

## FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**EFFECTS OF SOBERCARGAS DE COBRE SOBRE EL METABOLISMO DEL COLESTEROL, Y SU POSIBLE VINCULACIÓN CON EL DESARROLLO DE NEURODEGENERACIÓN DE TIPO ALZHEIMER**

Zubillaga, Marlene

Arnal, Nathalie (Dir.); Bellini, María José (Codir.)

Instituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata "Profesor Doctor Rodolfo R. Brenner" (INIBIOLP). Facultad de Ciencias Médicas, UNLP.

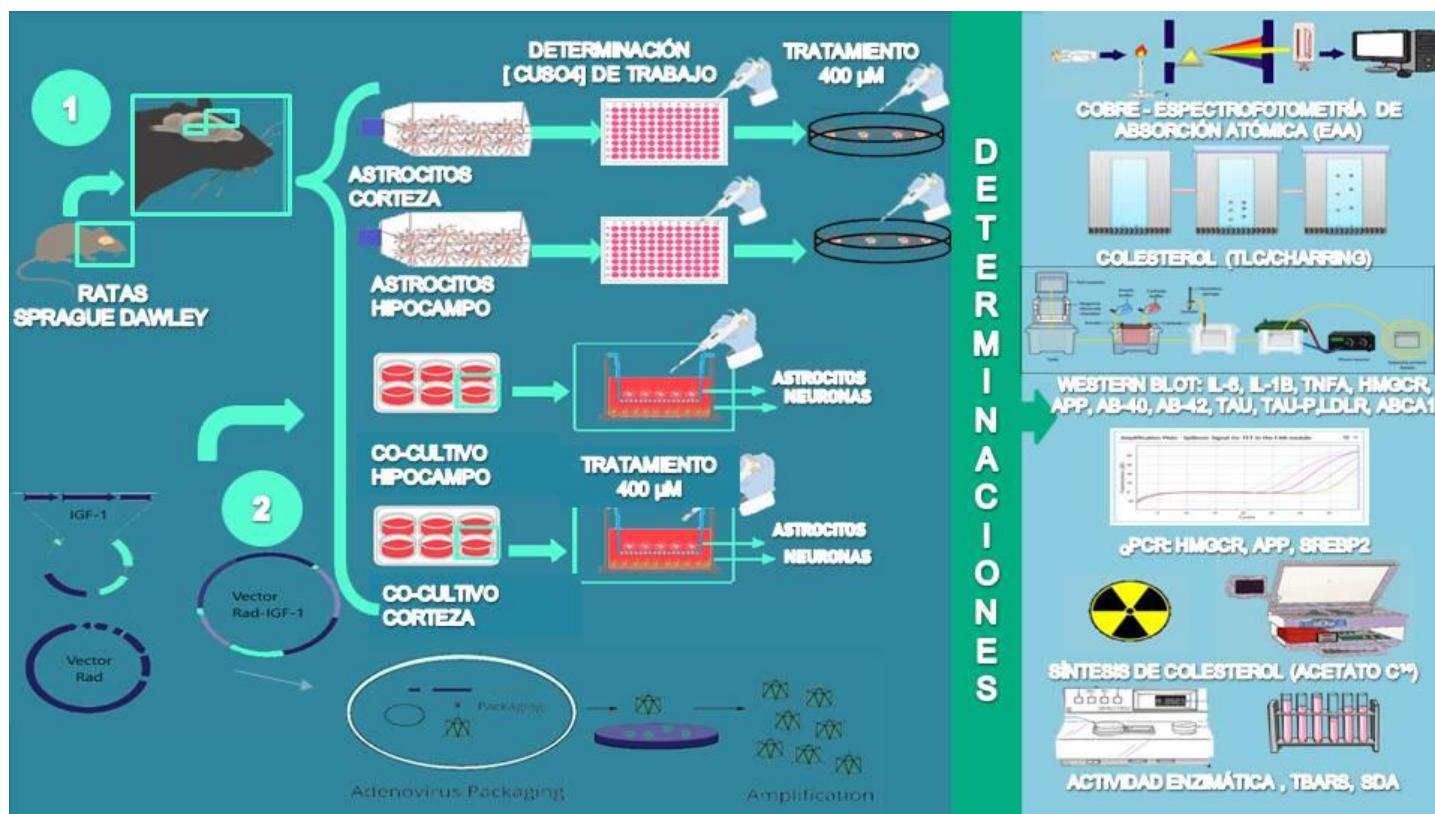
[zubillagamarlene@gmail.com](mailto:zubillagamarlene@gmail.com)

PALABRAS CLAVE: Alzheimer, Colesterol, Cobre, Astrocitos, Neuronas.

