

# Γ-SCRETASA I PRESENILINES: IMPLICACIÓ EN LA MALALTIA DE L'ALZHEIMER

Júlia Llavall Burgués

## LA MALALTIA DE L'ALZHEIMER

La malaltia de l'Alzheimer (AD) és una malaltia **neurodegenerativa**, la forma més comuna de demència en adults. Entre les seves manifestacions clíniques destaca un progressiu deteriorament de la memòria i altres habilitats intel·lectuals, canvis de personalitat i un deteriorament cognitiu. Les dues causes principals conegudes de la patologia de l'Alzheimer són els **cabdells neurofibril·lars**, que es formen a causa de l'hiperfosforilació d'una proteïna anomenada TAU, i la formació de **plagues senils**, fruit de l'agregació de pèptids amiloïdes.

### Proteïna TAU:

- Associada a microtúbuls.
  - Present en la majoria de teixits, però altament expressada en el sistema nerviós central i perifèric.
  - Funció: estabilització dels microtúbuls.
- En l'AD:
- **Hiperfosforilació de TAU** que afecta a la seva capacitat d'unir tubulina (proteïna que forma els microtúbuls) i, per tant, la seva funció estabilitzadora dels microtúbuls.
  - Mort neuronal.

La **proteïna precursora amiloide (APP)**, abundant al sistema nerviós central, pot ser processada per dues vies:

- **No amiloidegènica:** no es formen pèptids Aβ nocius.
- **Amiloidegènica:** APP tallada per BACE-1 i per γ-secretasa. S'alliberen pèptids Aβ, que s'agreguen.

**Plaques senils:** interaccionen amb les neurones i les cèl·lules glials, fet que provoca una activació de cascades d'inflamació i estrès oxidatiu, entre d'altres. Deriva en apoptosi neuronal.

Un 5% dels casos d'AD són classificats com **AD familiar primerenc (FAD)**. En la majoria de casos de FAD s'hi observen **mutacions en el gen d'APP** i/o en els **gens de presenilines**.

## γ-SCRETASA

Complex proteic que processa APP, format per quatre subunitats, PS1 o PS2, APPH-1, NCT i PEN-2; situat en les membranes plasmàtica i d'òrgànuls interns com RE.

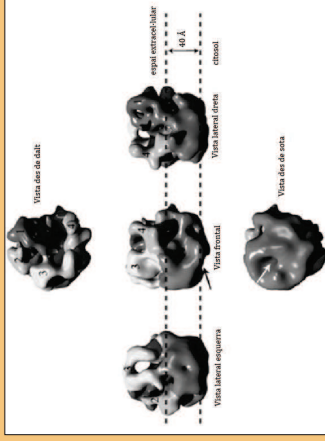


Figura 1: Estructura 3D obtinguda per microscopia crioelectrònica del complex γ-secretasa des de dues perspectives. Quatre densitats a la superfície extracel·lular estan etiquetades de 1 a 4. La línia indica la cavitat aguda en el costat citoplasmàtic. Adaptat de Ombrosi et al. (2009).

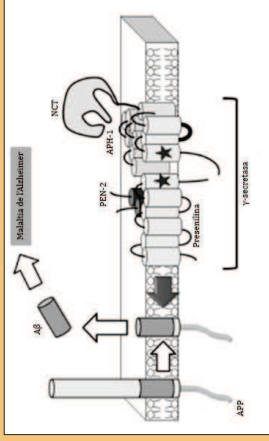


Figura 2: Estructura de la γ-secretasa i esquematització de la seva acció de sobre APP. Adaptat de Tomita et al. (2013).

## Mecanisme d'acció

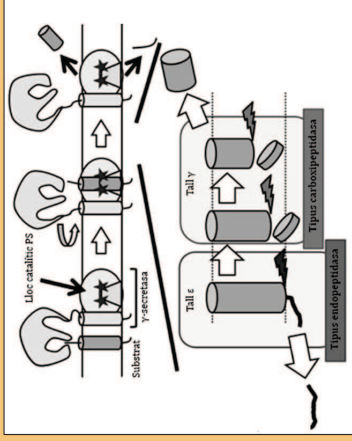


Figura 3: Model esquematitzat del tall de γ-secretasa. Adaptat de Tomita et al. (2013).

## PRESENILINES

Les presenilines PS1 i PS2 són el component catalític de la γ-secretasa. Són proteïnes transmembrana de 467 i 448 aminoàcids, respectivament. La identitat de seqüència entre aquestes dues proteïnes és de més del 65% però PS1 s'expressa en nivells més elevats que PS2.

