

# El caso de la proteína Tau<sup>1</sup>

Xavier Pujol Gebellè

*Alcmeon*, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica, Año 16, Vol. 14, N° 1, septiembre de 2007, págs. 81 a 85.

El desarrollo de ratones transgénicos podría ser clave para resolver el enigma de la enfermedad de Alzheimer y el diseño de nuevos fármacos.

La enfermedad de Alzheimer continúa siendo una ecuación con múltiples variables por resolver. Sin embargo, el conocimiento acumulado en los últimos 15 años está aproximando lentamente a la comunidad científica a lo que se vislumbra como una posible solución.

De ella parece que participa la proteína Tau, cuya modificación anómala está implicada en la formación de estructuras aberrantes en el cerebro. Jesús Ávila, coordinador del Grupo de Microtúbulos en el Centro de Biología Molecular, aplica este principio al desarrollo de ratones transgénicos. El objetivo es entender mejor la enfermedad y proponer nuevas vías terapéuticas.

¿Es Tau la clave? “Probablemente es una de ellas, pero la principal y única comprobada es envejecer”. Para Jesús Ávila, así como para

otros muchos investigadores en el mundo, la razón de ser de una patología como la enfermedad de Alzheimer tiene mucho que ver con la prolongación de las expectativas de vida lograda en los últimos años.

“Convivimos desde que nacemos con la gran mayoría de nuestras neuronas”. A mayor edad, por tanto, mayor es el tiempo que la neurona está expuesta a factores de riesgo que puedan alterar su normal funcionamiento. El caso es que las neuronas “también envejecen”.

El proceso de envejecimiento, por definición, no afecta sólo a órganos y tejidos, sino también a las propias células. Y cuando una neurona envejece, el riesgo de que pierda su funcionalidad o muera aumenta de forma clara. La pérdida de funcionalidad neuronal, así como la muerte de la neurona, es lo que define el principio de una enfermedad neurodegenerativa como el Alzheimer.

Para investigadores de medio mundo, al menos desde mediada la década de los ochenta, la cuestión clave estriba en descubrir qué fenómenos se asocian a esa pérdida de funcionalidad y cual es su origen íntimo para tratar de revertir el proceso.

---

<sup>1</sup> Grupo de Microtúbulos. Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid. E-28040 Cantoblanco (Madrid). Coordinador: Jesús Ávila de Grado. Teléfono: 91 397 50 70 Fax: 91 397 4499 javila@cbm.uam.es

Una de esas razones íntimas tiene que ver con la herencia. “La mutación de un gen puede ocasionar la enfermedad”, explica Ávila. Pero, por lo que se está viendo, heredar el gen mutado explica sólo una muy pequeña proporción de casos. La mayoría responde al patrón de “Alzheimer esporádico”, una situación en la que la genética también cuenta pero que sólo se entiende si existe vinculación con el ambiente.

Así, pues, la enfermedad sería “un conjunto de factores de riesgo” cuya combinación errónea en un momento dado “acelera la muerte neuronal en determinadas áreas” del cerebro. Estos factores de riesgo ambiental cobran todo su protagonismo por la existencia de genes que marcan la predisposición a padecer la enfermedad.

En la enfermedad de Alzheimer se observa una hiperfosforilación de Tau; como consecuencia, el almacén de la neurona se altera.

### **Una colaboradora del Grupo de Microtúbulos prepara muestras**

Las investigaciones llevadas a cabo hasta la fecha han evidenciado que estos factores tienen que ver “con algo” que da lugar a la formación de estructuras aberrantes en el cerebro como las placas seniles o los ovillos neurofibrilares, ambas presentes en el enfermo de Alzheimer. Y que ese “algo” está relacionado con el estrés oxidativo, un fenómeno que se da de forma natural en cualquier célula a medida que transcurre el tiempo y que viene marcado por la acumulación de radicales libres.

Adicionalmente, puede suceder la pérdida de equilibrio en el proceso de fosforilación de proteínas y que suele traducirse en hiperfosforilación.

Fosforilación y oxidación son dos de los factores de riesgo que, sumados, pueden provocar que la proteína deje de funcionar o que

presente lo que se llama ganancia de función. En el caso del Alzheimer, la ganancia se traduciría en su agregación y, por tanto, en la aparición de estructuras aberrantes. Estas últimas parecen estar implicadas en muerte neuronal, aunque nadie ha podido verificarlo todavía.

