rich Segments Dictates the Percolating Inter-Molecular Network and Viscoelastic Properties of Ageing Condensates”. *Adv. Sci.* 2023, 2207742. DOI: [10.1002/advs.202207742](https://doi.org/10.1002/advs.202207742).