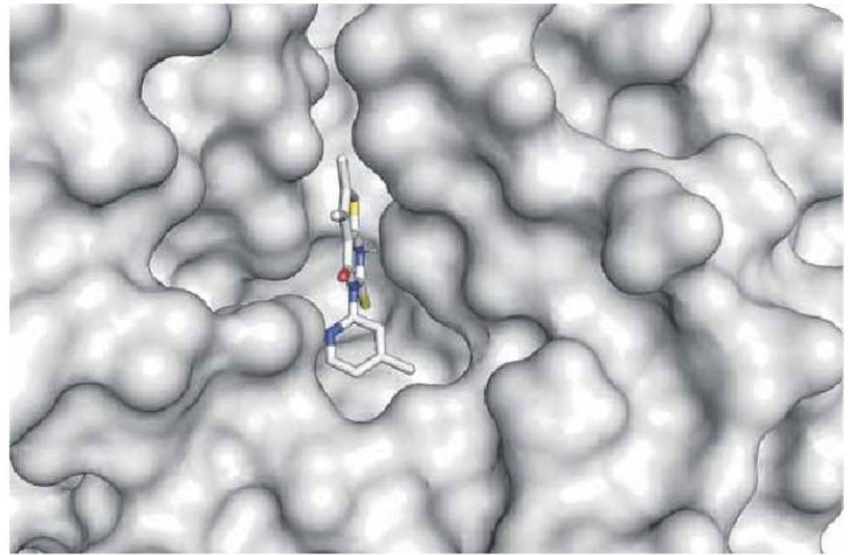


NEUROMED

>EL RETO DE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Buscar un diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz para enfermedades invalidantes, con tratamientos costosos o inexistentes constituye un gran reto social, sanitario, económico y científico. Y es precisamente el que se ha marcado la Universidad de Zaragoza liderando el proyecto europeo Neuromed, que busca nuevas moléculas que permitan recuperar la actividad de proteínas defectuosas en enfermedades neurodegenerativas tan comunes como el párkinson y en otras que, además, son raras, como la fenilcetonuria y la polineuropatía amiloidótica familiar



Interacción entre la chaperona IV (molécula con líneas de colores) y la enzima fenilalanina hidroxilasa (en gris), que se encuentra dañada en pacientes que padecen la enfermedad neurodegenerativa denominada fenilcetonuria. NEUROMED

TRES ENEMIGOS El incremento de la vida media de las personas ha aumentado la prevalencia de enfermedades neurodegenerativas asociadas a la edad, como el párkinson, que altera el equilibrio, la movilidad, el habla, la respiración y la función cardíaca. Pero existen otras, como la fenilcetonuria y la polineuropatía amiloidótica familiar, que son consideradas raras. Al afectar a un porcentaje pequeño de población, no suelen ser el foco principal de las empresas farmacéuticas.

Los seis socios –de España, Portugal y Francia– del proyecto Neuromed se han propuesto desarrollar fármacos y herramientas de diagnóstico para estas enfermedades. Las tres son conformacionales, es decir, las mutaciones que las causan dan lugar a proteínas inestables, incapaces de realizar su función, y que, en ciertos casos, forman agregados perjudiciales. La combinación de técnicas computacionales y biofísicas para identificar y perfeccionar compuestos que se ensayarán en modelos celulares y animales permitirá avanzar en el desarrollo de fármacos para actuar sobre las tres enfermedades. Además, contribuirá al diagnóstico temprano del párkinson, enfermedad que afecta a un 2% de los mayores de 65 años.

En el caso de la fenilcetonuria, que se diagnostica con la prueba del talón, el equipo investigador perfeccionará una chaperona farmacológica, patentada por la Universidad de Zaragoza, que compensa el defecto genético que inactiva la enzima fenilalanina hidroxilasa y causa la enfermedad.

En la polineuropatía amiloidótica familiar, asociada con depósitos de la proteína transtirretina, especialmente en el sistema nervioso periférico, se identificarán y diseñarán compuestos que compensen este defecto y se explorará también su uso diagnóstico. Esta patología azota especialmente al sudoeste europeo; dos de sus principales focos mundiales son Portugal y Mallorca. El trasplante hepático es la única posibilidad y no siempre frena la enfermedad.

EL PROYECTO

■ **OBJETIVOS** Identificación de nuevas moléculas para recuperar la actividad de proteínas defectuosas en enfermedades neurodegenerativas como el párkinson, y en otras que, además, son raras, como la fenilcetonuria y la polineuropatía amiloidótica familiar.

