

COLABORACIONES EN QUÍMICA

LA EXPANSIÓN DEL MUNDO AMILOIDE:
NUEVAS OPORTUNIDADES TERAPÉUTICAS

AMILOIDES Y PLEGAMIENTO AMILOIDE

El término *amiloide* hace referencia a la acumulación anormal de agregados fibrosos de ciertas proteínas. La formación de fibras amiloides ocurre como consecuencia de un cambio conformacional en las proteínas, el cual desencadena el auto-ensamblaje o polimerización de los monómeros. Estos procesos de polimerización de proteínas en fibras amiloides están asociados con más de 30 enfermedades distintas, incluidas la enfermedad de Alzheimer, la diabetes tipo II y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

En la década de 1980, Glenner y otros identificaron que el componente principal de las lesiones características en la enfermedad de Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés), eran fibrillas amiloides compuestas por el péptido beta amiloide ($A\beta$) [1]. Si bien las fibras de beta amiloide son las más conocidas por ser AD la enfermedad neurodegenerativa más frecuente, desde ese hallazgo se han identificado otras proteínas capaces de formar fibras amiloides en el contexto del desarrollo de diferentes enfermedades, la mayoría asociadas a trastornos neurológicos [2]. Un ejemplo es la proteína α -sinucleína; en 1998 se encontró que esta proteína estaba presente en inclusiones filamentosas como parte de los llamados *cuerpos de Lewy* en pacientes con la enfermedad de Parkinson (PD, por sus siglas en inglés) [3]. A partir de estas y otras observaciones, se fue consolidando el concepto de que el plegamiento erróneo y la agregación de ciertas proteínas en fibrillas de tipo amiloide desempeñan funciones patológicamente relevantes en enfermedades como AD y PD.

Estos procesos de agregación en fibras amiloides evocan el concepto de “prion” o partículas infecciosas de tipo proteína”, por el que Stanley Prusiner recibiría el Nobel de Medicina en 1997, y que se popula-

rizó en la sociedad por la conocida como *enfermedad de las vacas locas* o encefalopatía espongiforme bovina (ESB).

Estructuralmente, los agregados o fibras amiloides son polímeros de una proteína en concreto (p. ej., $A\beta$ en AD o α -sinucleína en PD), donde los monómeros adoptan una conformación extendida que permite el auto-ensamblaje mediante la formación de unos enlaces de hidrógeno inusualmente fuertes formando una lámina beta excepcionalmente estable [4,5] (Figura 1A). La unión de al menos dos láminas beta da lugar a una estructura fibrilar (Figura 1B), cuya arquitectura se conoce como “ β -cruzada”, y que constituye una huella dactilar para la identificación de amiloides por difracción de rayos X. En particular, el patrón de difracción consiste en dos reflexiones perpendiculares, que se corresponden con las distancias correspondientes a la separación entre los monómeros a lo largo de una lámina, y a la separación entre las dos láminas (Figura 1C).

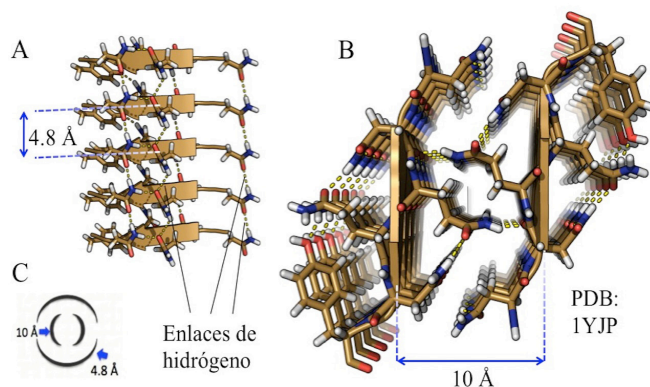


Figura 1. Características estructurales de los amiloides.

(A) Lámina beta formada por monómeros de proteína en conformación extendida, unidos por enlaces de hidrógeno que determinan una distancia inter-monómero de 4.8 Å.

(B) Al menos dos de estas láminas se unen para formar una fibra amiloide, con una separación inter-lámina en torno a los 10 Å.

(C) Las distancias inter-monómero e inter-lámina son perpendiculares entre sí y originan un patrón de difracción de rayos X característico de amiloides.

