

Estudio de la función del IRS-4 en el eje Hipotalámico Hepático

Patricia Sanmartín Salinas^{1a}, Miguel Ángel Toro Londoño¹, Antonio Jiménez Ruiz¹, María Val T. Lobo², Luis González-Guijarro¹

1. Departamento de Biología de Sistemas, Universidad de Alcalá. 28871 Alcalá de Henares. 2. Departamento de Biomedicina y Biotecnología, Universidad de Alcalá. 28871 Alcalá de Henares.

a. patry.sanmartin@gmail.com

II Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2017.
14-16 de marzo, 2017. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.
Sesión 1b, Cáncer.

Palabras clave: IRS-4; insulina; resistencia; hepatocitos; hipotálamo

Resumen

Los sustratos del receptor de insulina (IRSs) son una familia de proteínas citoplasmáticas con función adaptadora. No poseen actividad enzimática intrínseca pero actúan como proteínas de anclaje iniciando y organizando la respuesta intracelular [1, 2]. Los IRSs son intermediarios en la cascada de señalización de la insulina e IGF-1 y median la respuesta sobre la expresión de genes modulando las cascadas de AKT y ERK [3]. Hasta el momento se han caracterizado tres IRSs en humanos, el IRS-1 y 2 han sido ampliamente estudiados, sin embargo estudios recientes parecen indicar que IRS-4 tiene un mecanismo de acción específico e independiente del resto de proteínas de su familia [4, 5]. Los objetivos de este trabajo son localizar el IRS-4 en distintas partes del cerebro de la rata, en un hepatocarcinoma humano y por último estudiar el IRS-4 en la cascada de señalización de la insulina, IGF-1 y el punto de control G1 del ciclo celular. **MATERIALES Y METODOS:** Para estudiar la expresión y localización del IRS-4 en el cerebro de la rata y en un hepatocarcinoma humano se realizaron mediante técnicas de inmunohistoquímica. Para estudiar el efecto de la sobreexpresión del IRS-4 y su papel en el ciclo celular, se llevó a cabo la construcción de un plásmido donde se incorporó la secuencia codificante de la proteína IRS-4. Posteriormente las células HepG2 fueron transfectadas de forma estable y se evaluaron tanto los efectos de la sobreexpresión del IRS-4 como el tratamiento con insulina e IGF-1 en células HepG2 en cultivo mediante análisis de actividad metabólica, western blot y qPCR. **RESULTADOS:** En los estudios in vivo por inmunohistoquímica en el cerebro de la rata se observó la presencia de IRS-4 en la región hipotalámica y a lo largo del giro dentado del hipocampo con una localización citoplasmática y nuclear. En el cerebelo el IRS-4 fue apenas visible concentrándose en las células de Purkinje. En el hepatocarcinoma la expresión de IRS-4 fue mucho más notable en la zona tumoral con una localización nuclear. En los estudios in vitro tanto la insulina como el IGF-1 produjeron la fosforilación de AKT, ERK y Rb en células HepG2 control pero el efecto de los mitógenos fue mínimo en células con altos niveles de IRS-4. La sobreexpresión de dicha proteína aumentó los niveles de pAKT, pERK, Ciclina D1, CDK4, Ciclina E y CDK2 iniciando así el ciclo celular. **CONCLUSION:** El IRS-4 está presente en el cerebro de la rata y en hepatocitos humanos. Al incrementar los niveles de IRS-4 en células HepG2 se produce una desensibilización al IGF-1 y en especial a la insulina que podría estar mediada a través de la fosforilación de Rb.

1. M.F. White, IRS proteins and the common path to diabetes, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 283 (2002) E413-422.
2. X.J. Sun, P. Rothenberg, C.R. Kahn, J.M. Backer, E. Araki, P.A. Wilden, D.A. Cahill, B.J. Goldstein, M.F. White, Structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defines a unique signal transduction protein, *Nature*, 352 (1991) 73-77.
3. M.F. White, The IRS-signalling system: a network of docking proteins that mediate insulin action, *Mol Cell Biochem*, 182 (1998) 3-11.
4. G.J. Ikin, M. Boer, E.R. Bakker, J. Hilken, IRS4 induces mammary tumorigenesis and confers resistance to HER2-targeted therapy through constitutive PI3K/AKT-pathway hyperactivation, *Nat Commun*, 7 (2016) 13567.
5. E.P. Cuevas, O. Escribano, J. Monserrat, J. Martínez-Botas, M.G. Sánchez, A. Chiloeches, B. Hernández-Breijo, V. Sánchez-Alonso, I.D. Román, M.D. Fernández-Moreno, L.G. Guijarro, RNAi-mediated silencing of insulin receptor substrate-4 enhances actinomycin D- and tumor necrosis factor-alpha-induced cell death in hepatocarcinoma cancer cell lines, *J Cell Biochem*, 108 (2009) 1292-1301.

Cita: Sanmartín Salinas P, Toro MA, Jiménez A, Lobo MVT, González-Guijarro L (2017) Estudio de la función del IRS-4 en el eje Hipotalámico Hepático. *Actas del II Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2017*. 14-16 de marzo, 2017. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. Sesión 1b, Cáncer. *Dianas* 6 (1): e20170301b01. ISSN 1886-8746 (electronic) journal.dianas.e20170301b01.
URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

Copyright: ©2017 Sanmartín Salinas P, Toro MA, Jiménez A, Lobo MVT, González-Guijarro L.
Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

