

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



Título: Modificaciones postraduccionales de proteínas y su alteración ligada al desarrollo del Alzheimer

Autor: Damen, Moustafa

Tutor: Sáez Valero, Javier

Curso académico: 2024 - 2025

Convocatoria de Julio

Resumen:	3
Hipótesis y Objetivos	7
Material y métodos	8
Resultados	10
Discusión	14
Conclusiones	18
Referencias Bibliográficas:	19



Resumen:

La enfermedad de Alzheimer es el trastorno neurodegenerativo más común y se manifiesta clínicamente con un deterioro cognitivo crónico y progresivo. Se caracteriza por la presencia de placas de amiloide y ovillos neurofibrilares. La mayoría de los estudios han centrado en el péptido β -amiloide como el principal desencadenante, pero los resultados terapéuticos han sido limitados, lo que ha impulsado una nueva línea de investigación centrada en la proteína tau. La proteína tau es esencial para la estabilidad del citoesqueleto neuronal, pero su alteración estructural puede ser una determinante crítica en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Así, entre las modificaciones postraduccionales que regulan la actividad de tau, la fosforilación y la glicosilación son de gran interés, también por su implicación en su agregación patológica. Existe un equilibrio entre estos dos procesos que permite el funcionamiento correcto de tau. Pero una desregulación conduce a la hiperfosforilación y agregación de tau, un componente constitutivo del Alzheimer. Estas alteraciones también han demostrado utilidad para el diagnóstico precoz y biomarcador pronóstico, así como diana para el tratamiento de la enfermedad.

Introducción:

La enfermedad del Alzheimer (del inglés Alzheimer's disease) es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente y la primera causa de demencia en el mundo. Es responsable del 60-70% de los casos de demencia en mayores de 65 años. Existen dos clasificaciones de la enfermedad según su aparición: Alzheimer de inicio temprano (early-onset, EOAD), que suele reflejar la forma familiar o hereditaria de la enfermedad que aparece en personas menores de 65 años (1-5% de los casos, menos de la mitad respondería a mutaciones caracterizadas). Y Alzheimer de inicio tardío (late-onset, LOAD) que es la forma más prevalente de la enfermedad constando más del 95% de los casos, y suele aparecer de forma espontánea en personas mayores de 65 años (1).

La AD comienza con una fase preclínica en la cual no se observan síntomas, pero se acumulan placas de amiloide del péptido beta-amiloide o A β y ovillos neurofibrilares de tau fosforilado a nivel cerebral. La etapa prodrómica (predemencia) es la siguiente fase, y se caracteriza por la aparición de síntomas cognitivos leves que no afectan las actividades de vida diaria (son cambios objetivables). Estos síntomas se pueden confundir con el proceso natural de envejecimiento. Algunos de los síntomas son la dificultad para encontrar las palabras adecuadas o recordar nombres. En la etapa media/moderada empeoran los síntomas y afectan a las actividades de vida diaria. Esta es la fase más prolongada y el paciente requiere un mayor nivel de atención en comparación con las fases anteriores. El paciente empieza a presentar síntomas como retracción social, desorientación, alteración del ciclo sueño-vigilia y olvido más grave. La fase tardía y más grave se caracteriza por la pérdida de la capacidad de los pacientes a relacionarse con el entorno y la triada característica de afasia, apraxia y agnosia. Presentan alteración psicomotriz grave y cambios bruscos en la personalidad, y son completamente dependientes (1).

Existen factores genéticos, no genéticos, y ambientales que influyen en el desarrollo de la AD siendo la edad el factor de riesgo más importante (la incidencia se duplica cada 5 años a partir de los 65 años). Como hemos mencionado

anteriormente, existen dos formas de la enfermedad que guardan relación con la edad de aparición, aunque también con la rapidez de progresión de la enfermedad. La EOAD progresa de manera más rápida que la LOAD y guarda un patrón de herencia mendeliano-autosómico dominante. Los genes *APP*, *PSEN1* y *PSEN2* codifican proteínas relacionadas con el desarrollo de las placas de amiloide (agregaciones del péptido A β , especialmente las isoformas de 42 aminoácidos de longitud, A β 42, y de 40 aminoácidos A β 40, originadas del procesamiento del precursor APP por parte de las secretas PS1 o su homóloga PS2 como componentes catalíticos del complejo γ -secretasa. El gen que codifica la APP se encuentra en el cromosoma 21, lo cual aumenta el riesgo de AD en pacientes con trisomía 21. Mientras que el factor de riesgo más importante para LOAD es el alelo $\epsilon 4$ del gen *APOE* que transcribe la apolipoproteína E(1). Los portadores de *APOE- $\epsilon 4$* presentan el doble de riesgo de desarrollar la enfermedad si portan una copia y más de 10 veces si portan 2 copias, su heredabilidad no es mendeliana (1).

