

Mecanismo de la neurodegeneración inducida por la proteína tau en la enfermedad de Alzheimer y taupatías relacionadas

Alejandra del Carmen Alonso

Departamento de Biología y Centro de Neurociencia Evolutiva y Discapacidad Evolutiva. Colegio de Staten Island. Universidad de la Ciudad de Nueva York.

Resumen

Tau es una de las proteínas asociadas a microtúbulos del cerebro y la acumulación de una forma hiperfosforilada de tau es una característica común de diversas demencias. Tau desempeña una función clave en el proceso de neurodegeneración. En un intento de aclarar el papel de tau, el objetivo del presente estudio es discutir la función de tau tanto en la formación y estabilización de microtúbulos, como su papel en las interacciones con otras proteínas, membranas y ADN. Se analizan y estudian las siguientes modificaciones postraduccionales importantes: hiperfosforilación, glucosilación, ubiquitinación, glicación, poliaminación, nitración y truncación. Se examina de qué manera estas modificaciones postraduccionales pueden alterar la función biológica de tau y lo que se sabe acerca de su autoensamblaje. También propongo un mecanismo que explica la polimerización de tau. Se analiza el impacto de mutaciones naturales en tau que causan demencia frontotemporal asociada con el cromosoma 17 (FTDP-17). Finalmente, se estudia si la acumulación de tau o su cambio conformacional está relacionada con la neurodegeneración inducida por tau y se propone un mecanismo para la neurodegeneración.

(*Alzheimer. Real Invest Demenc.* 2009;42:23-31)

Palabras clave: tau, microtúbulos, neurodegeneración, modificaciones postraduccionales, fosforilación.

Abstract

Tau is one of the brain microtubule-associated proteins and the accumulation of a hyperphosphorylated form of tau is a common feature of several dementias. Tau is a key player in the process of neurodegeneration. In an attempt to unravel the role of tau, the objective of the present review is to discuss tau's function in microtubule assembly and stabilization and with regards to tau's interactions with other proteins, membranes, and DNA. Important posttranslational modifications: hyperphosphorylation, glycosylation, ubiquitination, glycation, polyamination, nitration, and truncation are analyzed and discussed. How these post-translational modifications can alter tau's biological function and what is known about tau self-assembly is discussed, and I propose a mechanism of tau polymerization. The impact of natural mutations on tau that cause fronto-temporal dementia associated with chromosome 17 (FTDP-17) is analyzed. Finally, whether tau accumulation or its conformational change is related to tau-induced neurodegeneration is considered, and a mechanism of neurodegeneration is proposed.

(*Alzheimer. Real Invest Demenc.* 2009;42:23-31)

Keywords: tau, microtubules, neurodegeneration, post-translational modifications, phosphorylation.

Introducción

En la enfermedad de Alzheimer (EA) existen dos lesiones principales: los depósitos de filamentos extracelulares (placas amiloideas) y los depósitos intracelulares (ovillos neurofibrilares). Estos últimos están formados principalmente por una forma anormal de

Recibido para su publicación: 30 de diciembre de 2008.

Aceptado para su publicación: 3 de febrero de 2009.

Correspondencia: A. C. Alonso.

E-mail: alonso@mail.csi.cuny.edu

Alonso AC. Mecanismo de la neurodegeneración inducida por la proteína tau en la enfermedad de Alzheimer y taupatías relacionadas

tau¹. Tau es una proteína asociada a los microtúbulos, cuya función biológica normal es promover el ensamblaje de tubulina en los microtúbulos. Es una fosfoproteína, es decir, después de ser sintetizada es modificada por la adición de fosfatos. En estado normal, tau está fosforilada en promedio con 3 moles de fosfato por mol de proteína. En estados patológicos han sido detectados hasta 10 moles de fosfato por mol de proteína; por lo tanto, en estado anormal aparecen nuevos sitios de fosforilación². La formación de depósitos de filamentos intracelulares de tau es común a varias demencias y esta familia de enfermedades neurodegenerativas se conoce con el nombre de taupatías. Éstas incluyen: EA, demencia frontotemporal con parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (DFTP-17), esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, demencia pugilística, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva, demencia de solo ovillo. Aun cuando el desarrollo de estas enfermedades es diferente, la característica común a todas ellas es que el deterioro cognitivo está asociado a la acumulación progresiva de filamentos de tau anormalmente fosforilada. Además, en 1998 se identificaron mutaciones en esta proteína que segregan con la DFTP-17³⁻⁵. Estas pruebas indican que un comportamiento anormal de tau está involucrado en la aparición o el desarrollo de DFTP-17. Las modificaciones de tau han sido objeto de numerosos estudios; en esta revisión se analizan las modificaciones de tau en el contexto de su función fisiológica, su capacidad para promover el ensamblaje de microtúbulos, así como el proceso de neurodegeneración inducido por tau. Como las modificaciones postraduccionales podría inducir la adquisición de una función tóxica.

