

## **Modelos *in vitro* para el estudio de la enfermedad de Alzheimer**

**Dr. Francisco García-Sierra**

Departamento de Biología Celular, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN. Av. Instituto Politécnico Nacional no. 2508, Col. San Pedro Zacatenco, C.P. 07360, México D.F. México. E-mail: [fgarcia-sierra@cell.cinvestav.mx](mailto:fgarcia-sierra@cell.cinvestav.mx)

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un proceso demencial que se caracteriza por la pérdida progresiva de la memoria y alteración de las funciones cognoscitivas en sujetos ancianos. Dichos síntomas se deben a la muerte masiva de ciertas poblaciones neuronales en el hipocampo y la corteza cerebral. A la fecha, los mecanismos moleculares implicados en este proceso degenerativo siguen siendo motivo de investigación, sin embargo dos proteínas patológicas con capacidad de autoagregarse anormalmente, han sido involucradas en este padecimiento. La acumulación extracelular de fibras de la proteína **β**-amiloide, ejerciendo toxicidad en el parénquima cerebral, ha sido uno de los principales temas de investigación; sin embargo, la acumulación de dicha proteína en forma de placas amiloideas ha demostrado no correlacionar siempre con la manifestación clínica de la demencia. Por otra parte, la acumulación intracelular de la proteína tau en forma de filamentos patológicos, también induce toxicidad y muerte de las células nerviosas. Dicha proteína se ensambla en forma de polímeros que constituyen las denominadas marañas neurofibrilares (MNFs). Para el caso de estas estructuras anormales, su densidad de aparición a lo largo de la enfermedad correlaciona con la manifestación clínica de la demencia en la EA, siguiendo un patrón estereotipado de aparición en las diversas áreas cerebrales. Mucho del trabajo de investigación de este padecimiento se ha basado en el análisis del tejido cerebral de pacientes que sufrieron de la enfermedad, y que se obtiene al tiempo de la autopsia. Bajo esta situación, la garantía de analizar los procesos patológicos que llevan a la muerte de las neuronas es limitada, al considerar que dichos eventos podrían no ser representativos en un tejido de dudosa preservación (debido al retraso en su obtención *postmortem*).

Por otra parte, en los pacientes *in vivo* la experimentación es limitada y algunos estudios sobre los mecanismos moleculares, ensayos de sustancias, e incluso toma de muestras biológicas son difíciles de realizar. Como alternativas de estudio de este padecimiento se han utilizado modelos celulares y animales que aportan información cercana a los mecanismos moleculares implicados en este padecimiento. En este respecto, en mi laboratorio en los últimos años nos hemos dedicado a estudiar las propiedades de toxicidad de la proteína tau en la EA, mecanismo patológico que es mediado por modificaciones postraduccionales de dicha molécula. En forma patológica la proteína tau se autoensambla dentro de las neuronas en forma de polímeros anormales denominados filamentos helicoidales apareados (FHAs), cuya acumulación lleva a la formación de las MNFs. Este proceso de polimerización anormal de la proteína, que consecuentemente lleva a la muerte de las neuronas, lo hemos modelado en nuestro laboratorio y hemos reproducido la formación de estos polímeros *in vitro*. Dichos filamentos artificiales comparten diversas propiedades con los FHAs nativos de la EA y han sido nuestro blanco de estudio. Actualmente sabemos que algunas alteraciones en la molécula de tau como hiperfosforilación anormal y truncaciones específicas afectan la velocidad y cantidad de filamentos ensamblados *in vitro*, lo cual representa un avance en el conocimiento de los posibles factores inductores de la polimerización anormal de dicha proteína. Con un enfoque más integrativo, también hemos utilizado modelos celulares de diversas extirpes para analizar los efectos de la proteína tau sobre algunos procesos fisiológicos normales.

Un hallazgo relevante que tuvimos hace algunos años fue encontrar en la EA una asociación entre el proceso de muerte celular programada (apoptosis) y proteólisis de tau. A través de este evento de suicidio celular en neuronas comprometidas en la EA, la proteína tau puede ser truncada por la acción de caspasas e inducir en ella alteraciones que la convierten en una proteína patológica, perdiendo su funcionalidad normal y adquiriendo propiedades de autoagregación y toxicidad. Hemos enfocado nuestra atención a este proceso y en diversos modelos celulares hemos sobreexpresado a la proteína tau modificada por ingeniería genética y evaluado sus efectos citotóxicos. Hemos encontrado que la truncación de esta proteína en el residuo Asp421, es determinante para ejercer ciertos efectos citotóxicos. Asimismo, en los ensayos de formación de polímeros *in vitro* fuera de ambiente celular, también hemos demostrado que la truncación de esta proteína favorece sus propiedades de polimerización. Más recientemente encontramos que la actividad de caspasa-3 es fundamental en el procesamiento patológico de la proteína tau en la EA, pues ella es capaz de proteolizar a tau, incluso en su forma polimérica ensamblada. Dicha truncación podría conferir un incremento en la insolubilidad de los polímeros de tau *in situ*, así como mayor resistencia para ser eliminados del citoplasma y, por lo tanto, mayor toxicidad para las neuronas. Futuros experimentos son conducidos para el estudio de otras alteraciones en la molécula de tau como son algunas mutaciones específicas en la molécula, y que están relacionadas con otros problemas demenciales denominados tauopatías