Las modificaciones postraduccionales (PTM) alteran la estructura y función de proteínas como la proteína tau y el péptido A β , que son fundamentales para la patogénesis de AD. Estas modificaciones pueden potenciar la agregación proteica, la degradación, la disfunción sináptica y la apoptosis celular. De las PTM relacionadas con AD la fosforilación y la glicosilación reciben especial atención debido a su papel fundamental en el desarrollo y progresión de AD (2, 3).

La glicosilación ocurre en el retículo endoplasmático (RE) y termina en el aparato de Golgi. Hay dos vías: la N-glicosilación y es la vía más frecuente en humanos (azúcares ramificados enlazados en los residuos de asparagina), y la O-glicosilación (secuencias cortas de azúcares enlazados en los residuos de serina/treonina). Las enzimas involucradas en la glicosilación son las glicosiltransferasas (OGT) y las glicosidasas (OGA) que facilitan la adición y la eliminación de azúcares a los residuos proteicos (9). La N-glicosilación tiene un papel fundamental en el plegamiento y transporte de glicoproteínas que ocurre en el RE (4). Si ocurre un error durante el proceso, los complejos proteicos suelen ser reabsorbidos al citosol para su degradación (4). La O-glicosilación ocurre con la proteína casi plegada en el Golgi, aunque ocasionalmente puede ocurrir en el

citoplasma, y su función es facilitar la maduración y la secreción de las proteínas (4). La sialilación se puede dar en ambas vías, y es la incorporación de un ácido siálico a la cadena de azúcares en la posición terminal de la cadena proteica, y tiene lugar en el Golgi (6). Este proceso regula la vida media del péptido disminuyendo la velocidad de su renove degradativo.

La fosforilación regula la actividad de las proteínas mediante la adición de un grupo fosfato fundamentalmente a los residuos de serina/treonina o tirosina para su activación, este proceso ocurre fundamentalmente en el citosol y es un proceso reversible (5,10). Las enzimas implicadas son las quinasas, que añaden un grupo fosfato utilizando ATP como donador, y las fosfatasas, que eliminan un grupo fosfato. Existe una relación intrínseca entre estos dos procesos que vamos a estudiar más adelante.

Como se ha adelantado la fragmentación proteolítica de la proteína precursora amiloide, APP, genera péptido A β . Existen dos vías de procesamiento de APP, en la vía no amiloidogénica, la APP es cortada por la α -secretasa y no genera A β ; mientras que en la vía amiloidogénica, la acción secuencial de las enzimas β -secretasa (BACE1) y γ -secretasa cortan la APP produciendo los péptidos A β , sobre todo A β 40, aunque otras formas como A β 42 tiene mayor capacidad de agregación y se asocian. Ambos procesamientos coexisten en condiciones fisiológicas normales, pero en AD parece existir un desbalance hacia el procesamiento amiloidogénico generando sobre todo A β 42. Este A β 42 producido en exceso forma agregados solubles que son neurotóxicos, activación de microglía y disfunción sináptica. La acumulación final de estos oligómeros de A β 42 produce agregados insolubles extracelulares que producen las placas seniles (placas características de AD). Tanto la APP como las enzimas secretasas implicadas en su procesamiento presentan glicosilaciones que pueden afectar la generación de A β (1, 6, 7).

La proteína tau es una proteína de soporte en el citoesqueleto que estabiliza los microtúbulos en las neuronas, y facilita el transporte axonal. Existen 6 isoformas de tau en el cerebro humano y su interacción con los microtúbulos con un número variable de cadenas N-terminales y regiones que contienen entre 1 y 4 repeticiones (R1-R4) (3). La fosforilación regula la capacidad de ensamblaje del citoesqueleto

que regula tau, tau se fosforila en múltiples sitios. En condiciones fisiológicas, tau se fosforila en diversos residuos de serina y treonina, pero en la AD sufre una hiperfosforilación. Esta tau hiperfosforilada, P-tau, genera filamentos helicoidales pareados (PHF, del inglés paired helical filaments) que se agrupan y forman los ovillos neurofibrilares intracelulares, el otro hallazgo característico de AD junto a las placas. Estos agregados intracelulares son insolubles, se encuentran en el citosol y alteran el transporte intracelular (3, 6). La O-GlcNAcilación, glicosilación que puede prevenir que esos residuos se fosforilen, se considera un factor protector contra la hiperfosforilación y agregación de ovillos neurofibrilares (3). La N-glicosilación guarda una relación más compleja de definir con la fosforilación de tau, que no se traduce en el RE, pero esta se ha caracterizado en condiciones patológicas. Dependiendo del tipo de glicano, pueden aumentar o disminuir la tendencia de tau a formar agregados (3).