Función de tau

Tau promueve el ensamblaje de tubulina en microtúbulos y estabiliza los microtúbulos preformados⁶. En las neuronas, tau está presente en los axones, y la disminución de la expresión de tau en neuronas en

cultivo inhibe la formación de axones. La transfección de tau en células que no expresan tau induce un cambio en la forma celular; tau expresada se une a microtúbulos. Aun más, si los niveles de tau son elevados, aparentemente interfiere en la unión de proteínas motoras, cinesinas y proteínas del tipo de las cinesinas, lo que resulta en la inhibición del transporte axonal dirigido al extremo positivo del microtúbulo.

Se ha descrito que tau interacciona con las mitocondrias, la membrana plasmática y el ácido nucleico, lo que sugiere la posibilidad de que esta proteína sirva de mediador entre estas estructuras y los microtúbulos. La presencia de tau afecta a la movilidad de la dineína y la cinesina. Se ha determinado que la región de tau que se une a microtúbulos es suficiente para inhibir la actividad de estas proteínas motoras, lo que sugiere que tau puede modular el transporte axonal. Tau y otras proteínas asociadas a microtúbulos (MAP) pueden interactuar directa o indirectamente con el citoesqueleto de actina. La expresión elevada de tau en las células ocasiona una acumulación de las mitocondrias en la zona cercana al núcleo. Algunos estudios han constatado la presencia de tau también en el núcleo, y se ha postulado que la toxicidad de esta proteína está relacionada con la reactivación del ciclo celular. Tau puede ser translocada en el núcleo en algunas líneas celulares, y esta translocación induce apoptosis. Tau también interacciona con la histona-desacetilasa 6, con posibles consecuencias en la transcripción de proteínas⁷. Nosotros demostramos que tau interacciona también con ADN⁸.

Modificaciones postraduccionales en tau

Los cambios en la conformación de tau pueden ser ocasionados por diferencias en la estructura primaria de esta proteína y/o por modificaciones postraduccionales. Tau es modificada por fosforilación, glucosilación, ubiquitinización, poliaminación, nitración y truncación en las posiciones Glu391 y Ser421.

Fosforilación de tau y cinasas involucradas

Tau es una fosfoproteína con un contenido normal de 3 moles de fosfato por mol de tau, que en la EA se incrementa a 7-10 moles de fosfato por mol de proteína. En la EA, esta fosforilación anormal de tau precede a la aparición de ovillos de filamentos. El aumento en la estequiometría de fosforilación se debe a la aparición de nuevos sitios de fosforilación. Se han descrito por lo menos 30 sitios de fosforilación anormal, los cuales son mayoritariamente Ser o Thr, y el 50% de ellos son sitios canónicos (Ser/Pro, Thr/Pro) para cinasas dependientes de prolina⁹. La otra mitad de los sitios son fosforilados por cinasas no-dependientes de prolina. En 1998 se demostró que tau podía ser fosforilada también en tirosina coexpresando tau con fyn en cultivos celulares. Posteriormente, se demostró que tau fosforilada en tirosina está presente en los ovillos en la EA¹⁰. Por lo tanto, más de una cinasa debe de estar involucrada en la fosforilación anormal de tau. Las cinasas capaces de fosforilar tau son GSK-3, cdk5, proteínacinasa A (PKA), CaM-cinasa II, proteínacinasa C, cinasa activada por mitógenos y cinasa dependiente de ciclinas²¹. La fosforilación de tau disminuye su interacción con microtúbulos, y en algunos sitios—como Ser214, Thr231, Ser235 y Ser262— la fosforilación interfiere en la asociación de tau a microtúbulos¹². Más aún, la fosforilación de tau en ciertos sitios induce la fosforilación en otros; por ejemplo, *in vitro*, la fosforilación con cdk5 estimula la fosforilación subsecuente con GSK-3 β . La activación de PKA predispone a tau para ser fosforilada por GSK-3 β y dificulta las pruebas de memoria espacial en ratas normales. En levadura, en células que se han modificado para expresar tau humana, la modulación de las cinasas ortólogas de GSK-3 β y cdk5 resultó en una forma de tau modificada conformacionalmente que podía autoagregarse e inducir la agregación *in vitro* de tau normal¹³. Se ha encontrado que hay una correlación entre el riesgo de padecer neurodegeneración inducida por tau y cierto polimorfismo de GSK-3 β , lo que indica que esta cinasa resulta atractiva en el diseño terapéutico¹⁴.

