

# Necroptosis

Biología Molecular

- Dara Pamela Muñoz Martínez
- Jacqueline Dominguez Arellano

# Definición

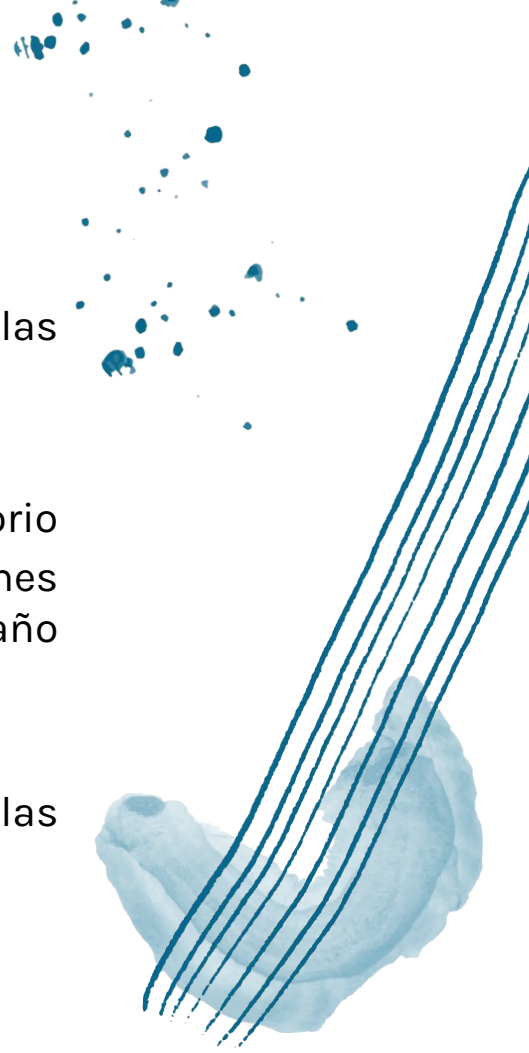
La necroptosis es un tipo de muerte cuyos cambios morfológicos son similares a los que se presentan en la necrosis, pero la necroptosis puede activarse por ligandos diferentes y está regulada por proteínas específicas.

# Características morfológicas

- la primera presenta encogimiento celular
- condensación de cromatina
- formación de cuerpos apoptóticos y fagocitosis por células adyacentes
  - ◆ este último presenta un aumento del volumen celular
  - ◆ contracción de los orgánulos
  - ◆ desintegración de la membrana plasmática
  - ◆ y otras características

# Funciones

- ★ Asegurar la eliminación de células infectadas por patógenos
- ★ Promover un estado inflamatorio mediante la liberación de patrones moleculares asociados a daño (DAMPs, por sus siglas en inglés)
- ★ inducir el reclutamiento de células fagocíticas al sitio de daño



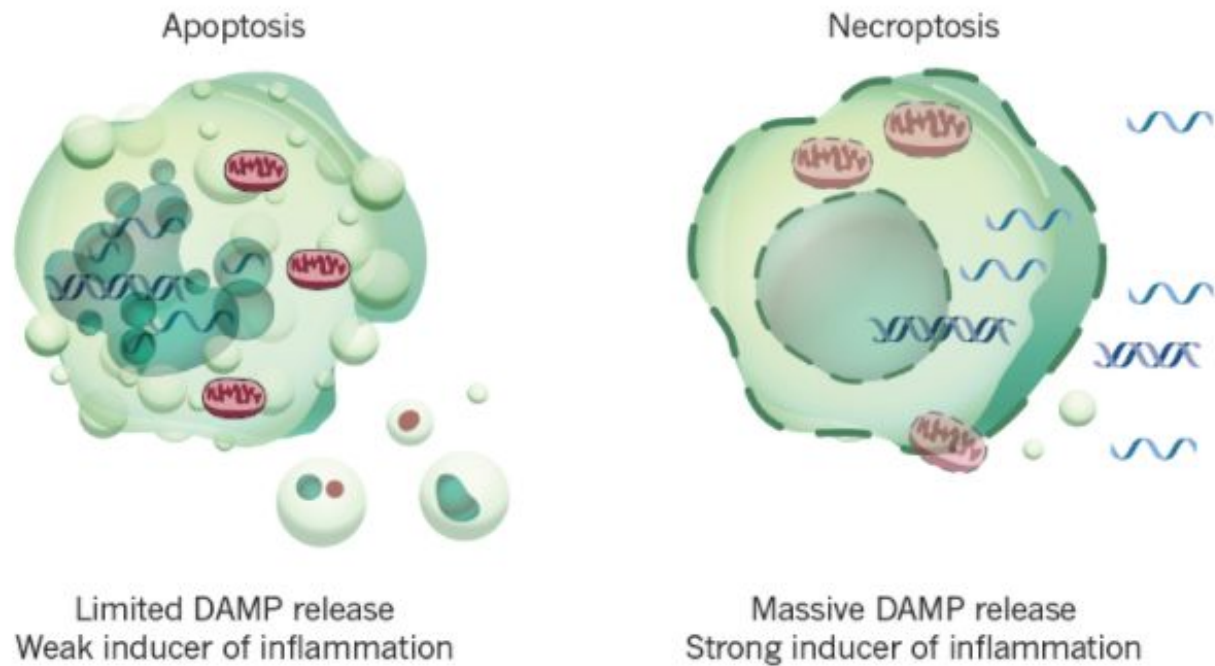


Figura 2. Diferentes características morfológicas de la apoptosis y la necroptosis.