AMILOIDES FUNCIONALES

A pesar de su implicación en enfermedades humanas, existen, paradójicamente, amiloides que son absolutamente necesarios para el correcto desempeño de procesos fisiológicos vitales [6]. Son los llamados *amiloides funcionales*, y están implicados en procesos tan variados como la generación de distintos fenotipos en levaduras [7], la protección frente radiación ultravioleta o la consolidación de recuerdos a largo plazo [8, 9]. Y no se trata de ejemplos aislados, pues se han detectado cientos de proteínas similares a priones en los genomas de levadura y humanos [10, 11], lo que sugiere que podrían existir cientos de amiloides funcionales. Estos amiloides funcionales están presentes en todos los reinos de la vida [12] y, curiosamente, la estructura cuaternaria (y por tanto el patrón de difracción de rayos X) presente en los amiloides patológicos también se observa en los funcionales.

Resulta fascinante que un mismo tipo de estructura fibrilar puedan estar implicados tanto en procesos esenciales como fatales para la vida. En este sentido, y dada la vinculación de las fibras amiloides con enfermedades neurodegenerativas que cursan con pérdida de recuerdos, quizás uno de los amiloides funcionales más intrigante es el que realiza justamente el proceso opuesto: la consolidación de recuerdos. Este es el caso de una isoforma de la proteína de unión al elemento de poliadenilación citoplasmática, o CPEB por sus siglas en inglés, que tiene la capacidad de oligomerizar en un amiloide funcional [8]. Esta isoforma de CPEB posee unos dominios de unión a ARN, además de una región en su extremo N-terminal similar a un prión, rica en glutaminas (Q) y responsable de la formación de agregados amiloide (Figura 2). Este proceso ha sido ampliamente estudiado en el caracol marino *Aplysia californica*, en donde CPEB modula la síntesis de proteínas en la sinapsis a través de la formación de un amiloide funcional con alta afinidad para unir moléculas de ARN [13] (Figura 2), proceso también descrito en *Drosophila*, donde la proteína homóloga a CPEB, que se llama Orb2A [14], es capaz de autoensamblarse en fibrillas amiloides funcionales esenciales para la persistencia de la memoria [15]. Los homólogos de CPEB en humanos y otros mamíferos también han demostrado recientemente que

forman amiloides funcionales clave para la consolidación de la memoria [16].

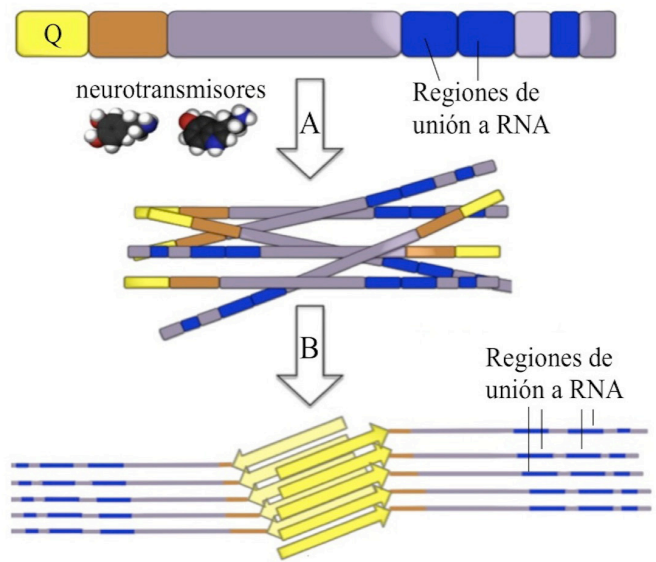


Figura 2. Organización estructural de una isoforma de la proteína CPEB3 y formación de amiloides como modelo de consolidación de memoria.

(A) CPEB3 contiene una región rica en glutamina (Q) similar a prion en el extremo N-terminal (amarillo), así como regiones para unir ARNs (azul). Bajo un estímulo apropiado, como puede ser en presencia de neurotransmisores, la síntesis de CPEB3 aumenta y se producen muchas de estas moléculas.

(B) El incremento en la concentración de CPEB3 provoca un cambio conformacional que permite que las regiones ricas en Q de las moléculas individuales adopten una estructura auto-ensamblable para formar la fibra amiloide. Este estado agregado desinhibe muchas moléculas de RNA, lo que permitiría que se produjeran cambios importantes en las sinapsis a nivel de síntesis de proteínas.

El descubrimiento de los amiloides funcionales plantea un enorme reto: ¿se puede inhibir selectivamente la formación de amiloides patológicos sin afectar a los funcionales? QBP1, un octapéptido con secuencia WKWWGPIF, es capaz de inhibir la formación de amiloide de CPEB, bloqueando la consolidación de la memoria en *Drosophila* [17], lo cual allana el camino hacia tratamientos del síndrome de estrés postraumático. Sin embargo, QBP1 también tiene la capacidad bloquear la formación de otros amiloides [18], lo que cuestiona la validez de agentes bloqueadores de amiloides como dianas terapéuticas. La inhibición selectiva de ciertos amiloides patológicos plantea un enorme reto.