Otro modelo de neurodegeneración descrito usa tau seudofosforilada: se reemplazan posibles sitios de fosforilación por Glu para imitar el efecto de la carga negativa del fosfato en ciertas posiciones. En *Caenorhabditis elegans*, la expresión de tau seudofosforilada en varios sitios indujo la aparición de interrupciones en la cuerda neural, siendo la cuerda dorsal la más gravemente afectada. Estas interrupciones indican un defecto en la formación de los procesos neuronales o bien un proceso de neurodegeneración de las neuritas establecidas. Este resultado, sumado al hecho de no encontrarse un incremento en muerte neuronal en organismos que expresan tau seudofosforilada, sugiere que la forma modificada de tau interferiría en mecanismos intracelulares de desarrollo axonal¹⁵. Otro modelo usado para expresar y estudiar el efecto de formas modificadas de tau es *Drosophila melanogaster*. Steinhilb et al.¹⁶ generaron una mosca expresando tau en que 14 sitios de fosforilación fueron cambiados a Ala y encontraron que la toxicidad de esta proteína desapareció. Este resultado sugiere que la fosforilación es necesaria para generar un compuesto tóxico. Estos autores también concluyeron que no se requiere un sitio sólo de fosforilación, sino más de un sitio en concierto fosforilado, para generar una proteína tóxica. Las ventajas del modelo de *Drosophila* es que permite estudiar modificadores genéticos, y es así como se identificaron varios componentes del citoesqueleto como modificadores de la toxicidad inducida por tau. Estos experimentos sugieren que la toxicidad inducida por tau podría ocasionar disrupción de la red de microtúbulos en las terminaciones presinápticas en los inicios de la enfermedad.

Fosfatasa involucrada en la fosforilación de tau

El estado de fosforilación de tau es regulado por fosfatasa. Las fosfatasa PP1, PP2A, PP2B y PP5 pueden desfosforilar tau aislada de cerebros de pacientes con EA. *In vivo*, el papel de las diferentes fosfatasa no está muy claro. En el cerebro humano, las fosfatasa más abundantes son PP2A y PP1¹⁷. La PP2A interactúa con

Alonso AC. Mecanismo de la neurodegeneración inducida por la proteína tau en la enfermedad de Alzheimer y taupatías relacionadas

tau y su inhibición conduce a la generación de tau hiperfosforilada, la disrupción de microtúbulos, modificación de la estructura sináptica y neurodegeneración¹⁸. Se ha observado que la actividad de PP2A está reducida en los cerebros de pacientes con EA. Por lo tanto, tau hiperfosforilada en la EA y otras taupatías podría causar una deficiencia en la actividad de fosfatasa, que, a su vez, genera una transiente activación de cinasas, ya que PP2A regula la actividad de varias cinasas, entre ellas CaM-cinasa II, PKA y ERK1/2.

Fosforilación de tau y su actividad biológica

Nosotros hemos descrito una actividad biológica para tau anormal de cerebro de pacientes con EA (EA P-tau)²⁰⁻²⁴. EA P-tau secuestra tau normal de los microtúbulos y las otras MAP normales (MAP1b y MAP2). La fosforilación anormal de tau altera su conformación y la convierte en una proteína que no sólo no tiene la actividad biológica de promover el ensamblaje de tubulina, sino que también destruye los microtúbulos preformados. Los microtúbulos son estructuras fundamentales en las neuronas, ya que mantienen el transporte neuronal; en las neuronas de pacientes con EA, el sistema de microtúbulos está destruido y es reemplazado por los ovillos de tau hiperfosforilada. La dinámica de los microtúbulos es crítica para el bienestar de cualquier célula, y tau regula la dinámica de microtúbulos *in vivo* e *in vitro*. EA P-tau no promueve el ensamblaje de tubulina en microtúbulos e inhibe el ensamblaje de tubulina en microtúbulos promovido por tau normal y otras MAP *in vitro* y en extractos celulares²⁵. EA P-tau une tau normal tau y MAPs. Esta propiedad convierte a la tau hiperfosforilada en una molécula activa en la destrucción del sistema de microtúbulos. Esta característica se pierde por desfosforilación. También demostramos que la fosforilación anormal induce el autoensamblaje de tau en filamentos^{20,25}, y que esta propiedad también se pierde con la desfosforilación²⁰⁻²⁵. Sin embargo, cuando EA P-tau está polimerizada o los filamentos de tau aislados del cerebro del paciente con EA (PHF), no

une tau normal, lo que sugiere que la polimerización de tau hiperfosforilada también inhibe la toxicidad de EA P-tau. Analizando modelos de taupatías en ratones transgénicos, Takashima concluyó que tau hiperfosforilada es la causa de la disfunción neuronal en taupatías²⁶.

Otras modificaciones postraduccionales de tau

Se ha descrito que EA P-tau está aberrantemente N-glucosilada, y que esta modificación anormal promueve la fosforilación. Tau también es sustrato de O-glucosilación, la cual es similar en dinámica a la fosforilación en Ser y Thr y es recíproca. O-GlcNAcilación regula negativamente la fosforilación, y los niveles están disminuidos en la EA. La PHF-tau está también poliubiquitinizada y monoubiquitinizada, así como modificada por la glucosilación (para revisión, v. Gong et al.²⁷).