■ **PARTICIPANTES** Los socios del proyecto son la Universidad Autónoma de Barcelona, la delegación regional Languedoc-Roussillon del Instituto Nacional de Salud e Investigación Médica de Montpellier y el Instituto de Farmacología y Biología Estructural de Toulouse (Francia), el Instituto de Biología Molecular y Celular de Porto y la Universidad de Coimbra (Portugal), coordinados por Javier Sancho, catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Zaragoza y subdirector del Instituto de Investigación de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos (BIFI).

■ **FINANCIACIÓN** El proyecto se enmarca en el programa Sudoe, con una financiación procedente de fondos Feder de 761.132 euros sobre un presupuesto total de 1.014.843 euros.

■ **EJECUCIÓN** De mayo de 2014 a junio de 2015.

■ **WEB** neuromed.bifi.es

¿CÓMO SE IDENTIFICAN NUEVOS CANDIDATOS A FÁRMACOS CON EL CRIBADO EXPERIMENTAL?

Esta metodología analiza grandes colecciones de compuestos químicos mediante fluorescencia o microscopía y permite identificar aquellos que producen el efecto deseado en proteínas, células u organismos. Con frecuencia, el primer paso consiste en identificar los compuestos que producen el efecto deseado en una proteína clave. Aunque el cribado experimental se utiliza habitualmente para identificar nuevos compuestos destinados a combatir enfermedades humanas, puede ser empleado para actuar sobre otros tipos de organismos como plantas o animales o incluso para encontrar aditivos con propiedades de interés industrial.

Para aplicar esta metodología, el BIFI cuenta con quimiotecas con más de 25.000 compuestos distintos, de los que más de 1.100 están aprobados para su uso en humanos, pues se trata de fármacos que han superado ensayos clínicos y ya se comercializan.

JAVIER SANCHO CATEDRÁTICO DE BIOQUÍMICA Y BIOLÓGICA MOLECULAR DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.
LIDERA EL PROYECTO NEUROMED

¿QUÉ ES UNA CHAPERONA FARMACOLÓGICA?

Las personas tenemos más de 20.000 proteínas distintas, cada una con su función biológica. Son grandes moléculas, muy flexibles, que se desestabilizan fácilmente al incorporar mutaciones genéticas. Esto les impide desempeñar sus funciones biológicas y causa enfermedades. Una chaperona farmacológica es simplemente una pequeña molécula orgánica (análoga a los fármacos más comunes) que es capaz de unirse a una proteína defectuosa, aumentando su estabilidad y haciendo que recupere su función biológica a pesar de seguir portando la mutación que había ocasionado el problema.

Gracias a las técnicas de cribado experimental, el grupo del profesor Javier Sancho ha patentado numerosos compuestos bioactivos, entre ellos la chaperona que estabiliza a la enzima mutada en fenilcetonuria y que va a ser optimizada por el proyecto Neuromed. La fenilcetonuria aparece por mutaciones en una proteína enzimática denominada fenilalanina hidroxilasa y resulta devastadora si no se diagnostica pronto, condenando a los pacientes a una dieta muy costosa de por vida. Existe un único medicamento (una chaperona natural), desarrollado en EE. UU., que permite tratar algunos tipos de fenilcetonuria suave. En el proyecto se diseñarán y ensayarán nuevas chaperonas farmacológicas capaces de recuperar la función biológica de la enzima dañada y se determinará su eficacia, en comparación con la de la chaperona natural.

¿EXISTE UN BIOMARCADOR PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DEL PÁRKINSON?

El párkinson es, después del alzhéimer, la enfermedad neurodegenerativa más extendida. Su tratamiento temprano mejora el pronóstico y la calidad de vida, pero no se dispone de un método de diagnóstico preciso y sencillo ni de terapias eficaces para su prevención. Uno de los biomarcadores más prometedores para la detección temprana de esta patología es la presencia de formas oligoméricas de la proteína alfa-sinucleína en líquido cefalorraquídeo y sangre.

El consorcio Neuromed generará nuevas moléculas capaces de reconocer la presencia de formas oligoméricas en pacientes afectados por párkinson de una forma específica y sensible, usando derivados fluorescentes de las mismas que actúen como sondas químicas. Por otra parte, se desarrollarán compuestos para combatir los estados iniciales de la enfermedad o idealmente prevenir su desarrollo una vez diagnosticada de forma precoz. Se solicitarán patentes que protejan el uso de las moléculas desarrolladas en ensayos clínicos. En definitiva se propone una estrategia integrada y multidisciplinaria para el diagnóstico y prevención de la enfermedad de Parkinson.