EXPANDIENDO EL NÚMERO DE AMILOIDES

Hasta hace dos décadas, se creía que solamente una veintena de proteínas diferentes podían formar amiloides. Dobson y sus colegas propusieron que la gran mayoría de las proteínas podrían formar amiloide cuando su estructura plegada globular se desestabiliza [19], lo que ampliaría el concepto de “proteína formadora de amiloide” a prácticamente cualquier secuencia de aminoácidos. Más tarde, el descubrimiento de algunos amiloides funcionales extendería el ámbito de los amiloides, dando sentido a su formación más allá del desarrollo de enfermedades [6], aumentando en más de un factor de diez el número de amiloides posibles que puede existir.

Más recientemente, la amplitud del plegamiento amiloide se ha incrementado de nuevo con el descubrimiento de la “recombinación de genes amiloides” [20], y la observación de “polimorfismo amiloide” o formación de diferentes estructuras a partir de la misma proteína o cadena polipeptídica (Figura 3) [21].

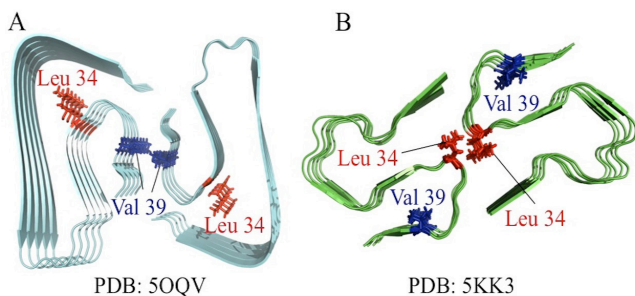


Figura 3. Polimorfismo en amiloides.

(A) Estructura del péptido beta-amiloide implicado en la enfermedad de Alzheimer en una conformación de fibra amiloide en la que la valina número 39 permite la dimerización de fibras.

(B) Una estructura alternativa del mismo amiloide en la que es la leucina 34 la que permite la dimerización. Resulta evidente que las dos estructuras son distintas, si bien ambas son patológicamente relevantes.

Si bien todos los factores arriba mencionados extienden considerablemente los poco más de veinte posibles amiloides que se postulaban a finales de la década de los noventa, el verdadero cambio llegó hace poco más de un año con la elucidación de una estructura que cambió el paradigma de los amiloides como homo-polímeros constituidos por una misma

proteína. En concreto, a mitad de 2018 se reportó la primera estructura de una fibra amiloide formada por dos proteínas diferentes, las llamadas quinasas RIPK1 y RIPK3, y haciendo preciso distinguir los amiloides en homo- o hetero-amiloides o amiloides híbridos [22]. Este descubrimiento amplía enormemente, en un factor de 100, el número de estructuras amiloides potenciales que podrían existir.

1. El amiloide híbrido RIPK1-RIPK3 y la activación de la necroptosis

La co-polimerización de las proteínas RIPK1 y RIPK3 para formar una fibrilla amiloide es probablemente el ejemplo más intrigante de amiloide funcional. RIPK1 y RIPK3 son capaces de formar homo-amiloides o amiloides “convencionales” de manera independiente; es decir, cada proteína es capaz de adoptar una conformación auto-ensamblable y propagarla a las mismas moléculas del mismo tipo. Sin embargo, cuando ambas, RIPK1 y RIPK3, se encuentran presentes, la conformación auto-ensamblable puede propagarse de una a otra, formándose un hetero-amiloide de manera preferente. Tanto la formación de homo-amiloides RIPK1 y homo-amiloides RIPK3, así como del hetero-amiloide RIPK1-RIPK3, ocurre gracias a unas regiones llamadas *de interacción homotípica RIP* (RHIM, por sus siglas en inglés). La formación del hetero-amiloide RIPK1-RIPK3 actúa como complejo de señalización para activar un proceso denominado necroptosis.

La necroptosis es un mecanismo de muerte celular programada que opera, por ejemplo, durante ciertas infecciones víricas como parte de la respuesta inmune para eliminar las células infectadas. La ejecución de este mecanismo requiere la formación de unos complejos intermedios o *necrosomas*, cuyo objetivo es la activación de una proteína efectora de la necroptosis, la MLKL, que es la que provoca la muerte celular. Los diferentes *necrosomas* que activarán a MLKL tienen en común la proteína RIPK3, fundamental para el ensamblaje de los mismos, junto con otra proteína que puede ser RIPK1, ZBP1 o TRIF. En otras palabras, existen diferentes tipos de *necrosomas*: RIPK1-RIPK3, ZBP1-RIPK3 o TRIF-RIPK3, todos teniendo en común a RIPK3. El complejo RIPK1-RIPK3 se considera el *necrosoma canónico*, mientras que ZBP1-RIPK3 y TRIF-RIPK3 son *necrosomas no ca-*

nónicos, si bien cualquiera de los tres complejos tiene la capacidad de activar MLKL para la ejecución de la necroptosis [23]. Estas interacciones entre RIPK3 y RIPK1, TRIF o ZBP1 ocurren a través de las regiones denominadas RHIM descritas anteriormente, y se caracterizan por la presencia de una tetrada de aminoácidos conservada en la evolución, cuya secuencia es (I/V)QI(V/L/C)G (Figura 4A).