La fosforilación y la glucosilación de tau son sucesos tempranos en la enfermedad, en contraste con la glicación y la ubiquitinización. Por lo general, la glucosilación es seguida de oxidación, deshidratación, condensación y, finalmente, la formación de productos heterogéneos de glucosilación avanzada final. En la EA, tau está modificada con aductos de hidroxil-nonenal y estas modificaciones están controladas por la fosforilación²⁸.

Mutaciones en tau relacionadas con la demencia frontotemporal con parkinsonismo ligado al cromosoma 17

Se han descrito tres tipos de mutaciones en tau relacionadas con la DFTP-17: mutaciones puntuales, mutaciones intrónicas y una delección. La mutación puntual determina el cambio de un aminoácido en la secuencia de tau. Se ha observado que, en algunos casos, estas mutaciones comprometen la capacidad de tau de promover el ensamblaje de microtúbulos, y, en presencia de polianiones, estas mutaciones

Alonso AC. Mecanismo de la neurodegeneración inducida por la proteína tau en la enfermedad de Alzheimer y taupatías relacionadas

promueven la capacidad de tau de autoensamblarse en filamentos. Las mutaciones intrónicas en tau resultan en la expresión de isoformas de tau que poseen cuatro sitios repetidos de unión a microtúbulos (4R tau). En esta última situación, no cabe la hipótesis de que compromete la capacidad de promover microtúbulos, ya que es sabido que 4R tau se une más a microtúbulos que 3R tau²⁴. La mayoría de las mutaciones puntuales alteran un aminoácido cercano a la zona de unión a microtúbulos. Otra línea de pensamiento propone un modelo de «pérdida de función de tau», donde tau induce la muerte neuronal por su incapacidad de regular apropiadamente la dinámica de los microtúbulos, lo que ocasiona muerte neuronal y demencia²⁹.

Nosotros encontramos que las mutaciones que ocasionan demencia convierten tau en una proteína que es un sustrato más favorable para la fosforilación que la tau normal para las cinasas del cerebro³⁰. La fosforilación de taus mutantes ha sido estudiada y los resultados son variados. En sistemas celulares, tau mutada se fosforila menos o igual que tau normal. Esta discrepancia con nuestros resultados puede deberse a la presencia de cinasas diferentes en los distintos sistemas usados. Una de las diferencias más notables que observamos fue en la mutante R406W, que se fosforiló 12 veces más rápido en la posición 396 y el nivel total de fosforilación en ese sitio fue cuatro veces más que el de tau normal³⁰. Estas taus mutantes fueron expresadas en distintos sistemas (líneas celulares, *Drosophila*, ratones transgénicos). En general, en todos los sistemas incrementó la toxicidad, con respecto a tau normal; en todos los casos fueron fosforiladas y, en algunos sistemas, fueron capaces de autoagregarse y, en otros, como en *Drosophila*, no fueron capaces de formar filamentos³¹. El mecanismo molecular de neurodegeneración en los pacientes afectados no se conoce, pero, como en el caso de la EA, los individuos con mutaciones presentan acumulación de tau hiperfosforilada. Todas las mutaciones en tau son dominantes, lo que sugiere que el efecto de las mutaciones resulta en la ganancia de una función tóxica.

Nuestra hipótesis es que la fosforilación anormal de tau contribuye a la degeneración neurofibrilar en estas

enfermedades clínicamente distintas, destruyendo el sistema de microtúbulos —otra forma de «mala regulación de microtúbulos»—, y que la fosforilación de tau puede ser controlada por su conformación.

Autoensamblaje de tau

Entender el mecanismo de autoensamblaje de tau fue siempre un problema interesante, y muchos estudios describen diversas situaciones utilizadas para inducir el autoensamblaje de tau: tratamiento con urea hasta durante 60 horas, incubaciones con ácidos grasos, ácido ribonucleico (ARN), heparina, ácido poliglútamico, y altas concentraciones de proteínas. Sin embargo, en la EA, los filamentos de tau tienen la molécula completa y con un alto grado de fosforilación. Si bien los niveles de tau en la EA son 7-10 veces más elevados que los encontrados en el cerebro normal, los niveles de mARN no están aumentados en la EA, en comparación con el cerebro normal. Esto sugiere que el incremento en los niveles de proteína se debe a la hiperfosforilación de tau, su agregación y su resistencia a ser degradada. Estas observaciones son muy importantes, porque, cuando se trata de generar modelos de tau transgénico, se necesitan niveles de expresión muy altos para generar efecto tóxico. Sólo cuando el ratón transgénico expresa tau mutada, el ratón generado presenta algún fenotipo con bajos niveles de expresión de tau³². Estos resultados, tomados en conjunto, sugieren que no es el incremento en los niveles de tau, sino la aparición de una forma modificada de tau —una molécula conformacionalmente diferente—, lo que hace la diferencia. Se ha postulado que es la aparición de dicha forma modificada de tau en etapas tempranas de la enfermedad y que precede a la formación de filamentos. Este cambio conformacional puede ser detectado con anticuerpos como Alz50 y MC1. La conformación necesaria para que tau sea reconocida por estos anticuerpos puede ser adquirida por fosforilación. Nosotros hemos demostrado que EA P-tau se autoensambla en filamentos, que la desfosforilación elimina esta propiedad y que la hiperfosforilación de tau recombinante induce su autoensamblaje en ovillos de fila-

