

SEBBM DIVULGACIÓN ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Receptores de muerte celular: iniciadores de la apoptosis y algo más...



Abelardo López Rivas

Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa de Sevilla

Biografía

Abelardo López Rivas (Camas, Sevilla, 1953) obtuvo la licenciatura en Biología por la Universidad de Sevilla (1976) y el doctorado en Ciencias por la Universidad Autónoma de Madrid (1980). Su etapa posdoctoral incluye una estancia en el Imperial Cancer Research Fund de Londres hasta 1984, y un segundo posdoctoral en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa de Madrid. En 1986 ingresó en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), y desde 1987 ha dirigido grupos de investigación en el Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" de Madrid, Instituto de Parasitología y Biomedicina de Granada y Centro Andaluz de Biología del Desarrollo en Sevilla. En la actualidad es Profesor de Investigación del CSIC en el Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa de Sevilla, donde dirige el laboratorio de "Regulación de la apoptosis por receptores de muerte celular" desde 2006. Ha dirigido 11 Tesis Doctorales y es autor de más de 80 trabajos en revistas internacionales. Sus principales contribuciones científicas han sido en el estudio de la transducción de señales por receptores de factores de crecimiento y de la regulación de la apoptosis por factores de supervivencia y receptores de muerte celular.

Resumen

La muerte celular por apoptosis desempeña un papel crucial tanto en el desarrollo embrionario como en el mantenimiento de los tejidos en organismos adultos. Por otra parte, alteraciones en la apoptosis están en el origen de patologías como el cáncer, determinadas inmunodeficiencias y enfermedades degenerativas..

Summary

Cell death by apoptosis plays a fundamental role during embryonic development and in tissue homeostasis of adult organisms. Very importantly, deregulation of apoptosis can eventually lead to aberrant accumulation of cells and the development of cancer, immunodeficiencies and degenerative diseases.

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

HEMEROTECA:

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

Además de la señalización de apoptosis antes mencionada, en animales superiores existen proteínas extracelulares que inducen la muerte de las células a través de receptores específicos denominados *receptores de muerte celular*. Estos receptores pertenecen a una familia de proteínas con homología estructural al receptor tipo I de TNF- α , que se caracterizan por tener un dominio citoplásmico de unos 80 aminoácidos, denominado *dominio de muerte* (DD), que controla la activación de la maquinaria de apoptosis mediante interacciones proteína-proteína (3). Estos receptores son activados por ligandos extracelulares de la familia de proteínas homólogas a TNF- α que, tras la unión a su receptor específico, inician la señalización intracelular de la apoptosis en la célula diana. En los últimos años, el análisis de secuencias EST (expressed sequence tags) similares a TNF- α en bases de datos, ha permitido la identificación de nuevos miembros de esta familia, entre los que se encuentra TRAIL/APO-2L, de gran interés por su posible especificidad de acción apoptótica sobre células tumorales (4). TRAIL activa señales de muerte a través de receptores específicos TRAIL-R1 y TRAIL-R2, que oligomerizan en la membrana celular en el llamado complejo inductor de muerte (DISC) (5), que contiene la proteína adaptadora FADD y la procaspasa-8. Esta última se activa en el DISC y puede activar caspasas efectoras (caspasa-3) o procesar la proteína proapoptótica Bid. Bid truncado se transloca a la mitocondria y activa la ruta mitocondrial de apoptosis.

Después de un gran debate sobre la posible toxicidad de TRAIL en células humanas normales, se demostró que sólo las formas muy agregadas de las preparaciones de TRAIL (His-TRAIL, FLAG-TRAIL) tienen toxicidad, sobre todo en cultivos de hepatocitos humanos primarios. No obstante, es importante indicar, que en los ensayos realizados *in vivo* en diversos modelos experimentales no se han observado efectos tóxicos. Además, en los ensayos clínicos actualmente en curso ni TRAIL recombinante ni

los anticuerpos agonistas de los receptores han mostrado una toxicidad importante. A pesar de estos resultados prometedores, los datos preclínicos sugieren que la aplicación clínica con TRAIL o agonistas de sus receptores se haga con las máximas precauciones, especialmente en tratamientos combinados con otras terapias que sensibilizan a las células tumorales a TRAIL (6).

para, entre otras funciones, producir metabolitos que son liberados al citoplasma para el reciclaje del material celular. La autofagia desempeña un papel fundamental en la generación de nutrientes durante periodos de ayuno y en la eliminación de macromoléculas y organelas dañadas en respuesta a estrés celular. La caracterización de los mecanismos reguladores de las funciones no apoptóticas de TRAIL y el diálogo molecular entre las diferentes vías de señalización intracelular pro y antiapoptóticas serán, sin duda, temas de intensa investigación en los próximos años, con importantes implicaciones clínicas.