La ApoE es una proteína de secreción glial producida por astrocitos y microglía y cumple diversas funciones en el cerebro, relacionadas y no relacionadas con el transporte y metabolismo de colesterol. ApoE tiene varias variantes alélicas denominadas $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$. Como hemos mencionado la isoforma ApoE $\epsilon 4$ es el principal factor de riesgo genético para el LOAD. La ApoE sufre O-glicosilación en su dominio N-terminal. Es interesante señalar que las isoformas ApoE $\epsilon 2$ y ApoE $\epsilon 3$ presentan mayor grado de glicosilación en comparación con ApoE $\epsilon 4$. Esta reacción afecta la estabilidad de ApoE y altera su capacidad para unirse a lípidos, su interacción con receptores celulares, y su eficiencia en la eliminación de A β . Una elevación en la glicosilación se ha relacionado con una mayor concentración de A β soluble en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y menores niveles de tau fosforilado, y viceversa, lo cual sugiere un efecto protector.

Hipótesis y Objetivos

Existe evidencia de que las PTMs juegan un papel en el desarrollo de la AD, particularmente la glicosilación y fosforilación son dos procesos fundamentales en

procesamiento y la función de la proteína tau. La relación entre glicosilación y fosforilación parece ser bidireccional y reguladora, lo que sugiere un equilibrio homeostático neuronal. Esto plantea varias cuestiones, destacando: ¿Qué determina una condición patológica para la tau, y cómo se condicionan? ¿el estudio de los niveles de tau en el LCR o el plasma puede ser refinado considerando las PTM para un diagnóstico temprano de la neurodegeneración? Y, finalmente, cabría valorar si existe la posibilidad desarrollar estrategias terapéuticas capaces de regular estos procesos con el objetivo de enlentecer, parar o revertir el daño celular.

Material y métodos

En este apartado se describe la metodología utilizada para realizar la revisión bibliográfica sobre las modificaciones postraduccionales en la enfermedad del Alzheimer. Se describen los criterios de búsqueda, las bases de datos utilizadas y la selección de los artículos, así como el enfoque de análisis y síntesis de la información recopilada.

Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos electrónicas, como Medline/PubMed, Elsevier, y Scielo, utilizando términos médicos y combinaciones de palabras clave relevantes, tales como "Glicosilación", "Fosforilación", "Enfermedad de Alzheimer", "Proteína Tau", "APP", "Modificaciones postraduccionales" y otros términos específicos relacionados.

Se incluyeron estudios publicados en revistas científicas, revisadas por pares, que abordan aspectos relevantes de la fosforilación, la glicosilación, la AD y la proteína tau. Se seleccionaron los artículos que abordan explícitamente la relación entre la fosforilación y la glicosilación de tau en la AD.

Dado que esta revisión bibliográfica no involucra datos originales, no se realizó un análisis estadístico formal. Sin embargo, se presentarán los datos relevantes de los estudios incluidos y se mencionarán las conclusiones estadísticamente significativas cuando corresponda.

Por lo tanto, los criterios de inclusión fueron:

- Estudios revisados por pares. Se incluyeron consideraron estudios de investigación, ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas y metaanálisis.
- Estudios accesibles de forma gratuita.
- Estudios llevados a cabo en los últimos 15 años (2010-2025).
- Estudios cuyo tema principal involucraba las modificaciones postraduccionales de la proteína tau en la enfermedad de Alzheimer. De estos estudios se centró en la glicosilación y la fosforilación de la proteína tau.

Los criterios de exclusión fueron:

Los estudios que no se centraban específicamente en las modificaciones postraduccionales en la enfermedad de Alzheimer se excluyeron para mantener el enfoque de la revisión (se mencionan otras enfermedades neurodegenerativas cuando exista solapamiento en el procesamiento postraduccional de las proteínas relevantes teniendo en cuenta que están involucradas en el desarrollo de varias enfermedades).

Se excluyeron fuentes no científicas, como blogs, noticias y opiniones, para asegurar la integridad y la validez de los datos recopilados. Solo se incluyeron estudios publicados en revistas científicas revisadas por pares.