mentos²⁵. Estos resultados sugieren que el autoensamblaje de tau es regulado por la fosforilación.

Hemos usado diferentes segmentos de tau para estudiar sus propiedades de autoensamblaje y hemos observado que la zona repetida de unión a microtúbulos es la zona de la molécula responsable de la formación de los filamentos. Otros grupos han llegado a la misma conclusión: la zona de unión a microtúbulos es la parte de la molécula involucrada en la formación de filamentos³³. Basándonos en nuestros estudios, hemos postulado que los fragmentos de tau que flanquean la zona de unión a microtúbulos son inhibitorios para el autoensamblaje de tau. Además, hemos postulado que esta inhibición es consecuencia del elevado contenido de aminoácidos básicos en estas zonas de la proteína tau, y que la presencia de los insertos en el fragmento N-terminal —altamente ácidos— y/o la adición de grupos fosfatos —de carga negativa— facilitan el autoensamblaje de tau al disminuir la carga positiva de las regiones con aminoácidos básicos³⁰. Cuando tau se fosforila, adquiere la habilidad de unir tau normal. Tau adquiere la máxima capacidad de unir tau normal cuando incorpora alrededor de 4 moles de fosfato por mol de proteína y polimeriza con la incorporación de aproximadamente 10 moles de fosfato por mol de proteína^{25,30}. Estos resultados sugieren que, por lo menos, existen dos estados conformacionales diferentes inducidos por la fosforilación: uno, en el cual tau hiperfosforilada es capaz de unir tau normal, y otro, en el cual tau es capaz de autoensamblarse en filamentos. Estos resultados, combinados con los datos de cinética de fosforilación (v. Alonso et al.³⁰), sugieren que la conformación necesaria para secuestrar tau normal involucra la fosforilación de tau en las posiciones 199, 202, 205, 212, 235, 262 y 404, y que, para autoensamblaje, involucra la fosforilación en las posiciones 231, 396 y 422. Como prueba del cambio conformacional ocasionado en tau por las mutaciones que provocan demencia frontotemporal, esas taus mutadas no sólo son mejores sustratos para las cinasas del cerebro, sino que también polimerizan en filamentos con un contenido de 5 moles de fosfato por mol de proteína, es decir, menos que el nivel de fosfato requerido por tau normal³⁰.

Varios son los mecanismos que pueden inducir la polimerización de tau, con resultados similares. Es posible que, dada la variedad de manifestaciones clínicas de las taupatías, más de un mecanismo esté involucrado en las enfermedades. Sin embargo, y hasta el día de hoy, no existe ningún desorden humano conocido con acumulación de tau que no sea hiperfosforilada.

¿Es inhibitoria tau hiperfosforilada soluble o polimerizada?

La presencia de tau hiperfosforilada destruye los microtúbulos, lo que constituye una amenaza para la estabilidad de las neuronas. Los microtúbulos mantienen el transporte axoplásmico, y, en las neuronas que tienen los ovillos en la EA, el sistema de microtúbulos está destruido y es reemplazado por filamentos de tau. Los microtúbulos son polímeros de tubulina, y es bien conocido que el grado de polimerización tubulina es crítico para el bienestar celular. Los fármacos que estabilizan o desestabilizan los microtúbulos pueden inducir apoptosis en varios tipos celulares, especialmente en las neuronas, en las cuales los procesos son largos y la estructura y el transporte dependen de los microtúbulos. Es discutible si tau es tóxica en la forma polimerizada. Santacruz et al.³² generaron un ratón transgénico inducible que expresa una tau mutada y observaron que el deterioro cognitivo se relaciona con la presencia de tau fosforilada, que esta tau se agrega en filamentos y que, al detener la expresión de tau, los filamentos no desaparecen, mientras que la capacidad cognitiva mejora. Estos resultados sugieren que tau polimerizada no es suficiente para causar deterioro cognitivo. Otros estudios demostraron, en ratones transgénicos expresando tau humana, que las neuronas con filamentos de tau tenían una apariencia más «saludable», lo que sugiere que la polimerización de tau en filamentos podría ser neuroprotectora. Se obtuvieron resultados similares en estudios morfométricos que emplearon biopsias de cerebros de pacientes con EA y de controles, en los que se observó que la aparición de los ovillos no significaba necesariamente la muerte neu-

ronal³⁴. Nosotros demostramos que la polimerización de tau hiperfosforilada en filamentos neutraliza la toxicidad de tau, volviéndola una molécula inerte, a diferencia de EA P-tau soluble, que destruye los microtúbulos²³. Estos resultados sugieren que la inhibición de la fosforilación anormal, más que la inhibición de la polimerización, podría ser una buena alternativa terapéutica para la EA y las taupatías relacionadas.

