

Las Taupatías

Dr. Erduy J. Infante Velázquez¹, Dra. Yadelis H. Pérez del Campo²,
Dr. Manuel de J. Díaz Pérez³, Dr. José A. Barnet Domínguez¹,
Dra. María de los A. Ortega Pérez¹

RESUMEN

Introducción: Los microtúbulos son componentes esenciales del citoesqueleto que es la estructura celular responsable de la morfología neuronal. La estabilidad y el dinamismo en el ensamblaje de los microtúbulos entre otros factores lo facilitan las proteínas asociadas a los microtúbulos (MAP). La proteína tau es una de estas MAP y participa en el ciclo de asociación-disociación de los microtúbulos confiriendo dinamismo a los mismos. **Desarrollo:** La proteína tau forma acúmulos anormales en algunas enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras entidades descritas más recientemente. En la EA se ha evidenciado que ocurren 2 acúmulos de importancia anatomopatológica: las placas seniles y los ovillos neurofibrilares. Estos últimos se encuentran frecuentemente en la neuropatología del SNC en un grupo de enfermedades, además de la EA, y más recientemente se ha demostrado que la proteína tau está presente en estos ovillos neurofibrilares, denominando a estas enfermedades taupatías. **Conclusiones:** la proteína tau es indispensable para el correcto funcionamiento y desarrollo del sistema nervioso y la presencia de formas modificadas de estas en el SNC produce efectos patológicos importantes en las neuronas que conduce a las neurodegeneraciones.

Rev Mex Neuroci 2002; 3(3): 165-167

Disorders of tau protein (tau-pathies).

ABSTRACT

Introduction: Microtubules are essential components of the cytoskeleton that is the cellular structure responsible for neuronal morphology. The stability and dynamism in the assembly of microtubules, among other factors, is facilitated by proteins associated with microtubules (MAP). The protein tau is one of these MAP proteins and participates in the association-disassociation cycle of the microtubules, conferring dynamism to them. **Development:** The tau protein forms abnormal aggregates in certain neurodegenerative diseases, such as Alzheimer disease (AD) and other entities described more recently. In AD there is evidence of two accumulations of anatomopathologic importance: senile plaques and neurofibrillary tangles. The latter are frequently found in the neuropathology of the CNS in a group of diseases other than AD, and more recently it has been demonstrated that tau protein is present in neurofibrillary tangles, that can be designated "tau-pathies". **Conclusions:** Tau protein is indispensable for the proper functioning and development of the nervous system and altered forms of it in the CNS produce important pathological effects in neurons that lead to neurodegeneration.

Rev Mex Neuroci 2002;3(3): 165-167

INTRODUCCIÓN

Los microtúbulos son componentes esenciales del citoesqueleto que es la estructura celular responsable de la morfología neuronal. Estos tienen gran importancia en la formación de dendritas, axones y sus contactos específicos. La estabilidad y el dinamismo en el ensamblaje de los microtúbulos entre otros factores lo facilitan las proteínas asociadas a microtúbulos (MAP). La proteína tau es una de estas MAP y participa en el ciclo de asociación-disociación de los microtúbulos confiriendo dinamismo a los mismos^{1,2}. En geles de electrofo-

resis, la proteína tau aparece como una serie de diferentes polipéptidos^{3,4}; estas diferentes isoformas se generan por el procesamiento alternativo de un solo ARN^{5,6} o por diferentes niveles de fosforilación⁴. El ARN de la tau se traduce desde el gen de tau localizado en el cromosoma 17⁷, un gen que contiene al menos 16 exones⁸ y presenta una región 5', que no se traduce y es rica en GC la cual se ha descrito como una región de unión para diferentes factores de transcripción⁹. Más recientemente se ha descrito próximo a esta región un promotor que brinda especificidad neuronal al gen tau¹⁰. La expresión de las diferentes isoformas de la tau por procesamiento alternativo es variable, de esta manera las isoformas de la tau que se encuentran en el Sistema Nervioso Central (SNC) no se expresan en el Sistema Nervioso Periférico (SNP)^{11,12}. Las isoformas de la tau que se encuentran en el SNC han sido las más estudiadas y se han identificado en ellas 4 regiones:

1. Región aminoterminal.
2. Región rica en prolinas.

¹ Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN). La Habana. Cuba.

