

Tau y oligodendrocitos en isquemia cerebral

Maria José Pérez-Álvarez, Mario Villa-González

Departamento de Biología (Fisiología Animal), Facultad de Ciencias,
Universidad Autónoma de Madrid, España.
Instituto de Biología Molecular. Centro de Biología
Molecular "Severo-Ochoa" (UAM-CSIC), Madrid, España.

LA PROTEÍNA TAU Y LOS MECANISMOS MÁS IMPORTANTES QUE REGULAN SU FUNCIÓN

Tau es una proteína perteneciente a la familia de proteínas asociadas a microtúbulos, conocida por ser la predominante en las neuronas. Desempeña un papel esencial en la estabilización de los microtúbulos, siendo abundante en los axones de las neuronas adultas, de hecho, se utiliza habitualmente como un marcador axonal. Actualmente, se conoce que se trata de una proteína estructural importante también en los oligodendrocitos, aunque su participación exacta en las distintas funciones de estas células gliales, todavía no se conoce en profundidad. El grado de estabilidad o dinamismo de la red de microtúbulos es un proceso clave durante el desarrollo del Sistema Nervioso Central (SNC), sobre todo en neuronas, ya que determina su tamaño y polaridad, además de la longitud de sus neuritas. Estos eventos son claves para establecer correctamente los circuitos y garantizar el funcionamiento del cerebro. La función de Tau, por tanto, está finamente regulada mediante diferentes

mecanismos como *splicing* alternativo y modificaciones post-traduccionales.

MECANISMOS DE SPLICING ALTERNATIVO

El único gen que codifica para la proteína Tau, localizado en el cromosoma 17, está formado por 16 exones (*Figura 1*). Mediante el procesamiento de su ARNm por mecanismos de *splicing* alternativo, que afectan a los exones 2,3 y 10, se generan 6 isoformas distintas de esta proteína. Concretamente, el exón 10 codifica para un dominio de unión a microtúbulos (R2, *Figura 1*), por lo que la inclusión o exclusión de este exón generará isoformas de Tau con distinto número de dominios de unión a estos. Este hecho determina una clasificación de isoformas basada en este criterio diferenciando dos grandes grupos: 4R-Tau y 3R-Tau con 4 y 3 dominios de unión a microtúbulos respectivamente. Las isoformas 4R-Tau se unen con mayor eficiencia a los microtúbulos, generando con ello redes rígidas y estables, mientras que 3R-Tau, generan estructuras más dinámicas, y son las isoformas predominantes

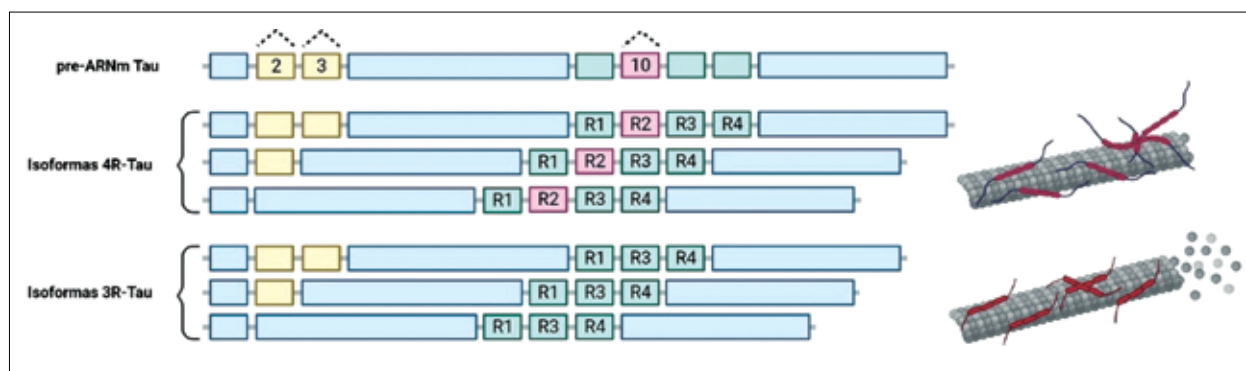


Figura 1

Isoformas de Tau generadas por *splicing* alternativo. El pre-ARNm de Tau sufre *splicing* alternativo, que afecta a los exones 2, 3 y 10, dando lugar a las 6 isoformas de la proteína. La inclusión o exclusión del exón 10 determina el número de dominios de unión a microtúbulos de cada isoforma. La presencia de este exón genera 3 isoformas de Tau con 4 dominios de unión a microtúbulos, dando lugar a microtúbulos más estables. La ausencia de este exón dará lugar a isoformas con 3 dominios de unión a microtúbulos, generando una red más lábil.



durante el desarrollo embrionario del SNC, al menos en neuronas (Figura 1).