**THE EFFECTS OF COPPER OVERLOADS ON CHOLESTEROL METABOLISM, AND ITS POTENTIAL ASSOCIATION WITH THE DEVELOPMENT OF ALZHEIMER'S-TYPE NEURODEGENERATION**

KEYWORDS: Alzheimer, Cholesterol, Copper, Astrocytes, Neurons.

## Resumen gráfico



## Resumen

La enfermedad de Alzheimer (AD) es una enfermedad progresiva de etiología multifactorial y aparición espontánea e idiopática. Sus características neuropatológicas incluyen el depósito extracelular de placas  $\beta$ -amiloides ( $A\beta$ ) e intracelular de la proteína Tau hiperfosforilada en hipocampo y corteza. Una de las teorías que predomina es la falla en el metabolismo de la proteína precursora amiloide (APP) produciendo aumentos del péptido  $\beta$ -amiloide 1-42 ( $A\beta$ 1-42). Se ha demostrado que las enzimas  $\beta$ - y  $\gamma$ - secretasas están asociadas a rafts de Cho en las membranas, favoreciendo el aumento de la actividad de las mismas (Xiong et al., 2008). Existe una asociación entre los niveles de Cho y el desarrollo de AD (Ricciarelli et al., 2012; Zhang y Liu, 2015). El Cho presente en el cerebro tiene un origen independiente respecto al Cho presente en otros tejidos, estando separados por la barrera hematoencefálica (BHE) (Zhang y Liu, 2015). En el cerebro adulto son los astrocitos los responsables de sintetizar y proveer de Cho a las neuronas (Niewig et al., 2009).

Por otro lado, se conoce que los iones Cu se hallan involucrados en la etiopatogénesis de la AD (Sparks y Schreurs, 2003; Squitti et al., 2005; Arnal et al., 2010a). se ha demostrado tanto in vivo como in vitro que aumentos en la concentración de este metal producen alteraciones en el SDA y aumentos en los marcadores de estrés oxidativo/nitrativo (Arnal et al., 2012, 2013b, 2014). En un modelo in vivo de ratas Wistar se observó aumento tanto los niveles de Cu plasmáticos como los del

cerebro en relación con la dosis aplicada, demostrando que el Cu es capaz de atravesar la BHE y llegar al cerebro. Además, también aumentaron los niveles de Cho en ambas zonas (Arnal et al., 2014).

Finalmente, es sabido que los pacientes con AD presentan inflamación crónica con aumento en la producción de citoquinas pro-inflamatorias (Bermejo et al., 2008). A su vez, se ha descrito que aumentan los niveles de  $IL1\beta$  en astrocitos luego de su exposición a  $A\beta$ -42 (Van Gijssel-Bunnello et al., 2017). El factor IGF-I puede producirse localmente en el cerebro o ser transportado activamente hacia él y se ha demostrado que incrementa la supervivencia celular de cultivos primarios de neuronas hipotálamicas (Knusel et al., 1990). Es un potente neuroprotector que disminuye la inflamación del cerebro y reduce la astrocitosis (Fernández et al., 1996). En concordancia, nosotros hemos demostrado que modula la respuesta inflamatoria en cultivos de astrocitos tratados con LPS (Bellini et al., 2011).

Nuestra hipótesis de trabajo consiste en suponer que aumentos en la concentración de Cu podrían generar incrementos en los niveles de Cho y de esta manera aumentar los depósitos del mismo en las membranas. Esto, junto con los procesos de estrés oxidativo e inflamación que también podría generar el Cu, favorecería el desarrollo de una neurodegeneración de tipo AD. En este proyecto se propone utilizar cultivos primarios de astrocitos y neuronas.

## Multimedia

<http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/116022>