La estructura del amiloide híbrido RIPK1-RIPK3, obtenida mediante la resonancia magnética nuclear de estado sólido, ha mostrado por primera vez cómo dos proteínas con diferente composición de aminoácidos pueden apilarse y adoptar conformaciones esencialmente idénticas, como en el caso de los homo-amiloides o amiloides “convencionales”, para formar amiloides híbridos o hetero-amiloides (Figura 4B). Curiosamente, esta estructura híbrida es

similar a la que formarían las proteínas individualmente en los correspondientes “homo”-amiloides de RIPK1 y de RIPK3[22] (Figura 4B), lo que sugiere que los *necrosomas no canónicos* ZBP1-RIPK3 y TRIF-RIPK3 podrían ser también fibras amiloides, especialmente teniendo en cuenta que todas ellas presentan regiones RHIM. ¿Serán los *necrosomas no canónicos* tales como ZBP1-RIPK3 o TRIF-RIPK3 amiloides híbridos similares al *necrosoma canónico* RIPK1-RIPK3? Podría decirse que sí, pues hay estudios recientes *in vitro* que han probado la capacidad de TRIF para formar homo-amiloides a través de sus regiones RHIM [24], así como la formación de un hetero-amiloide ZBP1-RIPK3 [25]. Estas observaciones sugieren que la formación de amiloides híbridos mediada por motivos RHIM emerge como un nuevo principio general de homeostasis celular en humanos.

