

EL LADO OSCURO DE TAU: NEURODEGENERACIÓN A TRAVÉS DE CROMATINA

Gómez-Inclán C.

Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510, México D.F. Correo E: goin.cecilia.l@gmail.com

La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia en las personas mayores, ésta se caracteriza por pérdida de memoria y razonamiento, así como de otras capacidades mentales. Bajo el microscopio, en el tejido cerebral de pacientes con esta enfermedad, se pueden observar agregados de la proteína Tau (proteína asociada a microtúbulos) formando las llamadas "marañas neurofibrilares", y perdiendo su función de estabilizar la estructura de los axones mediante la interacción con sus microtúbulos. Se ha descrito que en enfermedades donde existen defectos en Tau como en el Alzheimer, hay también defectos en el funcionamiento de la transcripción, entradas aberrantes al ciclo celular y muerte celular. Para mantener un control apropiado de la transcripción es necesario tener una buena distribución de la

cromatina que es el complejo proteína-DNA en el que los eucariontes organizan su información genética. Dicho complejo se puede encontrar en dos formas: eucromatina, un estado ligeramente compacto que se asocia a expresión genética; o heterocromatina, estado condensado asociado a silenciamiento de genes.

El mecanismo específico mediante el cual Tau provoca efectos neurodegenerativos es desconocido, por lo que un grupo de investigación estadounidense interesado en el tema y dirigido por Mel B. Feany sugirió que lo hace a través de la relajación de la heterocromatina.

Para probar su hipótesis utilizaron como modelo *in vivo* a *Drosophila melanogaster*, la mosca de la fruta. Hicieron diversos experimentos donde encontraron que al afectar Tau se promueve des-

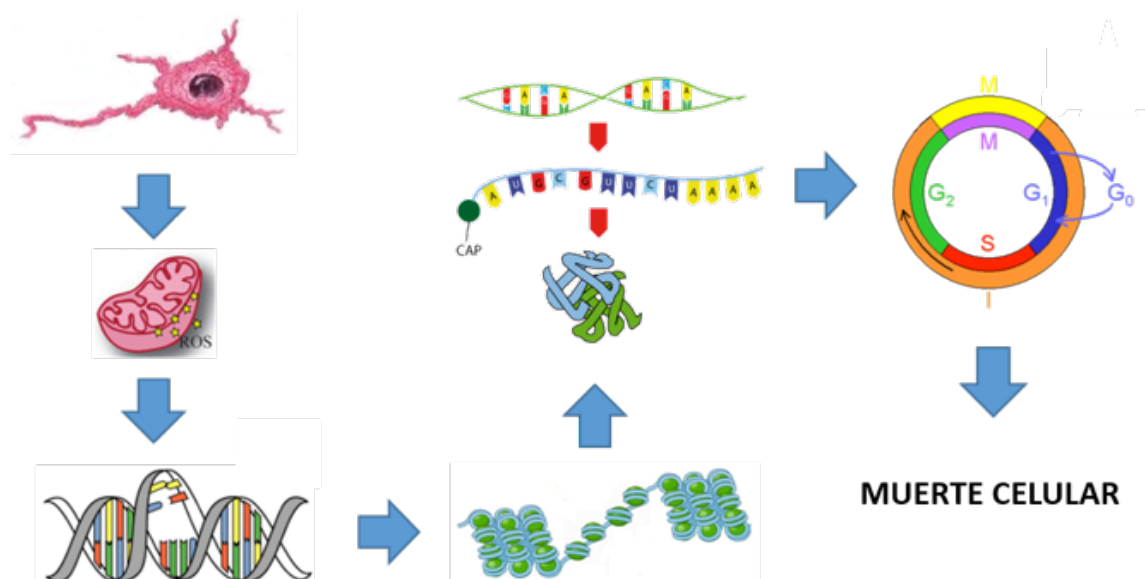


Figura 1. La célula afectada por marañas neurofibrilares induce la liberación de ROS de la mitocondria, estas a su vez provocan daño en el DNA que causa una remodelación de heterocromatina lo que lleva a la expresión de genes anteriormente silenciados, posteriormente esto lleva a entradas aberrantes al ciclo celular y por último a muerte celular.

condensación de la heterocromatina. Lo anterior es causado por radicales libres y otros compuestos que en su conjunto se denominan especies reactivas de oxígeno (ERO), los cuales son producidos en la mitocondria debido al estrés que provocan las marañas neurofibrilares. Estas ERO producen daño oxidativo en el DNA, evento clave en la inducción a la relajación de la heterocromatina. De la misma manera se observó que la remodelación de la cromatina tiene como consecuencia entradas aberrantes al ciclo celular así como la posterior muerte neuronal, esto atribuido a la expresión de genes que deberían estar silenciados.

En una etapa posterior, se identificaron aquellos genes cuya expresión aumentaba en el modelo de *Drosophila* cuando Tau estaba afectada, dos de ellos tienen homólogos en humanos, lo que podría sugerir que al ser genes conservados podrían verse afectados también en este organismo. Asimismo, desde un panorama más amplio, se observó que el patrón genético expresado en células de pacientes con Alzheimer, es más parecido al que se expre-

sa en estados embrionarios, a lo que se le llama desdiferenciación celular.

El conocimiento general del mecanismo por el cual las marañas neurofibrilares afectan a la célula permitirá el posterior análisis para lograr el pleno entendimiento de sus efectos. Asimismo, los cambios observados en el patrón de expresión de genes pueden ser detectados en la sangre a manera de biomarcador (señal de que una persona está presentando una enfermedad en etapas tempranas) lo que resulta relevante ya que al detectar el Alzheimer en estadios tempranos podría dar paso al uso de tratamientos para aminorar los síntomas y lograr una mejor calidad de vida de los afectados ya que no existe cura para esta enfermedad. 

Referencias

1. Frost B, Hemberg M, Lewis J, Feany M (2014) Tau promotes neurodegeneration through global chromatin relaxation, *Nat Neurosci* 17, 357-366.