En general los cerebros adultos presentan aproximadamente los mismos niveles de ambas isoformas de Tau. El hecho de que en algunas tauopatías y enfermedades neurodegenerativas se rompa esta relación 1:1 entre 3RTau/4RTau, permite sugerir que este equilibrio de isoformas es necesario para mantener la funcionalidad de la proteína y esencial para un funcionamiento correcto del cerebro. Por tanto, la desregulación del *splicing* alternativo del exón 10 puede causar desordenes neurológicos.

Los mecanismos de *splicing* alternativo del ARNm de Tau están finamente regulados y dependen del tipo celular. En neuronas, el patrón de expresión de estas isoformas parece determinado por el estadio de desarrollo, siendo la isoforma 4R-Tau predominante en neuronas maduras y la 3R-Tau en neuronas embrionarias. En el caso de los oligodendrocitos del cerebro adulto, este patrón es distinto ya que algunos de ellos muestran niveles elevados de 3R-Tau. Actualmente la implicación precisa de cada una de estas isoformas de Tau en las funciones de los oligodendrocitos todavía no se conoce en profundidad.

OLIGODENDROCITOS Y SUS FUNCIONES

Los oligodendrocitos son células de la glía responsables de la formación de mielina en el SNC. La mielinización es un proceso fundamental para garantizar tanto la transmisión del impulso nervioso a una velocidad adecuada, como para el aislamiento eléctrico de los axones. Además, también determina el diámetro axonal y ayuda a mantener su estabilidad, y por tanto la

viabilidad neuronal. Por ello, la correcta funcionalidad de los oligodendrocitos es esencial para garantizar las funciones motoras, sensoriales y cognitivas cerebrales. Además, presentan la capacidad de regular el grado de mielinización axonal de acuerdo con la actividad neuronal, incluso en el adulto, lo que pone en evidencia su importancia en procesos de plasticidad cerebral.

En el cerebro adulto coexisten varias poblaciones de oligodendrocitos en distintos estadios de diferenciación, que se han caracterizado molecularmente *in vitro*. Todas ellas se identifican por expresar el factor de transcripción de oligodendrocitos 2 (Olig2). De ellas, únicamente los oligodendrocitos maduros son capaces de producir mielina, el resto de las poblaciones son consideradas estadios intermedios de maduración. Sin embargo, diversos estudios realizados *in vivo*, indican que estas poblaciones de oligodendrocitos no mielinizantes, podrían tener otras funciones que todavía no están bien determinadas.

Las células precursoras de oligodendrocitos OPCs, (*Oligodendrocytes Precursor Cell*), representan aproximadamente el 5-8% del total de células gliales del cerebro adulto y se caracterizan por la expresión de la glicoproteína de membrana NG2 (*Neuron Glia antigen-2*) y PDGFR α (*Platelet Derived Growth Factor Receptor α*). A través de diferentes mecanismos coordinados que incluyen la migración, proliferación y diferenciación, maduran generando oligodendrocitos con capacidad de mielinizar. Estudios recientes muestran que este tipo celular puede tener un papel importante en procesos de remielinización. Además, existen evidencias que indican funciones no mielinizantes de algunas poblaciones de estas OPCs, en concreto funciones inmunomoduladoras tras un daño.

os oligodendrocitos pre-mielinizantes representan el siguiente estadio de maduración y se caracterizan por presentar niveles elevados de los marcadores de superficie celular O4, O1 y CNPasa (*2 α ,3 α -Cyclic Nucleotide 3 α -Phosphodiesterase*). En esta etapa de diferenciación, los oligodendrocitos son capaces de iniciar la conexión con sus axones diana, pierden la forma bipolar típica de las OPCs y comienzan a desarrollar prolongaciones que contienen algunas proteínas de la mielina.

Los oligodendrocitos maduros se caracterizan por su capacidad de producción de mielina completamente funcional. Se identifican por la expresión de varias proteínas típicas de la mielina como MBP (*Myelin Basic Protein*), PLP (*myelin Proteolipid Protein*), MAG (*Myelin Associated Glycoprotein*), galactocerebrósido y MOG (*Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein*).

TAU Y OLIGODENDROCITOS

La correcta organización espacial de los oligodendrocitos, su integridad y las propiedades dinámicas de su citoesqueleto, son aspectos esenciales para una correcta mielinización. Estas propiedades están reguladas, entre otras, por las proteínas asociadas a los microtúbulos, entre las que destaca Tau. A pesar de que su papel exacto es todavía desconocido, se ha observado que Tau se distribuye a lo largo de los procesos de los oligodendrocitos jugando un importante papel en la formación de la mielina, aunque los animales *knockout* para Tau no muestran signos claros de desmielinización durante su desarrollo.