### **El papel de Tau**

El Grupo de Microtúbulos, coordinado en el Centro de Biología Molecular por Jesús Ávila, fue el primero en esclarecer que la proteína Tau era el componente fundamental que al ensamblarse daba lugar a los ovillos neurofibrilares, una de las dos estructuras aberrantes que se aprecian en enfermos de Alzheimer. Tau es una proteína que se encuentra en los microtúbulos celulares y que, en condiciones normales, contribuye a formar el almacén de la célula.

En la enfermedad de Alzheimer se observa una hiperfosforilación de Tau. Como consecuencia, el almacén de la neurona se altera y, con él, su forma. Dado que la forma determina la sinapsis, su alteración comporta la pérdida de conexiones neuronales. No es eso lo único que ocurre. En determinadas circunstancias la proteína puede autoagregarse, dando lugar a los ovillos neurofibrilares. El interés del grupo se centra en ver cómo se fosforila la proteína y si ello tiene algo que ver con el “ensamblaje aberrante”.

La investigación se canaliza a través de ratones transgénicos a los que se incorpora el gen de la proteinquinasa GSK3, una de las proteínas que fosforila a Tau. La expresión del gen, y por tanto, la aparición de la proteína, se está intentando vehicular a través de la dieta del ratón, de modo que cuando se quiere que el animal esté sano se alimenta de una manera distinta a cuando se pretende que muestre la enfermedad.

En las condiciones patológicas, explica Ávila, el ratón presenta una hiperfosforilación de Tau con unas características patológicas similares a las de la enfermedad de Alzheimer. Pero hay otras que no se manifiestan. Una de ellas, singular en este proceso, es que la proteína no se autoagrega. Otras se manifiestan claramente: “En experimentos de comportamiento [el laberinto de agua de Morris] se ha comprobado que hay defectos en la memoria que podrían mimificar a los de Alzheimer”. Esta observación ha hecho pensar a los investigadores del grupo que podría haber fenómenos reversibles en la enfermedad, aspecto sometido a estudio en la actualidad.

En paralelo, el grupo ha generado otro ratón transgénico. En este caso, con el gen de Tau mutado. La mutación es la responsable de la demencia fronto-temporal asociada al cromosoma 17 y que se caracteriza por no presentar placas seniles. Lo que han visto es que la expresión de este gen en ratones está aparejada a la formación de agregados. El grupo va

a cruzar ahora los dos ratones, el que tiene la proteínquinasa aumentada y el que tiene la sobreexpresión de Tau mutado. “Queremos ver si hay efectos sinérgicos y si como resultado surge un modelo de ratón de Alzheimer”.

### El valor de un modelo

Si el ratón surgido del cruce entre los dos transgénicos presentara las características patológicas de ambos, se habría sido capaz de reproducir una parte muy notoria de la enfermedad en un “modelo animal manejable”. “Sería un muy buen banco de pruebas para analizar el efecto de una serie de compuestos que están desarrollando distintas farmacéuticas con el objetivo de evitar la formación de agregados”, resume Ávila.

Por otra parte, el hecho de que los ratones sean condicionales, es decir, que expresen condiciones patológicas en función de condiciones ambientales externas como la dieta, puede permitir buscar factores reversibles y ver si éstos son modulables mediante fármacos. “Si parte de la enfermedad es reversible, seguro que se podrían buscar fármacos que hicieran también reversible su progreso”, considera el investigador.

Por el contrario, si ninguno de los procesos que se observan son reversibles, los fármacos a diseñar “deberán ser preventivos en lugar de curativos”.

“El problema de trabajar con ratones”, reflexiona Ávila, “es que es caro, lento y tedioso”. No sólo por el tiempo de gestación (20 días) o el que precisan para llegar a la edad adulta (un mes), sino también por la enorme cantidad de animales que se requieren para determinados experimentos y que pueden llegar con facilidad a superar el millar de individuos. “Supongo que es por eso que no hay demasiada gente que trabaje en este campo en España”.