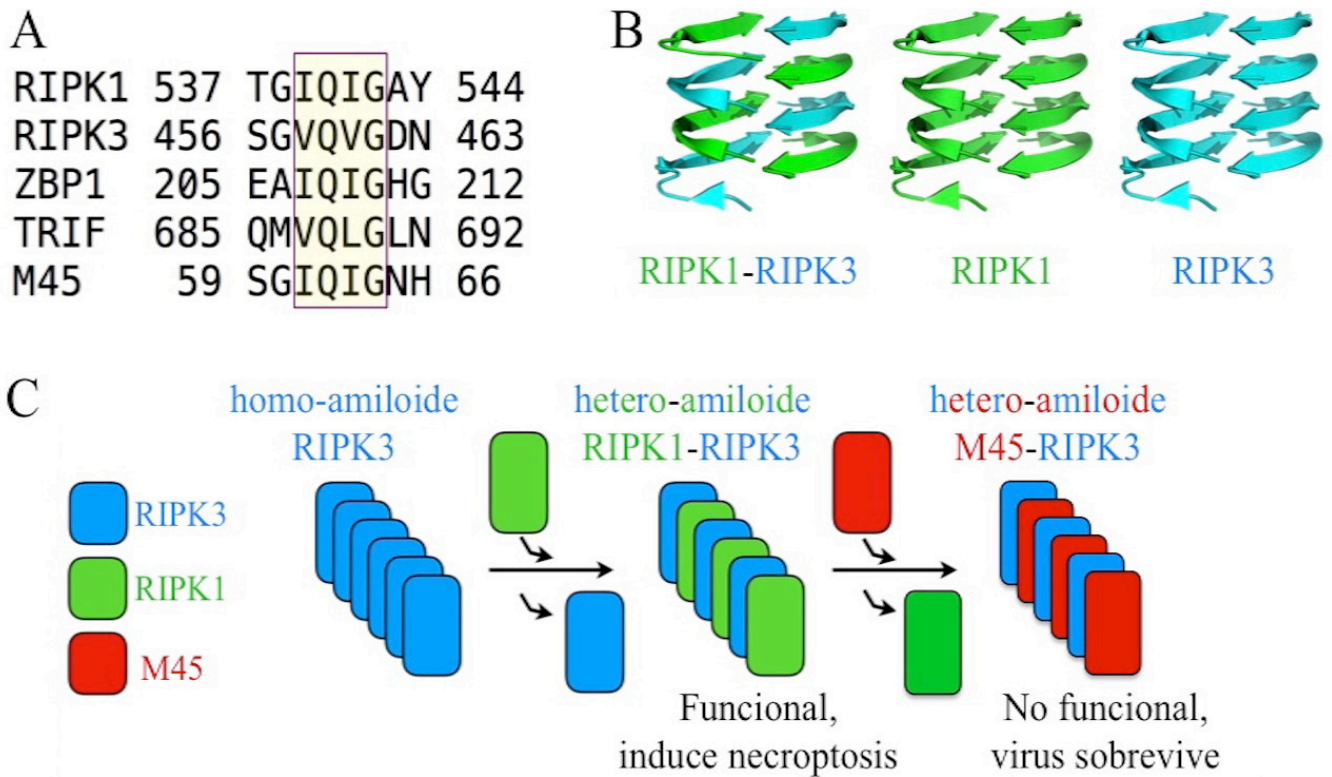


Figura 4. Hetero-amiloides o amiloides híbridos.

(A) Regiones RHIM en proteínas formadoras de necrosomas canónicos (RIPK1 y RIPK3) y no canónicos (ZBP1/TRIF y RIPK3), así como en M45 del citomegalovirus murino (MCMV).

(B) El hetero-amiloide RIPK1-RIPK3 presenta una arquitectura similar a la de los homo-amiloides RIPK1 y RIPK3.

(C) RIPK3 forma homo-amiloides. En presencia de RIPK1, se forman preferentemente hetero-amiloides RIPK1-RIPK3, lo que constituye el necrosoma canónico que activa la muerte celular por necroptosis. Algunos virus, como el MCMV, expresan proteínas (M45) que contienen motivos RHIM análogos a los de las proteínas humanas (panel A), y que compiten por la unión de RIPK3. Así, los virus engañarían a las células que infectan mediante la formación de un hetero-amiloide M45-RIPK3 que no sería funcional, pero que imitaría un necrosoma (ej., RIPK1-RIPK3 o ZBP1-RIPK3).

2. La inhibición de la necroptosis: el amiloide híbrido RIPK3-M45

Anteriormente se ha expuesto la presencia de regiones RHIM en proteínas que ensamblan *necrosomas* o intermedios que activan la muerte celular por necroptosis, potencialmente como amiloides híbridos de acuerdo a la naturaleza del complejo canónico RIPK1-RIPK3. Sin embargo, los RHIM están presentes también en las proteínas de ciertos virus, que curiosamente son necesarias para sustentar la infección viral en las células huésped [23]. La proteína M45 del citomegalovirus murino (MCMV) es un caso ejemplar. Durante la infección viral en MCMV, la proteína M45 emplea su región RHIM para formar un complejo M45-RIPK3 de mayor afinidad que los necrosomas RIPK1-RIPK3 y ZBP1-RIPK3 [25]. La tétrada del RHIM de M45 es análoga a la de RIPK1 y a la de ZBP1, lo que explica que pueda unir RIPK3 con gran afinidad para competir con la formación de necrosomas en la célula huésped. De esta manera, el virus consigue ensamblar un complejo M45-RIPK3 que “imita” los necrosomas, pero que no es funcional y por lo tanto provoca que las células infectadas no sean señaladas para eliminación por necroptosis, sustentando la infección (Figura 4C). Sorprendentemente (o quizás no tanto), el complejo o “falso necrosoma” M45-RIPK3 es también un amiloide híbrido, con una morfología fibrilar y la característica arquitectura “ β -cruzada” [25].

Estos hallazgos no solo consolidan en parte el papel clave de los amiloides híbridos en la transducción de señales, sino que además muestran la posibilidad de modular la formación de hetero-amiloides: RIPK3 forma homo-amiloides; en presencia de RIPK1 o ZBP1, se forman los hetero-amiloides o amiloides híbridos RIPK1-RIPK3 (*necrosoma canónico*) y ZBP1-RIPK3 (*necrosoma no canónico*). M45 es capaz de mimetizar la formación de un necrosoma “falso” M45-RIPK3 que no es funcional, ilustrando una selectividad única (Figura 4C). De acuerdo con lo expuesto al comienzo de este artículo, acerca de la posibilidad de inhibir selectivamente amiloides patológicos sin afectar los funcionales, quizás la clave sería imitar la estrategia de estos virus para bloquear específicamente un tipo de amiloides en unas circunstancias concretas. Asimismo, la activación incorrecta de la necroptosis se ha relacionado re-

cientemente con la muerte de las neuronas motoras en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) [26] y la supresión de la respuesta inmune contra el cáncer [27, 28]. Por lo tanto, la unión de RIPK3 por M45 para evitar distintos conjuntos de necrosomas plantea interfaces amiloides como objetivos potenciales para la inhibición selectiva de la necroptosis en entornos patológicos.