De esa manera, las neuronas que están degenerando formarían agregados de tau. Creemos que tau hiperfosforilada secuestra tau normal, destruye el sistema de microtúbulos y se autoensambla en filamentos; es decir, un mecanismo de toxicidad de tau donde principalmente la forma soluble es tóxica y que, cuando polimeriza en filamentos, se pierde la propiedad de inhibir el ensamblaje de microtúbulos²³. Los ovillos de filamentos empiezan a acumularse en el cuerpo neuronal y, aunque en principio estas acumulaciones serían neuroprotectoras, podrían volverse tóxicas cuando el espacio ocupado por dichas lesiones compromete el funcionamiento neuronal normal, dando cuenta de una correlación inversa entre ovillos extracelulares y supervivencia neuronal. Otros investigadores apoyan la teoría de que la agregación de tau es el suceso tóxico. Estos autores mostraron que los agregados de un fragmento de tau en células son tóxicos, mientras que si la agregación es inhibida, también lo es la toxicidad. Sin embargo, cabe destacar que estos estudios usaron sólo un fragmento de la proteína, que puede comportarse de forma totalmente diferente de la molécula completa usada en estudios previos.

Es razonable pensar que el mecanismo de neurodegeneración inducida por tau involucra la rotura del sistema de microtúbulos. Otra alternativa empezó a considerarse a partir de los experimentos realizados en *Drosophila*. Tras la fosforilación anormal de tau en el caso de las neuronas, hay un intento de reiniciar el ciclo celular. Este intento es seguido por apoptosis. El efecto neurotóxico es independiente de la agregación de tau y se incrementa con el estrés oxidativo. Se ha propuesto que tau liberada al espacio extracitoplasmático puede transmitir el efecto tóxico al interactuar con receptores en neuronas vecinas³⁵.

Conclusiones

Basándonos en las pruebas aquí expuestas, creemos que la hiperfosforilación de tau conduce a la neurodegeneración a través de la optura de microtúbulos, así como a la consecuente disminución en la neurotransmisión y el transporte axoplásmico (fig. 1). Las neuronas que comienzan con los cambios neurofibrilares están sometidas a estrés y responden de forma diferente:

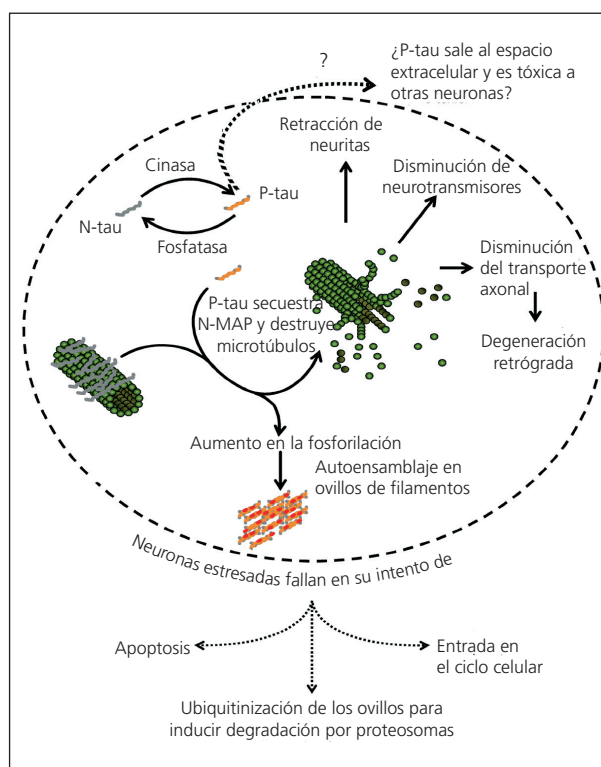


Figura 1. Mecanismo hipotético de neurodegeneración. Tau es una fosfoproteína cuyo estado de fosforilación es regulado por las actividades de cinasas y fosfatasas. Cuando este equilibrio es alterado, tau hiperfosforilada aparece e interactúa con tau normal y otras MAP y destruye el sistema de microtúbulos. Esto ocasiona la interrupción del transporte axoplásmico, que causa retracción de neuritas, pérdida de sinapsis y reducción en la neurotransmisión. Las neuronas con esta forma modificada de tau están estresadas. Dichas neuronas reaccionan de varias maneras: a) tratan de iniciar apoptosis (intento fallido de suicidio); b) intentan reentrar en el ciclo celular (intento fallido de una célula posmitótica de dividirse), y c) tratan de ubiquitinar tau para eliminar proteínas mal formadas; pero el proteosoma no puede ejecutar este mecanismo. El único mecanismo aparentemente exitoso es entrar en el lento proceso de neurodegeneración. Cuando tau es liberada al espacio extracelular, podría transferir el efecto tóxico a otras neuronas. Como un mecanismo de defensa, la célula trata de inducir la polimerización de tau hiperfosforilada en ovillos, hasta que la acumulación constituye un problema por el espacio ocupado.

