

SEBBM DIVULGACIÓN

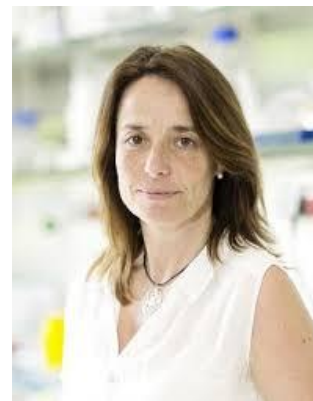
ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Metabolismo Hepático y Modificaciones post-transduccionales

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2019.03.1

María L. Martínez Chantar

Liver Disease Lab, CIC bioGUNE y CIBERehd – Instituto de Salud Carlos III



Biografía Resumen

Licenciada en Bioquímica y Biología Molecular por la Universidad Autónoma de Madrid, cursé mi tesis doctoral estudiando el metabolismo de la metionina en la enfermedad hepática. Durante mi etapa postdoctoral en el Departamento de Bioquímica de la Universidad de Heidelberg y el Departamento de Nutrición en la Universidad de Berkeley continué mis estudios en metabolismo hepático y señalización celular. En el año 2000 me incorporé a la Universidad de Navarra donde comencé mi investigación en la enfermedad de hígado graso (NAFLD) desde el punto de vista traslacional y básico comenzando con los primeros estudios metabólicos. Finalmente, en el 2005 me incorporé a CIC bioGUNE dirigiendo el Laboratorio de Liver Disease donde hemos identificado el impacto de las modificaciones post-transduccionales en el daño hepático, la importancia de la mitocondria en el metabolismo lipídico y la implicación de nuevas vías de señalización directamente relacionadas con el metabolismo energético como LKB1 en el cáncer hepático.

La importancia de la comunicación entre la regulación transcripcional, postranscripcional y postraduccionales en el amplio espectro de vías de señalización involucradas en la transformación maligna, es un tema de investigación de vanguardia cuya implicación se ha sugerido recientemente en la enfermedad hepática. Una mejor comprensión de cómo los cambios en la homeostasis de las proteínas pueden conducir a la patogénesis en enfermedades humanas proporcionará la base para el descubrimiento de terapias importantes.

Summary

The importance of a crosstalk between transcriptional, posttranscriptional and posttranslational regulation in the wide spectrum of signaling pathways involved in the malignant transformation is a cutting edge research topic that has only recently been suggested in liver disease. An improved understanding of how changes in protein homeostasis can drive pathogenesis in human diseases will provide the basis for the discovery of several important therapies.

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

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

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) cubre un amplio espectro de condiciones patológicas, desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la cirrosis y el cáncer hepático (CHC). NAFLD es el trastorno hepático más frecuente (con 25% de prevalencia en todo el mundo), asociado a una enorme carga tanto clínica como económica (Younossi et al., 2018). En Estados Unidos, la prevalencia de NAFLD se estima entre el 10% y el 46% de la población y entre el 10-30% de los pacientes de NAFLD progresan a NASH. De hecho, en Estados Unidos, la cirrosis y el CHC asociado a la NASH es actualmente la tercera razón más frecuente para el trasplante hepático y se predice que será la principal causa en el 2020.

A pesar de la creciente incidencia de NAFLD en las últimas décadas, los tratamientos definitivos para esta condición se limitan a modificaciones del estilo de vida y cirugía bariátrica en los pacientes donde la esteatosis hepática está asociada a una obesidad mórbida, mientras que los enfoques farmacológicos alternativos siguen siendo escasos y experimentales. NAFLD abarca un amplio espectro de condiciones secundarias a la esteatosis hepática, de manera que la progresión implica una reprogramación del metabolismo hepático.

Aunque las alteraciones en el transcriptoma proporcionan medios para reprogramar el metabolismo, las modificaciones postraduccionales del proteoma proporcionan un mecanismo mucho más rápido para la activación o inhibición de las vías metabólicas promoviendo la estabilización de sus proteínas diana. Sobre esta base, las modificaciones de la proteína por la ubiquitina o las moléculas semejantes a la ubiquitina, tales como NEDD8 (*Neural precursor cell Expressed, Developmentally Down-regulated 8*), pueden regular la actividad de las proteínas implicadas en la orquestación del metabolismo hepático equilibrando su degradación por el proteasoma y/o estabilización, respectivamente (Enchev et al., 2015).

