



MEDIANTE LA INDUCCIÓN DE LA DEGRADACIÓN DE RELA/P65 EL AHR MODULA LA RESPUESTA INFLAMATORIA

Posted on 3 agosto, 2018

Tag: [Volumen 4 - Número 1](#)

El receptor para hidrocarburos arilo o AhR es un factor de transcripción dependiente de ligando. Su nombre obedece a que inicialmente fue identificado como el mediador de los efectos tóxicos provocados por la exposición a hidrocarburos policíclicos tanto halogenados como aromáticos. Sin embargo, en los últimos años numerosas investigaciones han demostrado que el AhR tiene un papel relevante, más allá de participar en procesos toxicológicos, en la homeostasis de varios procesos celulares. La función de este factor de transcripción en la regulación del Sistema Inmune ha sido ampliamente estudiada (1). En general, aunque por supuesto con algunas excepciones, el AhR actúa como un regulador negativo de la respuesta inflamatoria, tanto en la de tipo adaptativa como innata. En relación a esta última, varios grupos de investigación, entre ellos el nuestro, han observado que la ausencia de este receptor en macrófagos promueve un incremento de varias citocinas pro-inflamatorias cuya expresión esta mediada por RelA/p65. Por el contrario, la activación del AhR suprime la respuesta inmune provocada por lipopolisacáridos.

En este estudio (2) presentamos datos que indican que la activación del AhR, a través de ligandos agonistas, resulta en una disminución en los niveles proteínicos de RelA/p65, con la consecuente reducción en los niveles del Factor de Necrosis Tumoral α , interleucina 6 e interleucina 12 en macrófagos peritoneales de ratón. Este decremento se debe a un incremento en la ubiquitinación y degradación de RelA/p65, de manera dependiente del AhR, tanto a través del Sistema Ubiquitina-Proteosoma como del Lisosomal.

Si bien estos resultados contribuyen a entender las vías a través de las cuales el AhR participa en la homeostasis del Sistema Inmune, también generan varias preguntas, en particular: ¿a través de qué mecanismo el AhR promueve la ubiquitinación de RelA/p65? Para responderla, estamos explorando 2 caminos. En el primero de ellos intentamos identificar si la expresión genética de alguna de las enzimas ubiquitinadoras que participan en la ubiquitinación de RelA/p65 se encuentra bajo el control del AhR. Esta posibilidad surge a partir de algunos estudios realizados por nuestro grupo de investigación en los que demostramos que la expresión genética de Ubch7, una enzimas ubiquitinadoras de tipo E2, se encuentran

bajo la tutela del AhR (3-5). El segundo camino va en dirección a evaluar si el AhR forma parte del complejo ubiquitinador cuyo blanco es RelA/p65. Esta segunda opción descansa en los trabajos realizados por el grupo de Kato en los que se demuestra que el AhR puede actuar como una enzima ubiquitinadora de tipo E3 (6).

-
1. Immunity. 2018 Jan 16;48(1):19-33. doi: 10.1016/j.immuni.2017.12.012
 2. Biochem Pharmacol. 2018 Jun 21;155:141-149. doi: 10.1016/j.bcp.2018.06.016.
 3. J Biochem Mol Toxicol. 2017 Oct;31(10). doi: 10.1002/jbt.21947
 4. Toxicology. 2015 Nov 4;337:47-57. doi: 10.1016/j.tox.2015.08.008.
 5. Biochem Pharmacol. 2010 Sep 15;80(6):932-40. doi: 10.1016/j.bcp.2010.05.007.
 6. Biochem Pharmacol. 2009 Feb 15;77(4):474-84. doi: 10.1016/j.bcp.2008.08.034.

Guillermo Elizondo

Departamento de Biología Celular, Cinvestav