Ya en concreto, se realizaron varias búsquedas. La primera ecuación de búsqueda fue (("tau Proteins"[Mesh]) AND "Glycosylation"[Mesh]) AND "Alzheimer Disease"[Mesh], el resultado fueron 12 artículos después de aplicar los filtros de año de publicación (2010-2025) y acceso gratuito al texto completo. Después de revisar los abstractas, se seleccionaron 3 artículos para incluir en la revisión. Para ampliar la búsqueda, se utilizó otra ecuación de búsqueda ((tau protein[MeSH Terms]) AND (post translational modification[MeSH Terms])) AND (alzheimer disease[MeSH Terms]), con los mismos filtros (2010-2025, free full text). El resultado rindió 139 artículos de los cuales, después de revisar los títulos y/o abstracts se seleccionan 2. Se realizó una tercera búsqueda sin utilizar términos

MeSH, buscando en pubmed tau, glycosylation, phosphorylation, alzheimer disease, el resultado aplicando los filtros 2010-2025, y free full text fue 36 articulos de los cuales se seleccionan 6. En total y contando los articulos seleccionados repetidos en las búsquedas, se seleccionan 11 artículos. Se resumen los resultados en la siguiente tabla:

Ecuación de búsqueda	Resultados aplicando filtros (free full text, 2010-2025)	Artículos seleccionados (criterios de inclusión/exclusión)
((("tau Proteins"[Mesh]) AND "Glycosylation"[Mesh]) AND "Alzheimer Disease"[Mesh])	13 artículos	3 artículos
((tau protein[MeSH Terms]) AND (post translational modification[MeSH Terms])) AND (alzheimer disease[MeSH Terms])	144 artículos	2 artículos
tau, glycosylation, phosphorylation, alzheimer disease.	38 artículos	6 artículos

Tabla 1: resumen de artículos seleccionados en función de las búsquedas y los criterios de inclusión/exclusión.

Resultados

Se resumen los resultados de la búsqueda en la siguiente tabla:

	Artículo	Revista y Primer autor	Año	Resultados/conclusiones principales
1.	39909381 O-GlcNAc modification differentially regulates microtubule binding and pathological conformations of tau isoforms in vitro.	J Biol Chem Mohammed M Alhadidy	2025	La O-GlcNAcilación tiene efectos sobre tau dependientes de la isoforma. En la hT40 (4R tau), la O-GlcNAcilación aumenta su agregación a microtúbulos y reduce la producción de PHF sugiriendo un efecto protector. Mientras que en la hT39 (3R tau), aumenta la formación patológica de la forma no filamentosa de tau, indicando un efecto patológico.
2.	32926180 Differential effects of putative N-glycosylation sites in human Tau on Alzheimer's disease-related neurodegeneration	Cell Mol Life Sci Yelena Losev	2020	La mutación en N167Q (región difusa) y N359Q (R4) tiene un efecto neuroprotectora y disminuyen la fosforilación de tau. Mientras que la mutación en N410Q disminuye la concentración total de tau aumentando de forma indirecta la concentración de tau total fosforilado y exacerban los síntomas neurodegenerativos.
3.	31889402 Glycan biomarkers for Alzheimer disease correlate with T-tau and P-tau in cerebrospinal fluid in subjective cognitive impairment	FEBS J Sophia Schedin-Weiss	2020	Se ha observado un aumento en los niveles de N-glucanos (especialmente GlcNAc) en el LCR en pacientes con alteración cognitiva subjetiva y alteración cognitiva moderada lo cual puede servir como un indicador temprano de AD.
4.	33892381 A current view on Tau protein	Curr Opin Neurobiol	2021	Se ha observado que la fosforilación de tau en los residuos T231, S235 y S262 se asocia tanto

	phosphorylation in Alzheimer's disease	Susanne Wegmann		con la progresión clínica como con la acumulación local de tau en modelos celulares. Mientras que los residuos localizados en el dominio de repetición quedan enterrados en el núcleo de los agregados fibrilares y resultan inaccesibles para nuevas modificaciones, los extremos N- y C-terminales de la proteína permanecen expuestos y pueden seguir sufriendo modificaciones postraduccionales incluso después de la formación de las fibrillas.
5.	24559475 OGlcNAcylation and Phosphorylation Have Opposing Structural Effects in tau: Phosphothreonine Induces Particular Conformational Order	J Am Chem Soc Michael A Brister	2014	La fosforilación puede favorecer la agregación de la proteína tau al inducir una mayor organización estructural en sus regiones ricas en prolina, mientras que la O-GlcNAcilación actúa de forma contraria, manteniendo la proteína en un estado más flexible y soluble.
6.	39494362 A glycan biomarker predicts cognitive decline in amyloid- and tau-negative patients	Brain Commun Robin Ziyue Zhou	2024	Niveles altos de GlcNAc bisectante predicen un deterioro cognitivo temprano en pacientes sin alteraciones de amiloide ni tau. Esta alteración aparece en fases iniciales de la AD, antes de que se detecten anomalías en estos marcadores clásicos. El GlcNAc bisectante se encuentra más elevado en individuos tau positivos en comparación con los negativos, lo que sugiere una posible relación entre los dos. Además, se observa un aumento de GlcNAc bisectante tanto en el LCR como en el cerebro

