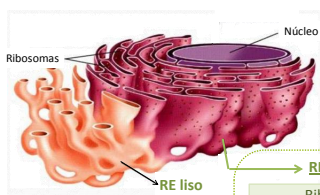


Mecanismos de defensa frente al estrés celular del retículo endoplasmático y su relación con patologías humanas

Laura Canalejas Mayayo. Grau Biotecnologia – Facultat de Biociències – Universitat Autònoma de Barcelona

INTRODUCCION: El retículo endoplasmático (RE) es el mayor orgánulo transductor de señales que percibe y responde a los cambios de **homeostasis**. Alteraciones en el funcionamiento del RE promueven una respuesta conservada evolutivamente de estrés celular, denominada **UPR** (unfolded protein response), que tiene como objetivo compensar el daño causado. Sin embargo, eventualmente, puede desencadenar la **muerte celular** si la disfunción del RE es severa o prolongada. Los mecanismos por los cuales el estrés del RE conducen a la muerte celular permanecen enigmáticos, con múltiples participantes descritos pero con poca claridad a cerca de que moléculas efectoras específicas dominan los contextos celulares. Se han reconocido varios **roles** de las vías iniciadoras de la muerte celular en el RE como importantes para el desarrollo de diversas **enfermedades**, siendo **Alzheimer** y **Diabetes Mellitus tipo II** las profundizadas en este caso.

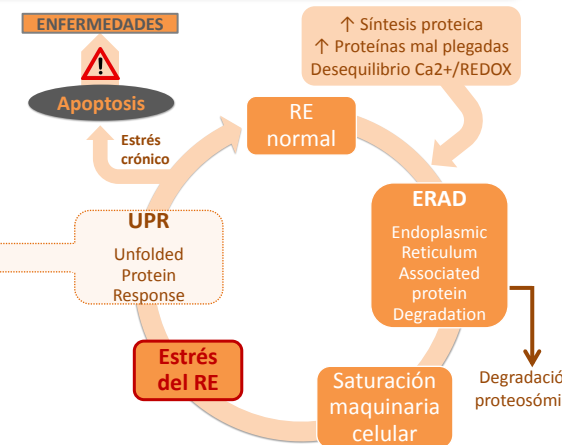
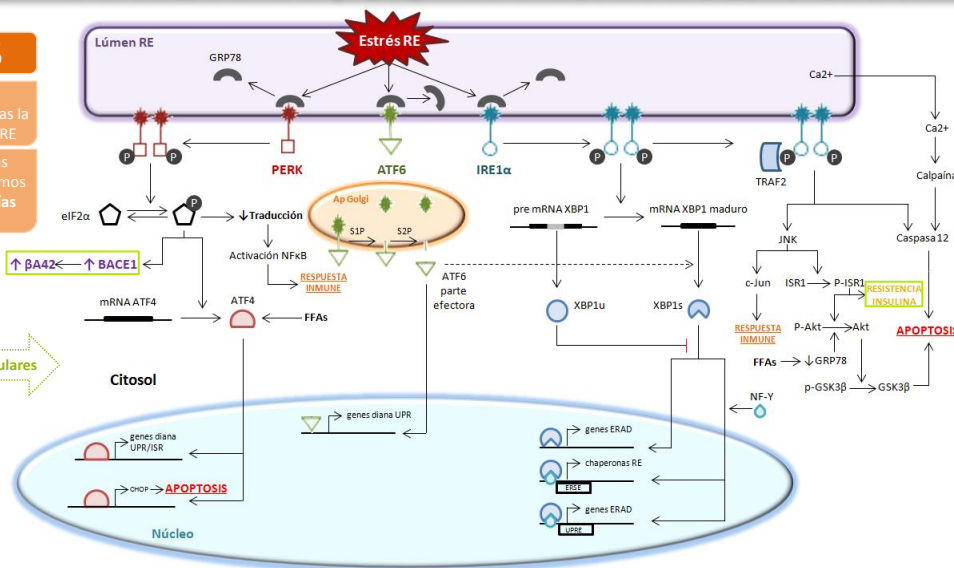
Función del RE



OBJETIVOS

1. Conocer los **mecanismos moleculares** que se desatan tras la inducción de un estrés en el RE
2. Relacionar ciertas moléculas implicadas en dichos mecanismos con el desarrollo de **patologías humanas**

Mecanismos moleculares



Enfermedades neurodegenerativas

Una característica común de las enfermedades neurodegenerativas es la acumulación y agregación de proteínas mal plegadas, lo que afecta a sistemas de señalización, a la conectividad neuronal y a la muerte celular.