² Hospital Pediátrico Docente de Centro Habana. La Habana. Cuba.

³ Hospital General Docente "Ernesto Guevara de la Serna". Las Tunas. Cuba.

Autor Principal: Dr. Erduy J. Infante Velázquez.
Ave 25 No. 15805% 158 y 160 Rpto Cubanacán.
Playa, CP. 11300. C. Habana.
Email: erduy@neuro.sld.cu

3. Región de unión a tubulina (microtúbulos).
4. Región carboxiterminal.

Además de la tubulina se han descrito otras proteínas que pueden unirse a la tau, como la espectrina¹³, la proteinfosfatasa 1¹⁴, la proteinfosfatasa 2a¹⁵, la presenilina 1¹⁶, la alfa-sinucleína¹⁷ entre otras que de una forma u otra le proporcionan afinidad para la unión a la proteína tau con los microtubulos, la membrana, etc. La proteína tau se encuentra localizada en el citoplasma y como función cabe señalar la estabilización del ensamblaje de los microtúbulos¹⁸. Teniendo en cuenta la participación de esta proteína en varias enfermedades neurodegenerativas es que nos vemos motivados a realizar este trabajo.

DESARROLLO

La proteína tau forma acúmulos anormales en algunas enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Alzheimer (EA) y otras entidades descritas más recientemente. En la EA se ha evidenciado que ocurren 2 acúmulos de importancia anatomopatológica: las placas seniles y los ovillos neurofibrilares¹⁹ (Ver Fig.1 y 2).

De éstos, el último, se compone de filamentos helicoidales apareados, siendo estos polímeros de tau en una forma modificada²⁰ y adquiere tal importancia que su presencia se ha correlacionado con el grado de demencia²¹. Se ha confirmado en estudios recientes que los cambios conformacionales tempranos en la estructura de la proteína tau desencadenan todo el proceso patológico de la EA e incluso que la posterior agregación de ésta para formar los ovillos neurofibrilares y los filamentos helicoidales apareados puede ocurrir de forma secuencial en diferentes zonas del cerebro. Braak y Braak han demostrado que la acumulación de ovillos neurofibrilares en la EA ocurre de forma ordenada con 6 grados de destrucción de la corteza ce-

rebral que comienza por la corteza transentorrinal y entorrinal hasta que alcanza la isocorteza, al mismo tiempo que van desarrollándose los síntomas neurológicos del paciente²². En el Alzheimer, la patología de la tau se ha relacionado con la fosforilación de la proteína y la formación de ovillos neurofibrilares²³.

La hiperfosforilación afecta la estructura y función de la proteína tau aumentando la resistencia a la proteólisis²⁴ y afectando el transporte axonal²⁵. La pérdida de la capacidad de unión a microtúbulos afecta la estabilización del citoesqueleto microtubular con la consiguiente afectación de otros organelos citoplasmáticos como mitocondrias y lisosomas^{26,27} lo que puede promover una patología adicional de la tau²⁸. Desde hace algún tiempo ya, es conocido que los ovillos neurofibrilares son encontrados frecuentemente en la neuropatología del SNC en un grupo de enfermedades, además de la EA y más recientemente se ha demostrado que la proteína tau está presente en estos ovillos neurofibrilares, denominándose estas enfermedades Taupatías²⁹.

Tabla 1
TAUPATÍAS

Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP).
Enfermedad de Pick.
Degeneración corticobasal (CBD).
Demencia frontotemporal con Parkinsonismo unida al cromosoma 17.
Complejo ELA-Parkinson-Demencia.
Enfermedad Gerstmann-Sträussler-Scheinker.
Enfermedad de Hallervorden-Spatz.
Enfermedad Creutzfeldt- Jacob.
Atrofia Multisistémica.
Síndrome de Down.
Demencia Pugilística.
Miositis por cuerpos de Inclusión.

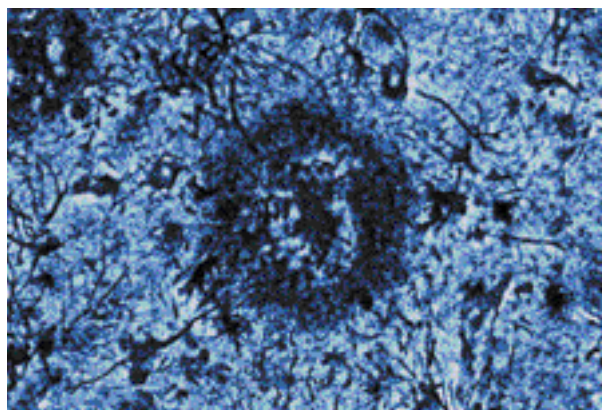


Figura 1: Placa senil en la Enfermedad de Alzheimer (centro de amiloide rodeado de neuritas).

