

06 DE JULIO DE 2001

## Evidencias de que la proteína de Alzheimer activa genes

Unos investigadores han encontrado la primera evidencia que revela una función celular para la proteína que produce los depósitos de placa amiloidea que obstruyen el cerebro y causan la enfermedad de Alzheimer. Los científicos encontraron que un fragmento de la proteína precursora del amiloide  $\beta$  se corta y permanece en el interior de las células donde puede activar genes. Estudiando cómo estos fragmentos de proteína descarriados afectan la actividad génica, los investigadores pueden aprender más sobre los orígenes de algunas formas de la enfermedad de Alzheimer.

El investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Thomas C. Südhof y su colega Xinwei Cao del Centro Médico del Suroeste de la Universidad de Texas publicaron sus resultados en el número del 6 de julio de 2001, de la revista *Science*.

---

"Se puede teorizar que una causa posible de la esporádica enfermedad de Alzheimer se debe a una regulación deficiente de este tipo de expresión génica, y que la creación de la placa amiloidea es un subproducto de esta regulación deficiente."

— Thomas C. Südhof

---

Los científicos concentraron sus esfuerzos en buscar una función para la proteína precursora de amiloide  $\beta$  (PPA). La PPA es cortada por enzimas, en una reacción que recibe el nombre de proceso proteolítico, mediante la cual se producen tres fragmentos de la proteína. Dos fragmentos permanecen afuera de la célula y uno permanece adentro. Cuando la PPA se produce en cantidades excesivas, uno de los segmentos clivados que permanece afuera de la célula, llamado péptido amiloideo  $\beta$ , se agrupa para formar las placas amiloideas que matan a las células del cerebro y que pueden llevar al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

“Existe una amplia literatura que describe las enzimas y los mecanismos del proceso proteolítico de la PPA y su función en la enfermedad de Alzheimer”,

dijo Südhof. “Pero hasta donde sé, no se han divulgado trabajos sobre la importancia fisiológica potencial de ese procesamiento”.

Südhof y Cao creían que el segmento corto que forma la “cola” de la PPA que queda atrapada en el interior de la célula, también podría contribuir a la enfermedad de Alzheimer. Los científicos teorizaron que esta cola podría activar genes proceso llamado activación transcripcional porque era similar a una proteína de *Drosophila* llamada Notch. El mismo tipo de enzima que cliva a la PPA también corta a Notch. Cuando se cliva Notch, se produce un fragmento que activa la transcripción génica. Para mayor sustento de la idea, la PPA y sus primos moleculares APLP1 y APLP2 se asemejan a los receptores de la superficie celular cuya interrupción parece ser desencadenada por una señal química externa.

Para explorar la función de la cola de la PPA, Südhof y Cao crearon una versión de PPA en la cual insertaron una de dos proteínas de unión al ADN, llamadas Gal4 y LexA, que activan genes indicadores específicos. Las proteínas Gal4 o LexA fueron insertadas en PPA de forma tal que viajaran con el segmento cola cortado y que activaran la transcripción de genes específicos si el segmento cola es incorporado en la maquinaria de transcripción del ADN.

Para su sorpresa, sin embargo, cuando sólo la PPA con Gal4 o LexA era insertado en las células, no había transcripción perceptible de genes. “Este descubrimiento nos sugirió que ya sea la PPA no tenía nada que ver con la transcripción o que nos faltaba otro factor que promovía la transcripción”, dijo Südhof.

En una serie de experimentos, Südhof y Cao incorporaron en las células una gama de proteínas que se sabe se unen a la cola de la PPA. “Fue entonces cuando descubrimos la mina de oro”, dijo Südhof. “Encontramos que cuando incluíamos la proteína Fe65, conseguíamos un aumento de unas mil veces en la transcripción”.

La proteína Fe65, dijo Südhof, es una proteína adaptadora que ayuda a la función de otras proteínas. Cuando Fe65 fue unida a un segmento clave de la cola, llamado dominio de unión, los investigadores pudieron ver que había otro dominio de unión en la cola que podría unir a otra proteína. En experimentos adicionales, los científicos encontraron que la proteína Tip60 se unía al segundo sitio de unión presente en la cola de la PPA. Tip60 es una proteína nuclear que se incorpora a un gran complejo proteico que está involucrado en la transcripción del ADN. Estudios en tubos de ensayo revelaron que la cola de la PPA, Fe65 y Tip60 formaban un complejo estable.

Luego, Südhof y Cao unieron Gal4 sólo a Tip60 e insertaron ese complejo en las células con PPA y Fe65. Esos experimentos mostraron claramente que la transcripción génica tenía lugar. “En esos experimentos particulares, no había modificaciones en PPA o en Fe65 sólo en Tip60”, enfatizó Südhof. “Y se sabe que Tip60 es una proteína nuclear”.

La regulación del proceso proteolítico de la PPA es un tema fundamental que Südhof y sus colegas planean estudiar en estudios futuros. “Creo que este proceso está regulado normalmente y que esta regulación, en efecto, determina cuánto péptido amiloide beta se produce”, dijo Südhof. “Así que uno puede teorizar que una causa posible de la esporádica enfermedad de Alzheimer se debe a una regulación deficiente de este tipo de expresión génica, y que la creación de la placa amiloidea es un subproducto de esa regulación deficiente”.