| | |
|-------------------------------------|------------------------------------|
| Hungtinton Agregados mHtt | Estrés RE + mHtt → Degeneración |
| | Procesa la caspasa 12 |
| Grp78 | Reduce la actividad del proteosoma |
| | ↓ agregados mHtt |
| | Inhibe caspasa 12 |
| | Bloquea muerte celular |

| | | |
|---|---------------------------|--------|
| Alzheimer Agregados péptido βA42, procesado por BACE1 y γ-secretasa | Inmunotinción neuronas AD | pPERK |
| | | peIF2α |
| | | pIRE1α |
| PERK | CHOP → apoptosis | |
| | ↑ BACE1 | |
| IRE1α | JNK → apoptosis | |
| | Respuesta inflamatoria | |
| NFκB | ↑ BACE1 | |
| | Caspasa 12 | |

La UPR en los mamíferos tiene 4 objetivos:

- 1) Atenuar la síntesis proteica → previene la acumulación de proteínas defectuosas
- 2) Inducir la transcripción de genes que codifican para chaperonas → incrementa la capacidad de plegamiento proteico
- 3) Inducir la transcripción de genes componentes de ERAD → sistema encargado de la degradación proteica mediada por proteosomas
- 4) Inducir la apoptosis como último recurso → eliminar las células dañadas y asegurar la supervivencia del organismo

Para ello se pone en marcha un primer mecanismo de **adaptación**, protagonizado, en un primer instante, por 3 proteínas transmembrana del RE:

- **PERK** → PKR-like ER quinasa → Encargada del control de la traducción. Procesa la fosforilación de eIF2α, lo que provoca una atenuación de la traducción en general, en cambio, favorece la traducción de ATF4: factor de transcripción que regula la expresión de genes involucrados en la UPR y en la ISR (integrated stress response), además de activar la transcripción del gen **CHOP**, estrechamente ligado a inducir apoptosis.
- **IRE1α** → Inositol-requiring protein-1 → Core conservado. Por un lado, procesa el splicing del mRNA de **XBP1**, favoreciendo la traducción de la forma **XBP1s** (s hace referencia a la proteína que es traducida tras la mediación del splicing), la cual se unirá a promotores que modulan la transcripción de componentes de la respuesta ERAD y la producción de chaperonas. Por otro lado, **TRAF2** se une a la forma fosforilada de IRE1α, activando diversas vías celulares implicadas en inducir una respuesta inmune y muerte celular por apoptosis.
- **ATF6** → Activating transcription factor-6 → Sufre una proteólisis regulada en el Aparato de Golgi. Tras ser procesado se transloca al núcleo para activar la transcripción de genes diana de la UPR.

Bajo una situación de homeostasis equilibrada, el extremo N-terminal de estas proteínas transmembrana, dirigido hacia el lumen del RE, está anclado por la chaperona **Grp78** (BiP), hecho que previene la agregación entre ellas y/o su activación. En cambio, cuando se acumulan proteínas mal plegadas en el RE, las chaperonas residentes deben actuar y Grp78 libera estas proteínas transmembrana, lo que da pie al inicio de la fase de adaptación de la UPR.

Enfermedades asociadas al metabolismo de los lípidos

La activación de la UPR puede modular el metabolismo de los lípidos controlando la regulación transcripcional de la lipogénesis.

| | | |
|--|--|---------------------------------------|
| Isquemia ↓ riesgo sanguíneo | Hipoxia | Plegamiento incorrecto |
| | Hipoglucemia | Estrés RE |
| Arterioesclerosis Apolipoproteínas B en el subendotelio arterial | Reperusión | Activa PERK → CHOP |
| | | Respuesta inmune → atrae macrófagos |
| Diabetes Tipo II Resistencia a la insulina (RI) en los tejidos periféricos | | Activación UPR en macrófagos |
| | | ↑ Calcio citosólico |
| | | Activación CAMKII → muerte macrófagos |
| Hiperinsulinemia | Saturación RE → UPR crónica → Muerte células β | |
| | | Activación crónica IRE1 → Apoptosis |
| FFAs | Obesidad → IRE1α → JNK → P Ser ISR1 | |
| | | ↑ CHOP |
| | | ↑ ATF4 |
| | | ↑ XBP1 |
| | | ↓ GRP78 |
| | | Inhibe Akt → RI |

Conclusiones

Vías integradas

Las 3 vías protagonistas del mecanismo de adaptación no son independientes, sino que, como se modulan varios genes implicados en la UPR, la activación de la respuesta de adaptación puede dar lugar a una activación de las moléculas implicadas en la inmunidad innata, y una excesiva reacción de esta podrá activar genes pro-apoptóticos.

Estrés del RE y enfermedades

Las enfermedades citadas mantienen una relación con un excesivo estrés en el RE, lo que deriva en la muerte celular: en el caso de la Diabetes se ultima en la muerte de las células β y en el Alzheimer de las neuronas.

Reto terapéutico

Son varias moléculas y vías de señalización las que participan, habiendo además una estrecha relación entre ellas. Esto convierte en un reto el hecho de bloquear la muerte celular causada por el RE, ya que bloquear una única vía sería insuficiente para mantener la supervivencia celular. De este modo, sería necesario desarrollar un fármaco que tuviera como diana varias moléculas implicadas en la apoptosis inducida por el RE.