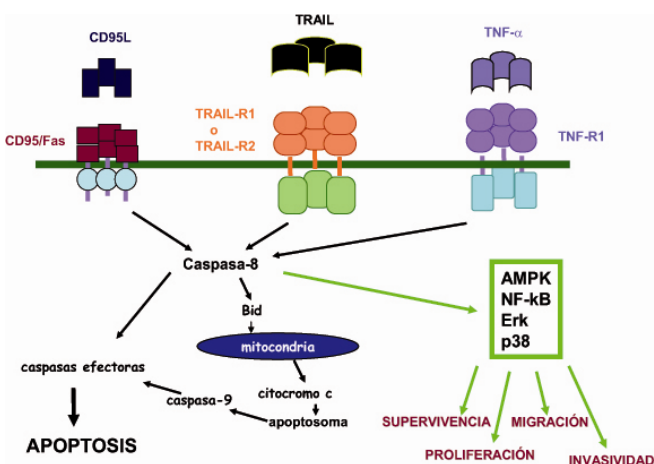


Figura- Señalización intracelular de los receptores de muerte celular

Aunque TRAIL y sus receptores proapoptóticos están ampliamente expresados en tejidos humanos, los mecanismos de la resistencia a TRAIL no son en absoluto conocidos. Se ha propuesto que la expresión diferencial de receptores señuelo (*decoy receptors*) podría explicar la diferente sensibilidad de células normales y tumorales a TRAIL. Sin embargo, esta hipótesis no se ha visto confirmada por investigaciones posteriores. Además de ser un activador de la muerte por apoptosis, TRAIL puede también inducir, tanto en células tumorales como no tumorales, procesos no deseados en su aplicación como terapia antitumoral. Así, en algunos modelos experimentales de células tumorales resistentes a TRAIL, este ligando puede favorecer la proliferación, la migración y la invasividad de las mismas (7). Estos efectos no apoptóticos de TRAIL parecen estar regulados por la ruta de señalización de las quinasas MAPK/ERK, aunque los mecanismos que conducen a la activación de esta ruta por TRAIL no son bien conocidos. TRAIL puede también inducir otras rutas de señalización de supervivencia como NF-κB y PI3K/Akt en células tumorales resistentes a TRAIL. Finalmente, resultados muy recientes de nuestro laboratorio y de otros grupos han demostrado que TRAIL puede activar un proceso de autofagia citoprotectora en células no tumorales y en células tumorales resistentes a la acción proapoptótica de TRAIL (8,9). La autofagia es un proceso de degradación lisosomal de proteínas de vida media larga y de componentes del citoplasma y de las organelas

Referencias

1. Evan G and Littlewood T (1998) A matter of life and cell death. *Science*. 281: 1317-1322.
2. Kroemer G and Reed JC (2000) Mitochondrial control of cell death. *Nat Med*. 6: 513-519.
3. Nagata S (1997) Apoptosis by death factor. *Cell*. 88: 355-365.
4. Wiley SR, Schooley K, Smolak PJ, Din WS, Huang CP, Nicholl JK, Sutherland GR, Smith TD, Rauch C, Smith CA and et al. (1995) Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis. *Immunity*. 3: 673-682.
5. Sprick MR, Weigand MA, Rieser E, Rauch CT, Juo P, Blenis J, Krammer PH and Walczak H (2000) FADD/MORT1 and caspase-8 are recruited to TRAIL receptors 1 and 2 and are essential for apoptosis mediated by TRAIL receptor 2. *Immunity*. 12: 599-609.
6. Palacios C, Yebes R and López-Rivas A (2006). Flavopiridol induces cFLIP degradation by the proteasome and promotes TRAIL-induced early signaling and apoptosis in breast tumor cells. *Cancer Research* 66: 8858-8869.
7. Newsom-Davis T, Prieske S, Walczak H (2009) Is TRAIL the holy grail of cancer therapy? *Apoptosis*. 14: 607-623.
8. Herrero-Martin G, Høyer-Hansen M, García-García C, Fumarola c, Farkas T, López-Rivas A[®] and Jäättelä M[®] (2009) TAK1 activates AMPK and AMPK-dependent cytoprotective autophagy in TRAIL-treated breast epithelial cells. *EMBO Journal* 28, 677-685.
9. Hou W, Han J, Lu C, Goldstein LA, Rabinowich H (2008) Enhancement of tumor-TRAIL susceptibility by modulation of autophagy. *Autophagy* 4:940-943