

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

La Proinsulina en acción: salvar o no salvar células en desarrollo y degeneración

Flora de Pablo

Departamento de Medicina Celular y Molecular del Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC)



Biografía Resumen

Flora de Pablo (Salamanca 1952) es Profesora de Investigación del CSIC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas) en el Centro de Investigaciones Biológicas de Madrid. Dirige el Lab 3D: Desarrollo, Diferenciación y Degeneración, grupo que inició en 1991. Tiene una hija. Licenciada en Medicina (1975) con Premio Extraordinario, Doctora en Medicina (1979) y Diplomada en Psicología por la Universidad de Salamanca. Trabajó durante 10 años en Estados Unidos en los National Institutes of Health (Bethesda) y en el Instituto de Tecnología de California (Caltech, Pasadena). Su campo de trabajo es la Biología molecular y celular del desarrollo, incluyendo las células madre. Académica Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia y Académica de la Russian Academy of Nature and Society (Armenian Branch, electa 2008). Ha sido Fundadora y primera presidenta (2001-2007) de la Asociación de Mujeres Investigadoras y Tecnólogas (AMIT). Ha sido coordinadora de Programas de la Fundación Alicia Koplowitz (2006-2007) y Directora General del Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo (2007-2008).

Ser un organismo multicelular y mantener la forma (fenotipo) y función a lo largo de la vida, requiere el control exquisito del número de células vivas y sus características. Ello está regulado por señales intercelulares e intracelulares, muy precisas, que mantienen una conversación celular. En este breve artículo repasamos la participación de la proinsulina en esta comunicación y sus posibles implicaciones terapéuticas.

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

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

Cuando se descubrió que la hormona que ayuda a salvar la vida de los pacientes diabéticos, la insulina, era sintetizada como otra proteína precursora en el páncreas, la Proinsulina, en los años 60 del siglo pasado, no se pensó que tuviera una acción por sí misma. La sorpresa para quienes estudiábamos su aparición en el embrión de vertebrados (1) o para quienes buscaban su origen evolutivo (2) fue encontrar proinsulina o proteínas similares antes del desarrollo del páncreas y en animales que no tienen páncreas. El hallar pequeñas cantidades de proinsulina en el embrión en fase de cierre del tubo neural y en la retina neural durante el desarrollo del ojo, y demostrar que era un factor modulador de la muerte celular por apoptosis, abrió el campo a considerar al precursor de la insulina un factor con funciones propias. Salvar o no salvar células en esas zonas dependía de la cantidad de proinsulina disponible o de la actividad de su receptor (1). Valía la pena tratar de entender cómo se regulaba su RNA mensajero en distintos tejidos en desarrollo. La regulación de la expresión del gen de la insulina utiliza varias estrategias moleculares para asegurarse los niveles controlados que se requieren para sus funciones embrionarias, no metabólicas. En el embrión prepancreático se producen dos RNA mensajeros de proinsulina, más largos que el RNA mensajero pancreático y que difieren de éste en su extremo 5' no traducido. Ambas formas embrionarias tienen disminuida su actividad traduccional respecto al RNA mensajero pancreático. Y ello es relevante porque demasiada proinsulina también es devastadora para el embrión (3). Adicionalmente a estos RNAs mensajeros, hemos encontrado dos formas quimera que se originan por la fusión del RNA de la tiosina hidroxilasa (TH) y el de la proinsulina (Figura 1), y que generan dos nuevas isoformas de TH que tienen disminuida su actividad funcional respecto a la forma típica de los tejidos nerviosos. Dado que ambas, TH y proinsulina, están expresadas en el corazón en desarrollo, es interesante estudiar si actúan, independientes o de forma coordinada, en la cardiogénesis. Otra implicación importante de la acción temprana de la proinsulina en desarrollo sería su potencial relación con algunas de las malformaciones congénitas de los hijos de madre diabética(4).

SEBBM
SEBBM

Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

Estas acciones y regulación estricta de la proinsulina del embrión en desarrollo implican un nuevo paradigma de doble funcionalidad, de un precursor hormonal y la hormona madura, en distintos contextos biológicos. Era conocido, sin embargo, que otros miembros de la familia de la insulina (los IGFs) tenían un amplio espectro de acciones fetales y postnatales. En nuestro laboratorio hemos podido caracterizar una de las acciones más tempranas, la regulación de la diferenciación de las células madre neurales del bulbo olfatorio a neuronas y células gliales (5). En el otro extremo del ciclo vital, las rutas de señalización de la insulina e IGFs (no se sabe aún si de la proinsulina) han sido relacionadas con el envejecimiento, y su manipulación podría ser una herramienta más para frenar procesos de neurodegeneración (6).