				de pacientes con AD, lo que se relaciona con la patogénesis de la enfermedad.
7.	33519371 Implications of Glycosylation in Alzheimer's Disease	Front Neurosci Henriette Haukedal	2021	Se han identificado N-glucanos en tres sitios: Asn359-Ile-Thr, Asn167-Ala-Thr y Asn410-Val-Ser. Además, la O-GlcNAcilación, que se considera que desempeña un papel protector al condicionar la fosforilación, ha sido localizada en cuatro sitios: Thr-123, Ser-208, Ser-400 y en la región que abarca Ser-409, Ser-412 y Ser-413.
8.	31796124 A post-translational modification signature defines changes in soluble tau correlating with oligomerization in early stage Alzheimer's disease brain	Acta Neuropathol Commun Ebru Ercan-Herbst	2019	Se observa una elevación significativa, en pacientes Braak III-IV, de tau metamérico soluble en la corteza entorrinal, la corteza temporal y el hipocampo con elevación de la fosforilación en varios sitios 3 de los cuales correlacionan con la oligomerización de tau (pS198, pS199, pS416) lo cual sugiere que pueden servir como un marcador. Otros epítomos como pT231 y pS422 sufren fosforilación en la corteza entorrinal y la corteza temporal, y en el hipocampo, respectivamente. Indicando una fosforilación específica y no generalizada.
9.	27104579 New Features about Tau Function and Dysfunction	Biomolecules. Miguel Medina	2016	La tau no solo estabiliza microtúbulos, sino que también participa en la regulación del <i>splicing</i> del ARN, respuesta al estrés y señalización celular que contribuyen a la neurodegeneración.
10.	22762014 Biochemistry and cell biology of tau	Cold Spring Harb Perspect Med	2012	La agregación de tau se puede revertir usando inhibidores de agregación o suprimiendo su expresión por ejemplo mediante N-

	protein in neurofibrillary degeneration	Eva-Maria Mandelkow		fenilaminas o antraquinonas que resultaron eficaces en células.
11.	39691421 Comprehensive review on Alzheimer's disease: From the posttranslational modifications of Tau to corresponding treatments	Ibrain. Xin Li	2024	La O-GlcNAcilación en el epítipo PHF-1 disminuye significativamente la fosforilación de S404 y parcialmente la de S396 reduciendo la P-tau de 65% a 14%. También inhibe la nucleación de agregación. Mientras que la fosforilación por GSK3 β promueve la formación de NFT típicos de patología tau.

Tabla 2: Resumen de los artículos principales

Discusión

Lo que determina una condición patológica de tau es una alteración estructural, funcional o de localización que favorezca su agregación anormal, pérdida de función fisiológica o ganancia de toxicidad. Esto ocurre mediante PTM anómalas como la hiperfosforilación que condiciona la pérdida de la afinidad de tau por los microtúbulos y aumenta su propensión a agregarse. La tau es una proteína axonal, pero en condiciones patológica se redistribuye al soma y dendritas donde interfiere con la función sináptica y activa rutas tóxicas, determinando la formación de agregados insolubles características de AD (otras rutas son apoptosis celular, neuroinflamación, disfunción mitocondrial, alteración del transporte axonal, etc)(3). Los niveles de tau total (t-tau) reflejan en general el daño neuronal, y se encuentra elevado en el LCR de enfermos de Alzheimer, pero también P-tau (12).

La glicosilación es un proceso fisiológico presente en al menos el 50% de las proteínas (12). En AD tanto la N-glicosilación como la O-glicosilación presentan alteraciones en algunas proteínas clave. Tau es una proteína de síntesis

(traducción) en el citosol y, por lo cual, en condiciones fisiológicas no presenta N-glicosilación, un fenómeno que ocurre sólo en el RE. Aun así, tau tiene 3 sitios donde puede ser N-glicosilada, estudios recientes han identificado formas extracelulares y patológicas de tau que presentan modificaciones de tipo N-glicano, incluyendo estructuras de tipo bisecting GlcNAc (12). Weiss y col. y Zhou y col. han observado un aumento en los niveles de N-glicanos, especialmente de GlcNAc, en el LCR de paciente con alteración cognitiva subjetiva (subjective cognitive impairment; SCI) y deterioro cognitivo leve (mild cognitive impairment; MCI), lo que podría servir como indicador temprano de la AD. Esta elevación no necesariamente implica un aumento directo de la glicosilación de tau, sino un desequilibrio sistémico en las rutas de glicosilación del cerebro, con efectos indirectos sobre tau. Ello puede facilitar la activación de quinasas responsables de la fosforilación de tau como GSK3 β o la inhibición de las fosfatasas fundamentales para su desfosforilación y mantenimiento en un estado fisiológico, como la PP2A (22).

