

Código: PICT-2018-03379

Area temática: Ciencias Biológicas de Células y Moléculas

Proyecto: Oncogenes en la expresión y degradación lisosom implicancia en la enfermedad de Parkinson

Investigador/a responsable: PLOPER DIEGO

Resumen: La enfermedad de Parkinson, trastorno neurodegenerativo que afecta a 6 millones de personas, es causado por la muerte de neuronas dopaminérgicas en una región del cerebro denominada sustantia nigra. Histopatológicamente se caracteriza por la presencia de inclusiones citoplasmáticas denominadas cuerpos de Lewy (LB) en las neuronas comprometidas, formados por agregados amiloides de proteínas cuyo principal componente es α synucleína (AS). A pesar que la causa precisa de la muerte alteraciones en el metabolismo de AS (acumulación, plegamiento anómalo y/o degradación insuficiente) son actualmente considerados como el evento bioquímico desencadenante de la enfermedad. El melanoma resulta de la proliferación descontrolada de melanocitos, células pigmentadas de la piel. Aunque en esencia el Parkinson y el melanoma se basan en fenómenos opuestos (muerte celular vs. crecimiento descontrolado), comparten una curiosa relación positiva, corroborada por numerosos estudios epidemiológicos: pacientes con Parkinson tienen 8 veces más probabilidad de contraer melanoma comparados al resto de la población, y a su vez pacientes con melanoma son 3 veces más susceptibles de contraer Parkinson. Los motivos y mecanismos de esta correlación positiva permanecen completamente desconocidos. En este contexto, el objetivo del proyecto consiste en estudiar el rol de los factores de transcripción MiT (MITF, TFEB y TFE3), que actúan como oncogenes en ciertos cánceres, como nexo entre estas dos enfermedades. Nuestros estudios transcriptómicos de 134 líneas de melanoma de cuatro "datasets" independientes muestran que la proteína oncogénica MITF está fuertemente correlacionada a la expresión de AS, sugiriendo una regulación transcripcional. Asimismo, el promotor del gen de AS contiene varias de las secuencias consenso que unen factores MiT. La función fisiológica de los factores MiT es regular la biogénesis de lisosomas/autofagosomas. En particular, encontramos que MITF es capaz de inhibir la función lisosomal al sobreexpresarse en melanomas, sugiriendo que el espectro de genes inducidos por estos factores difieren de acuerdo al contexto celular. En efecto, y contrario a lo que se podría esperar, encontramos en análisis transcriptómicos de melanoma que MITF tiene un efecto opuesto a TFEB y TFE3 tanto sobre sets de genes lisosomales como aquellos implicados en Parkinson. Si esta relación inversa ocurre también en neuronas del sistema nervioso central, es aun desconocido. Este proyecto apunta a estudiar el efecto de los factores MiT sobre la transcripción de AS y degradación de la misma, por biogénesis de lisosomas/autofagosomas en células neuronales. Si alteraciones en la actividad de factores MiT incrementan niveles de AS y a la vez alteran los mecanismos que la degradan, representaría una nueva vía en la cual intervenir farmacológicamente en trastornos de importante incidencia poblacional, y que aun no tienen cura, como la enfermedad de Parkinson.

Palabras claves: lisosoma autofagia melanoma neurona

Unidad ejecutora: Instituto de Investigaciones en Medicina Molecular y Celular Aplicada (CONICET-UNT-SIPROSA)