La vía de conjugación de NEDD8 es similar a la descrita para la ubiquitinación, lo que resulta en la conjugación covalente reversible de una molécula de NEDD8 a un residuo de lisina de la proteína sustrato. Esta vía está compuesta por una cascada enzimática que involucra las actividades de diferentes enzimas: activadoras E1, de conjugación de E2 y ligasas E3.

La nedilación es un proceso reversible a través de la acción de las isopeptidasas (denominadas denedilasas) tales como el signalosoma COP9 (CSN) y la proteasa NEDD8 (NEDP1, también conocida como SENP8 y DEN1), que liberan el sustrato y NEDD8 reiniciando el ciclo de conjugación. La función mejor establecida para NEDD8 es la activación de la familia de las CRL,

que constituyen la clase de proteínas mejor conocida de ligasas de ubiquitina. Estas enzimas requieren para su activación la conjugación de NEDD8 mientras que la desnedilación por CSN y NEDP1 tiene el efecto opuesto sobre los CRL, inhibiendo su actividad de ubiquitinación y regulando la homeostasis celular.

Se han identificado otras proteínas adicionales dianas de la nedilación entre las que se incluyen factores de transcripción y co-reguladores (por ejemplo, E2F1, NFKB, y el supresor de tumores p53 y su homólogo TAp53), receptores de señalización (por ejemplo EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico), componentes de la síntesis de proteínas, ligasas E3 e histonas (Hochstrasser M. et al., 1998). Nuestro grupo ha descrito la proteína de unión a ARN HuR (Embade et al.; 2012) y las oncoquinas LKB1 y Akt (Barbier-Torres et al., 2015) como dianas de regulación por nedilación en el cáncer hepático.

De hecho, hemos descrito que la estabilización del proteoma por nedilación es aberrante en el cáncer de hígado (Barbier-Torres et al., 2016) (Embade et al; 2012) y en el desarrollo y la regresión de la fibrosis hepática inducida por hepatotóxicos (Zubiete-Franco et al., 2016). Este aumento de la nedilación no solo aparece en estadios avanzados de la enfermedad sino también en estadios iniciales como hemos identificado en muestras hepáticas de modelos murinos con esteatosis y NASH inducida por diferentes dietas y en una pequeña cohorte de pacientes obesos con esteatosis hepática.

Por tanto, y debido a la relevancia de la nedilación en muchos procesos fisiológicos y patológicos, se han generado ratones modificados genéticamente que presentan regulación en el proceso de nedilación además del desarrollo de inhibidores farmacológicos dirigidos específicamente a esta modificación.

Nuestro grupo ha caracterizado los ratones heterocigotos para la enzima activadora de NEDD, NAE1, sin fenotipo hepático en ratones de 15 meses de edad. Asimismo, y desde el punto de vista farmacológico se ha descubierto Pevonedistat o MLN4924 (Takeda Oncology) como resultado de los esfuerzos reiterativos

de la química medicinal en modificar la adenosina N6-bencilo que se ha identificado originalmente como un inhibidor de NAE1 (Soucy TA et al; 2009). Actualmente, Pevonedistat se ha posicionado como una molécula antitumoral en cáncer de hígado tanto en modelos *in vitro* como en preclínicos de ratón. Estas evidencias preliminares sugieren que la inhibición a largo plazo de la nedilación no se asocia con efectos hepáticos adversos y por tanto racionaliza un enfoque terapéutico en pacientes regulando esta modificación.

En resumen, todos estos datos abren el camino hacia una nueva línea de investigación inexplorada como es la relevancia de la modificación postraduccionnal nedilación en la patofisiología hepática.

Referencias:

1. Younossi ZM. [Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective.](#) *J Hepatol.* 2018 Nov 9. pii: S0168-8278(18)32517-0. Review.
2. Enchev RI, Schulman BA, Peter M. [Protein neddylation: beyond cullin-RING ligases.](#) *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2015 Jan;16(1):30-44. Review.
3. Hochstrasser M. There's the rub: a novel ubiquitin-like modification linked to cell cycle regulation. *Genes Dev.* 1998;12(7):901-7.
4. Embade N, Fernandez-Ramos D, Varela-Rey M, Beraza N, Sini M, Gutierrez de Juan V, et al. Murine double minute 2 regulates Hu antigen R stability in human liver and colon cancer through NEDDylation. *Hepatology.* 2012;55(4):1237-48.
5. Barbier-Torres L, Delgado TC, Garcia-Rodriguez JL, Zubiete-Franco I, Fernandez-Ramos D, Buque X, et al. Stabilization of LKB1 and Akt by neddylation regulates energy metabolism in liver cancer. *Oncotarget.* 2015;6(4):2509-23.
6. Barbier-Torres L, Fernandez-Ramos D, Martinez-Chantar ML. The levels of the RNA binding protein Hu antigen R determine the druggability of the neddylation pathway in liver cancer. *RNA & DISEASE.* 2016;3:e1123.
7. Zubiete-Franco I, Fernandez-Tussy P, Barbier-Torres L, Simon J, Fernandez-Ramos D, Lopitz-Otsoa F, et al. Deregulated neddylation in liver fibrosis. *Hepatology.* 2016. 75.
8. [Soucy TA, Smith PG, Milhollen MA, Berger AJ, Gavin JM, Adhikari S, Brownell JE,](#) et al. An inhibitor of NEDD8-activating enzyme as a new approach to treat cancer. *Nature.* 2009 Apr 9;458(7239):732-6.

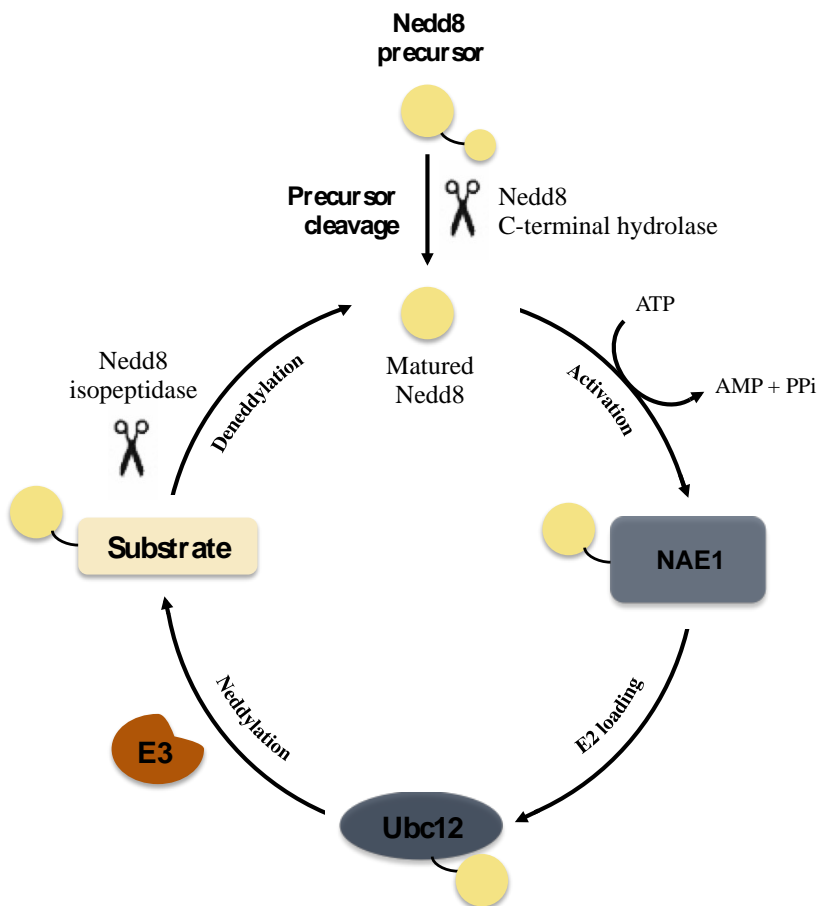


Figura. Nedilación: adición covalente de la molécula UBL Nedd8 a proteína diana. La Nedilación es un fenómeno ubicuo que parece ser especialmente relevante en condiciones patológicas, incluidos diferentes tipos de cáncer (Soucy et al. 2009, Li et al. 2014) y Alzheimer (Chen et al. 2012), entre otros.