En particular, los niveles de GlcNAc bisectante predicen de forma precoz el deterioro cognitivo incluso en pacientes que todavía no presentan alteración en la proteína tau y A β . Para la clasificación de los biomarcadores principales de AD, se utiliza el sistema A/T/N. La A se refiere a los niveles de A β , A β 42 en LCR, la T se refiere a los niveles de tau patológico, P-tau en LCR, y la N a un biomarcador de neurodegeneración, t-tau en LCR (21). De este modo P-tau más que un refinamiento de t-tau se entiende como un biomarcador complementario de t-tau. El GlcNAc bisectante se encuentra elevado de forma significativa en paciente Tau+ en comparación con pacientes Tau-, sugiriendo la plausibilidad de la alteración indirecta de tau. También se ha observado un aumento de GlcNAc bisectante tanto en el LCR como en el tejido cerebral de pacientes con AD, lo que lo vincula directamente con la patogénesis de la enfermedad. Además, se ha visto que la elevación de la N-glicosilación de tau también se asocia a niveles de t-tau y P-tau en LCR elevados, pero no a A β 42, en pacientes con deterioro cognitivo (fue más pronunciada en SCI). Esto sugiere que se podría utilizar como biomarcador precoz complementario a los biomarcadores tradicionales (niveles de A β y P-tau) (12, 15).

Es importante mencionar que los niveles de los diferentes tipos P-tau no son constantes durante la progresión de la enfermedad. Inicialmente existe una elevación de P-tau²¹⁷ y P-tau¹⁸¹ (el superíndice indica posiciones en la que tau está fosforilado) que se relaciona con la producción de A β 42, que cuando progresa la enfermedad, estos disminuyen de forma significativa. y en las fases avanzadas de AD se observa una elevación de t-tau y P-tau²⁰⁵ (20). Con lo cual podemos evaluar la progresión de AD con biomarcadores específicos.

Diversos estudios demuestran la especificidad de la glicosilación y fosforilación es isoforma y sitio dependiente (10, 11, 13, 16, 20). Brister MA y col, y Alhadidy MM y col. realizaron un estudio experimental en el cual demostraron que la O-GlcNAcilación y la fosforilación producen efectos opuestos en la estructura de tau (10,14). Además, dichos efectos eran dependientes de la isoforma y el epítipo donde se produce la PTM. En la hT40 (4R tau), la O-GlcNAcilación en la hT40 (4R Tau) aumenta su agregación a microtúbulos sin alterar la formación patológica de tau no filamentosa. Mientras que en la hT39 (3R tau), aumenta la formación patológica de la forma no filamentosa de tau, creando un ambiente ideal para la proliferación y agregación de tau y la progresión de la enfermedad (10). Aunque generalmente la glicosilación se asocia a un efecto protector por modular la fosforilación, disminuyendo su incidencia en los residuos serina/treonina de tau. Particularmente en el estudio, Losev y col. concluyen que la mutación en el epítipo N³⁵⁹ reduce significativamente la fosforilación patológica de tau, disminuyendo su acumulación intracelular y mejorando la neurodegeneración y longevidad. Mientras que en el epítipo N⁴¹⁰ provoca efectos opuestos, aumentando la fosforilación, la toxicidad y los déficits funcionales. Lo que indica que la glicosilación en ese sitio tiene un efecto neuroprotector en condiciones normales. Estos hallazgos sugieren nuevos mecanismos moleculares e implican posibles dianas terapéuticas sitio específicas (11).

Considerando la complejidad de la patogénesis de AD, y la cantidad de elementos implicados, esto sugiere un amplio espectro de posibles dianas terapéuticas que hay que considerar. Xin li y col. recoge muchos fármacos desarrollados para regular los PTM de tau. La mayoría de los estudios realizados han sido en cultivos celulares

o en animales, y la reproducción de los resultados en humanos todavía no se ha logrado. Pero lo que se pretende conseguir es reducir los niveles de P-tau mediante la activación de vías de eliminación e inactivación de vías de producción. Para regular la fosforilación, el litio y fármacos como tideglusib inhiben la activación de GSK3 β y reducen los niveles de P-tau. Otros fármacos pretenden aumentar la actividad de las fosfatasas (PP2A constituye el 75% de la actividad fosfatasa de tau), o disminuyendo su inhibición. En algunos estudios se ha observado que la elevación de la actividad de PP2A promueve la reconstrucción neuronal (20).

La O-glicosilación está significativamente reducida en el cerebro de pacientes con AD, lo cual reduce su capacidad de regular la fosforilación, conduciendo a un estado de hiperfosforilación. La inhibición de O-GlcNAc transferasa (OGT), que modula la glicosilación de tau produce una elevación en su fosforilación en S¹⁹⁹ y S³⁹⁶, lo cual aumenta su agregación. Los O-GlcNAcase (OGA) inhiben la glicosilación de tau y por lo tanto tienen un efecto opuesto a los OGT, aumentando la glicosilación y disminuyendo los niveles de P-tau. Thiamet-G es un inhibidor de OGA que afecta a los epítomos T²³¹, S³⁹⁶ y S⁴²². En ratones, la administración prolongada ha conseguido reducir significativamente los niveles de P-tau en modelos transgénicos (20).

