

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



La Superfamilia de los Receptores Nucleares

Ana Aranda

Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” (CSIC-UAM)

Biografía Resumen

Profesora de Investigación del CSIC en el Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” del que ha sido Vicedirectora y Directora. Actualmente compagina su labor investigadora con el cargo de Coordinadora Institucional del CSIC en la Comunidad de Madrid. Su laboratorio ha contribuido a comprender los mecanismos por los que el receptor de hormonas tiroideas y otros receptores nucleares interactúan entre ellos y con otros factores de transcripción, coactivadores y co-represores para regular la expresión génica. Otra línea importante de su laboratorio ha sido el estudio de la convergencia entre estos receptores y otras vías de transducción de señales para la regulación de la proliferación, diferenciación y transformación celular. Ha demostrado recientemente que el receptor de hormonas tiroideas puede reprimir la invasividad tumoral e inhibir la formación de metastasis bloqueando la expresión de genes pro-metastásicos. Estos estudios han permitido definir al receptor de hormonas tiroideas como un supresor tumoral y constituyen un nuevo nexo de unión entre los campos de la Endocrinología y la Oncología. Ha recibido diversas distinciones entre las que destacan la co-participación en el Premio Reina Sofía de investigación sobre “Prevención de la Subnormalidad”, el Premio de la Fundación de Ciencias de la Salud o el Premio Lilly de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.

La superfamilia de receptores nucleares incluye a los receptores de hormonas tiroideas y esteroideas, retinoides, vitamina D y ciertos metabolitos, así como receptores “huérfanos” con ligando desconocido. Estos receptores actúan como factores de transcripción interactuando con elementos de respuesta en el DNA de sus genes diana, o a través de la regulación de la actividad de otras vías de transducción de señales. Sus efectos transcripcionales están mediados por el reclutamiento de coactivadores y co-represores.

Summary

The nuclear hormone receptor superfamily includes receptors for thyroid and steroid hormones, retinoids, vitamin D and diverse metabolites, as well as different “orphan” receptors of unknown ligand. Nuclear receptors act as ligand-inducible transcription factors by directly interacting with DNA response elements of target genes, as well as by “crosstalking” to other signaling pathways. Their transcriptional effects are mediated through the recruitment of coactivators and corepressors.

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

HEMEROTECA:

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

Pequeñas moléculas lipofílicas como las hormonas esteroideas y tiroideas, las formas activas de la vitamina A (los retinoides) y vitamina D, o ciertos metabolitos juegan un papel fundamental en una gran variedad de procesos biológicos entre los que se incluyen el crecimiento, la reproducción, el metabolismo o la morfogénesis. Las acciones de estas moléculas están mediadas por su interacción con receptores nucleares que actúan como factores de transcripción dependientes de ligando para activar o reprimir un gran número de genes diana (1). La denominada “superfamilia” de receptores nucleares incluye también receptores “huérfanos”, sin ligando conocido. En los últimos años varios de estos receptores han sido “adoptados”, habiéndose identificado sus ligandos. Entre ellos se encuentran derivados del colesterol, ciertos ácidos grasos, los ácidos biliares, leucotrienos o derivados de las prostaglandinas (2). Por tanto, y en contra de lo que ocurre con las hormonas clásicas, otros ligandos se originan intercelularmente como producto del metabolismo, lo que explica por qué su papel como reguladores de los receptores nucleares no había sido identificado previamente. El descubrimiento de los receptores “huérfanos” y “adoptados” ha llevado al concepto de la Endocrinología “reversa”, en la que -a diferencia con la Endocrinología clásica en la que primero se identificaron las hormonas y sus acciones y por último sus receptores- se clonó primero el receptor nuclear por homología con los receptores de las hormonas clásicas y posteriormente se descubrieron sus acciones y ligandos. Estos receptores juegan papeles clave en el desarrollo y homeostasis y están asociados con diferentes enfermedades incluyendo la aterosclerosis, los desórdenes lipídicos, el cáncer o la diabetes, lo que los ha convertido en importantes dianas farmacológicas, existiendo un gran esfuerzo para el desarrollo de nuevos ligandos agonistas y antagonistas de receptores nucleares con potencial efecto terapéutico.

Los receptores nucleares actúan uniéndose a través de su dominio de unión a DNA a los elementos de respuesta a hormona (HREs), que son cortas secuencias de DNA formadas por palíndromes, palíndromes invertidos o repeticiones directas de las

SEBBM
SEBBM

Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

SEBBM DIVULGACIÓN

secuencia consenso AGGTCA o AGGACA espaciadas por un número variable de nucleótidos. Estos elementos están localizados en las regiones reguladoras de los genes diana y las técnicas recientes de estudio de unión de factores de transcripción a nivel de genoma completo han logrado poner de manifiesto que en su mayoría se encuentran alejados del sitio de inicio de transcripción, lo que implica la formación de un bucle en el DNA que los acerque al promotor génico (3). Excepto algunos receptores huérfanos que se unen a los HREs como monómeros, el resto de los receptores nucleares se unen al DNA en forma de dímeros; homodímeros en el caso de los receptores de esteroides y heterodímeros en el resto. En el caso de los receptores heterodiméricos, la pareja promiscua para todos ellos es el denominado receptor X de retinoides o RXR.

