

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

Ponce, T., Hong, E., Abascal, M., & Meneses, A. (2017). *Role of GSK3 $\beta$  and PP2A on Regulation of Tau Phosphorylation in Hippocampus and Memory Impairment in ICV-STZ Animal Model of Alzheimer's Disease*. *Advances in Alzheimer's Disease*, 6(1), pp. 13-31.

**Resumen.** La administración intracerebroventricular (ICV) de estreptozotocina (STZ) en ratas se ha asociado a la desensibilización del receptor de insulina (RI) y a cambios bioquímicos similares a los que se producen en la enfermedad de Alzheimer (EA) o en cerebros más viejos, por lo que se ha propuesto como modelo adecuado para el estudio de algunas de las características patológicas del tipo esporádico de EA (EAE). En este estudio, se investigó el papel de la glucógeno sintasa quinasa 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) y la proteína fosfatasa 2A (PP2A) en la regulación de la fosforilación de la tau (p-tau). Los resultados mostraron que las ratas tratadas con ICV-STZ tenían déficits de memoria a corto (1.5 h) y largo plazo (24 a 48 h) después de un mes de tratamiento con ICV-STZ y seis meses en relación con las ratas de control. El déficit de memoria se asoció a un aumento [ $F(3, 12) = 31.48, p < 0.0001$ ] de p-tau en el hipocampo, pero no en la corteza prefrontal (CPF). Asimismo, la STZ redujo la fosforilación de GSK3 $\beta$  (p-GSK3 $\beta$ ) y PP2A en el hipocampo y la CPF, lo cual indicó que la GSK3 $\beta$  y la PP2A contribuyeron a la regulación de p-tau. Estos datos que apoyan el modelo con ICV-STZ en ratas son adecuados para estudiar el deterioro progresivo de la memoria asociado a la hiperfosforilación de la tau y la cascada de señalización de los receptores de insulina; confirman que la fosfatidilinositol 3 quinasa-proteína quinasa B (PI3K-PKB/AktGSK3 $\beta$ ) y la PP2A participan en la modulación de las proteínas responsables de la regulación de la neurodegeneración en la EA.

**Abstract.** Intracerebroventricular administration (ICV) of streptozotocin (STZ) in rats has been associated to desensitization of the insulin receptor (IR) and biochemical changes similar to those occurring in Alzheimer's disease (AD) or older brains, so it has been proposed as a suitable model for studying some of the pathological features of AD sporadic

type (SAD). In this study, we investigated the role of glycogen synthase kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) and protein phosphatase 2A (PP2A) in the regulation of the phosphorylation of tau (p-tau). Results showed that ICV-STZ treated rats had deficits in short- (1.5-h) and long-term (24- and 48-h) memory after one month of ICV-STZ treatment and six months relative to control rats. The memory deficit was associated to increasing [F(3, 12) = 31.48, p < 0.0001] p-tau in the hippocampus but not in prefrontal cortex (PFC). Likewise, STZ reduced phosphorylation of GSK3 $\beta$  (p-GSK3 $\beta$ ) and PP2A in hippocampus and PFC, indicating that GSK3 $\beta$  and PP2A contributed to regulation of p-tau. These data supporting the model with ICV-STZ in rat are adequate to study the progressive memory impairment associated to hyperphosphorylation of tau and the cascade of insulin receptor signaling; confirm that phosphatidylinositol-3 kinase-protein kinase B (PI3K-PKB/AktGSK3 $\beta$ ) and PP2A are involved in the modulation of proteins responsible for the regulation of neurodegeneration in AD.