

# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



### Diabetes tipo II y neurodegeneración, mecanismos de su relación

DOI: [http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv\\_ANC.2018.08.1](http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2018.08.1)

**Francisco Centeno Velázquez**

**Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Genética de la Universidad de Extremadura**

#### Biografía

Francisco Centeno Velázquez nació en Mérida (Badajoz) en el año 1963. Licenciado en Ciencias Biológicas (1986) y Doctor en Ciencias Biológicas (1991) por la Universidad de Extremadura. Hizo estancias postdoctorales becado por el MRC francés y por el MEC español en el Centro de Genética Molecular de Gif-sur Yvette, en el Servicio de Biofísica de Proteínas de Membrana de Saclay, ambos del CNRS, y en la Universidad de Copenhague. Es profesor Titular del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Genética de la Universidad de Extremadura desde 1998 y coordina el Grupo de Investigación en Enfermedades Neurodegenerativas (GIEN) del Sistema de Ciencia y Tecnología de Extremadura. Estuvo 18 años en la Facultad de Veterinaria (Cáceres) y desde hace 7 está adscrito a la Facultad de Ciencias (Badajoz). Ha dirigido 7 tesis doctorales, dos más en curso, y tiene más de 40 artículos publicados.

#### Resumen

**Hay una mayor incidencia de Alzheimer en personas con diabetes tipo II. Una de las características de la diabetes tipo II es la hiperosmolaridad del entorno celular como consecuencia de la mayor cantidad de solutos circulantes, entre ellos glucosa. Utilizando sorbitol como osmolito, hemos encontrado que los neuroblastos humanos mueren por hiperosmolaridad, teniendo lugar en este proceso la activación de la caspasa 3, mediada por la proteína quinasa JNK, y la proteólisis de Tau, que en su forma agregada es marcador de Alzheimer y otras tauopatías. La inhibición de las JNKs bloquea la activación de la caspasa3, la proteólisis celular y la muerte neuronal, por lo que JNKs pueden ser una diana farmacológica para disminuir la incidencia de Alzheimer en las personas que padecen diabetes tipo II.**

#### Summary

**There is a higher incidence of Alzheimer's in people with type II diabetes. One of the characteristics of type II diabetes is the hyperosmolarity of the cellular environment as a consequence of the greater amount of circulating solutes, including glucose. Using sorbitol as osmolyte, we have found that human neuroblasts die by hyperosmolarity, taking place in this process the activation of caspase 3, mediated by the protein kinase JNK, and the proteolysis of Tau, which in aggregated forms is an Alzheimer's and other tauopathies marker. The inhibition of JNKs blocks the activation of caspase3, cell proteolysis and neuronal death, then JNKs can be a pharmacological target to reduce the incidence of Alzheimer's in people suffering from type II diabetes.**

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: [http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/acercate-a-nuestros-cientificos\\_107](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107)

Desde hace ya algún tiempo, en nuestro grupo de investigación estudiamos los mecanismos que están implicados en la muerte neuronal por apoptosis y su posible relación con enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y otras tauopatías, patologías que transcurren con el depósito intracelular de una proteína llamada Tau en forma de agregados. Así, usando cultivos primarios de neuronas de rata hemos observado que cuando dejan de recibir estímulos, estas neuronas mueren y lo hacen por apoptosis, un mecanismo de muerte que da como resultado que la célula es eliminada sin que su contenido se libere, y por tanto, sin que se genere inflamación y dolor. En estos estudios encontramos que hay proteínas, llamadas proteínas quinasas (modifican a otras proteínas añadiéndoles un grupo fosfato y así modulan su función), que regulan el proceso de apoptosis, sobre todo mediando en la activación de proteasas que son las que proteolizan (rompen) a otras proteínas y así llevan a cabo el proceso de "demolición" de las células que lo sufren. Esas proteasas se denominan caspasas (1-3).

Los datos clínicos muestran la mayor incidencia de Alzheimer en personas que padecen diabetes tipo II, pero la relación entre ambas permanece oculta. Nosotros hicimos un planteamiento diferente, y nos fijamos en que una de las características de la diabetes tipo II es un aumento de solutos circulantes en sangre, notablemente glucosa, y por tanto, las células en estas condiciones estaban sometidas a un medio más osmolar (hiperosmolar). En estas condiciones, llamadas de manera genérica como estrés hiperosmolar, las células responden perdiendo agua para adaptarse a ese medio externo en un intento de bajar su osmolaridad. Para simular estas condiciones de hiperosmolaridad, pero sin hiperglucemia, utilizamos sorbitol, químicamente muy similar a la glucosa.