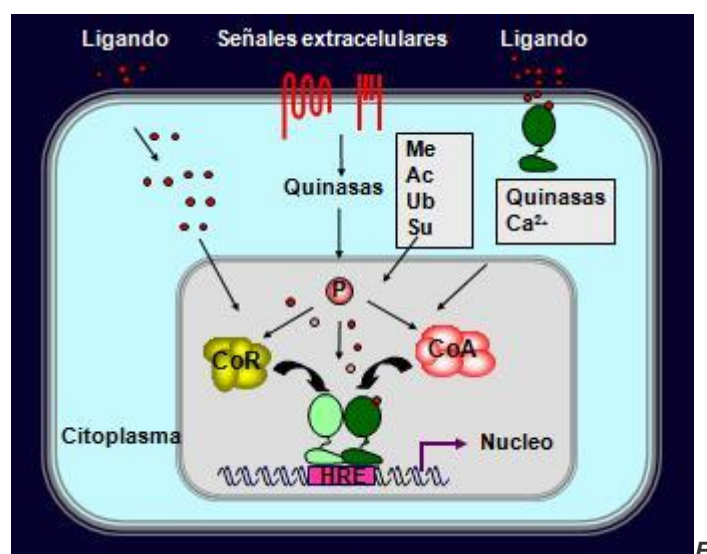


Figura- Los receptores nucleares regulan la transcripción uniéndose a elementos de respuesta (HREs). Su actividad está regulada por un intercambio de corepresores (CoR) y coactivadores (CoA). Tanto los receptores como estos coreguladores son dianas de fosforilación (P) por vías de señalización iniciadas en la membrana celular y de otras modificaciones como acetilación (Ac), metilación (Me), ubiquitinación (Ub) o sumoilización (Su) que alteran su actividad. Una subpoblación de receptores localizada fuera del núcleo puede inducir efectos no-genómicos.

Los efectos transcripcionales de los receptores nucleares están mediados por el reclutamiento de coactivadores y co-represores (4). En ausencia de ligando algunos receptores nucleares pueden actuar como represores transcripcionales, debido a su asociación con co-represores que se encuentran en complejos que contienen desacetilasas de histonas y causan compactación de la cromatina y represión transcripcional. Tras la unión del ligando los receptores sufren un cambio conformacional que produce la liberación de los co-represores y permite el reclutamiento secuencial de diferentes complejos de coactivadores (5). Entre ellos se encuentran complejos remodeladores de la cromatina dependientes de ATP y complejos que contienen acetiltransferasas de histonas que causan la descompactación de la cromatina permitiendo la unión de la maquinaria basal de

transcripción, así como complejos que causan el reclutamiento de la RNA polimerasa II al promotor y permiten la transcripción del gen diana. Tanto los receptores como los coactivadores y co-represores sufren diversas modificaciones post-traduccionales en respuesta a diferentes estímulos externos (fosforilación, acetilación, ubiquitinación, sumoilización etc.) que afectan a su actividad, niveles o localización subcelular, modulando así la expresión génica dependiente del receptor.

Los receptores nucleares también pueden reprimir la expresión génica de forma dependiente de ligando. En algunos casos esta represión requiere la unión del receptor a un HRE "negativo" (nHRE). Aunque las propiedades de estos elementos aún no son bien conocidas, los co-represores y desacetilasas parecen estar implicadas en la regulación negativa dependiente de ligando. Sin embargo, los receptores nucleares pueden también modular la expresión de genes que no contienen HREs a través de la interferencia con la actividad de otros factores de transcripción y otras vías de señalización. Por ejemplo, los receptores nucleares pueden reprimir la expresión de genes que contienen sitios NF- κ B, AP-1 o CRE (6). Aunque no se unen directamente a estos elementos, los receptores pueden ser reclutados al gen diana a través de interacciones proteína-proteína (7). Estos mecanismos parecen jugar un papel importante en los efectos anti-inflamatorios y anti-proliferativos mediados por receptores nucleares.

Por último, los ligandos de los receptores nucleares pueden causar efectos rápidos denominados "no genómicos", independientes de transcripción, que podrían estar mediados por una fracción de receptores asociada a la membrana celular y que podrían producir la activación de quinazas o inducir la movilización de calcio provocando así diversos efectos biológicos.

Referencias

1. Aranda, A.; Pascual, A. (2001) Nuclear hormone receptors and gene expression. *Physiol Rev* 81, 1269-1304.
2. Benoit, G, et al. (2006) International Union of Pharmacology. LXVI. Orphan nuclear receptors. *Pharmacol Rev*. 58, 798-836.
3. Lupien, M and Brown, M (2009) Cistromics of hormone-dependent cancer. *Endocr Relat Cancer*. 16, 381-389.
4. Gronemeyer, H. et al. (2004). Principles for modulation of the nuclear receptor superfamily. *Nat. Rev. Drug Discov*. 3. 950-964.
5. Métivier R. et al. (2009) Marking time: the dynamic role of chromatin and covalent modification in transcription. *Int J Biochem Cell Biol*. 41, 155-163.
6. Rosenfeld, M.G. et al. (2006) Sensors and signals: a coactivator/corepressor/epigenetic code for integrating signal-dependent programs of transcriptional response. *Genes Dev*. 20, 1405-1428.
7. Méndez-Pertuz, M et al. (2003) The thyroid hormone receptor antagonizes CREB-mediated transcription. *EMBO J* 22, 3102-3112