NUEVOS CONCEPTOS IMPLICAN NUEVAS OPORTUNIDADES

Todavía se desconocen muchos aspectos que relacionan la agregación de proteínas con las enfermedades neurodegenerativas. Esto dificulta el desarrollo de tratamientos efectivos, unido al problema de la alta selectividad requerida para bloquear amiloides patológicos sin afectar a los funcionales. Hasta 2018, se suponía que los amiloides estaban constituidos por un tipo de proteína, pero la estructura del hetero-amiloide RIPK1-RIPK3 cambió este paradigma. El concepto de hetero-amiloide podría contener las claves para avanzar notablemente en nuevas dianas terapéuticas.

En este sentido, se ha demostrado que la proteína TDP-43, cuyos agregados están implicados en la ELA y en la demencia frontotemporal [29], interactúa con segmentos ricos en glutamina presentes en otras proteínas, como la Huntingtina, formando agregados mixtos TDP-43+Huntingtina [30], que son característicos de la enfermedad de Huntington. Estos co-agregados podrían ser amiloides híbridos de TDP-43 y Huntingtina formados por la interacción mutua de las regiones ricas en glutamina que se encuentran en ambas proteínas. Sería análogo a RIPK1 y RIPK3 formando hetero-amiloides a través de sus regiones comunes (en ese caso, las regiones RHIM en lugar de las regiones ricas en glutamina). En este sentido, se ha reportado recientemente que la eliminación de la proteína Axatina 2, que interactúa con TDP-43 también a través de un segmento rico en glutaminas, cura un modelo de patología ELA en ratones [31].

Si los segmentos ricos en glutamina de proteínas como Ataxina 2 o Huntingtina permiten la formación de amiloides híbridos con TDP-43, como hacen las regiones RHIM en proteínas como RIPK1 o ZBP1 para permitir la formación de hetero-amiloides

con RIPK3, se podría seguir la estrategia del virus y diseñar polipéptidos que unieran TDP-43 con mayor afinidad que los segmentos ricos en glutamina, evitando así la formación de los amiloides híbridos perniciosos TDP-43+Ataxina 2 o de TDP-43+Huntingtina. Esto sería análogo a la formación preferencial de M45-RIPK3 frente a RIPK1-RIPK3 o ZBP1-RIPK3.

Finalmente, y en línea con lo expuesto anteriormente, se ha descrito una nueva neuropatología que también implica a TDP-43. Se trata de la encefalopatía de TDP-43 predominantemente límbica asociada con la edad (LATE, por sus siglas en inglés) [32]. Esta condición representa hasta el 20% de todos los casos de demencia, la mayoría de los cuales fueron previamente diagnosticados erróneamente como enfermedad de Alzheimer. Curiosamente, "LATE" ataca el hipocampo [32], el lugar de la formación de la memoria y consolidación de recuerdos que ocurriría por la formación de amiloides de CPEB3, de acuerdo a lo expuesto más arriba. Teniendo en cuenta que TDP-43 y CPEB3 están presentes juntos en gránulos neuronales intracelulares, resulta plausible proponer que la formación de amiloides híbridos entre TDP-43 y los segmentos ricos en glutamina de CPEB3 podría desempeñar papeles clave en el desarrollo de la encefalopatía "LATE", del mismo modo que ocurre con los agregados de TDP-43 y Huntingtina en la enfermedad de Huntington. Si imaginamos que los amiloides híbridos RIPK1-RIPK3 o ZBP1-RIPK3 pueden ser fácilmente reemplazados por M45-RIPK3 para evitar la necroptosis, parece razonable proponer que la estrategia del virus serviría para evitar la formación de agregados TDP-43-Huntingtina o TDP-43-TDP-43, para formar TDP-43*-TDP-43, en donde TDP-43* serían cadenas polipeptídicas con afinidad por TDP-43 para dirigir la formación de agregados reversibles y evitar la formación de amiloides híbridos patológicos con una selectividad sin precedentes.