Sobre la fosforilación, cuando ocurre en la región rica en prolina, aumenta de forma ligera su agregación, y en su región C-terminal, la aumenta de forma significativa (20). Xin li y col. incluyen en su revisión un estudio realizado por Stefanoska y col. donde concluyen que la fosforilación de tau es interdependiente, lo cual significa que la fosforilación de un sitio afecta la fosforilación de otro sitio. Estos autores, consiguieron identificar 17 epítomos interdependientes y 10 quinasas con una relación predominantemente positiva, lo cual significa que la fosforilación de un sitio aumentará la fosforilación en otros sitios y la actividad de las quinasas (se ha observado que los MAP quinasa p38 α muestran la mayor interdependencia). Identificaron a T⁵⁰, T⁶⁹, T¹⁸¹, y T²⁰⁵ como sitios relevantes para el sistema interdependiente de fosforilación. Hay que destacar que este proceso ocurre en condiciones fisiológicas, pero puede producir un estado de hiperfosforilación de

tau mediante el sistema de retroalimentación positiva que implica (20, 23). En pacientes AD, estos sitios pueden ser de gran interés terapéutico.

Conclusiones

La patología tau en AD representa un proceso multifactorial en el que existen alteraciones estructurales, funcionales y topográficas, condicionadas principalmente por PTM. Particularmente, las alteraciones en la glicosilación y fosforilación modulan directamente la actividad de tau y su capacidad de agregación. Se han identificado muchos sitios específicos de glicosilación y fosforilación en tau con un efecto regulador para mantener un equilibrio homeostático funcional. Y con ello se han desarrollado nuevos biomarcadores, isoformas fosforiladas de tau en epítomos concretos, que permiten un diagnóstico precoz de AD y un seguimiento más estrecho.

Estos hallazgos también refuerzan la necesidad de desarrollar terapias dirigidas para tau con una alta especificidad en la isoforma a la que vaya dirigida. Así, muchos estudios ya están explorando compuestos capaces de modular de forma selectiva las enzimas responsables de los PTM como las fosfatasas y quinasas mencionados, pero también sería interesante considerar la activación de vías celulares de eliminación de tau, como la autofagia o el sistema proteasomal. Habrá que expandir más el conocimiento sobre la interacción entre distintos tipos de PTM, ya que se ha observado como existe un sistema de interdependencia que puede favorecer estado de hiperfosforilación sostenida, y como la glicosilación puede modular de forma indirecta estos procesos. Todo esto implica un camino hacia una terapia más personalizada en los pacientes con AD y con otras formas de patología tau.

Referencias Bibliográficas:

1. Kumar A, Sidhu J, Lui F, Tsao JW. Alzheimer Disease. 2024 Feb 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 29763097.
2. Haukedal H, Freude KK. Implications of Glycosylation in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2021 Jan 13;14:625348. doi: 10.3389/fnins.2020.625348. PMID: 33519371; PMCID: PMC7838500.
3. Alquezar C, Arya S, Kao AW. Tau Post-translational Modifications: Dynamic Transformers of Tau Function, Degradation, and Aggregation. *Front Neurol*. 2021 Jan 7;11:595532. doi: 10.3389/fneur.2020.595532. PMID: 33488497; PMCID: PMC7817643.
4. A.J. Hulsmeier, M. Welti, T. Hennet. Glycoprotein maturation and the UPR. *Methods in Enzymology*, Academic Press Inc. (2011), pp. 163-182,
5. Thomas D. Pollard, William C. Earnshaw, Jennifer Lippincott-Schwartz, Graham T. Johnson. *Cell Biology (Third Edition)*, Chapter 25 - Protein Hardware for Signaling. Elsevier; 2017. Pages 425-442
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323341264000256>
6. New insight into protein glycosylation in the development of Alzheimer's disease 2023
7. Bamford, R. A., Widagdo, J., Takamura, N., Eve, M., Anggono, V., Oguro-Ando, A., et al. (2020). The interaction between contactin and amyloid precursor protein and its role in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 424, 184–202. doi:10.1016/j.neuroscience.2019.10.006
8. Neose Technologies Inc. Métodos de glicopegilación y proteínas/péptidos producidos por los métodos. MXPA05010773A. 2005 Aug
9. González DF, Cruz RC, Rondón YF. Funciones de las proteínas quinasa. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 2012 Jan–Mar;31(1):48–58.
10. Alhadidy MM, Stemmer PM, Kanaan NM. O-GlcNAc modification differentially regulates microtubule binding and pathological conformations of tau isoforms in vitro. *J Biol Chem*. 2025 Mar;301(3):108263. doi: 10.1016/j.jbc.2025.108263. Epub 2025 Feb 3. PMID: 39909381; PMCID: PMC11927755.
11. Losev Y, Frenkel-Pinter M, Abu-Hussien M, Viswanathan GK, Elyashiv-Revivo D, Gerles R, Khalaila I, Gazit E, Segal D. Differential effects of putative N-glycosylation sites in human Tau on Alzheimer's disease-related neurodegeneration. *Cell Mol Life Sci*. 2021 Mar;78(5):2231-2245. doi: 10.1007/s00018-020-03643-3. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32926180; PMCID: PMC11072875.
12. Schedin-Weiss S, Gaunitz S, Sui P, Chen Q, Haslam SM, Blennow K, Winblad B, Dell A, Tjernberg LO. Glycan biomarkers for Alzheimer disease correlate with T-