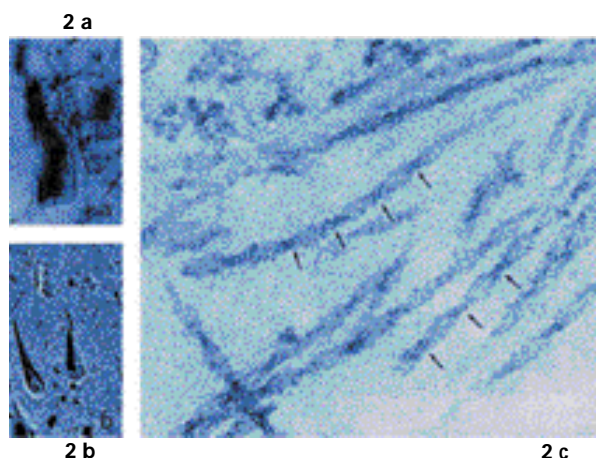


Figura 2: 2a) y 2b) Detalles de la degeneración neurofibrilar al microscopio óptico. 2c) Microscopio Electrónico. Observemos los filamentos helicoidales pareados con estrechamientos periódicos (flechas) que conforman las neurofibrillas.

Todas estas entidades han sido descritas incluso su base genética, pero se ha visto que muestran diferencias en sus factores moleculares y patológicos como los diferentes filamentos ensamblados, las isoformas de la tau que componen estos filamentos y las regiones del SNC que afectan³⁰. El mejor conocimiento de estas entidades constituye para la Neurología moderna un reto cada vez mayor, incluso de han creado diferentes modelos animales para intentar reproducir los aspectos patológicos de estas entidades lo cual podría tener mucho valor en el desarrollo de terapias experimen-

tales y obtener información para posibles tratamientos terapéuticos de estas enfermedades neurodegenerativas.

CONCLUSIONES

Como vemos la proteína tau es indispensable para el correcto funcionamiento y desarrollo del Sistema Nervioso y la presencia de formas modificadas de ésta en el SNC produce efectos patológicos importantes en las neuronas que conduce a las neurodegeneraciones.