Alonso AC. Mecanismo de la neurodegeneración inducida por la proteína tau en la enfermedad de Alzheimer y taupatías relacionadas

a) intentan iniciar apoptosis (intento fallido de suicidio); *b*) tratan de reentrar al ciclo celular (intento fallido de una célula posmitótica de dividirse, y *c*) intentan la ubiquitinización, para enviar a degradar las proteínas que han cambiado su conformación (p. ej., tau hiperfosforilada); el proteosoma no es suficiente para ejecutar esa actividad. El único mecanismo exitoso para eliminar esta molécula tóxica es entrar en el lento proceso de neurodegeneración. Aquellas neuronas que tienen éxito en mantener niveles bajos de tau hiperfosforilada, ya sea degradando la proteína modificada o inactivándola al inducir su polimerización en filamentos tienen mayor probabilidad de sobrevivir. Las posibilidades de atacar terapéuticamente con éxito esta enfermedad podrían involucrar regular el sistema de fosforilación y acelerar la degradación de la forma anormal de tau.

Agradecimientos

La autora expresa su agradecimiento a Robert Freedland, por su colaboración en la creación de la figura, y al PSC-Cuny [Professional Staff Congress] de la Universidad de la Ciudad de Nueva York, por el subsidio otorgado.

Bibliografía

1. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci*. 1986;83:4913-7.
2. Kopke E, Tung YC, Shaikh S, Alonso AC, Iqbal K, Grundke-Iqbal I. Microtubule-associated protein tau. Abnormal phosphorylation of a non-paired helical filament pool in Alzheimer disease. *J Biol Chem*. 1993;268:24374-84.
3. Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, Nemens E, Garruto RM, Anderson L, et al. Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Ann Neurol*. 1998;43:815-25.
4. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia DFTDP-17. *Nature*. 1998;393:702-5.
5. Spillantini MG, Murrell JR, Goedert M, Farlow MR, Klug A, Ghetti B. Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. *Proc Natl Acad Sci*. 1998;95:7737-41.
6. Himmler A, Drechsel D, Kirschner MW, Martin DW Jr. Tau consists of a set of proteins with repeated C-terminal microtubule-binding domains and variable N-terminal domains. *Mol Cell Biol*. 1989;9:1381-8.
7. Ding H, Dolan PJ, Johnson GV. Histone deacetylase 6 interacts with the microtubule-associated protein tau. *J Neurochem*. 2008;106:2119-30.
8. Hua Q, He RQ, Haque N, Qu MH, del Carmen Alonso A, Grundke-Iqbal I, et al. Microtubule associated protein tau binds to double-stranded but not single-stranded DNA. *Cell Mol Life Sci*. 2003;60:413-21.
9. Hanger DP, Byers HL, Wray S, Leung KY, Saxton MJ, Seereeram A, et al. Novel phosphorylation sites in tau from Alzheimer brain support a role for casein kinase 1 in disease pathogenesis. *J Biol Chem*. 2007;282:23645-54.
10. Lee G, Thangavel R, Sharma VM, Litsky JM, Bhaskar K, Fang SM, et al. Phosphorylation of tau by fyn: implications for Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2004;24:2304-12.
11. Iqbal K, Alonso A del C, Chen S, Chohan MO, El-Akkad E, Gong CX, et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1739:198-210.
12. Drewes G, Trinczek B, Illenberger S, Biernat J, Schmitt-Ulms G, Meyer HE, et al. Microtubule-associated protein/microtubule affinity-regulating kinase (p110mark). A novel protein kinase that regulates tau-microtubule interactions and dynamic instability by phosphorylation at the Alzheimer-specific site serine 262. *J Biol Chem*. 1995;270:7679-88.
13. Vandebroek T, Vanhelmont T, Terwel D, Borghgraef P, Lemaire K, Snauwaert J, et al. Identification and isolation of a hyperphosphorylated, conformationally changed intermediate of human protein tau expressed in yeast. *Biochemistry*. 2005;44:11466-75.
14. Schaffer BA, Bertram L, Miller BL, Mullin K, Weintraub S, Johnson N, et al. Association of GSK3B with Alzheimer disease and frontotemporal dementia. *Arch Neurol*. 2008;65(10):1368-74.
15. Brandt R, Gergou A, Wacker I, Fath T, Hutter H. A *Caenorhabditis elegans* model of tau hyperphosphorylation: induction of developmental defects by transgenic overexpression of Alzheimer's disease-like modified tau. *Neurobiol Aging*. 2009;30(1):22-33.
16. Steinhilb ML, Dias-Santagata D, Fulga TA, Felch DL, Feany MB. Tau phosphorylation sites work in concert to promote neurotoxicity in vivo. *Mol Biol Cell*. 2007;18:5060-68.
17. Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Gong CX. Contributions of protein phosphatases PP1, PP2A, PP2B and PP5 to the regulation of tau phosphorylation. *Eur J Neurosci*. 2005;22:1942-50.
18. Sontag E, Nunbhakdi-Craig V, Lee G, Bloom GS, Mumby MC. Regulation of the phosphorylation state and microtubule-binding activity of tau by protein phosphatase 2A. *Neuron*. 1996;17:1201-7.
19. Schaffer BA, Bertram L, Miller BL, Mullin K, Weintraub S, Johnson N, et al. Association of GSK3B with Alzheimer disease and frontotemporal dementia. *Arch Neurol*. 2008;65(10):1368-74.
20. Alonso AD, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Alzheimer's disease hyperphosphorylated tau sequesters normal tau into tangles of filaments and disassembles microtubules. *Nat Med*. 1996;2:783-87.

