



# La integridad dendrítica abre vías terapéuticas frente al Alzheimer

La ruta de APC/CCdh1-Rock2 se asocia con pérdida de memoria y dificultad de aprendizaje

Fasudil, un inhibidor de la proteína cinasa Rho 2, previene la neurodegeneración en ratones

MADRID  
**MARÍA SÁNCHEZ-MONGE**  
Maria.Sanchez@diariomedico.com

La inestabilidad dendrítica tiene una gran relevancia en las enfermedades psiquiátricas y, sobre todo, en las neurodegenerativas, como el Alzheimer. Un estudio que se publica en el último número de *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*, cuya autora principal es Ángeles Almeida, del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, desvela un mecanismo clave para el control de la integridad dendrítica y la memoria, que puede convertirse en una diana terapéutica: la ruta de APC/C<sup>Cdh1</sup>-Rock2.

La estabilidad dendrítica es imprescindible para el buen funcionamiento del cerebro. Después del nacimiento se produce un incremento notable del número de sinapsis durante los primeros 6-7 años. Por eso, en ese periodo las dendritas son relativamente inestables; con la madurez se van haciendo más estables.

En determinadas enfermedades del sistema nervioso, explica Almeida, se aprecia "una desestabilización de las dendritas, cuya estructura se va rompiendo". Ese proceso se ha descrito en la enfermedad de Alzheimer, pero existe controversia sobre si es anterior o posterior a la muerte neuronal. "En este trabajo demostramos que la desestructuración de las dendritas es anterior a la muerte neuronal"; es decir, constituiría una causa y no una consecuencia.

## ESTRUCTURA

Lo que ha visto el equipo de Almeida es que la desestructuración ocurre porque hay una proteína, Rock2 (proteína cinasa Rho 2), que las desestabiliza al aumentar. "Rock2 regula la estruc-

tura de actina y miosina de las dendritas. Para que una dendrita sea estable tiene que haber una polimerización de esas proteínas. Cuando la actividad de Rock2 es alta, se produce la desestabilización de la estructura de la dendrita, que se retrae".

El siguiente paso de la investigación será probar si el amiloide beta es el origen del proceso que culmina en la degeneración de las dendritas y los síntomas cognitivos

En condiciones fisiológicas, Rock2 aumenta cuando la dendrita se tiene que acortar y disminuye para que se pueda alargar y establecer sinapsis. Ya se había observado que en la enfermedad de Alzheimer se produce una acumulación de Rock2 en las zonas dañadas, pero no se sabía por qué. "No se conocía el mecanismo de regulación de Rock2 en el cerebro", expone la científica.

Al parecer, según muestra el estudio que se acaba de publicar en *PNAS*, "la ligasa APC/C<sup>Cdh1</sup> degrada Rock2, de forma que cuando no hay Cdh1, que es el cofactor de APC, no hay actividad de la enzima y se acumula Rock2". Y eso es lo que



Ángeles Almeida, autora principal del estudio publicado en 'PNAS'.

conduce a la degeneración dendrítica.

Se trata de un paso previo a la degeneración de la neurona completa, pero que resulta suficiente para que aparezcan efectos cognitivos, tal y como se ha apre-

ciado en el modelo murino empleado: "Solo con el aumento de Rock2, con su activación, se produce la ruptura de las dendritas y eso provoca pérdida de memoria y dificultad de aprendizaje, que son dos caracterís-

ticas claves de la enfermedad de Alzheimer".

Un aspecto muy importante de esta investigación es su posible traslación, en el futuro, a la práctica clínica. Mediante un fármaco clínicamente probado, fasudil, se consiguió inhibir Rock2, prevenir parte de la degeneración dendrítica y, lo que es más importante, evitar la pérdida de memoria y mejorar el aprendizaje en los ratones. "No se logró totalmente. Si este fármaco se pudiera administrar muy tempranamente, se lograrían grandes avances", aclara Almeida.

## AMILOIDE BETA

Esta investigación tiene múltiples hilos de los que tirar para avanzar en el conocimiento del Alzheimer y la búsqueda de tratamientos eficaces. Uno de los más interesantes es la conexión de la ruta molecular analizada con el amiloide beta que, en palabras de la científica, "probablemente sea el inicio". La hipótesis de partida sería que el amiloide beta podría inhibir la enzima APC/C<sup>Cdh1</sup>, y sería entonces cuando se produciría el aumento de Rock2 que degenera la dendrita y provoca las alteraciones cognitivas propias del Alzheimer. "Lo estamos estudiando con resultados bastante esperanzadores, pero muy preliminares".

El trabajo ha sido financiado por el Instituto de Investigación Carlos III gracias a una bolsa de ampliación de estudios concedida a Ángeles Almeida para hacer una estancia en la Universidad de Burdeos. Allí realizó la microscopía, que ha sido crucial para la investigación. También han participado investigadores de otros centros salmantinos y del Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.

## Una diana para patologías neurológicas y cáncer

**La cinasa Rho (Rock) es una posible diana frente a la neurodegeneración, pero su potencial va más allá del sistema nervioso. Los ensayos preclínicos han mostrado, entre otras cosas, que un inhibidor selectivo de esta proteína, fasudil, puede proteger de la neurodegeneración del hipocampo inducida por el amiloide beta. La investigación en ratas revela que este fármaco suprime la respuesta inflamatoria. Los**

**resultados prometedores de fasudil se extienden al ámbito oncológico, ya que Rock promueve la invasión y metástasis de las células tumorales a través de su acción en la dinámica citoesquelética. Un estudio publicado hace unos días en *Science Translational Medicine* muestra que el pretratamiento con fasudil del tejido estromal podría aumentar la eficacia de la quimioterapia y reducir la metástasis en cáncer de páncreas.**