

## NUEVOS PARADIGMAS EN EL PROCESO DE AGREGACIÓN

■  $\alpha$ -sinucleína y Tau son dos proteínas que, en condiciones patológicas, producen agregados amiloides y se acumulan en cuerpos de inclusión en el cerebro. Tradicionalmente se conocen por separado como biomarcadoras de las enfermedades de Parkinson y Alzheimer, respectivamente. Sin embargo, en las autopsias de algunos pacientes de estas enfermedades se ha visto que ambas proteínas están presentes formando co-agregados amiloides. Ello sugiere que estas neuropatías, lejos de originarse de forma aislada, forman parte de un espectro de patologías en el que la naturaleza de estos co-agregados estaría relacionada con los síntomas finales de cada paciente. Utilizando técnicas de microscopía y

espectroscopía avanzadas, el grupo de la Dra. Nunilo Cremades del Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos (BiFi) de la Universidad de Zaragoza, en colaboración



con otros grupos de esta Universidad y del Instituto de Química-Física Rocasolano del CSIC, ha propuesto un mecanismo por el que estas dos proteínas son capaces de agregar juntas en el seno de un fenómeno fisiológico conocido como separación de fases líquido-líquido. Este proceso se produ-

ce cuando ciertas proteínas se separan de la fase acuosa en la que están disueltas y forman gotas separadas de la disolución. En este estudio se ha identificado la formación de co-agregados amiloides formados por  $\alpha$ -sinucleína y Tau en el interior de gotas proteicas y se han determinado los factores que gobiernan este proceso. El modelo de co-agregación amiloide propuesto permitirá entender mejor los mecanismos de separación de fases de proteínas y su transición hacia agregados tóxicos, al tiempo que abre una puerta a una exploración en conjunto de las distintas enfermedades neurodegenerativas para el desarrollo de herramientas de diagnóstico y tratamiento más eficaces. ■

Gracia P, Polanco D, Tarancón-Díez J, Serra I, Bracci M, Oroz J, Laurents DV, García I, Cremades N; 2022. Molecular mechanism for the synchronized electrostatic coacervation and co-aggregation of alpha-synuclein and tau. *Nat Commun.* 13, 4586. doi: 10.1038/s41467-022-32350-9.

## PAPEL DE P53 Y SULFIRREDOXINA/PEROXIRREDOXINA 3 EN LA NECROPTOSIS

■ La necroptosis es una de las formas de necrosis programada. En el trabajo realizado por el grupo del Prof. Juan Sastre del Departamento de Fisiología de la Universitat de València, en colaboración con M. Toledano (Université Paris-Saclay, CNRS, I2BC), se ha observado que tanto la peroxirredoxina 3 mitocondrial como la sulfirredoxina, enzima encargada de la reducción de las formas sulfínicas en las proteínas, juegan un papel crítico en la regulación la necroptosis, una de las formas de necrosis programada. Así, en un modelo de pancreatitis aguda en ratones han demostrado que la necroptosis en páncreas es dependiente de p53, que se transloca a la mitocondria

y además induce una pérdida de peroxirredoxina 3 y sulfirredoxina, con la consiguiente hiperoxidación de peroxirredoxina 3. Los ratones transgénicos deficientes



en sulfirredoxina con pancreatitis sufren una necroptosis en páncreas mucho más temprana, que se acompaña de hiperoxidación de peroxirredoxina 3 y translocación mitocondrial intensa de p53. Esta necroptosis se previene mediante la administración del antioxidante mitocondrial mito-TEMPO. Además, también se

observa necroptosis en condiciones basales en páncreas de ratones con obesidad inducida por dieta grasa, que se acompaña de niveles proteicos elevados de p53, así como de su translocación mitocondrial. Esta necroptosis pancreática asociada a la obesidad también es dependiente de p53, ya que los ratones obesos deficientes en p53 no muestran necroptosis en páncreas. Por tanto, estos resultados muestran que p53 induce necroptosis en inflamación y en obesidad a través de la generación de especies reactivas del oxígeno en las mitocondrias, al desencadenar la pérdida del sistema antioxidante mitocondrial sulfirredoxina/peroxirredoxina 3. ■

Rius Pérez S, Pérez S, Toledano MB, Sastre J. p53 drives necroptosis via downregulation of sulfiredoxin and peroxiredoxin 3. *Redox Biol;* 2022;56:102423.