Alonso AC. Mecanismo de la neurodegeneración inducida por la proteína tau en la enfermedad de Alzheimer y taupatías relacionadas

21. Alonso AD, Zaidi T, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Role of abnormally phosphorylated tau in the breakdown of microtubules in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci.* 1994;91:5562-6.
22. Alonso AD, Grundke-Iqbal I, Barra HS, Iqbal K. Abnormal phosphorylation of tau and the mechanism of Alzheimer neurofibrillary degeneration: sequestration of microtubule-associated proteins 1 and 2 and the disassembly of microtubules by the abnormal tau. *Proc Natl Acad Sci.* 1997;94:298-303.
23. Alonso AD, Li B, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Polymerization of hyperphosphorylated tau into filaments eliminates its inhibitory activity. *Proc Natl Acad Sci.* 2006;23:8864-9.
24. Alonso AD, Zaidi T, Novak M, Barra HS, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Interaction of tau isoforms with Alzheimer's disease abnormally hyperphosphorylated tau and in vitro phosphorylation into the disease-like protein. *J Biol Chem.* 2001;276:37967-73.
25. Alonso AD, Zaidi T, Novak M, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Hyperphosphorylation induces self-assembly of tau into tangles of paired helical filaments/straight filaments. *Proc Natl Acad Sci.* 2001;98:6923-8.
26. Takashima A. Hyperphosphorylated tau is a cause of neuronal dysfunction in tauopathy. *J Alzheimers Dis.* 2008; 14(4):371-5.
27. Gong CX, Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Post-translational modifications of tau protein in Alzheimer's disease. *J Neural Transm.* 2005;112(6):813-38.
28. Moreira PI, Honda K, Liu Q, Santos MS, Oliveira CR, Aliev G, et al. Oxidative stress: the old enemy in Alzheimer's disease pathophysiology. *Curr Alzheimer Res.* 2005;2:403-8.
29. Levy SF, Leboeuf AC, Massie MR, Jordan MA, Wilson L, Feinstein SC. Three- and four-repeat tau regulate the dynamic instability of two distinct microtubule subpopulations in qualitatively different manners. Implications for neurodegeneration. *J Biol Chem.* 2005;280:13520-8.
30. Alonso AD, Mederlyova A, Novak M, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Promotion of hyperphosphorylation by fronto-temporal dementia tau mutations. *J Biol Chem.* 2004; 279:34873-81.
31. Wittmann CW, Wszolek MF, Shulman JM, Salvaterra PM, Lewis J, Hutton M, et al. Tauopathy in *Drosophila*: neurodegeneration without neurofibrillary tangles. *Science.* 2001;293:711-4.
32. Santacruz K, Lewis J, Spires T, Paulson J, Kotilinek L, Ingelsson M, et al. Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function. *Science.* 2005;309:476-81.
33. Pérez M, Arrasate M, Montejo De Garcini E, Muñoz V, Ávila J. In vitro assembly of tau protein: mapping the regions involved in filament formation. *Biochemistry.* 2001;40:5983-91.
34. Bondareff W, Mountjoy CQ, Roth M, Hauser DL. Neurofibrillary degeneration and neuronal loss in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 1989;10:709-15.
35. Gómez-Ramos A, Díaz-Hernández M, Cuadros R, Hernández F, Ávila J. Extracellular tau is toxic to neuronal cells. *FEBS Lett.* 2006;580(20):4842-50.