La mielinización es un proceso complejo que implica cambios en algunas de las propiedades del citoesqueleto de los oligodendrocitos, en ocasiones de forma local. Los procesos de los oligodendrocitos maduros son largos, lo que indica que las proteínas asociadas a la mielina están a una distancia considerable del soma celular y es necesario un sistema efectivo de transporte de ARNm y proteínas de la mielina desde el soma hasta las prolongaciones mielinizantes, es decir una red de microtúbulos íntegros y estables. Por otra parte, los oligodendrocitos deben crear prolongaciones que posteriormente envolverán al axón, formando la mielina, para lo que es necesario que los microtúbulos presenten cierto grado de dinamismo. Por tanto, para que el proceso de mielinización ocurra de forma adecuada, se requiere que las propiedades de la red de microtúbulos del oligodendrocito se adapten a las necesidades de la célula en cada uno de sus compartimentos.

Teniendo en cuenta que cada oligodendrocito puede mielinizar axones de diferentes neuronas y que la mielina es una estructura dinámica que cambia de

acuerdo con la actividad neuronal, parece probable que cada proceso del oligodendrocito presente una regulación específica de las propiedades de su red de microtúbulos. De hecho, factores de crecimiento, citoquinas e incluso transmisores nerviosos, como el glutamato, son reguladores importantes de la función de Tau en oligodendrocitos a nivel local.

Los oligodendrocitos muestran un patrón de distribución específico de las isoformas de Tau en sus procesos. Alteraciones en este patrón, como ocurre en situaciones en las que se induce una hiperfosforilación de Tau, disminución en sus niveles totales o la aparición de formas truncadas de Tau, provocan a una incorrecta mielinización que desembocan en la degeneración axonal desencadenando importantes desordenes neurológicos. Estudios realizados en cultivos primarios de oligodendrocitos, han revelado, a nivel de ARNm, que la isoforma 4R-Tau es abundante en oligodendrocitos maduros mientras que la isoforma 3R-Tau es abundante en los inmaduros, sugiriendo por tanto que la presencia de 3R-Tau disminuye a lo largo del proceso de maduración de los oligodendrocitos. Sin embargo, nuestro grupo de investigación ha demostrado que, en el cerebro adulto, los oligodendrocitos maduros tanto de la sustancia gris como de la sustancia blanca presentan niveles de proteína similar de ambas isoformas. En sustancia blanca, 3R-Tau y 4R-Tau muestran un patrón de distribución similar, predominantemente perinuclear, mientras que, en sustancia gris, concretamente en la corteza cerebral, la isoforma 3R-Tau aparece también localizada en los extremos de algunos procesos.

La existencia de isoformas consideradas embrionarias de Tau (3R-Tau) en oligodendrocitos del cerebro adulto, que proporcionan redes de microtúbulos más dinámicas, sugiere que 3R-Tau podría ser importante para que el oligodendrocito tenga la capacidad de adaptar la mielina a distintas condiciones de actividad neuronal.

RESPUESTA DE LOS OLIGODENDROCITOS TRAS LA ISQUEMIA CEREBRAL

El accidente cerebrovascular de tipo isquémico es una patología de origen vascular que afecta al cerebro, generando daños irreversibles, que derivan en problemas neurológicos tales como parálisis, dificultad en la realización de movimientos o incluso la muerte. Presenta una alta incidencia a nivel mundial y es la principal causa de incapacidad laboral permanente y la segunda causa de muerte, tanto en España, como a nivel mundial. Tras el daño isquémico, la sustancia blanca es una de las zonas más afectadas y en algunos casos constituye casi la mitad del volumen de la zona dañada. La preservación de esta región es un aspecto clave para