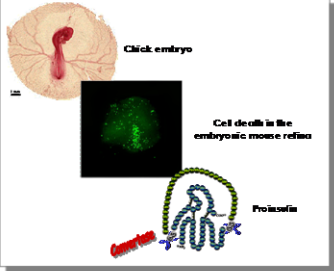
Una enfermedad donde esta aproximación es especialmente prometedora es en la degeneración de los fotorreceptores que tiene lugar en la Retinosis Pigmentaria. La proinsulina ha demostrado, en un modelo en ratón, ser capaz de retrasar la pérdida de visión y la apoptosis de los conos y bastones de la retina afectada por esta enfermedad.

Desarrollar la proinsulina como posible fármaco para tratar esta patología en humanos, es el objeto prioritario de la empresa de base tecnológica (ProRetina Therapeutics) que han fundado un grupo de miembros de nuestro laboratorio, junto a colaboradores de la Universidad de Alcalá de Henares y la Universidad Autónoma de Barcelona.

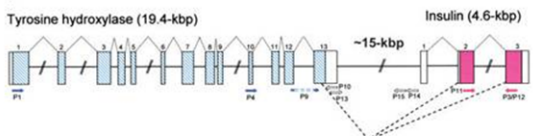
Referencias

1. Hernández-Sánchez, C., Mansilla, A. de la Rosa, E.J. De Pablo, F. Proinsulin in development: new roles for an ancient prohormone. *Diabetología* 49,1142, 2006
2. De Meyts, P. Insulin and its receptor: structure, function and evolution. *BioEssays* 26, 1351, 2004
3. Mansilla, A., López-Sánchez, C., de la Rosa, E.J., García-Martínez, V., Martínez-Salas, E., De Pablo, F, Hernández-Sánchez, C. Developmental Regulation of a proinsulin mRNA generated by intron retention. *EMBO Reports*. 6, 11, 2005
4. Dheen, S.T., Tay, S.S. Boran, J., Ting, L.W., Kumar, S.D., Fu, J., Ling, E.A. Recent studies on neural tube defects in embryos of diabetic pregnancy: an overview. *Curr. Med. Chem.* 16, 2345, 2009
5. Otaegi, G., Yusta-Boyo, M.J., Vegaño-Vera, E. Méndez-Gómez, H.R. Carrera, A.C., Abad, J.L., González, M., de la Rosa, E.J., Vicario-Abejón, C., De Pablo, F. Modulation of the PI3Kinase/Akt signalling pathway by IGF-I and PTEN regulates the differentiation of neural stem/precursor cells. *J. Cell Sci.* 119, 2739, 2006
6. Cohen E., Dillin, A. The insulin paradox: aging, proteotoxicity and neurodegeneration. *Nature Rev. Neurosci.* 9, 759, 2008.

Proinsulina: de la regulación génica en el desarrollo al tratamiento de la Retinosis Pigmentaria
F. de Pablo, E. J. de la Rosa, C. Hernández-Sánchez



A



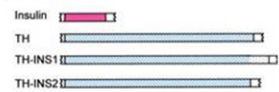
B

th exon 13	CTCTAG	CCC	TCC	CCC
CTG	GAG	AGT	GTA	AGG
L	E	S	V	R
				D
				G
				A
				S
				F

Insulin exon 2: A S F

Insulin exon 3: TGGCAC TGA GCA GTC

C

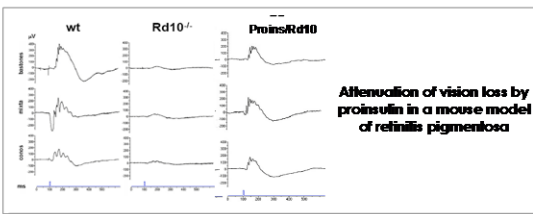


Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008; 49(9):4188-94

Attenuation of vision loss and delay in apoptosis of photoreceptors induced by proinsulin in a mouse model of retinitis pigmentosa

Corrochano S, Barhoum R, Boya P, Arroba AI, Rodríguez-Muela N, Gómez-Vicente V, Bosch F, de Pablo F, de la Villa P, de la Rosa E.J.

3D Lab (Development, Differentiation, and Degeneration), Department of Cellular and Molecular Physopathology, Centro de Investigaciones Biológicas, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid, Spain.




Attenuation of vision loss by proinsulin in a mouse model of retinitis pigmentosa

Nucleic Acids Res. 2006 Jul 13;34(13):3455-64

The regulated expression of chimeric tyrosine hydroxylase-insulin transcripts during early development

Hernández-Sánchez C, Bártulos O, Valenciano AI, Mansilla A, de Pablo F.

Group of Growth Factors in Vertebrate Development, Centro de Investigaciones Biológicas, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Ramiro de Maeztu 9, E-28040 Madrid, Spain.



Spin-off aimed to the development of a therapy for retinitis pigmentosa