REFERENCIAS

- [1] Glenner GG, Wong CW (1984). Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **120**, 885-890.
- [2] Eisenberg D, Jucker M (2012). The amyloid state of proteins in human diseases. *Cell* **148**, 1188-1203.
- [3] Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M (1998). Alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **95**, 6469-6473.
- [4] Mompeán M, Nogales A, Ezquerra TA, Laurents DV (2016). Complex system assembly underlies a two-tiered model of highly delocalized electrons. *The Journal of Physical Chemistry Letters* **7**, 1859-1864.
- [5] Nelson R, Sawaya MR, Balbirnie M, Madsen AO, Riekelt C, Grothe R, Eisenberg D (2005). Structure of the cross-beta spine of amyloid-like fibrils. *Nature* **435**, 773-778.
- [6] Chiti F, Dobson CM (2006). Protein misfolding, functional amyloid, and human disease. *Annual Review of Biochemistry* **75**, 333-366.
- [7] Lindquist S, DebBurman SK, Glover JR, Kowal AS, Liu JJ, Schirmer EC, Serio TR (1998). Amyloid fibres of Sup35 support a prion-like mechanism of inheritance in yeast. *Biochemical Society Transactions* **26**, 486-490.
- [8] Si K, Lindquist S, Kandel ER (2003). A neuronal isoform of the *Aplysia* CPEB has prion-like properties. *Cell* **115**, 879-891.
- [9] Watt B, van Niel G, Raposo G, Marks MS (2013). PMEL: a pigment cell-specific model for functional amyloid formation. *Pigment Cell & Melanoma Research* **26**, 300-315.
- [10] Alberti S, Halfmann R, King O, Kapila A, Lindquist S (2009). A systematic survey identifies prions and illuminates sequence features of prionogenic proteins. *Cell* **137**, 146-158.
- [11] Couthouis J, Hart MP, Shorter J, DeJesus-Hernandez M, Erion R, Oristano R, Liu AX, Ramos D, Jethava N, Hosangadi D, Epstein J, Chiang A, Diaz Z, Nakaya T, Ibrahim F, H. Kim J, Solski JA, Williams KL, Mojsilovic-Petrovic J, Ingre C, Boylan K, Graff-Radford NR, Dickson DW, Clay-Falcone D, Elman L, McCluskey L, Greene R, Kalb RG, Lee VM, Trojanowski JQ, Ludolph A, Robberecht W, Andersen PM, Nicholson GA, Blair IP, King OD, Bonini NM, Van Deer-

- lin V, Rademakers R, Mourelatos Z, Gitler AD (2011). A yeast functional screen predicts new candidate ALS disease genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **108**, 20881-20890.
- [12] Pham CL, Kwan AH, Sunde M (2014). Functional amyloid: widespread in Nature, diverse in purpose. *Essays in Biochemistry* **56**, 207-219.
- [13] Raveendra BL, Siemer AB, Puthanveetil SV, Hendrickson WA, Kandel ER, McDermott AE (2013). Characterization of prion-like conformational changes of the neuronal isoform of Aplysia CPEB. *Nature Structural & Molecular biology* **20**, 495-501.
- [14] Majumdar A, Cesario WC, White-Grindley E, Jiang H, Ren F, Khan MR, Li L, Choi EM, Kannan K, Guo F, Unruh J, Slaughter B, Si K (2012). Critical role of amyloid-like oligomers of *Drosophila* Orb2 in the persistence of memory. *Cell* **148**, 515-529.
- [15] White-Grindley E, Li L, Mohammad Khan R, Ren F, Saraf A, Florens L, Si K (2014). Contribution of Orb2A stability in regulated amyloid-like oligomerization of *Drosophila* Orb2. *PLoS Biology* **12**, e1001786.
- [16] Fioriti L, Myers C, Huang YY, Li X, Stephan JS, Trifilieff P, Colnaghi L, Kosmidis S, Driscaldi B, Pavlopoulos E, Kandel ER (2015). The Persistence of hippocampal-based memory requires protein synthesis mediated by the prion-like Protein CPEB3. *Neuron* **86**, 1433-1448.
- [17] Hervás R, Li L, Majumdar A, Fernández-Ramírez MDC, Unruh JR, Slaughter BD, Galeira-Prat A, Santana E, Suzuki M, Nagai Y, Bruix M, Casas-Tinto S, Menéndez M, Laurents DV, Si K, Carrión-Vázquez M (2016). Molecular basis of Orb2 amyloidogenesis and blockade of memory consolidation. *PLoS Biology* **14**, e1002361.
- [18] Mompeán M, Ramírez de Mingo D, Hervás R, Fernández-Ramírez MDC, Carrión-Vázquez M, Laurents DV (2019). Molecular mechanism of the inhibition of TDP-43 amyloidogenesis by QBP1. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **675**, 108113.
- [19] Fandrich M, Fletcher MA, Dobson CM (2001). Amyloid fibrils from muscle myoglobin. *Nature* **410**, 165-166.
- [20] Lee MH, Siddoway B, Kaeser GE, Segota I, Rivera R, Romanow WJ, Liu CS, Park C, Kennedy G, Long T, Chun J (2018). Somatic APP gene recombination in Alzheimer's disease and normal neurons. *Nature* **563**, 639-645.
- [21] Close W, Neumann M, Schmidt A, Hora M, Annamalai K, Schmidt M, Reif B, Schmidt V, Grigorieff N, Fandrich M (2018). Physical basis of amyloid fibril polymorphism. *Nature Communications* **9**, 699.
- [22] Mompeán M, Li W, Li J, Laage S, Siemer AB, Bozkurt G, Wu H, McDermott AE (2018). The Structure of the Necrosome RIPK1-RIPK3 Core, a Human Hetero-Amyloid Signaling Complex. *Cell* **173**, 1244-1253.
- [23] Baker M, Shanmugam N, Pham CLL, Strange M, Steain M, Sunde M (2018). RHIM-based protein:protein interactions in microbial defence against programmed cell death by necroptosis. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, (2018).
- [24] Gentle IE, McHenry KT, Weber A, Metz A, Kretz O, Porter D, Hacker G (2017). TIR-domain-containing adapter-inducing interferon-beta (TRIF) forms filamentous structures, whose pro-apoptotic signalling is terminated by autophagy. *The FEBS Journal* **284**, 1987-2003.
- [25] Pham CL, Shanmugam N, Strange M, O'Carroll A, Brown JW, Sierrecki E, Gambin Y, Steain M, Sunde M (2019). Viral M45 and necroptosis-associated proteins form heteromeric amyloid assemblies. *EMBO Reports* **20**, e46518.
- [26] Ito Y, Ofengeim D, Najafov A, Das S, Saberi S, Li Y, Hitomi J, Zhu H, Chen H, Mayo L, Geng J, Amin P, DeWitt JP, Mookhtiar AK, Florez M, Ouchida AT, Fan JB, Pasparakis M, Kelliher MA, Ravits J, Yuan J (2016). RIPK1 mediates axonal degeneration by promoting inflammation and necroptosis in ALS. *Science* **353**, 603-608.
- [27] Seifert L, Miller G (2017). Molecular pathways: The necrosome-A target for cancer therapy.