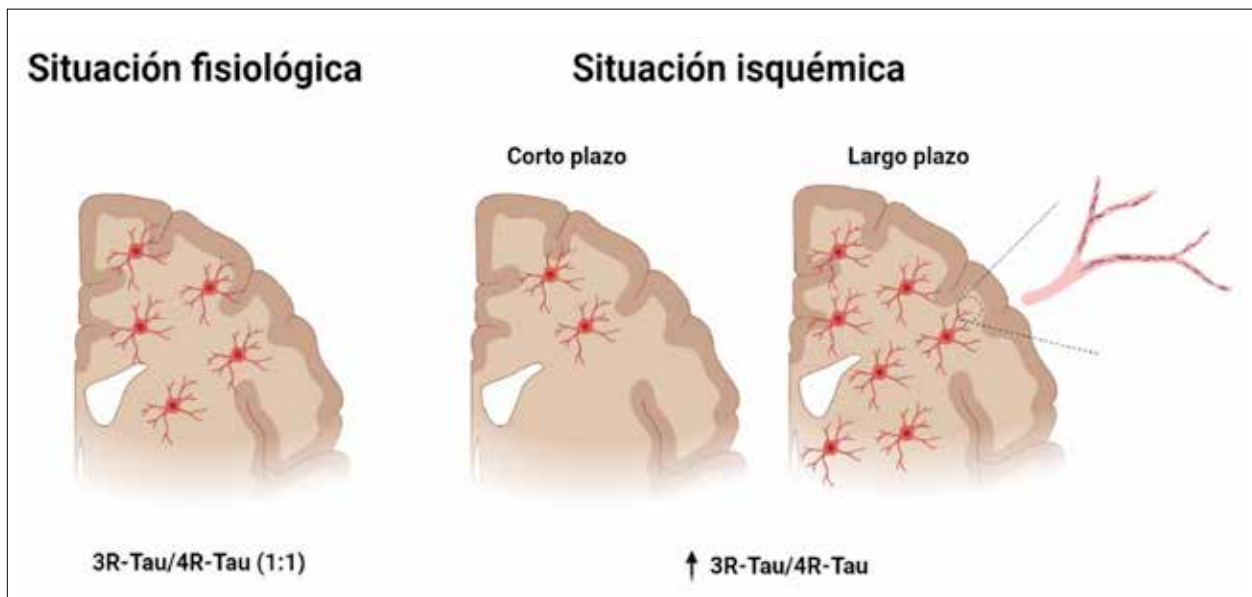


Figura 2

Respuesta de oligodendrocitos tras isquemia cerebral: En condiciones fisiológicas, los oligodendrocitos presentan una relación 1:1 en los niveles de 3R-Tau y 4R-Tau. Tras la isquemia cerebral, a corto plazo, existe una disminución en el número de oligodendrocitos en la zona dañada. Sin embargo, a largo plazo, se produce un incremento en su número y en los niveles de la isoforma 3R-Tau, que pasa a localizarse en los procesos.

reducir el daño y mejorar la función neurológica del individuo.

El conocimiento sobre el efecto de la isquemia en los oligodendrocitos y de su respuesta ante el daño es limitado, aunque parece depender del tiempo. A corto plazo, es decir, en la fase aguda de la isquemia, se produce un daño severo en la sustancia blanca que se caracteriza por la muerte de oligodendrocitos (Olig2+) (Figura 2). La pérdida de estos oligodendrocitos contribuye a la reducción de mielina y, por tanto, al deterioro de la función cerebral. Sin embargo, a largo plazo, se ha observado un aumento de oligodendrocitos Olig2+ en la zona afectada (Figura 2), además de una oligodendrogenesis en la región subventricular. Actualmente, existe incertidumbre en torno al origen y función de estos nuevos oligodendrocitos que aparecen en la zona dañada. En relación con los oligodendrocitos generados de novo en la región subventricular, algunos autores sugieren que no alcanzan el nivel de maduración y diferenciación necesario para ser oligodendrocitos maduros y mielinizantes, permaneciendo en un estado inmaduro con una función desconocida.

Nuestro grupo de investigación ha demostrado que, a largo plazo, tras una isquemia cerebral se produce un incremento de oligodendrocitos en la zona dañada, que se caracterizan por presentar altos niveles de la isoforma 3R-Tau y niveles similares al control de la isoforma 4R-Tau (Figura 2). Además, 3R-Tau sufre

una redistribución en estas células y se localiza, además de en el soma, en los procesos (Figura 2). Estos efectos observados ocurren paralelamente a una mejora espontánea de la función neurológica de los animales isquémicos, lo que sugiere que el aumento en los niveles de 3R-Tau en oligodendrocitos induce mayor dinamismo en su red de microtúbulos, lo que podrían contribuir a una mejorara en la capacidad de migración de estas células hacia las zonas dañadas por la isquemia y/o a ayudar a la extensión de sus procesos para poder mielinizar los axones lesionados. Por tanto, se ha propuesto, que esta respuesta de los oligodendrocitos podría tener como objetivo la reparación cerebral tras el daño isquémico. ■

PARA LEER MÁS

- Hernández IH, Villa González M, Martín G, Soto M, Pérez-Álvarez MJ. “Glial Cells as Therapeutic Approaches in Brain Ischemia-Reperfusion Injury”. *Cells*. 10 (2021) 1639.
- Villa González M, Valles-Saiz L, Hernández IH, Ávila J, Hernández F, Pérez-Álvarez MJ. “Focal Cerebral Ischemia Induces Changes in Oligodendrocytic Tau Isoforms in the Damaged Area”. *Glia*. 2020; 68 (2020) 2471-85.
- LoPresti P. “Tau in Oligodendrocytes Takes Neurons in Sickness and in Health”. *Int J Mol Sci*. 19(2018):2408.
- Torii T, Miyamoto Y, Nakata RB, Higashi Y, Shinmyo Y, Kawasaki H, Miyasaka T, Misonou H. Identification of Tau protein as a novel marker for maturation and pathological changes of oligodendrocytes”. *Glia*. 71(2023):1002-17.