



Jacqueline Domínguez Arellano

Quím. Hugo Nájera Mijangos

Ensayo “Necroptosis”

Biología molecular

PASIÓN POR EDUCAR

4° Semestre

Comitán de Domínguez Chiapas a 29 de octubre de 2021

Introducción

La muerte celular es un evento importante en el desarrollo embrionario, la renovación de tejidos y el mantenimiento de la homeostasis. Los errores en los mecanismos que regulan este proceso están relacionados con patologías como el cáncer, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades autoinmunes, de aquí la importancia del tema. La apoptosis es el tipo de muerte celular más estudiado porque es importante para la función del organismo. Otros tipos de muerte celular, como la necrosis, necroptosis, piroptosis o NETosis, pueden responder a la generación de patógenos o patrones moleculares relacionados con lesiones, y producir una serie de respuestas dirigidas a la reparación tisular, que en ocasiones afectan a las células y tienen un efecto adverso en el organismo.

La necroptosis es una especie de muerte celular, y sus cambios morfológicos son similares a la necrosis, pero la necroptosis puede ser activada por diferentes ligandos y regulada por proteínas específicas. La función principal de este tipo de muerte celular es asegurar la eliminación de las células infectadas por patógenos, promover el estado inflamatorio liberando patrones moleculares relacionados con el daño (DAMP) e inducir el reclutamiento de fagocitos en sitios dañados, etc.

La muerte de las células necroptóticas es causada por la activación de receptores de membrana, como los receptores toll 3/4 (TLR3 / 4) o los receptores de muerte (death receptors o DRs). La activación de estos receptores induce la activación de quinasas que fosforilan residuos de serina o treonina (RIPK, proteína quinasa que interactúa con el receptor) e interactúan con otros receptores. Las proteínas RIPK1 y RIPK3 se oligomerizan para formar un complejo intracelular denominado necroptosoma, el cual induce la activación de la proteína MLKL (mixed lineage kinase domain like pseudokinase). Esta proteína se transporta a la membrana celular para inducir su ruptura y, en consecuencia, la liberación del contenido citoplasmático.

Desarrollo

La necroptosis es una forma de muerte celular programada porque está regulada por genes. Presenta las siguientes características mixtas: el proceso de apoptosis o muerte celular (por estar programado) y el proceso de necrosis (por sus características morfológicas) y el mecanismo efectivo de muerte celular.

La necroptosis ocurre en una variedad de enfermedades humanas, como cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades degenerativas y enfermedades autoinmunes.

La necroptosis se considera un mecanismo complementario de la apoptosis en algunas enfermedades neurodegenerativas. Además, es bien sabido que el estado inflamatorio que produce favorece el crecimiento de tumores en varios cánceres (como el cáncer de mama, el cáncer colorrectal u osteosarcoma, etc.). Un ejemplo específico del proceso necrótico observado es la fascitis necrotizante cutánea, que se caracteriza por una rápida destrucción tisular y toxicidad sistémica.

Proceso Receptor-Relacionado de la muerte

La forma más común de activación de la necroptosis es a través de la activación de los receptores de muerte.

Inicialmente, el ligando de señalización exógeno une el factor de necrosis tumoral (TNF) a otro receptor de muerte.

Posteriormente, esto condujo al reclutamiento de un complejo llamado complejo prosupervivencia I.

Luego, RIPK1 se desubiquitina y se disocia para formar el complejo IIa o IIb. El complejo IIa está involucrado en la activación de la caspasa 8, lo que lleva a la apoptosis; sin embargo, el complejo IIb está involucrado en la necroptosis y se forma cuando se inhibe la caspasa 8. RIPK1 recluta y fosforila a RIPK3. Esto luego conduce a la oligomerización y la formación de necrosis.

A continuación, el necrosoma MLKL se fosforila en los residuos de treonina y serina.

Luego, MLKL se inserta en la membrana celular y la permeabiliza, lo que eventualmente conduce a la necroptosis. Luego se liberan los componentes celulares internos y DAMP, lo que desencadena la inflamación y una respuesta inmune detectada. Finalmente, las células muertas se eliminan mediante pinocitosis.

Procesos de la Receptor-Independiente de la muerte

Hay otros métodos que no tienen nada que ver con los receptores de muerte. El primer ejemplo es la activación de receptores tipo Toll (TLR). Estas proteínas forman parte del sistema inmunológico natural y tienen la función de reconocer la tensión celular. Cuando se activan, se unen a RIPK3 y provocan necroptosis.

Además, la activación relacionada con el ADN del factor regulador de interferón gamma (IFN) (DAI) también puede desencadenar necroptosis. Se unen y reconocen el ADN viral, estimulando así la formación de necrosomas. En el futuro, las terapias combinadas a menudo específicas y otros métodos de muerte celular representan estrategias prometedoras para el tratamiento de enfermedades críticas.

Conclusión

La regulación de las vías que conducen a la muerte celular representa un campo de investigación potencialmente innovador para el tratamiento de enfermedades como el cáncer, las enfermedades inmunitarias y las enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, debido al papel de la muerte celular en los procesos fisiológicos normales, su modulación es un gran desafío para la medicina actual. Los principales métodos clínicos están dirigidos al estudio del bloqueo o activación de la caspasa, la inducción específica de apoptosis, necrosis y/o necroptosis, la regulación de proteínas anormales causadas por defectos genéticos y las diferencias en las vías de muerte de células normales y malignas.

Además de los ensayos clínicos, muchos grupos de investigación y empresas farmacéuticas se están centrando en la investigación y promoción del uso de fármacos diseñados para regular la muerte celular en pacientes con enfermedades específicas. Así, en las últimas décadas, se han aprobado varios compuestos que modifican procesos de la muerte celular para el tratamiento de diversas enfermedades relacionadas.

La necroptosis se asocia con muchas enfermedades, como apoplejía, infarto de miocardio, síndrome del intestino irritable y cáncer. También se ha estudiado recientemente como un posible objetivo para el tratamiento del cáncer. Es decir, las células cancerosas generalmente resisten la muerte celular al prevenir la apoptosis; por lo tanto, si la necroptosis puede activarse específicamente en las células cancerosas, esta resistencia puede superarse.

La necroptosis está relacionada con una serie de condiciones patológicas. La toxicidad excitadora, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial pueden provocar necroptosis y están relacionados con enfermedades como el accidente cerebrovascular, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson, entre otras. La muerte celular causada por necroptosis implica la ruptura de la membrana celular, con lo que se filtran moléculas intracelulares, como el calor que choca con las proteínas. Estos pueden desencadenar inflamación y respuestas inmunitarias.

Bibliografía

Carranza Aguilar, C. J., Ruiz Quiñonez, A. K., González Espinosa, C., & Cruz Martín del Campo, S. (2020). Tipos de muerte celular y sus implicaciones clínicas. *El Residente*, 97-112.

Linkermann , A., & Green, D. (2014). Necroptosis. *The new england journal of medicine*, 455-465.