### Estructura

PS consta de 9 dominis transmembrana (TMD) i per activar-se, pateix un procés endoproteolític altament regulat en el loop citoplasmàtic que connecta els dominis 6 i 7. Els fragments formats NTF i CTF presenten els motius catalítics YD i GXGD conservats, que es creu que formen part de l'estructura de la cavitat hidrofílica al complex γ-secretasa, on té lloc la catalisi. CTF també conté un motiu PAL altament conservat.

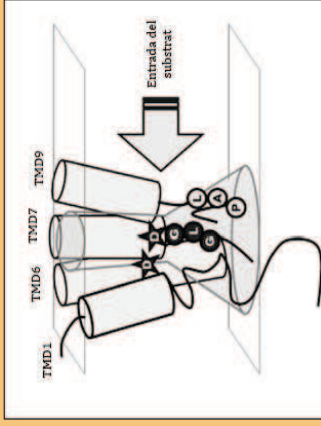


Figura 4: Estructura del centre actiu de la PS1. Asp catalític està representat per estrelles, els motius GXGD i PAL estan representats per cercles i TMD indica domini transmembrana. Adaptat de Tomita et al. (2013).

### Funció

- Les presenilines processen APP, en tant que formen part de la γ-secretasa. Diversos estudis indiquen que mutacions en PS1 fan variar el ratio Aβ40/Aβ42, essent Aβ42 més propici a formar agregats, i per tant, plaques senils.
- Les presenilines intervien en el procés d'activació de Notch, proteïna que pertany a una via de senyalització involucrada en la diferenciació, proliferació i apoptosi de la cèl·lula.
- Una deficiència en PS1 resulta en un trànsit intracel·lular anormal dels altres tres components de la γ-secretasa i d'altres proteïnes de superfície.
- Segons la hipòtesi de la sobrecarrega de Ca<sup>2+</sup>, per la patologia de FAD, les mutacions en PS1 augmenten el contingut de calci en el reticle endoplasmàtic, amb el consegüent alliberament excessiu de calci en el rebre un estímul cel·lular.

## IMPLICACIÓ EN LA PATOGENÈSIS D'AD

Més de 180 mutacions associades a FAD identificades en PS1. Totes són autosòmiques dominants. Diverses hipòtesis han estat proposades per explicar la relació entre les mutacions en PS1 i la patogènesis de FAD.

- Les mutacions a PS1 disminueixen la quantitat total de pèptids amiloïdes produïts, augmentant però el **ratio Aβ42/Aβ40**, factor crític en la tendència d'Aβ agregar-se en espècies neuro tòxiques.
- Les proteïnes PS1, PS2 i APP juguen un **rol crític en la supervivència neuronal**, les mutacions en aquestes doncs interfeixen en la seva activitat, portant a la mort neuronal (sense relació amb els pèptids Aβ).

- **Hipòtesi de les presenilines:** la pèrdua parcial de les funcions de PS són la causa de la neurodegeneració, pèptids Aβ42 presents per mutacions en APP actuen com a inhibidors de γ-secretasa, potenciant la pèrdua de funció.

- **Hipòtesi MAM:** Mutacions en PS augmenten la funcionalitat de MAM (membranes del reticle endoplasmàtic associades a mitocondri), generant la patologia.

## CONCLUSIONS

El rol central de les PS en la patologia de FAD les situa en el punt de mira com a **diana terapèutica** pel seu tractament.

Considerant la hipòtesi més acceptada de la variació del ratio Aβ40/Aβ42, per exemple, una bona estratègia seria l'ús de moduladors selectius per la γ-secretasa. Segons la hipòtesi elegida, però, l'estratègia a seguir varia.

En **conclusió**, la gran quantitat d'estudis sobre la γ-secretasa, les presenilines i la seva relació amb AD han permès intuir-ne estratègies terapèutiques, tot i que encara queden molts espais en blanc en el coneixement del seu funcionament.

Dr. Steiner J., Westphal T., Wolf M. (2012). Presenilins and γ-Secretases: Structure, Function, and Role in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspect Med* 2:e00804.  
Wattiah K, Zhang Y, Xu H, Thirumang G. (2009) Pathological and physiological functions of presenilins. *Molecular Biology of the Cell* 20:1033-1041.  
Tomita T, Westphal T. (2013). Structural biology of presenilins and signal peptide populations. *JBC papers in perspective* P113.463284.  
Kleinman M. (2003). Neurobiology Basics of a protein quartet. *Nature* Volume 422, 388-397.  
Tomita T. (2009). Crystallographic Structure of purified γ-secretase. *J. Mol. Biol.* 485, 64-82.