REFERENCIAS

1. Fellous A, Francon J, Lennon AM, Nuñez J. Microtubule assembly in vitro. Purification of assembly-promoting factors. *Eur J Biochem* 1977; 78: 167-74.
2. Weingarten MD, Lockwood AH, Hwo SY, Kirschner MW. A protein factor essential for microtubule assembly. *Proc Natl Acad Sci* 1975; 72: 1858-62.
3. Cleveland DW, Hwo SY, Kirschner MW. Purification of tau, a microtubule-associated protein that induces assembly of microtubules from purified tubulin. *J Mol Biol* 1977; 116: 207-25.
4. García de Ancos J, Correás I, Ávila J. Differences in microtubule binding and self-association abilities of bovine brain tau isoforms. *J Biol Chem* 1993; 268: 7976-82.
5. Goedert M, Spillantini MG, Jakes R, Rutherford D, Crowther RA. Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron* 1989; 3: 519-26.
6. Goedert M, Spillantini MG, Potier MC, Ulrich J, Crowther RA. Cloning and sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein tau containing four tandem repeats: differential expression of tau protein mRNA in human brain. *EMBO J* 1989; 8: 393-99.
7. Neve RL, Harris P, Kosik KS, Kurnit DM, Donlon TA. Identification of cDNA clones for the human microtubule-associated protein tau and chromosomal localization of the genes for tau and microtubule-associated protein 2. *Brain Res* 1986; 387: 271-80.
8. Andreadis A, Brown WM, Kosik KS. Structure and novel exons of the human tau gene. *Biochemistry* 1992; 31: 10626-33.
9. Andreadis A, Wagner BK, Broderick JA, Kosik KS. A tau promoter region without neuronal specificity. *J Neurochem* 1996; 66: 2257-63.
10. Heicklen-Klein A, Ginzburg I. Tau promoter confers neuronal specificity and binds Sp1 and AP-2. *J Neurochem* 2000; 75: 1408-18.
11. Couchie D, Mavilia C, Georgieff IS, Liem RK, Shelanski ML, Nuñez J. Primary structure of high tau present in the peripheral nervous system. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89: 4378-81.
12. Goedert M, Spillantini MG, Crowther RA. Cloning of a big tau microtubule-associated protein characteristic of the peripheral nervous system. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89: 1983-87.
13. Carlier MF, Simon C, Cassoly R, Pradel LA. Interaction between microtubule-associated protein tau and spectrin. *Biochimie* 1984; 66: 305-11.
14. Liao H, Li YR, Brautigan DL, Gundersen GG. Protein phosphatase 1 is targeted to microtubules by the microtubule-associated protein Tau. *J Biol Chem* 1998; 273: 21901-8.
15. Sontag E, Nunbhakdi-Craig V, Lee G, Brandt R, Kamibayashi C, Kuret J et al. Molecular interactions among protein phosphatase 2^a, tau and microtubules. Implications for the regulation of tau phosphorylation and the development of tauopathies. *J Biol Chem* 1999; 274: 25490-98.
16. Takashima A, Murayama M, Murayama O, Kohno T, Honda T, Yasutake K, et al. Presenilin 1 associated with glycogen synthase kinase-3 beta and its substrate tau. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 9637-41.
17. Jensen PH, Hager H, Nielsen MS, Hojrup P, Glieman J, Jakes R. Alpha-synuclein binds to tau and stimulates the protein kinase. A-catalyzed tau phosphorylation of serine residues 262 and 356. *J Biol Chem* 1999; 274: 25481-89.
18. Panda D, Goode BL, Feinstein SC, Wilson L. Kinetic stabilization of microtubule dynamics at steady state by tau and microtubule-binding domains of tau. *Biochemistry* 1995; 34: 11117-27.
19. Braak H, Braak E. Frequency of stage of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging* 1997; 18: 351-57.
20. Kidd M. Paired helical filament in electron microscopy of Alzheimer's disease. *Nature* 1963; 197: 192-93.
21. Arraigada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Hyman BT. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992; 42: 631-39.
22. Braak H, Braak E. Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 3-12.
23. Ávila J. Tau aggregation into fibrillar polymers: tauopathies. *FEBS Lett* 2000; 476: 89-92.
24. Kennessey A, Nacharaju P, Ko LW, Yen SH. Degradation of tau by lysosomal enzyme cathepsin D: implication for Alzheimer neurofibrillary degeneration. *J Neurochem* 1997; 69: 2026-38.
25. Ebner A, Godeman R, Stamer K, Illemberger S, Trinczek B, Mandelkow EM, et al. Overexpression of tau protein inhibits kinesin-dependent trafficking of vesicles, mitochondria and endoplasmic reticulum: Implications for Alzheimer's disease. *J Cell Biol* 1998; 143: 777-94.
26. Alonso AD, Grundke-Iqbal I, Barra HS, Iqbal K. Abnormal phosphorylation of tau and the mechanism of Alzheimer neurofibrillary degeneration: sequestration of microtubule-associated protein 1 and 2 and the disassembly of microtubule by the abnormal tau. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 298-303.
27. Wischik CM, Lai RYK, Harrington CR. Modelling prion-like processing of tau protein in Alzheimer's disease for pharmaceutical development. In Ávila J, Brandt R, Kosik KS, eds. *Brain Microtubule Associated*. Chur, Switzerland: Harwood Academic Publ; 1997. P. 185-241.
28. Bi X, Haque TS, Zhou J, Skillman AG, Lin B, Lee CE, et al. Novel cathepsin D inhibitors block the formation of hyperphosphorylated tau fragments in hippocampus. *J Neurochem* 2000; 74: 1469-77.
29. Lee VMY, Trojanowski J: en 52 Annual Meeting American Academy of Neurology Syllabi on CD-ROM. San Diego: 2000.
30. Delacourte A, Buee L. Normal and pathological tau proteins as factors for microtubule assembly. In Jeon KW, ed. *International Review of Cytol*. Vol. 171. San Diego: Academic Press Inc; 1997. P. 167-224.