- tau and P-tau in cerebrospinal fluid in subjective cognitive impairment. *FEBS J*. 2020 Aug;287(15):3221-3234. doi: 10.1111/febs.15197. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31889402; PMCID: PMC7496940.
13. Wegmann S, Biernat J, Mandelkow E. A current view on Tau protein phosphorylation in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurobiol*. 2021 Aug;69:131-138. doi: 10.1016/j.conb.2021.03.003. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33892381.
 14. Brister MA, Pandey AK, Bielska AA, Zondlo NJ. OGlcNAcylation and phosphorylation have opposing structural effects in tau: phosphothreonine induces particular conformational order. *J Am Chem Soc*. 2014 Mar 12;136(10):3803-16. doi: 10.1021/ja407156m. Epub 2014 Mar 4. PMID: 24559475; PMCID: PMC4004249.
 15. Zhou RZ, Duell F, Axenhus M, Jönsson L, Winblad B, Tjernberg LO, Schedin-Weiss S. A glycan biomarker predicts cognitive decline in amyloid- and tau-negative patients. *Brain Commun*. 2024 Oct 18;6(6):fcae371. doi: 10.1093/braincomms/fcae371. PMID: 39494362; PMCID: PMC11528473.
 16. Haukedal H, Freude KK. Implications of Glycosylation in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2021 Jan 13;14:625348. doi: 10.3389/fnins.2020.625348. PMID: 33519371; PMCID: PMC7838500.
 17. Ercan-Herbst E, Ehrig J, Schöndorf DC, Behrendt A, Klaus B, Gomez Ramos B, Prat Oriol N, Weber C, Ehrnhoefer DE. A post-translational modification signature defines changes in soluble tau correlating with oligomerization in early stage Alzheimer's disease brain. *Acta Neuropathol Commun*. 2019 Dec 3;7(1):192. doi: 10.1186/s40478-019-0823-2. PMID: 31796124; PMCID: PMC6892178.
 18. Medina M, Hernández F, Avila J. New Features about Tau Function and Dysfunction. *Biomolecules*. 2016 Apr 19;6(2):21. doi: 10.3390/biom6020021. PMID: 27104579; PMCID: PMC4919916.
 19. Mandelkow EM, Mandelkow E. Biochemistry and cell biology of tau protein in neurofibrillary degeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Jul;2(7):a006247. doi: 10.1101/cshperspect.a006247. PMID: 22762014; PMCID: PMC3385935.
 20. Li X, Ba Z, Huang J, Chen J, Jiang J, Huang N, Luo Y. Comprehensive review on Alzheimer's disease: From the posttranslational modifications of Tau to corresponding treatments. *Ibrain*. 2024 Sep 16;10(4):427-438. doi: 10.1002/ibra.12176. PMID: 39691421; PMCID: PMC11649392.
 21. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, Hampel H, Jagust WJ, Johnson KA, Knopman DS, Petersen RC, Scheltens P, Sperling RA, Dubois B. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2016 Aug 2;87(5):539-47. doi:

- 10.1212/WNL.0000000000002923. Epub 2016 Jul 1. PMID: 27371494; PMCID: PMC4970664.
22. Carvajal Carvajal Carlos. Biología molecular de la enfermedad de Alzheimer. Med. leg. Costa Rica [Internet]. 2016 Dec; 33(2): 104-122.
23. Stefanoska K, Gajwani M, Tan ARP, Ahel HI, Asih PR, Volkerling A, Poljak A, Ittner A. Alzheimer's disease: Ablating single master site abolishes tau hyperphosphorylation. Sci Adv. 2022 Jul 8;8(27):eabl8809. doi: 10.1126/sciadv.abl8809. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35857446; PMCID: PMC9258953.