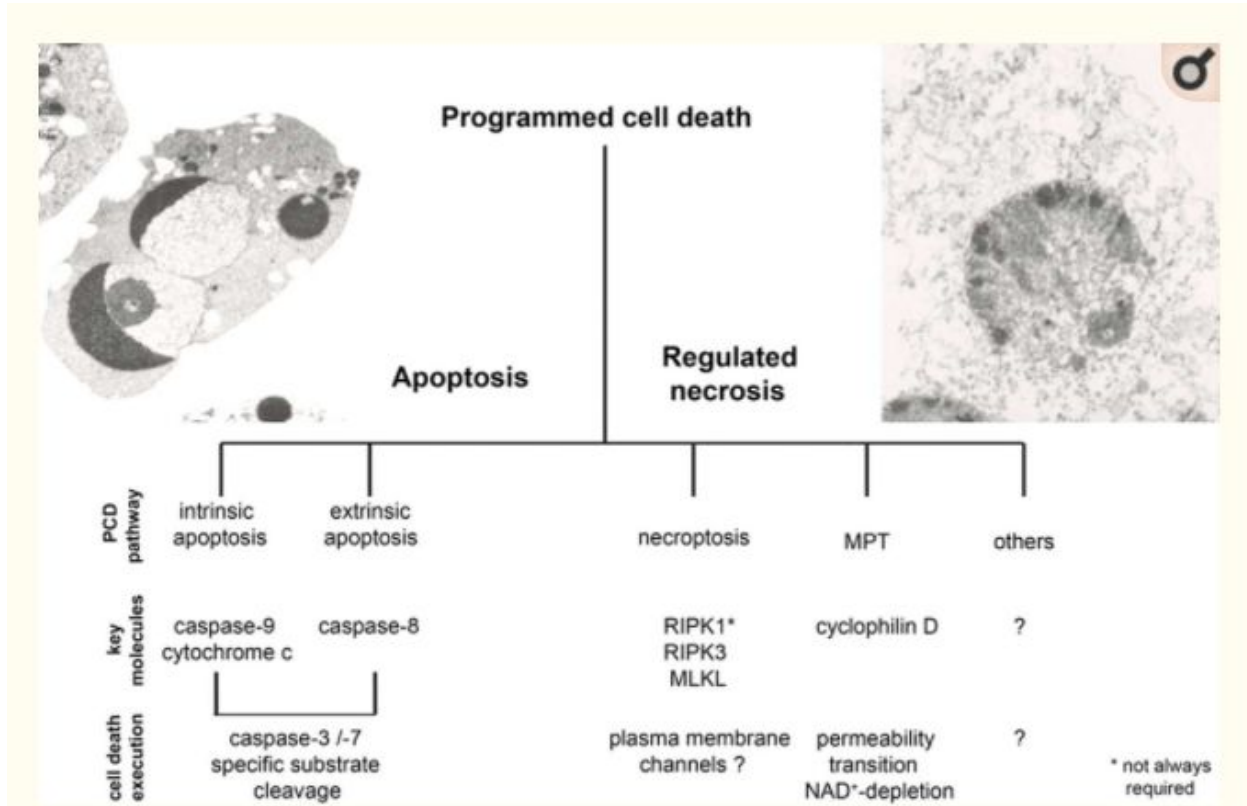
# ¿Como se induce?

- La necroptosis, se reconoció por primera vez como una muerte celular independiente de la caspasa que puede desencadenarse por el tratamiento con factor de necrosis tumoral (TNF) solo en presencia de un inhibidor de pan-caspasa como zVAD-fluorometilcetona (zVAD)

**El TNF induce la apoptosis a través de la participación de interacciones de proteínas que dan como resultado la activación de la caspasa-8; pero la necroptosis requiere que la función de caspasa-8 sea inhibida o interrumpida.**

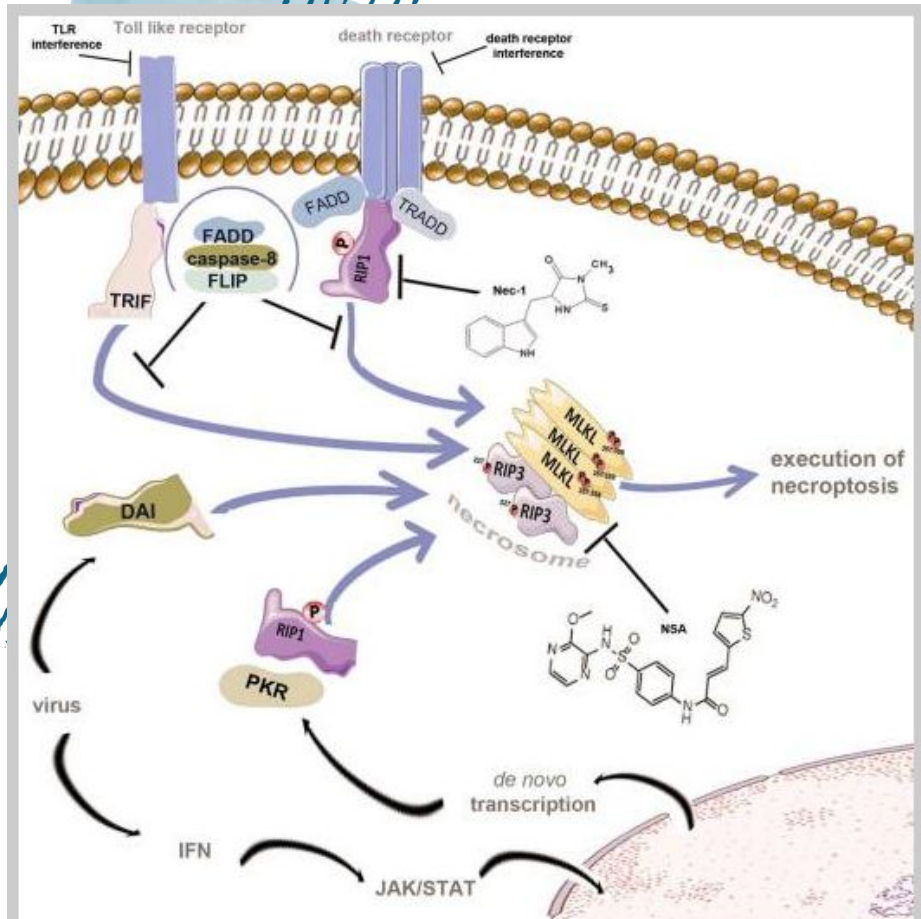
# ¿Qué es?

Muerte celular necrótica dependiente de la proteína quinasa 3 que interactúa con el receptor (RIPK3)





