

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Receptores de xenobióticos: hasta la Toxicología y más allá



Pedro M. Fernández Salguero
 Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Genética, Facultad de Ciencias,
 Universidad de Extremadura, Campus de Badajoz

Biografía Resumen

Pedro Fernández Salguero es Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad de Extremadura en Badajoz. Doctor en Biología por la Universidad de Extremadura (UEX) en 1991, realizó su formación posdoctoral (1991-1997) en el National Cancer Institute, National Institutes of Health (Bethesda, MD, EE.UU). Durante esta etapa trabajó en la generación de modelos murinos en cáncer y en el análisis molecular de mutaciones que afectan la respuesta terapéutica frente a 5-FU en pacientes de cáncer. Esta última línea generó patentes en explotación por empresas farmacéuticas y recibió el premio de transferencia tecnológica Federal Laboratory Consortium USA 2011. Actualmente el grupo que coordina investiga la implicación de receptores de xenobióticos y de elementos repetitivos en el control de la pluripotencia y la diferenciación celular durante desarrollo y progresión tumoral. Compagina esta investigación y su actividad docente con la colaboración en la gestión del Plan Estatal de Biomedicina (2011-2015) y la dirección de los Servicios de Técnicas Aplicadas a las Biociencias de la UEX.

Los receptores de xenobióticos, tradicionalmente asociados a procesos de toxicidad, resultan ser además básicos para el desarrollo y la homeostasis celular y tisular. Evidencias recientes indican que su desregulación puede subyacer a enfermedades inmunes, cardiovasculares y cáncer entre otras, enfatizando de este modo su relevancia en fisiología y patología.

Summary

Xenobiotic receptors, although classically associated to toxic processes, appear to be also very relevant for development and cellular and tissue homeostasis. Recent experimental evidences show that their deregulation could contribute to immune, cardiovascular and oncological diseases among others, thus highlighting their relevance in physiology and pathology.

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

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

Además de la defensa que proporciona el sistema inmunitario frente a los patógenos, gran parte de los metazoos contamos con un complejo sistema de protección frente a agentes tóxicos externos (xenobióticos) que se encuentra regulado por factores de transcripción que actúan como receptores activados por los propios xenobióticos. Dentro de los receptores de xenobióticos se incluyen receptores nucleares tales como PXR (Pregnane X-Receptor), CAR (Constitutive Androstane Receptor) y PPAR α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α) y formas no nucleares como AhR (Aryl hydrocarbon Receptor/Dioxin receptor). Durante los últimos años se han debatido intensamente las funciones fisiológicas independientes del metabolismo de xenobióticos de estos receptores (1). La producción y caracterización de modelos murinos transgénicos ha sido decisiva para confirmar una dualidad de funciones que hace que dichos receptores sean intermediarios moleculares en los que confluyen y de los que parten señales que regulan proliferación, apoptosis, diferenciación, metabolismo y migración celular, ya estén activadas por xenobióticos o por señales intracelulares (1,2). Un aspecto que continúa sin ser resuelto para buena parte de los receptores de xenobióticos es la identificación de ligandos endógenos que regulen su funcionalidad bajo diversas condiciones celulares, circunstancia por la cual se incluyen dentro de la categoría de receptores huérfanos.

El receptor de dioxina (AhR) ha sido objeto de una intensa investigación durante las últimas décadas dada la toxicidad y, aunque discutida, probable carcinogenicidad de su principal ligando TCDD (3). Los accidentes industriales en Japón (Yusho, 1968) e Italia (Seveso, 1976), y la alarma generada en varios países de Europa por la contaminación de alimentos con TCDD (1999 y 2011), han potenciado notablemente la investigación sobre AhR. Estudios seminales en el campo permitieron establecer las bases del mecanismo molecular por el que AhR regula la transcripción de genes de citocromo P450 (CYP450) implicados en el metabolismo de xenobióticos y

de genes que modulan proliferación, diferenciación y migración celular (2,4). La generación de ratones *knock-out* para AhR en la década de los años `90 supuso un punto de inflexión que ha permitido demostrar, *in vivo*, no sólo su papel toxicológico sino su implicación en homeostasis hepática, inmune, cardiovascular, reproductiva y epitelial (1).

