

En este archivo, presento los estudios que hemos comentado que muestran reducción significativa de tau patológico, mejora de funciones cognitivas o de comportamiento en modelos animales, lo cual es muy relevante, pero conviene señalar que estos modelos animales son muy controlados, con sobre-expresión de tau, y la traslación a humanos sigue siendo un reto.

Degradación dirigida con PROTACs

Wang W., Zhou Q., Jiang T., Li S., Ye J., Zheng J., et al. "A novel small-molecule PROTAC selectively promotes tau clearance to improve cognitive functions in Alzheimer-like models." *Theranostics* 11: 5279-5295 (2021).

"Selective degradation of hyperphosphorylated tau by proteolysis-targeting chimeras" (Frontiers in Pharmacology, 2024) — el compuesto denominado "C8" logró reducir tau total y tau fosforilada en ratones con sobre-expresión de htau y mejoró funciones cognitivas.

Resumen: En ratones con sobre-expresión de tau humana, el tratamiento con C8 (10 mg/kg, i.p., 3 veces/semana por 1 mes) mejoró reconocimiento de objetos y laberinto de Morris, con descenso de tau fosforilada. alz-journals.onlinelibrary.wiley.com

Degradación de agregados de tau mediante nanocuerpos / TRIM-mediados

Benn J., et al. "Aggregate-selective removal of pathological tau via clustering-activated degraders." *Cell* (2024). En este estudio, se informa que un "degrader" activado por formación de clusters eliminó ~90 % de especies oligoméricas en sistemas celulares HEK y > 60 % en cerebros de ratón.

Mukadam A.S., et al. "Cytosolic antibody receptor TRIM21 is required for effective tau immunotherapy in mouse models of tau pathology." *Science* (2023) – estudio en ratones transgénicos P301S, mostrando que la vía TRIM21 es necesaria para que los anticuerpos anti-tau reduzcan tau insoluble. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov

Ultrasonido focal con microburbujas (FUS + MB) para abrir BHE / promover aclaramiento

Karakatsani M.E., et al. "Focused ultrasound mitigates pathology and improves spatial memory in Alzheimer's disease models" (2023). En este estudio, la sonicación bilateral con ultrasonidos + microburbujas redujo placas de A β y tau hiperfosforilada en hipocampo / corteza entorrinal en modelos de Alzheimer sin administración de agente terapéutico adicional. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov

Revisión: Ma X. et al. "Research and progress of focused ultrasound in the treatment of Alzheimer's disease" *Frontiers in Neurology* 2023. Señala que "LFUS treatment alone puede reducir lesiones de A β y tau" en modelos animales. frontiersin.org

Regulación genética de tau (por ejemplo, TYK2) y agregación

Kim J., et al. "TYK2 regulates tau levels, phosphorylation and aggregation in Alzheimer disease." *PubMed* (2024). Estudio genético que muestra que TYK2 afecta niveles, fosforilación y agregación de tau. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov