

HIPERFOSFORILACIÓ DE TAU A LA MALALTIA D'ALZHEIMER I POSSIBLES TERÀPIES INTRACEL·LULARS

OLGA ESPARZA REYES

INTRODUCCIÓ

L'**Alzheimer** és una de les malalties neurodegeneratives més comuna que afecta als països desenvolupats. Consisteix en una disminució progressiva de la memòria i de la capacitat intel·lectual, de manifestació adulta i cert component genètic, que afecta a les regions involucrades en l'aprenentatge, memòria, lòbuls temporal i frontal. El risc augmenta amb l'edat, dramàticament a partir dels 70 anys. Hi ha dues hipòtesis principals: la teoria del A β amiloide i la **patologia de tau**.

CABDELLS NEUROFIBRIL·LARS (NFTs)

Tau és una proteïna, principalment neuronal, que pertany a una família de proteïnes associades a microtúbuls (MAPs). La seva hiperfosforilació fa que agregui formant filaments helicoidals aparellats (PHFs) que al seu cop formen els NFTs.

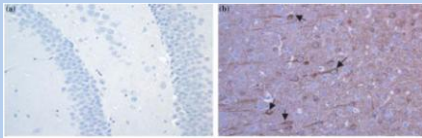


Fig 1. (a) Regions d'hipocamp de talls de cervell de ratolí wild type (b) i transgènic GSK3 β S9A l'enyit amb anticòs HA que reconeix GSK3 β S9A humana. Les fletxes indiquen la morfologia de els pie-NFTs (Li, et al., 2004).

Estructura

En solució, tau no presenta una estructura secundària definida degut a que la composició global d'aminoàcids és hidrofílica. Només presenta unes petites regions amb α -hèlix, fulla- β i hèlix de poliprolines.

Funcions

- **Estabilització dels MT** → Depèn del grau de fosforilació de tau.
- Manteniment de la forma cel·lular.
- Creixement de les neurites.
- Transport axonal d'òrgans pels terminals nerviosos.
- Manté interaccions amb la membrana plasmàtica.

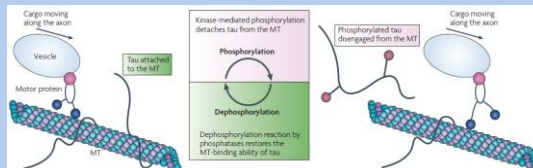


Fig 2. En una neurona sana, l'au s'uneix fortament als MT i permet que el transport d'òrgans sigui normal. En canvi, en una neurona amb AD es deteriora el TA per la desestabilització de tau-hiperP sobre els MT. No obstant, són necessaris cicles d'unió i desunió de tau dels MT per mantenir un TA efectiu (Ballatore, et al., 2007).

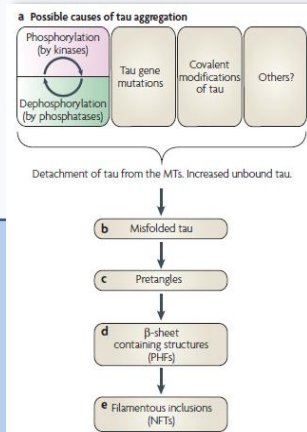
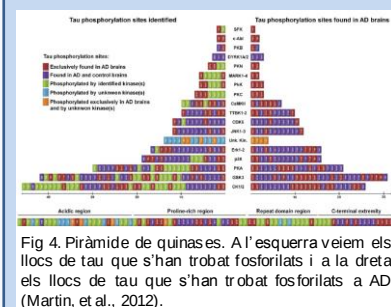


Fig 3. Agregació patològica de Tau (Ballatore, et al., 2007).



GSK3-β (Glicogen Sintasa Kinasa-3-β)

És una PDPK molt expressada en neurones. Una de les seves **funcions** principals està en el metabolisme del glicogen, però també és important per la proliferació cel·lular i funcions neuronals, entre altres. S'han identificat molts substrats, entre ells, tau. La seva **regulació** es du a terme mitjançant fosforilacions (S9, 21, 389 i Y279 i 216).

PP2A (Protein Phosphatase 2A)

És una S/T PP que representa un 90% de tota l'activitat S/T PP a la majoria dels teixits. Està formada per 3 subunitats A, B i C. Principalment **actua** desfosforilant tau i altres quineses que fosforilen tau. La seva **regulació** es mostra a la figura.

BIOQUÍMICA

La neurotoxicitat de tau ve regulada per modificacions postraduccionals → **fosforilacions**, glicosilacions, acetilacions, sumoïlacions, nitracions, ubiquitinacions i proteòlisi. Tau conté ~80 llocs fosforilables, dels quals 28 o més són exclusius d'AD (es troben 8 o més fosforilats) → **Alteració de l'equilibri d'activitats Ks/PPs** (importants GSK3- β i PP2A).

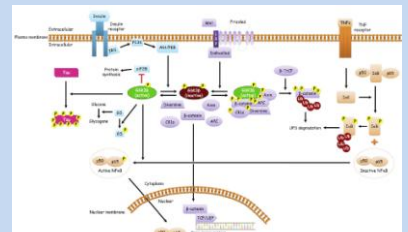


Fig 5. Vies de senyalització en les que participa GSK3- β (Martin, et al., 2012).

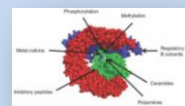


Fig 6. Regulació de PP2A (Voronkov, et al., 2011).

TERÀPIES INTRACEL·LULARS

Inhibidors per GSK3 β :

- **Liti** (inhibidor específic).
- **NP031112** (agent anti-inflamatori) → CLINICAL TRIAL en fase II.
- **BDNF** (factor neurotròfic derivat de cervell).

Inhibidors per PP2A

- **Memantina** (activador catiónic) → CLINICAL TRIAL en fase IV.

CONCLUSIONS

- Alteració de l'equilibri Ks/PPs → ↑ Fosforilació de tau → PHFs → NFTs.
- Possibles causes de l'alteració: mutacions covalents, down-regulacions de PPs, up-regulacions de Ks o la toxicitat d'A β .
- GSK3 β i PP2A són les més involucrades en aquest procés → defectes als processos de regulació pot alterar la seva activitat.
- Retroalimentació entre les dues patologies (A β i tau).
- Qüestions que romanen per resoldre: curs temporal de les patologies i mecanismes intracel·lulars que provoquen la disrupció de l'equilibri Ks/PPs.

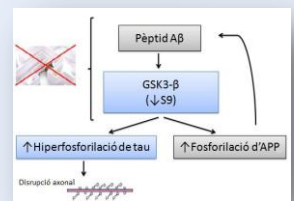


Fig 7. Toxicitat associada al pèptid A β i GSK3- β a AD (Imatge modificada de Petit-Païet, et al., 2010).

REFERÈNCIES

Ballatore, et al., 2007; Martin, et al., 2012; Voronkov, et al., 2011.