Así, cuando sometíamos a neuroblastos humanos a un estrés hiperosmolar con sorbitol, observábamos que la proteína Tau se proteolizaba (rompía) generando un fragmento más pequeño de la misma que permanecía estable. Desde el inicio del estrés hiperosmolar, los neuroblastos sufren un cambio morfológico, las células se arrugan, y al cabo de 6-8 horas después de un estrés hiperosmolar de 0,5-1 hora, las células morían. Encontramos que muy rápidamente, en la primera media hora tras el estrés hiperosmolar, se activaban tres tipos de proteasas celulares, las caspasas, las catepsinas y las calpaínas. Utilizando inhibidores de estas proteasas encontramos que sólo la inhibición de las caspasas

bloqueaba la proteólisis de Tau y la muerte de los neuroblastos (4).

Estudiamos entonces cómo se podría regular esta activación de caspasas, y en concreto de la caspasa 3, que era la responsable de la proteólisis celular. Para ello analizamos qué proteínas quinasas se activaban por el estrés hiperosmolar con sorbitol. Observamos que muy rápidamente, en pocos minutos, se activaban todos los componentes de un grupo de proteínas quinasas denominadas MAPK, y de entre ellas las ERKs, y las proteínas quinasas activadas por estrés, las p38s y las JNKs. Utilizando inhibidores específicos de cada una de estas vías encontramos que sólo la inhibición de las JNKs bloqueaba la activación de la caspasa 3 y también la proteólisis de Tau. Por tanto, este modelo nos permitió concluir que la hiperosmolaridad activa a las MAPK, y que de entre ellas, la activación de JNK es la responsable de la activación de la caspasa 3 y de la proteólisis de Tau (figura 1) (5).

En futuros estudios trataremos de ver si esta forma proteolizada de Tau también se agrega, si participa en la muerte neuronal observada y buscaremos inhibidores de JNKs que puedan tener uso farmacológico.

**Referencias:**

1. Mora A, et al. (2001) Lithium inhibits caspase 3 activation and dephosphorylation of PKB and GSK3 induced by K1 deprivation in cerebellar granule cells. *Journal of Neurochemistry* 78, 199-206.
2. Mora A, et al. (2002) Lithium blocks the PKB and GSK3 dephosphorylation induced by ceramide through protein phosphatase-2A. *Cellular Signalling* 14, 557– 562.
3. Mora A, et al. (2002) Different dependence of lithium and valproate on PI3K/PKB pathway. *Bipolar Disorders* 4, 195–200.
4. Olivera Santa-Catalina M, et al. (2016) Hyperosmotic Stress Induces Tau Proteolysis by Caspase-3 Activation in SH-SY5Y Cells. *Journal of Cellular Biochemistry* 117, 2781–2790.
5. Olivera Santa-Catalina M, et al. (2017) JNK signaling pathway regulates sorbitol-induced Tau proteolysis and apoptosis in SH-SY5Y cells by targeting caspase-3. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 636, 42–49.

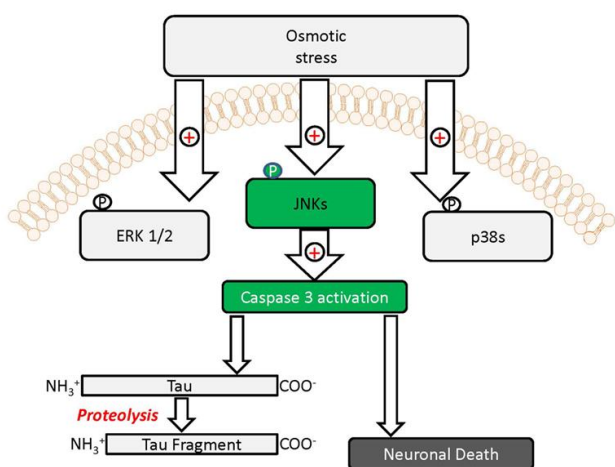


Figura 1. Resumen de los efectos del estrés hiperosmótico que llevan a la muerte neuronal