

Nuevas funciones para la proteína tau y el péptido beta-amiloide

Félix Hernández Pérez

Centro de Biología Molecular Severo Ocho (UAM/CSIC)
Departamento de Biología Molecular. Universidad Autónoma de Madrid

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la enfermedad neurodegenerativa más común y se caracteriza por una pérdida progresiva de la memoria y problemas de aprendizaje, siendo el envejecimiento, y niveles reducidos de factores relacionados con la juventud, el factor de riesgo más importante.

Las dos principales marcas histopatológicas de la EA son las placas seniles, compuestas de péptido β -amiloide ($A\beta$), y los ovillos neurofibrilares, compuestos de proteína tau hiperfosforilada. La proteína precursora de $A\beta$ (APP) se expresa en los tejidos periféricos y en el sistema nervioso central (SNC), mientras que tau se ha considerado principalmente una proteína neuronal. A nivel genético, la EA familiar (apenas un 5% del total) se debe a mutaciones en APP y presenilinas (PSEN1 y PSEN2), estas últimas componentes de la γ -secretasa que junto con la β -secretasa generan los péptidos $A\beta$ a

partir de la proteína APP. La mayoría de los pacientes que desarrollan la enfermedad se conocen como casos de Alzheimer esporádico representando más del 95 por ciento de los mismos y en los que, gracias a los estudios de asociación del genoma completo (en inglés, GWAS) se han descrito variantes genéticas asociadas con la enfermedad.

La “Hipótesis Amiloide Actualizada” propone que el péptido $A\beta$ puede iniciar el proceso de la enfermedad, siendo tau el ejecutor. El péptido $A\beta$ de 40 ó 42 aminoácidos agrega extracelularmente como consecuencia de una producción anormal (debido a mutaciones en la proteína APP o las presenilinas en el caso del Alzheimer familiar) o a una eliminación deficiente. De hecho, muchas de los genes que se han asociado a sufrir esta enfermedad por estudios de GWAS están implicados en diferentes rutas de



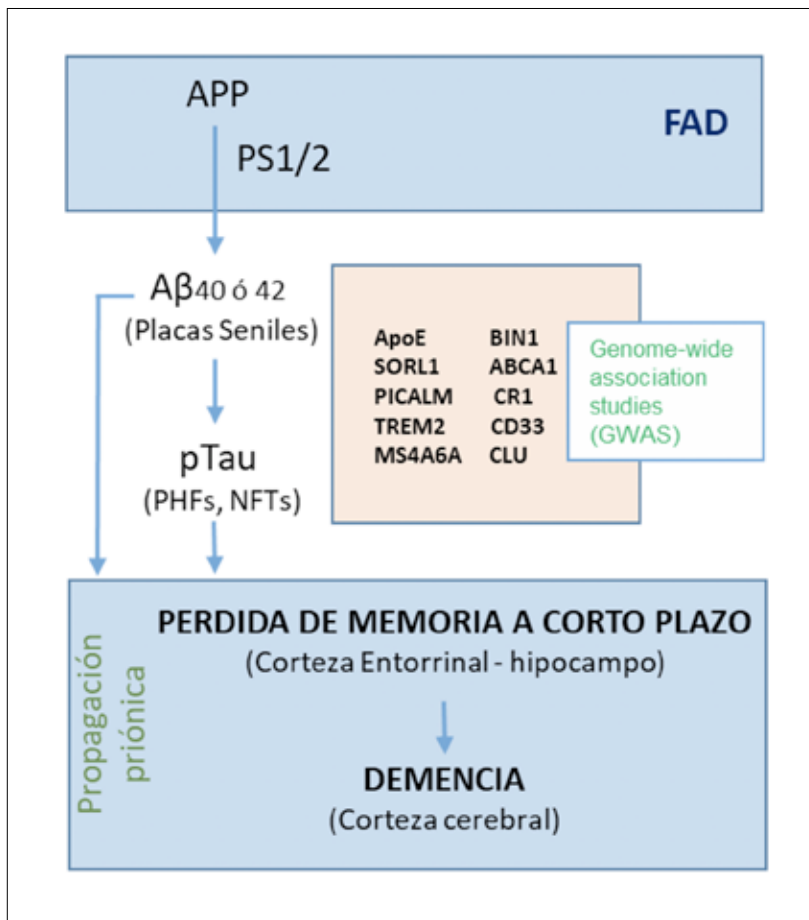


Figura 1

Representación esquemática del origen y progresión de la enfermedad de Alzheimer: El esquema se explica en el texto. Aβ, péptido β-amiloide; APP, proteína precursora de Aβ; FAD, enfermedad de Alzheimer familiar; PS, presenilina; PHF, filamentos helicoidales apareados; NFT, ovillos neurofibrilares; pTAU, tau hiperfosforilado.

transporte o eliminación de los péptidos Aβ (se muestran algunos de ellos en el esquema adjunto). En este contexto, también se ha propuesto que alteraciones en la vía de limpieza glinfática, que facilita la eliminación de fluidos cerebrales y la eliminación de desechos durante el sueño, pueda sufrir un deterioro en la EA. La hipótesis amiloide propone que el Aβ, fundamentalmente en forma oligomérica, interactúan con la microglía, la astrogía, los vasos sanguíneos y las neuronas para inducir varias respuestas celulares dañinas que finalmente conducen a la disfunción neuronal y la muerte. La acumulación de proteína tau fosforilada en respuesta a Aβ forma los llamados filamentos helicoidales apareados (PHF) que se acumulan intraneuronalmente dando lugar a los ovillos neurofibrilares (NFT). Las primeras regiones donde aparecen los NFT son la corteza entorrinal y el hipocampo provocando problemas de

memoria. Cuando dichos NFT se “propagan” a otras regiones de la corteza aparecen los problemas de demencia. Dicha propagación de tipo priónica es llevada a cabo por la propia proteína tau extracelular.

Actualmente se está poniendo gran esfuerzo en diferentes aproximaciones de inmunoterapia para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Dichos tratamientos se centran en reducir la acumulación Aβ y, en estudio, aquellos encaminados a reducir los niveles de la proteína tau patogénica. Estos tratamientos implican el uso de anticuerpos dirigidos contra estas proteínas para eliminar las acumulaciones y prevenir su formación poniendo el foco en sus funciones neuronales. Sin embargo, la proteína tau no es solo una proteína neuronal.

Así, en este monográfico sobre “Nuevas funciones para la proteína tau” una primera contribución desde la Universidad Autónoma de Madrid describe nuevas funciones de la proteína tau en el Sistema nervioso central y específicamente en oligodendrocitos. Se describe su papel tras un proceso isquémico. La presencia de tau en estas células gliales abre la puerta no solo a entender su función en

procesos isquémicos sino también en otros procesos neurodegenerativos.

La segunda contribución, desde el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa de Madrid, describe la función de la proteína tau en un órgano diferente al sistema nervioso como es el riñón. Se describe su presencia en los podocitos glomerulares, quedando patente su importancia por las alteraciones renales descritas en animales deficientes en dicha proteína.

Por último, el grupo de la Prof. Ana M. Mata de la Universidad de Extremadura describe nuevas interacciones de la proteína tau y del péptido Aβ con diferentes isoformas de las bombas de calcio de la membrana plasmática (PMCA) y específicamente con los dominios citosólicos de los mismos, haciendo hincapié en la importancia del péptido Aβ citosólico. ■