Nuestro laboratorio centra su investigación en los aspectos fisiológicos y homeostáticos de AhR empleando para ello modelos celulares y animales y muestras humanas de pacientes de hepatocarcinoma, melanoma y glioblastoma. En los primeros estudios mostramos, junto con otros laboratorios, que AhR se regula por el proteasoma 26S y que la inhibición de éste es suficiente para inducir la activación transcripcional del receptor. Este hallazgo fue relevante porque, aunque indirectamente, centró nuestra atención sobre la existencia de AhR nuclear en condiciones celulares basales. Ello nos llevó a identificar la ruta de TGF β como un punto de destino de la señalización de AhR, de tal manera que tanto fibroblastos como queratinocitos como células endoteliales aisladas de ratones carentes de AhR (*AhR*^{-/-}) presentan sobreactivación de TGF β . Curiosamente, las consecuencias funcionales de tal efecto dependen del tipo celular. Así, mientras que TGF β inhibe la migración de fibroblastos y la angiogénesis en ratones *AhR*^{-/-}, activa el cierre de heridas y la migración epitelial en dichos animales posiblemente induciendo un estado pre-EMT (*Epithelial-to-Mesenchymal Transition*) (5). El análisis de los mecanismos implicados nos llevó a demostrar que, además de con TGF β , AhR también interacciona con la señalización del complejo Vav3-Rac1-RhoA y con la ruta FAK-Src- β 1 integrina-caveolina1 en el control de la migración celular. Este conjunto de estudios nos condujo a hipotetizar que AhR parece tener un papel diferencial en desarrollo tumoral en función de que se exprese en la célula tumoral y/o en la célula mesenquimal del estroma. La depleción genética de AhR en células de melanoma y su posterior trasplante en ratones silvestres (*AhR*^{+/+}) o *AhR*^{-/-} nulos mostró que la ausencia de este receptor en las propias células de melanoma potencia el crecimiento tumoral y la metástasis pulmonar, pero, interesantemente, sólo en ratones *AhR*^{+/+}, lo que sugiere la existencia de interacciones funcionales entre el estroma AhR positivo y la célula tumoral AhR negativa (6). Un análisis celular y molecular más detallado de los procesos de EMT y de malignidad tumoral nos ha permitido proponer que AhR induce diferenciación celular reprimiendo pluripotencia y *stemness*.

Precisamente sobre el equilibrio diferenciación-desdiferenciación-pluripotencia se centra nuestro interés actual. Hemos observado que AhR reprime la expresión de genes que inducen pluripotencia y reprogramación celular tales como *Nanog* y *Oct4*, y que dicha represión induce la diferenciación de células de carcinoma embrioide

humano indiferenciado. Sorprendentemente, la represión de dichos genes no tiene lugar por un mecanismo transcripcional clásico, sino que está regulada a través de la transcripción de retrotransposones de la familia *Alu*-S ubicados en sus promotores a los cuales se unen AhR y la RNA polimerasa III. Resulta, por tanto, que los transcritos no codificantes (ncRNAs) derivados de los elementos *Alu*, una vez procesados por la maquinaria de miRNAs, interaccionan con las regiones 3'UTR del mRNA de *Nanog* y de *Oct4* e inducen su desaparición en la célula. Tratamos de determinar si este mecanismo es general para otros genes de diferenciación y para otros procesos tales como desarrollo y reprogramación celular.

Referencias

1. Pohjanvirta, R. (2012) The AH receptor in Biology and Toxicology, 1st ed., John Wiley & Sons, New York
2. Omiecinski, C. J., Vanden Heuvel, J. P., Perdew, G. H., and Peters, J. M. (2011) Xenobiotic metabolism, disposition, and regulation by receptors: from biochemical phenomenon to predictors of major toxicities. *Toxicol. Sci.* 120 Suppl 1, S49-75
3. Boffetta, P., Mundt, K. A., Adami, H. O., Cole, P., and Mandel, J. S. (2011) TCDD and cancer: a critical review of epidemiologic studies. *Crit. Rev. Toxicol.* 41, 622-636
4. Barouki, R., Coumoul, X., and Fernandez-Salguero, P. M. (2007) The aryl hydrocarbon receptor, more than a xenobiotic-interacting protein. *FEBS Lett.* 581, 3608-3615
5. Roman, A. C., Carvajal-Gonzalez, J. M., Mulero-Navarro, S., Gomez-Duran, A., Rico-Leo, E., Merino, J. M., and Fernandez-Salguero, P. M. (2012) The aryl hydrocarbon receptor regulates cell adhesion and migration by interacting with oncogene and growth factor-dependent signaling. in *The AH receptor in Biology and Toxicology* (Pohjanvirta, R. ed.), John Wiley & Sons, New York. pp 485-497
6. Contador-Troca, M., Alvarez-Barrientos, A., Barrasa, E., Rico-Leo, E. M., Catalina-Fernandez, I., Menacho-Marquez, M., Bustelo, X. R., Garcia-Borron, J. C., Gomez-Duran, A., Saenz-Santamaria, J., and Fernandez-Salguero, P. M. (2013) The dioxin receptor has tumor suppressor activity in melanoma growth and metastasis. *Carcinogenesis* 34, 2683-2693

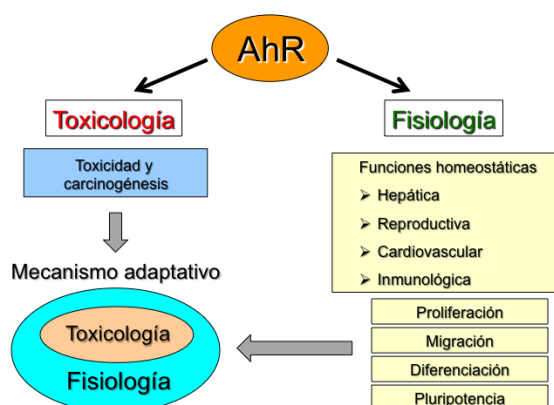


Figura. El receptor de dioxina integra funciones fisiológicas con la respuesta toxicológica