Clinical cancer research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research **23**, 1132-1136.

- [28] Seifert L, Werba G, Tiwari S, Giao Ly NN, Alothman S, Alqunaibit D, Avanzi A, Barilla R, Daley D, Greco SH, Torres-Hernandez A, Pergamo M, Ochi A, Zambirinis CP, Pansari M, Rendon M, Tippens D, Hundeyin M, Mani VR, Hajdu C, Engle D, Miller G (2016). The necrosome promotes pancreatic oncogenesis via CXCL1 and Mincle-induced immune suppression. *Nature* **532**, 245-249.
- [29] Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, Bruce J, Schuck T, Grossman M, Clark CM, McCluskey LF, Miller BL, Masliah E, Mackenzie IR, Feldman H, Feiden W, Kretzschmar HA, Trojanowski JQ, Lee VM (2006). Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* **314**, 130-133.
- [30] Coudert L, Nonaka T, Bernard E, Hasegawa M, Schaeffer L, Leblanc P (2019) Phosphorylated and aggregated TDP-43 with seeding properties are induced upon mutant Huntingtin (mHtt) polyglutamine expression in human cellular models. *Cellular and Molecular Life Sciences : CMLS* **76**, 2615-2632.
- [31] Becker LA, Huang B, Bieri B, Ma R, Knowles DA, Jafar-Nejad P, Messing J, Kim HJ, Soriano A, Auburger G, Pulst M, Taylor JP, Rigo F, Gitler AD (2017). Therapeutic reduction of ataxin-2

extends lifespan and reduces pathology in TDP-43 mice. *Nature* **544**, 367-371.

- [32] Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, Jack CR, Boyle PA, Arfanakis K, Rademakers R, Alafuzoff I, Attems J, Brayne C, Coyle-Gilchrist ITS, Chui HC, Fardo DW, Flanagan ME, Halliday G, Hokkanen SRK, Hunter S, Jicha GA, Katsumata Y, Kawas CH, Keene CD, Kovacs GG, Kukull WA, Levey AI, Makkinejad N, Montine TJ, Murayama S, Murray ME, Nag S, Rissman RA, Seeley WW, Sperling RA, White Iii CL, Yu L, Schneider JA (2019). Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain : a Journal of Neurology* **142**, 1503-1527.

AGRADECIMIENTOS

Financiado en parte por SAF2016-76678-C2-2R. Algunos experimentos que nos llevaron a los conceptos propuestos aquí fueron registrados en el Laboratorio de RMN "Manuel Rico" del CSIC, un nodo del ICTS-R-LRG, y en el New York Structural Biology Center (NYSBC).

Miguel Mompeán

La Caixa Junior Leader Fellow

(LCF/BQ/PR19/11700003)

Douglas V. Laurents

Insto. de Química Física "Rocasolano"

Consejo Superior de Investigaciones Científicas