

FACTORES DE CRECIMIENTO Y TRANSMISIÓN DE LA SEÑAL MITÓGENICA

Resumen por Mauricio Lema Medina de la clase de la Dra. Elvira Herrero (10/2012).

Generalidades

Comunicación intercelular puede ser de tres tipos: endocrina, paracrina (ie, neuronas) y autocrina.

Cascada de transducción de señales tienen: señal, receptor, cascada transducción de señales intracelulares, con unos efectores.

Hay muchísimos tipos de señales que son los ligandos (molécula que se une en un sitio específico de su receptor, que genera una respuesta).

Clasificación de los receptores de los factores de crecimiento: superficie (membrana citoplasmática), citosólicos.

Receptores de membrana – Familias de receptores de membrana

1. Canales de iones: cuando hay ligando, se abre el receptor y permite el paso de iones.
2. Receptores acoplados a proteínas G: tienen la característica morfológica que sale y entran 7 veces por la membrana celular y a nivel intracelular se unen a proteínas G.
3. Receptores con propiedad catalítica específica – específicamente las kinasas como Tirosina, Serina o Treonina.

Familias de factores de crecimiento

Se denominan así porque tienen que ver con la inducción de la división celular; entre otras funciones. Factores de crecimiento son proteínas o péptidos que se unen a su receptor en la célula y estimula o inhibe la proliferación celular. Todos los Hallmark of Cancer están mediados por factores de crecimiento.

Nomenclatura: las dos últimas letras son GF. Los prefijos tratan de informar sobre su tejido de acción (ie, PDGF, EGF, TGFβ, etc).

Clasificación para el CNIO

Citoquinas: secretadas por leucocitos y estimulan la respuesta humoral, celular y la respuesta fagocítica. Se incluyen aquí interleucinas, monoquinas e interferones.

Receptores esteroideos: son intracelulares en 98% (2% en la membrana). Los esteroides atraviesan la membrana plasmática y se unen a sus receptores. La estructura de los receptores de esteroides son dímeros con dedos de Zinc (alfa hélice de ida, Beta laminina de regreso, estabilizados por Zinc) que es un motivo estructural de proteínas que se unen al DNA. Están localizados en el núcleo celular y son

capaces de activar ciertas secuencias específicas de DNA. En ausencia de ligando los RE están unidos a las Histonas Deacetilasas. Con ligando, se unen a histonas Acetiladas, y se des-reprimen los genes dianas. Cada RE tiene un SRE (elementos respondedores de los esteroides).

Mecanismo de acción de los receptores de membrana acoplados a las G proteínas: Los ligandos se unen al receptor que está acoplado a una proteína G intracelular y se libera uno de 2 mensajeros: cAMP y IP3, se desencadenan acciones varias a nivel intracelular. El segundo mensajero puede regular fosforilación y activación de varias enzimas, liberar Ca al citosol del RE, o activar el factor de transcripción CREB (el cAMP) que se une a sus elementos de respuesta TGACGTCA.

Citoquinas

Los receptores para citoquinas son monoméricos. Con el ligando, se conforma el dímero que los activan por dos mecanismos esenciales: actividad tirosina quinasa o señalización a través de la JAK-STAT.

Receptores de membrana con actividad Tirosina quinasa

Los receptores tirosina quinasa tienen dominios extracelulares que recuerdan las inmunoglobulinas y dominios intracelulares que tienen la actividad tirosina quinasa. La unión del ligando favorece su dimerización, autofosforilación y crossfosforilación (generando una alta concentración de tirosina fosforilada), unión de proteínas que tienen alta afinidad por tirosinas fosforiladas (SH2, PBT), acercándolas a la membrana celular. Se desencadenan varias rutas de señalización como: Acción sobre sustratos unidos en la membrana, cambios conformacionales, fosforilación. Los mecanismos de atenuación pueden ser por antagonismos de ligandos y receptores, fosforilación y desfosforilación, endocitosis, degradación de receptor por ubiquitina. Se habla algo de los EGFR...

Ruta JAK-STAT también es importante en oncología. Los ligandos incluyen los interferones, las interleucinas, prolactina, eritropoyetina, trombopoyetina, hormona de crecimiento y GM-CSF. Son también receptores de transmembrana. La unión al ligando se produce dimerización. El receptor dimerizado activa la JAK y esta fosforila los residuos de Tirosina de las proteínas STAT. Las proteínas STAT se dimerizan y entran al núcleo donde se unen a secuencias específicas de DNA de los promotores de ciertos genes y se inicia la transcripción. Los miembros de la familia JAKs son (JAK1, JAK2, JAK3 y la Tyk2), son de más de 1000 aas de longitud con pesos de 120-130 kDa. Todas son ubicuas, excepto la JAK3 que está restringida a células de origen mieloide y linfoide. Hay varias STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B), todas ellas contienen un dominio SH2 que les confiere afinidad por residuos de Tirosina fosforilada, así como dominio de unión al DNA.

Receptores de membrana con actividad Ser/Treonina quinasa

Receptores de TGF-Beta: La activación de esta ruta puede inhibición o aumento de la proliferación, dependiendo de algunas variables. Son dos tipos de proteínas transmembrana que cuando se unen actúan como serina-treonina quinasa de ciertos sustratos dianas. Los ligandos incluyen TGF Beta, activinas, proteínas morfogenéticas del hueso (BMP) y miostatina. El ligando se une al receptor extracelular, el receptor fosforila entonces una o más proteínas SMAD en el citosol. Las SMA se translocan al núcleo donde dimerizarán con la SMAD4. Estos dímeros se unen a secuencias de DNA

(CAGAC) en los promotores de genes diana y con la ayuda de factores de transcripción potencian o reprimen la transcripción.

La cascada de transducción de señales de TGF-Beta detiene el ciclo celular en varias formas. Alteraciones en esta ruta se asocian a cáncer. En tumores de páncreas, colon y otros, se han encontrado mutaciones en los genes que codifican receptores de TGF-Beta y SMAD. Por ello, se consideran TSGs.

Receptores de la vía TNF-alfa y vía NFkB

:El TNF es una citoquina secretado por macrófagos y otras células inmunológica. El receptor es un trímero formado por 3 unidades idénticas transmembrana. Los ligandos son TNF-alfa, linfotoxina (aka, TNF-beta). Mecanismo: NFkB reside en citosol unido a un inhibidor denominado el Ikb. La unión de ligando a receptor induce la fosforilación del Ikb que es ubiquitinado y destruido por proteasomas. El NFkB libre entra al núcleo donde actúa como factor de transcripción uniéndose a los promotores y/o enhancers de más de 60 genes, entre ellos: genes que codifican IL-1 y otra citoquinas inflamatorias, así como genes necesarios para proliferación y adhesión celular y angiogénesis. El mecanismo de acción del Bortezomib y el infliximab se pueden explicar por modulación de esta vía. El TNF alfa puede inducir apoptosis en la célula, también con implicaciones terapéuticas.

TCR (Receptor de células T)

Las células T poseen una proteína trimérica de transmembrana como receptor para combinaciones específicos de antígenos codificados por el complejo mayor de histocompatibilidad. La activación del TCR causa incremento en el Ca intracelular que activan la calcineurina, una fosfatasa que elimina el fosfato de NFAT ("Nuclear Factor Activated T-Cells"). El NFAT desfosforilado entra en el núcleo y ayudado por factores de transcripción como AP-1 se une a los promotores de unos 100 genes expresados en células T activadas. Fármacos como FK506 y ciclosporina inhiben la calcineurina reduciendo el rechazo en trasplantes mediado por las células T.