### Investigación conjunta

El problema, que se resume en los altos costes de puesta en marcha y mantenimiento de los experimentos, no es exclusivo de España. De ahí que algunas industrias hayan alcanzado acuerdos de colaboración con laboratorios públicos como el del CBM. Los resultados de esta “investigación conjunta” están empezando a verse ahora. “Diez años atrás la enfermedad de Alzheimer era una gran desconocida”, dice Ávila.

En estos momentos, en cambio, se está dando “una gran explosión” en todo el mundo. El punto de inflexión se dio a finales de los años ochenta. Fue entonces cuando se deter-

minó que las placas seniles estaban constituidas por el péptido amiloide y simultáneamente se descubrió que Tau era el componente esencial de los ovillos neurofibrilares. El grupo de Ávila fue precisamente el primero en ver que debía ser Tau la responsable de los ovillos al reproducir in vitro la formación de filamentos.

En paralelo, Ávila señala a las agrupaciones de enfermos como uno de los grandes motores en el cambio de percepción de la Administración y los políticos, sobre todo en los países anglosajones. La presión social contribuyó efectivamente a incrementar los presupuestos públicos destinados a la investigación de enfermedades neurodegenerativas, pero el principal motivo para que el conocimiento aumentara de forma espectacular en el último decenio fue el cambio de actitud de la industria. “Las grandes compañías farmacéuticas reorientaron su actividad a la investigación en enfermedades crónicas, mucho más costosas que las agudas, pero también mucho más rentables”.

En el caso de la enfermedad de Alzheimer, el cambio de orientación ha permitido dedicar importantes inversiones al desarrollo de fármacos basados en evitar la formación de placas seniles y la aparición de ovillos neurofibrilares. Así, un grupo importante de empresas trabaja en la obtención de inhibidores de las proteasas (la proteína beta-amiloide, responsable de las placas seniles, se asocia a un proceso de proteólisis aberrante); un segundo grupo se dedica a investigar posibles inhibidores de la fosforilación de Tau (se sugiere que el primer paso para el ensamblaje aberrante, probablemente reversible, podría ser la fosforilación de Tau).

En esta última línea el grupo de Jesús Ávila ha iniciado una colaboración con NeuroPharma, filial de la española Zeltia, con el objetivo

de elaborar “toda la química” de los ratones transgénicos GSK 3. El estudio del ratón con Tau mutado se está efectuando con la francesa Synthelabo.

### **Desarrollo, degeneración, regeneración**

Las líneas de investigación del Grupo de Microtúbulos del Centro de Biología Molecular abarcan mucho más que el estudio de la proteína Tau. De hecho, como cuenta Jesús Ávila, su coordinador, el objetivo del grupo pasa por ver el desarrollo, degeneración y regeneración de la célula nerviosa, es decir, “cómo se hace, cómo se deshace y como se rehace”.

Del primer concepto han surgido varias líneas de investigación, para las que se emplean ratones “knock out”, dedicadas a esclarecer las bases de la formación del axón neuronal y la formación de dendritas, los puntos de conexión necesarios para la sinapsis. Del mismo modo, estos estudios persiguen comprender mejor como se forma el armazón de la célula, su citoesqueleto. La segunda línea es la que conforma el estudio de la proteína Tau y su papel en la aparición de la enfermedad de Alzheimer.

La tercera y última tiene que ver con regeneración neuronal. En este último campo el grupo tuvo un notable éxito hace unos pocos años al demostrar en ratones que el uso de glía envolvente en médula espinal seccionada facilitaba una cierta regeneración funcional. El trabajo, con amplia repercusión en prensa, ponía de manifiesto por primera vez que había una posibilidad de recuperar parcialmente las funciones de una médula dañada.

### **Líneas de investigación**

Investigación de la estructura y función del citoesqueleto en los procesos de diferenciación neuronal (formación del axón y las dendritas); la disfunción en procesos neurodegenerativos, fundamentalmente centrados en la enfermedad de Alzheimer; y procesos de regeneración neuronal, en especial en lesiones de médula espinal. En paralelo, el grupo desarrolla distintos modelos experimentales con

ratones transgénicos y KO para enfermedad de Alzheimer.

Los resultados, señala Ávila, hay que considerarlos todavía como “preliminares” aunque se sigue avanzando en esta línea. El objetivo, por el momento, es caracterizar las células de glía envolvente para determinar por qué son capaces de regenerarse de forma natural y si esa condición es reproducible en otra ubicación.