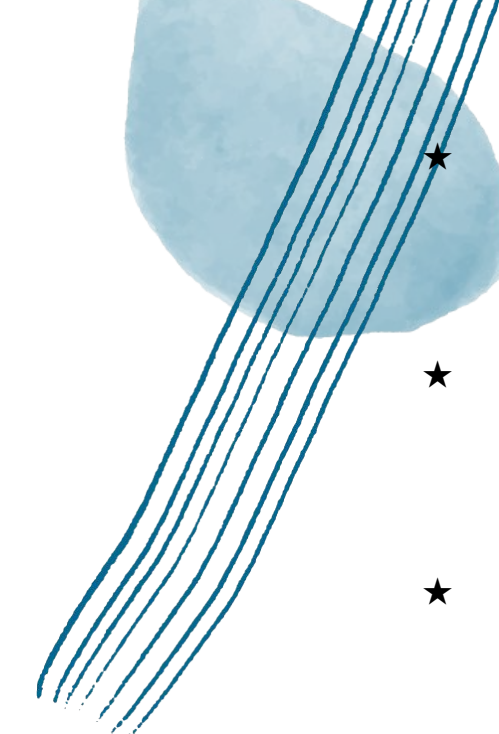



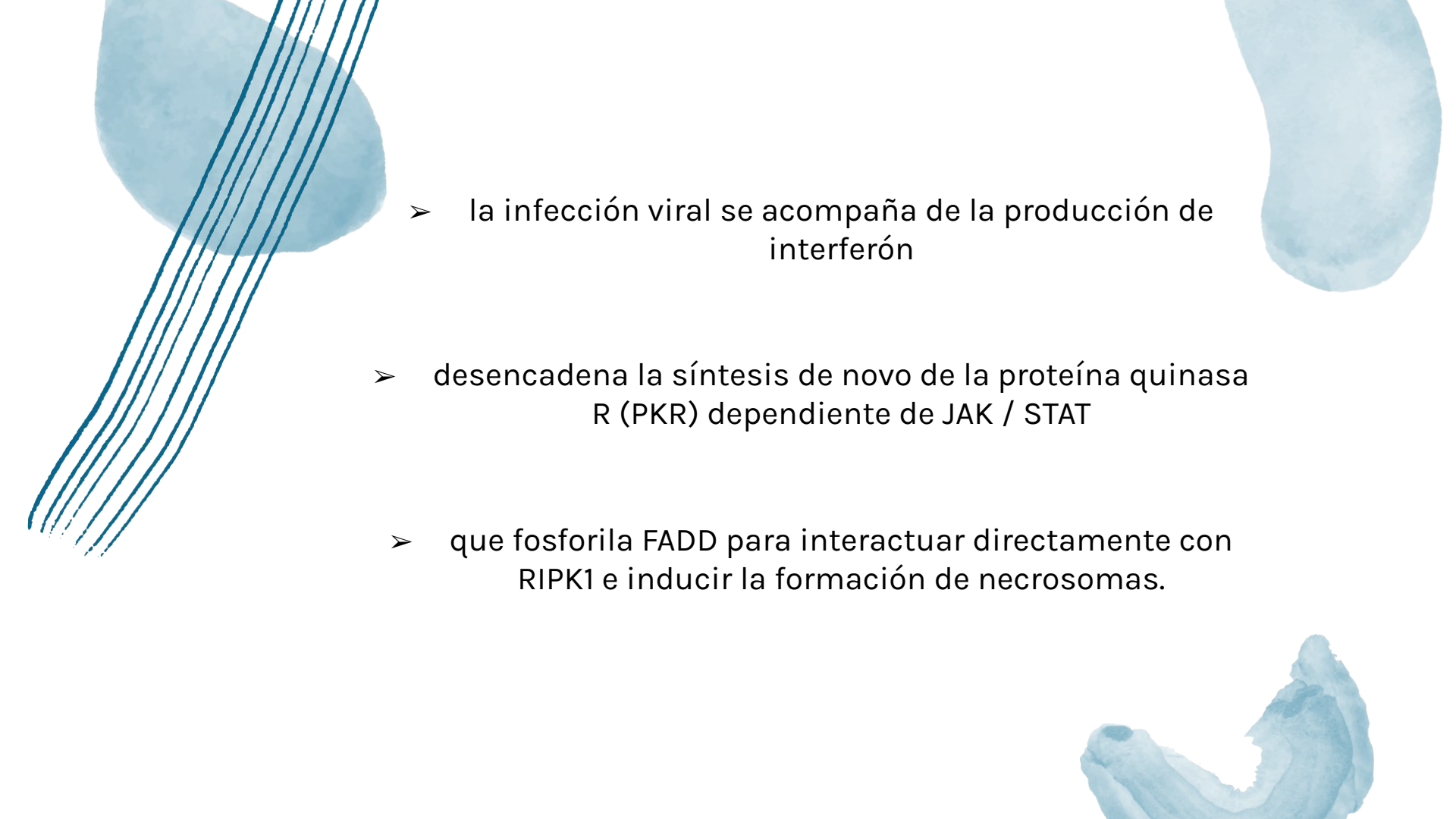


Otros receptores de muerte y los receptores tipo Toll inducen necroptosis, y posteriormente también se identificaron desencadenantes intracelulares de necroptosis, como DAI 23 y proteína quinasa R (PKR).

# Activadores del necrosoma como dianas terapéuticas

- Varios estímulos conducen a la activación del complejo supramolecular inductor de necroptosis, denominado necrosoma.
- los estudios de necroptosis emplearon modelos de estimulación del receptor de muerte en presencia de inhibición de caspasa (no mostrado).
- Las moléculas adaptadoras intracelulares FADD y TRADD reclutan a RIPK1
- somete a una serie de eventos de ubiquitilación, desubiquitinilación y fosforilación que se comprenden de manera incompleta
- expone el motivo de interacción homotípica rip (dominio RHIM) para reclutar RIPK3. RIPK1, RIPK3 y MLKL
- Que se fosforilan durante el ensamblaje del necrosoma.

- 
- ★ Dentro del genoma humano, RIPK1, RIPK3 y otras dos proteínas exhiben dominios RHIM.
  - ★ Uno de estos es TRIF, un transductor de señal intracelular que es capaz de activar el necrosoma
  - ★ corriente abajo de los receptores tipo Toll que son activados por moléculas microbianas.
  - ★ La cuarta proteína del dominio RHIM, DAI, integra señales de sensores de ARN viral en el necrosoma.
- 

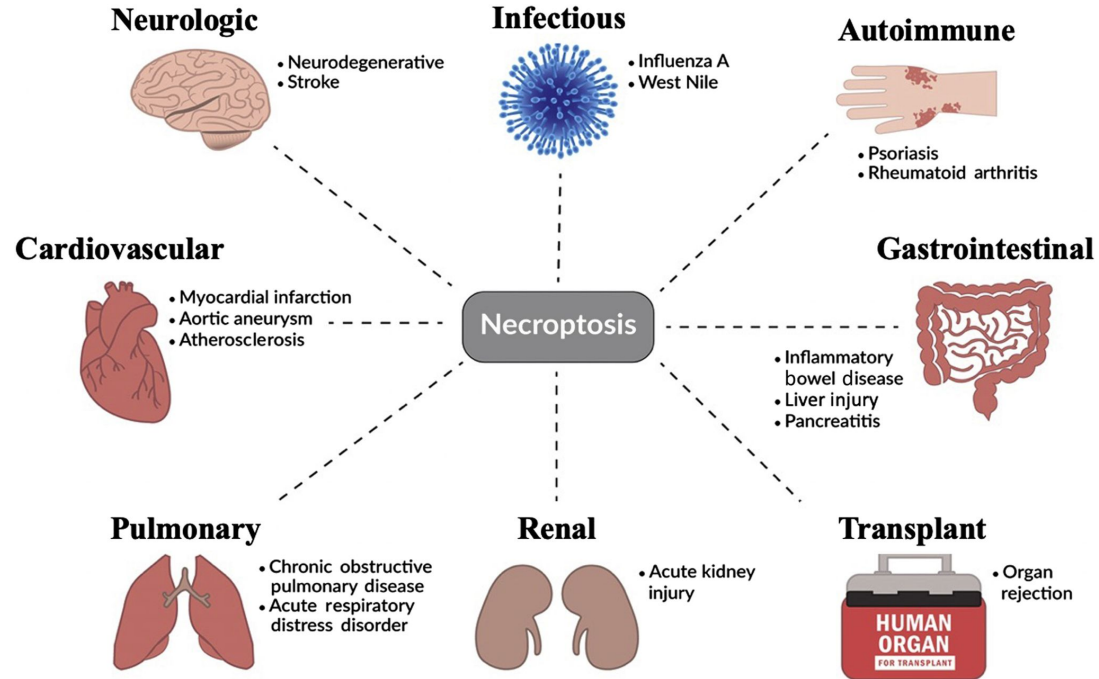
- 
- la infección viral se acompaña de la producción de interferón
  - desencadena la síntesis de novo de la proteína quinasa R (PKR) dependiente de JAK / STAT
  - que fosforila FADD para interactuar directamente con RIPK1 e inducir la formación de necrosomas.

# La necroptosis mediada por receptores de muerte

- ❖ La necroptosis mediada por receptores de muerte implica la desubiquitinilación de RIPK1, cuyo dominio quinasa está dirigido por necrostatina-1 (Nec-1)
- ❖ La necrosulfonamida (NSA) inhibe MLKL y previene la actividad del necrosoma en las células humanas
- ❖ los inhibidores de RIPK3, los antagonistas de los receptores de muerte o los bloqueadores de los canales de la membrana plasmática podrían ser dianas terapéuticas atractivas.

Si bien la necroptosis puede haber evolucionado como una línea de defensa contra la infección intracelular, estudios recientes la implican en una variedad de estados patológicos.

- En infarto de miocardio
- Accidente cerebrovascular
- Aterosclerosis
- Lesión por isquemia-reperusión
- Pancreatitis
- Enfermedad inflamatoria intestinal



# Vía de señalización de necroptosis



1. Cascada de la vía de señalización de necroptosis



1. Regulación de la vía

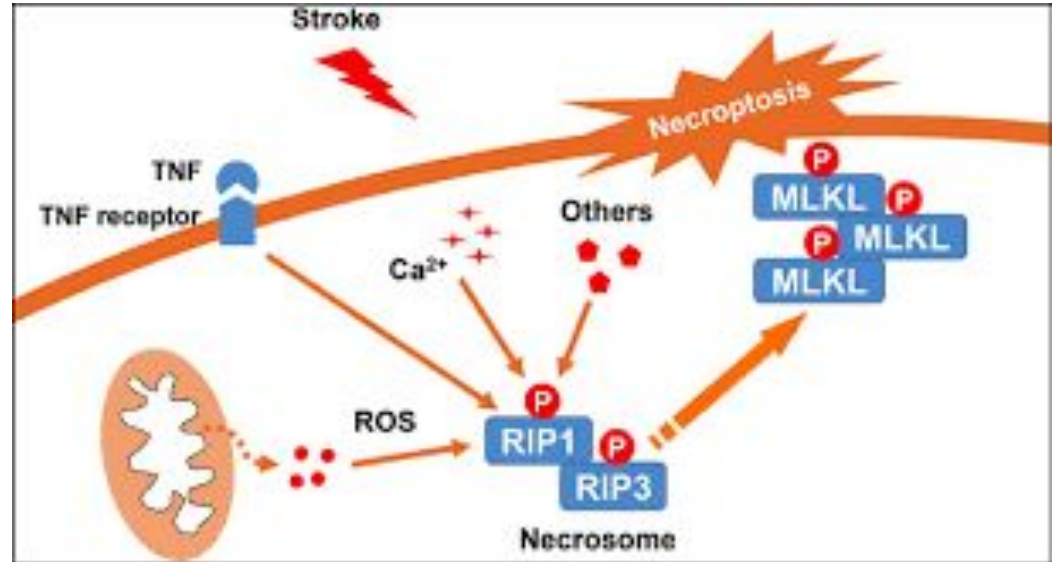


1. Relación con la enfermedad

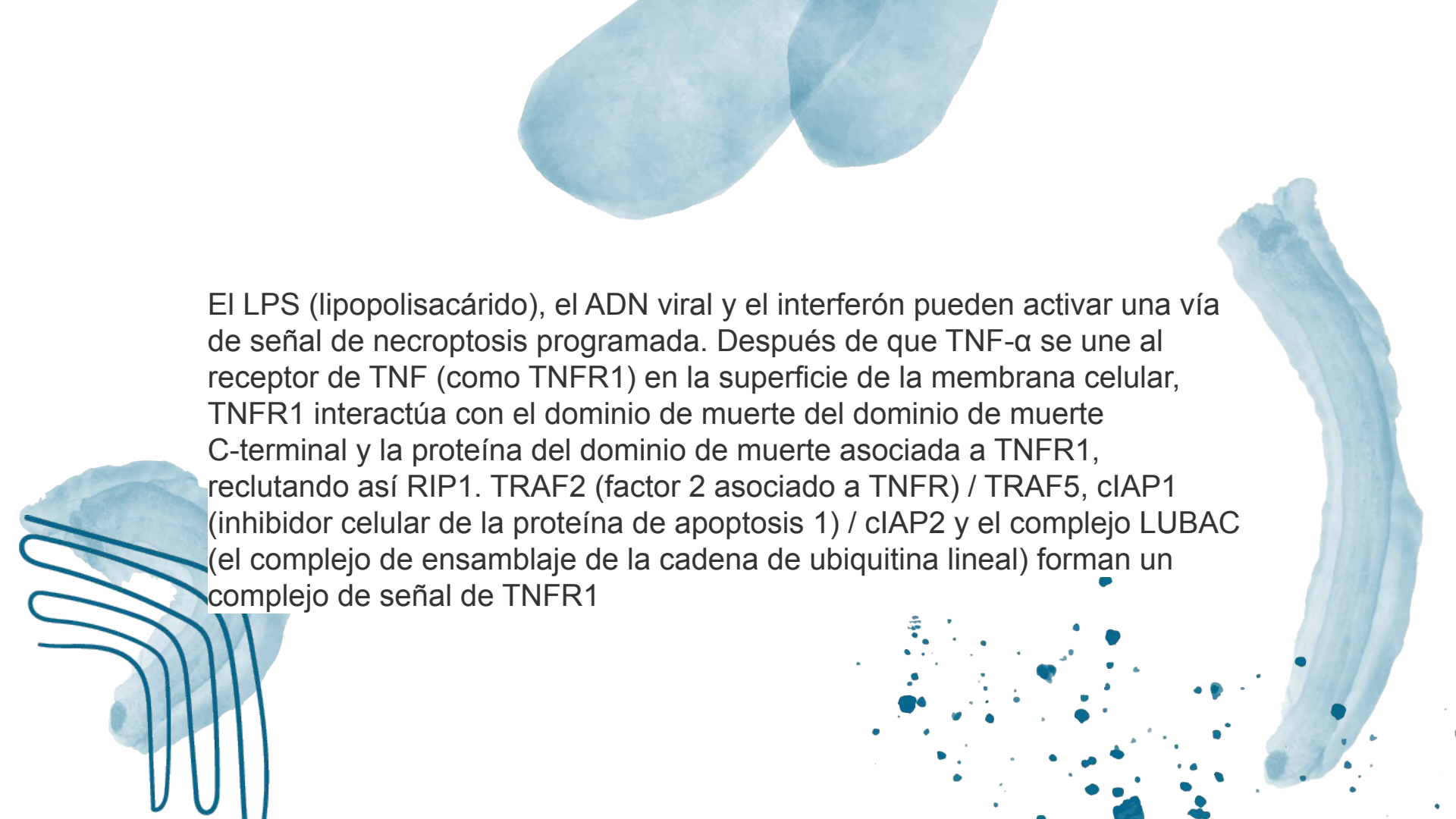
## 1. Cascada de la vía de señalización de necroptosis

Las vías de señalización de la necroptosis se componen principalmente de la activación y acción de las señales de necroptosis.

La necroptosis se inicia mediante la unión de citocinas de la familia TNF como TNF $\alpha$ , Fas / CD95 y TRAIL (ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF) a receptores de membrana para activar quinasas de la familia RIP intracelulares.







El LPS (lipopolisacárido), el ADN viral y el interferón pueden activar una vía de señal de necroptosis programada. Después de que TNF- $\alpha$  se une al receptor de TNF (como TNFR1) en la superficie de la membrana celular, TNFR1 interactúa con el dominio de muerte del dominio de muerte C-terminal y la proteína del dominio de muerte asociada a TNFR1, reclutando así RIP1. TRAF2 (factor 2 asociado a TNFR) / TRAF5, cIAP1 (inhibidor celular de la proteína de apoptosis 1) / cIAP2 y el complejo LUBAC (el complejo de ensamblaje de la cadena de ubiquitina lineal) forman un complejo de señal de TNFR1

# Estrategias terapéuticas para la prevención de enfermedades necroptóticas



la interferencia con la necroptosis es posible en los niveles del receptor, RIPK1, RIPK3, MLKL, el ensamblaje del necrosoma y mecanismos intermedios y descendentes indefinidos



**Provoquen inflamación celular y ruptura de la membrana plasmática.**



**Con estos objetivos recientemente disponibles, el enfoque principal en Nec-1, han surgido nuevas interpretaciones de la inhibición de la necroptosis.**



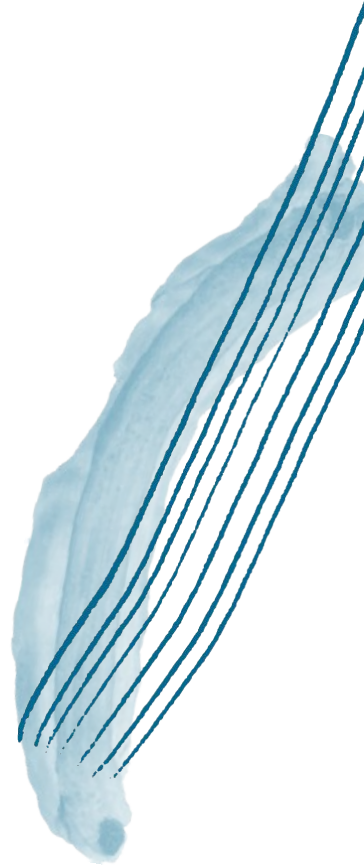
se han reportado inconvenientes con respecto a la aplicabilidad clínica de Nec-1 ya que el fármaco parece acelerar la muerte en algunos modelos en los que la ablación de RIPK3 es beneficiosa (discutido encima).



# Terapia combinada para atacar la necrosis regulada

- ❑ En la lesión por isquemia-reperfusión, las vías independientes de necrosis regulada contribuyen de forma aditiva al daño general de los órganos.
- ❑ Mientras que la formación de la vía necroptótica implica el ensamblaje del necrosoma (MLKL-RIPK3) desencadenado por RIPK1
  - ❑ la transición de la permeabilidad mitocondrial (MPT) contribuye independientemente de una manera dependiente de la ciclofilina D

- La necroptosis puede bloquearse con necrostatina-1 (Nec-1), Nec-1 “estable” de segunda generación (Nec-1s) o necrosulfonamida (NSA), inhibidor de MLKL.
- El MPT es inhibido por ciclosporina A (CsA) o sanglifehrin A (SfA).
- La terapia combinada con Nec-1 y SfA mostró una protección significativamente más fuerte en comparación con cada monoterapia.





# Gracias

**CREDITS:** This presentation template was created by **Slidesgo**, including icons by **Flaticon** and infographics & images by **Freepik**.

Please keep this slide for attribution

## Vía de señalización de necroptosis

**01**

### **About The Patient**

You can describe the topic of the section here

**02**

### **Discussion**

You can describe the topic of the section here

**03**

### **Diagnosis**

You can describe the topic of the section here

**04**

### **Treatment**

You can describe the topic of the section here

**05**

### **Patient Monitoring**

You can describe the topic of the section here

The background features several decorative elements in shades of blue. On the left, there is a large, vertical, textured brushstroke that tapers towards the bottom, with numerous small, dark blue splatters scattered around it. At the top right, there are several parallel, slightly curved lines that resemble a fine brushstroke or a series of thin, overlapping strokes. In the bottom right corner, there are two overlapping, soft-edged, light blue shapes that look like watercolor washes or ink blots.

# **Awesome Words**

# Physical Examination



## Saturn

Saturn is the ringed one.  
It's composed of hydrogen



## Mars

Despite being red, Mars is a  
surprisingly cold place



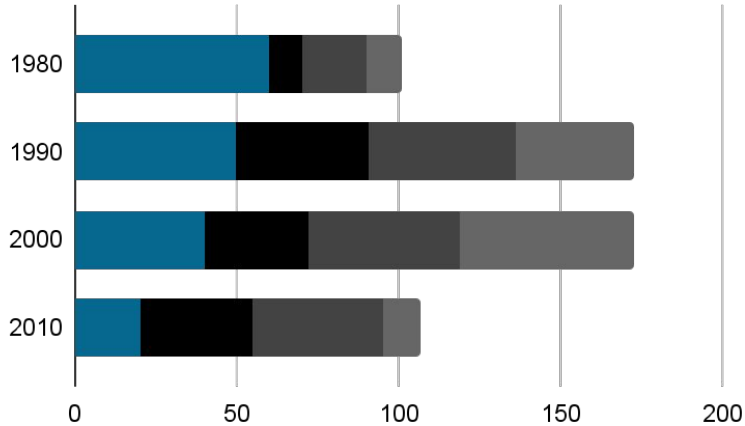
## Jupiter

It's a gas giant and the  
biggest planet





# Evolution



To modify this graph, click on it, follow the link, change the data and paste the new graph here, replacing this one.  
[You can see how to modify the graph here](#)



## Mercury

Mercury is the closest to the Sun



## Venus

Venus has a nice name, but it's hot



## Mars

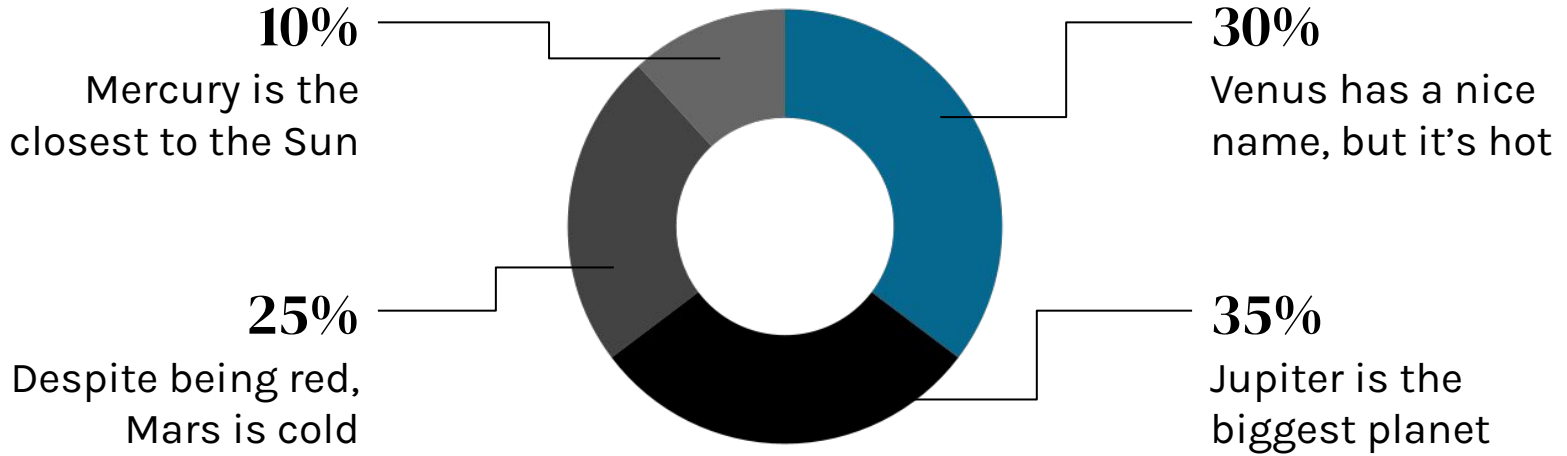
Despite being red, Mars is cold



## Jupiter

It's the biggest in the System

# Prevalence



To modify this graph, click on it, follow the link, change the data and paste the new graph here, replacing this one. [Learn how to modify the graph here](#)

# Discussion



**Dr. Jenna Doe**






“Despite being red, Mars is a cold place, not hot. It’s full of iron oxide dust, which give its reddish cast”



**Dr. John James**

“Jupiter is a gas giant and the biggest in our Solar System. It’s the fourth-brightest object in the sky”

# Comparison

	<b>Jupiter</b>	<b>Mercury</b>	<b>Venus</b>	<b>Mars</b>
	No	No	Yes	Yes
	Yes	Yes	Yes	Yes
	Yes	No	Yes	Yes
	No	Yes	Yes	No
	No	Yes	Yes	No

# Diagnosis



## Mercury

Mercury is the closest to the Sun



## Venus

Venus has a nice name, but it's hot



## Mars

Despite being red, Mars is a cold place



## Jupiter

Jupiter is a gas giant and the biggest one



## Saturn

Saturn is composed mostly of hydrogen



## Neptune

Neptune is the farthest from the Sun

# Higher Incidence

**35%**

Jupiter is the biggest planet

**40%**

Mercury is the closest to the Sun



**10%**

Saturn is composed mostly of hydrogen

**15%**

Venus has a nice name, but it's hot

# Treatment

## Mars

Despite being red, Mars is a cold place full of iron oxide dust



## Jupiter

Jupiter is a gas giant and the biggest planet in our Solar System

# Patient Monitoring

**Week 1**



Mercury is the smallest planet of them all

**Week 2**



Venus has a nice name, but it's terribly hot

**Week 3**



Saturn is mostly composed of hydrogen

**Week 4**



Mars is a very cold planet despite being a red place



# Contraindications & Indications



- You can describe the treatment contraindication here
- You can describe the treatment contraindication here
- You can describe the treatment contraindication here

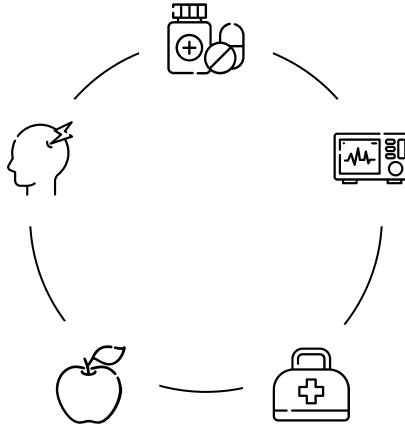


- You can describe the treatment indication here
- You can describe the treatment indication here
- You can describe the treatment indication here

# Post-Prevention

## Mars

Despite being red,  
Mars is a cold place



## Jupiter

Jupiter is a gas giant  
and the biggest

## Mercury

Mercury is the  
closest to the Sun

## Saturn

Saturn is composed  
mostly of hydrogen

## Venus

Venus has a nice  
name, but it's hot



**9h 56m 23s**

Is Jupiter's rotation period

**333,000.000**

Earths is the Sun's mass

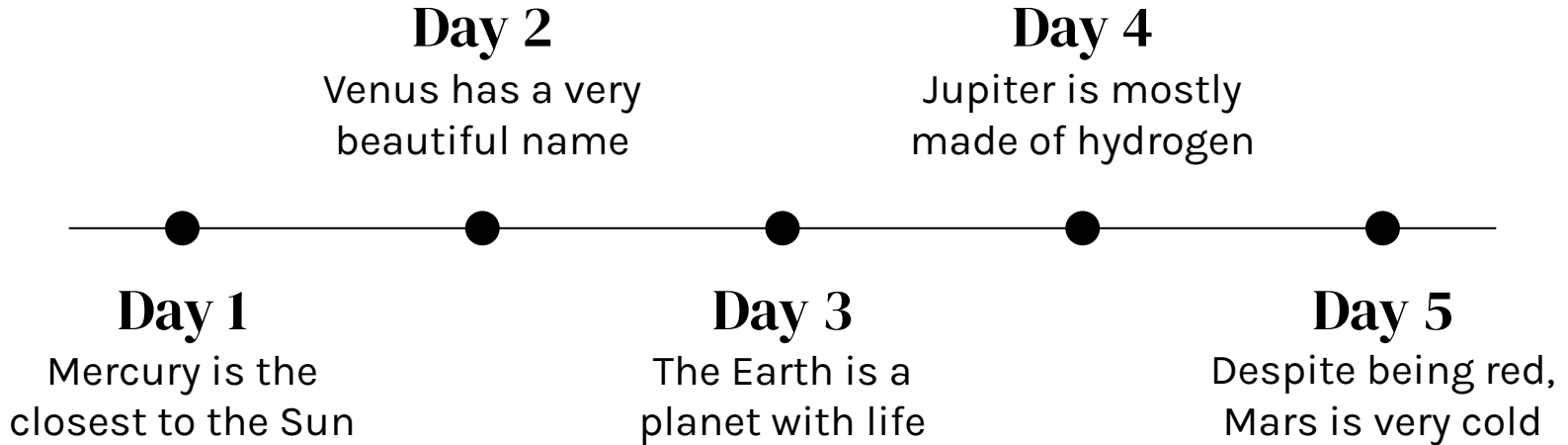
**386,000 km**

Is the distance between the Earth and the Moon



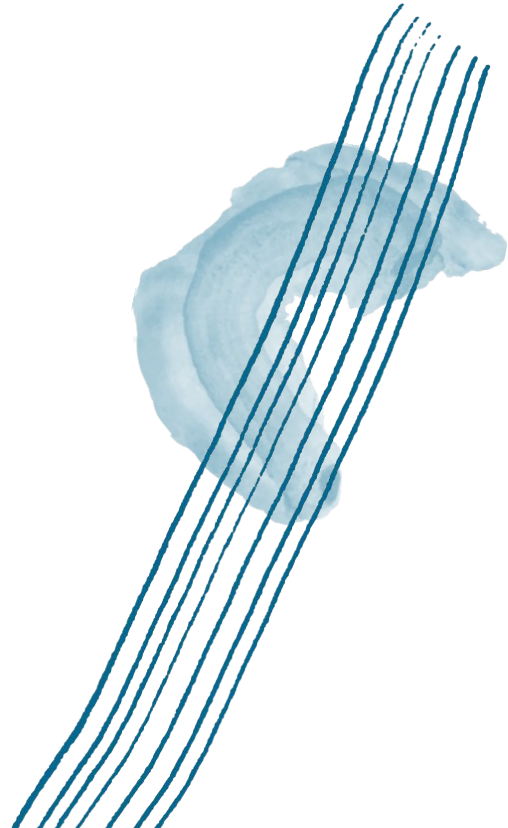


# Case Timeline



# Conclusions

Mercury is the closest planet to the Sun and the smallest one in the Solar System—it's only a bit larger than our Moon. The planet's name has nothing to do with the liquid metal





# Our Team



**John James**

You can speak about  
this person here



**Jenna Doe**

You can speak about  
this person here



**Jane Patterson**

You can speak about  
this person here



# Alternative Resources

Here's an assortment of alternative resources within the same style of this template



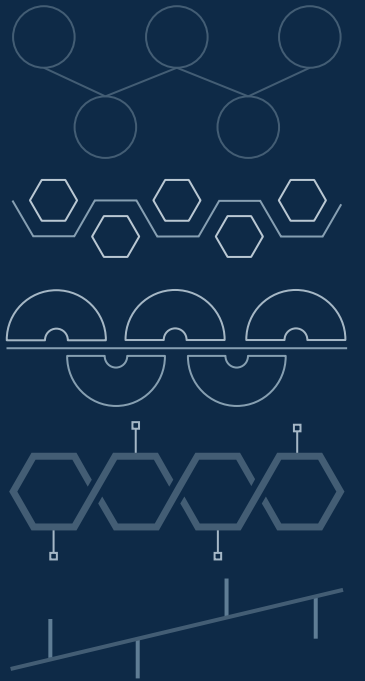
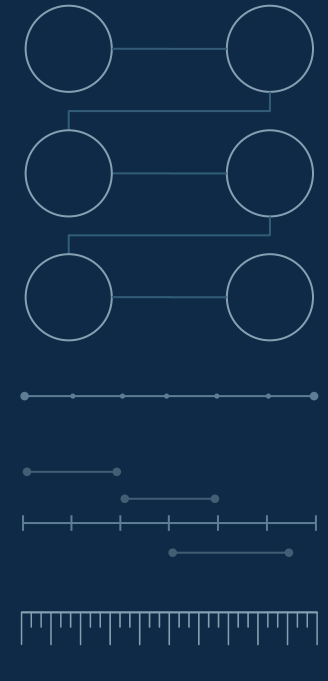
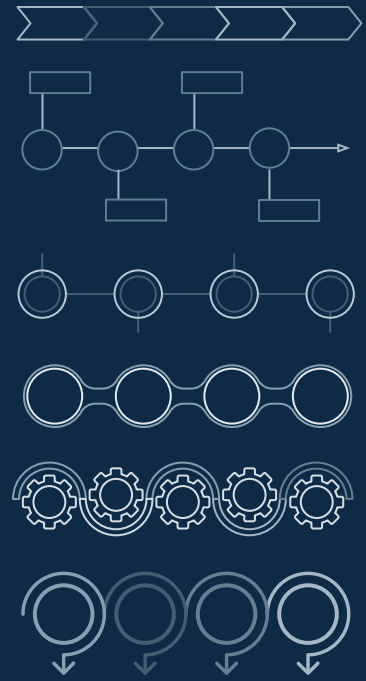
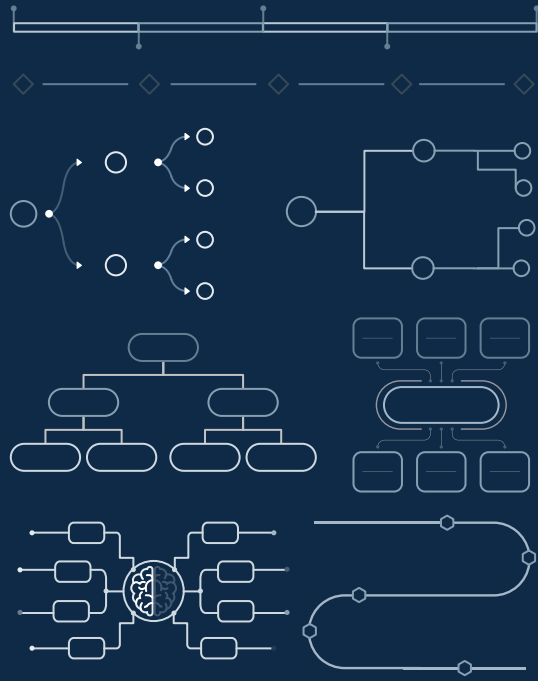


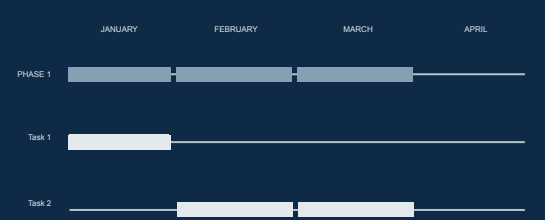
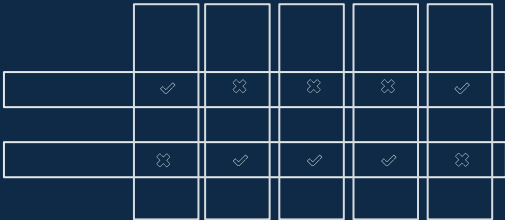
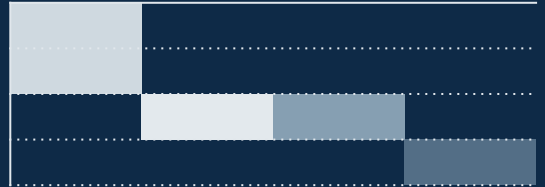
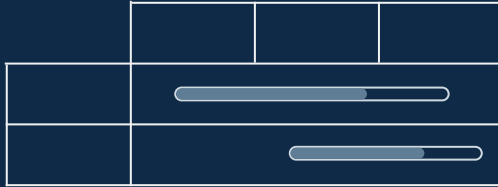
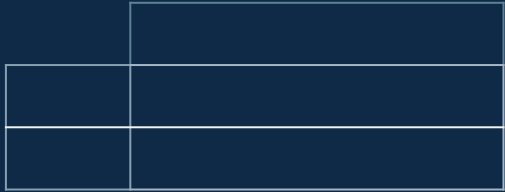
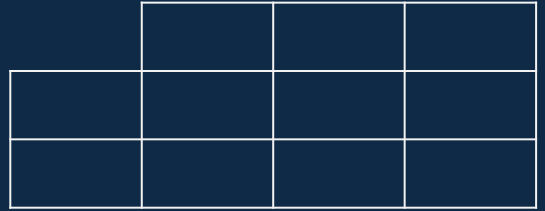
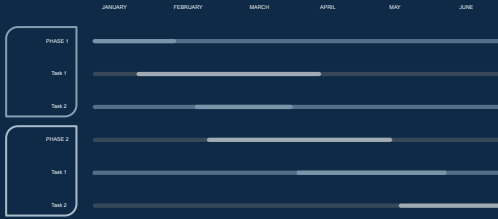
# Use our editable graphic resources...

You can easily [resize](#) these resources without losing quality. To [change the color](#), just ungroup the resource and click on the object you want to change. Then, click on the paint bucket and select the color you want.

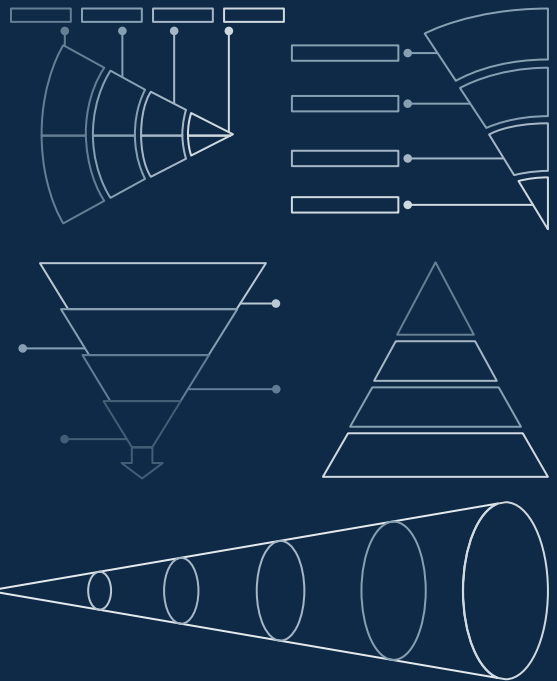
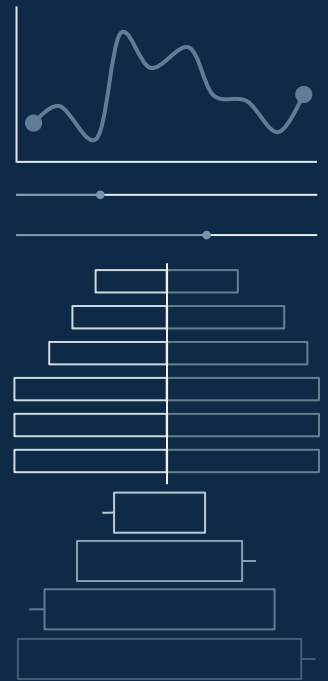
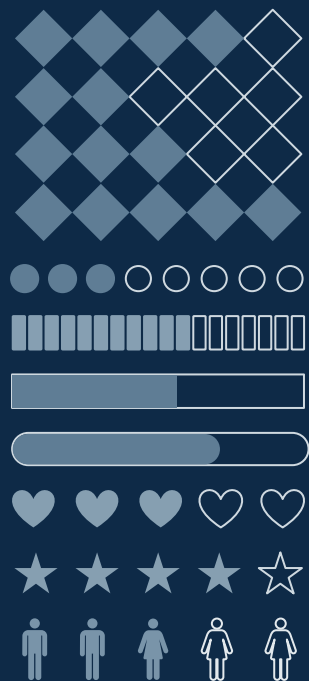
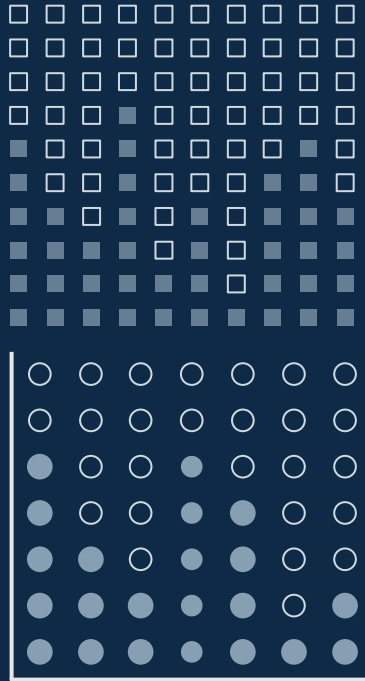
Group the resource again when you're done. You can also look for more [infographics on Slidesgo](#).











# ...and our sets of editable icons

You can resize these icons without losing quality.

You can change the stroke and fill color; just select the icon and click on the paint bucket/pen.

In Google Slides, you can also use Flaticon's extension, allowing you to customize and add even more icons.











## Creative Process Icons



## Performing Arts Icons



# Nature Icons



# SEO & Marketing Icons



