

RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL

La hipótesis inicial de esta tesis doctoral ha sido si la hiperfosforilación de la proteína tau, evento crucial en ciertas patologías del sistema nervioso como la enfermedad de Alzheimer (EA), podría inducir o estar asociado con la aparición de alteraciones microanatómicas en estructuras fundamentales para la neurona. En concreto, hemos estudiado el aparato de Golgi (AG), necesario para la correcta maduración y direccionamiento de las proteínas, y el segmento inicial del axón (SIA), una región esencial en la regulación de la excitabilidad neuronal y la generación de potenciales de acción. Para este estudio hemos empleado técnicas de inmunofluorescencia, microscopia confocal y técnicas de cuantificación en tres dimensiones y en tejido cerebral procedente de autopsias de pacientes con la EA, así como material de ratones transgénicos P301S, modelo murino de taupatía. Además, hemos estudiado los cambios que se producen en el AG y en los SIA durante el ciclo de hibernación del hámster Sirio, caracterizado por la acumulación reversible de tau hiperfosforilado durante la fase de torpor y que, por tanto, reproduce algunos aspectos de la EA. Los resultados obtenidos indican que durante la enfermedad de Alzheimer el aparato de Golgi de las neuronas que acumulan tau hiperfosforilado sufre alteraciones estructurales, como la fragmentación y una disminución importante de su tamaño (directamente relacionado con el nivel de actividad celular). Asimismo, hemos observado cambios plásticos en la longitud y la posición del SIA en aquellas células que desarrollan agregados de tau hiperfosforilado en la EA. La asociación de estas alteraciones estructurales del AG y el SIA y la presencia de patología tau, ha sido corroborada o apoyada por los resultados obtenidos en los modelos animales de hiperfosforilación de tau. Los resultados de este estudio evidencian a nivel celular la importancia de la patología tau en el desarrollo de la enfermedad. Las alteraciones morfológicas observadas sugieren repercusiones en el procesamiento de proteínas y en el control de la excitabilidad y de las respuestas de las neuronas donde se produce la hiperfosforilación y posterior agregación de la proteína tau. La posible disfunción de los circuitos neuronales en los que participan las neuronas con tau hiperfosforilado podría desempeñar un papel importante en el desarrollo de la enfermedad.