

29 DE OCTUBRE DE 2004

Terapia tipo caballo de Troya bloquea la acumulación de placas de Alzheimer

Una nueva y posible metodología terapéutica para la enfermedad de Alzheimer protege las células cerebrales en cultivos al reducir de forma drástica los agregados proteicos amiloideos neurotóxicos que son críticos para el desarrollo de la enfermedad. El tratamiento involucra el envío de una molécula pequeña hacia el interior de la célula para reclutar la ayuda de una proteína “chaperona” más grande para bloquear la acumulación de proteínas que obstruyen el cerebro.

La nueva técnica tipo “caballo de Troya” supera un desafío importante en el diseño de drogas -es decir, la capacidad limitada de las moléculas que son lo suficientemente pequeñas como para entrar en una célula para interferir con las interacciones entre proteínas mucho más grandes-. Los investigadores dijeron que puede ser que también sea posible utilizar esta nueva metodología para sabotear las proteínas que son claves para microorganismos patógenos, tales como el virus humano de la inmunodeficiencia (VIH).

"Obtuvimos efectos mucho más protectores que los que han sido logrados por compañías farmacéuticas y por otros grupos académicos utilizando otras metodologías."

— **Gerald R. Crabtree**

Los investigadores, conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Gerald R. Crabtree, publicaron sus resultados en el número del 29 de octubre de 2004, de la revista *Science*. El primer autor Jason Gestwicki y la autora senior Isabella Graef son miembros del laboratorio de Crabtree, que se encuentra en la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford.

Las placas que obstruyen los cerebros de las personas que sufren la enfermedad de Alzheimer se desarrollan por la acumulación de cadenas proteicas amiloideas provenientes de unidades individuales llamadas péptidos Aβ. “Las compañías farmacéuticas han intentado extensamente desarrollar

inhibidores del péptido A β -principalmente mediante la búsqueda de moléculas pequeñas que se unirían a esos agregados y que probablemente evitarían la formación de más agregados-", dijo Crabtree. "Pero en cambio, lo que sucede en virtualmente todos los casos es que esas moléculas sólo penetran los agregados y no evitan la formación de agregados en concentraciones utilizables".

Explicó que esto se aplica no sólo a la agregación amiloidea, sino también a las interacciones proteicas en general. "El problema insuperable ha sido que las interacciones proteicas representan la unión de dos superficies grandes que combinan perfectamente", dijo Crabtree. "Y las drogas de moléculas pequeñas representan sólo una fracción pequeña del tamaño de esas superficies. Así que aunque si tales moléculas pequeñas se construyen para que se unan selectivamente en un sitio entre dos de tales proteínas, ya sea salen despedidas rápidamente o las superficies plásticas de las proteínas simplemente se unen alrededor de ellas".

En experimentos anteriores, Roger Briesewitz, antiguo miembro del laboratorio de Crabtree y becario del HHMI, quien actualmente es profesor de la Universidad del Estado de Ohio, había estado diseñando la metodología del caballo de Troya para interferir con las interacciones entre proteínas mediante el diseño de moléculas pequeñas con dos sitios de unión. Un sitio se une a la proteína cuya interacción debe ser bloqueada. Y el otro sitio se une selectivamente a una proteína mucho más grande llamada chaperona. Las proteínas chaperonas se encuentran en todas las células y tienen una función de moléculas "ayudantes" que guían a las proteínas a su localización funcional apropiada en la célula.

Las moléculas chaperonas son tan abundantes en la célula que el reclutamiento de una fracción de ellas en tal metodología de tratamiento no comprometería su función normal, notó Crabtree.

Crabtree dijo que a Graef se le ocurrió que la técnica del caballo de Troya podía ser ideal para evitar la formación de agregados amiloideos tóxicos para prevenir la enfermedad de Alzheimer. "Isabella sugirió que intentáramos utilizar al péptido A β como blanco de ataque porque es lo suficientemente pequeño como para que una proteína chaperona grande pueda interferir posiblemente con la formación amiloidea del péptido A β ", dijo Crabtree.

Para aplicar la metodología del caballo de Troya, Gestwicki construyó una serie de moléculas "conectoras" pequeñas que se unirían a una molécula llamada FKBP, familia de proteínas chaperonas que se encuentran naturalmente en altas concentraciones en la célula. Gestwicki unió el otro extremo del conector a una molécula llamada rojo Congo, que se sabe se une selectivamente al péptido A β .

En estudios de tubo de ensayo, encontraron que las moléculas de caballo de Troya, bloqueaban, en efecto, el crecimiento de agregados amiloideos de péptidos A β . En particular, encontraron que las moléculas inhibían el crecimiento de cadenas amiloideas más cortas, que se creen son más tóxicas para las neuronas.

También encontraron que al variar las moléculas conectoras, podían optimizar las propiedades farmacéuticas del ensamblaje del caballo de Troya -por ejemplo, su capacidad de penetrar la membrana celular para entrar en la célula-.

En estudios de los efectos de las moléculas sobre el crecimiento amiloideo realizados en cultivos de neuronas, los investigadores confirmaron que las moléculas del caballo de Troya reducían substancialmente la toxicidad del amiloide al inhibir el crecimiento de cadenas más cortas y más tóxicas que forman la placa amiloidea.

Gracias a una segunda ronda de optimización, los científicos obtuvieron incluso mejores resultados. “De hecho”, dijo Crabtree, “obtuvimos efectos mucho más protectores que los que han sido logrados por compañías farmacéuticas y por otros grupos académicos utilizando otras metodologías para inhibir la agregación de AB”.

El siguiente paso será estudiar las moléculas del caballo de Troya en modelos de ratón de la enfermedad de Alzheimer, para determinar si las moléculas tienen un efecto clínico en la progresión de la enfermedad.

Crabtree dijo que la metodología del caballo de Troya podría complementar otros tratamientos que están siendo estudiados para la enfermedad de Alzheimer. Éstos incluyen tratamientos antiinflamatorios para evitar la muerte de las células neuronales debida a agregados tóxicos, inhibidores de vías de señalización moleculares aberrantes en Alzheimer y vacunas para activar anticuerpos para liberar al cerebro de las placas.

Crabtree también especuló que la metodología de su grupo se podría aplicar extensamente a otras interacciones entre proteínas que son clínicamente importantes, como la interferencia de enzimas proteicas críticas para la replicación del VIH.

“Las proteínas del VIH son difíciles blancos de ataques de drogas porque pueden mutar rápidamente haciendo ineficaz a los inhibidores de moléculas pequeñas”, dijo. “Tales drogas se unen típicamente a sólo algunos aminoácidos de la proteína, que el virus puede alterar fácilmente mediante mutaciones. Pero con nuestra metodología, podríamos distribuir la unión sobre una gran superficie de interacción entre proteínas, que sería mucho más difícil que el virus bloquee mediante mutaciones que afecten aminoácidos individuales”.