

**Código:** PICT-2015- 3201

**Area temática:** Ciencias Biológicas de Células y Moléculas

**Proyecto:** Nuevas dianas moleculares en la matriz extracelular para el desarrollo de estrategias terapéuticas en enfermedades neurodegenerativas

**Investigador/a responsable:** CHEHIN, ROSANA

**Resumen:** La etiopatogenia de enfermedades neurodegenerativas es compleja y poco comprendida, siendo la agregación amiloide de proteínas específicas clave en el desarrollo de las diversas patologías. Actualmente la mayor parte de estas enfermedades pueden clasificarse dentro de dos grupos denominados taupatías entre las que se encuentra la enfermedad de Alzheimer (AD), y sinucleinopatías en la que se incluye la enfermedad de Parkinson (EP). Esta clasificación hace referencia a los depósitos proteicos insolubles de Tau y/o  $\alpha$ -sinucleína considerados esenciales en la etiopatogenia de estas enfermedades. Componentes menores como gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) y ciertos glicosaminoglicanos característicos de la matriz extracelular han sido sistemáticamente reportados en biopsias de pacientes con estas patologías. Sin embargo, la función de GAPDH dentro de estos agregados así como su interacción con glicosaminoglicanos (GAGs) y las proteínas mayoritarias han sido escasamente exploradas. Gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) es una clásica enzima glicolítica, ubicuamente expresada capaz de desempeñar diferentes funciones dependiendo de su estado de oligomerización y de su localización celular. GAPDH posee localización intracitoplasmática, nuclear y extracelular y fue involucrada en diferentes trastornos neurodegenerativos. Nuestro grupo de trabajo en colaboración con el laboratorio de la Dra. Raisman-Vozari demostraron que la interacción de GAGs con patrones de sulfatación definidos son capaces de desencadenar la agregación amiloide de GAPDH y los agregados prefibrilares de esta reacción (GAPDH<sub>pf</sub>) son capaces de anular la toxicidad de especies oligoméricas de  $\alpha$ -sinucleína sobre células dopaminérgicas en cultivo. El objetivo principal de este proyecto consiste en continuar explotando la complementariedad académica y técnica del laboratorio de neurobiología de la Dra. Raisman con el de biofísica y biología computacional de la Dra. Chehín para estudiar la capacidad de GAPDH<sub>pf</sub> de inhibir el transporte transcelular de y la respuesta neuroinflamatoria de oligómeros tóxicos de Tau y  $\alpha$ -sinucleína, participando en la proteostasis neuronal. Considerando que durante el envejecimiento se han demostrado cambios en los patrones de sulfatación de los GAGs generando azúcares complejos incapaces de interactuar con GAPDH, los resultados de este proyecto tendrían gran relevancia ya que abre nuevos blancos terapéuticos para futuros desarrollos farmacológicos.

**Palabras claves:** neuroprotección, enfermedades neurodegenerativas, GAPDH, glicosaminoglicanos, matriz extracelular

**Unidad ejecutora:** Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia