

IDENTIFICACIÓN DE VÍAS DE SEÑALIZACIÓN REGULADAS POR p53 DURANTE LA RESPUESTA A PROTEÍNAS DESPLEGADAS (UPR)

Larghero, Irene¹; Costa, Fabrizio¹; Perelmuter, Karen²; Chalar, Cora¹; Ehrlich, Ricardo^{1,3}; Bollati-Fogolín, Mariela²; Marín, Mónica¹; Fåhraeus, Robin^{4,5,6,7}; López, Ignacio¹

1 Sección Bioquímica, Facultad de Ciencias, UdelaR

2 Unidad de Biología Celular, Institut Pasteur de Montevideo

3 Institut Pasteur de Montevideo

4 INSERM UMR 1131 Institut Saint Louis, Université Paris Cité, París, Francia

5 Department of Medical Biosciences, Umeå University, Umeå, Suecia

6 RECAMO, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, República Checa

7 International Centre for Cancer Vaccine Science, University of Gdańsk, Gdansk, Polonia

La respuesta a proteínas desplegadas (“Unfolded Protein Response”, UPR) se activa cuando ocurre una acumulación de proteínas mal plegadas o desplegadas en el lumen del retículo endoplasmático. Si bien su objetivo principal es restablecer la proteostasis de células normales que producen grandes cantidades de proteínas, alteraciones de la UPR han sido asociadas a patologías como el cáncer, diabetes y enfermedades neurodegenerativas. La UPR es regulada en distintos niveles por diferentes factores entre los que se encuentra p53, una proteína supresora de tumores que actúa como factor de transcripción para una gran variedad de genes asociados al ciclo celular, a la apoptosis y a la reparación del ADN, entre otras respuestas celulares. Estudios recientes sugieren que p53 podría jugar un rol en la coordinación de mecanismos de regulación postranscripcional en diferentes escenarios, siendo la UPR uno de ellos. Para evidenciar los posibles mecanismos, primero analizamos el transcriptoma de células H1299, derivadas de carcinoma de pulmón de células no pequeñas humanas, en condiciones de estrés en presencia y ausencia de p53 utilizando microarreglos de ADN. Los resultados muestran que, a diferencia de lo que ocurre en otras condiciones, la actividad de p53 durante la UPR promueve una marcada inhibición de la transcripción. Además, la expresión de algunos genes de interés fue corroborada por qPCR y el análisis de sus funciones sugiere que p53 efectivamente regula la UPR, en particular modulando vías de señalización relacionadas a la proliferación celular, procesamiento de pre-ARNm y al plegamiento de proteínas en el retículo.

Palabras clave: p53, UPR, regulación transcripcional, regulación postranscripcional.