

EL TRATAMIENTO CON BORTEZOMID FAVORECE LA ACUMULACIÓN HEPÁTICA DE SERPINAS, INDUCE UNA RESPUESTA DE ESTRÉS TÉRMICO Y SE ASOCIA CON AUMENTO DE ANTITROMBINA LATENTE EN PLASMA

D. Hernández-Espinosa^a, A. Miñano^a, A. Ordóñez^a, E. Pérez-Ceballos^a, I. Arcas^b, F. de Arriba^a, R. Mota^c, V. Vicente^a y J. Corral^a

^aCentro Regional de Hemodonación, ^bDepartamento de Patología, ^cDepartamento de Bioquímica, Biología Molecular B e Inmunología. Universidad de Murcia.

El bortezomid (Velcade) es un potente inhibidor del proteasoma utilizado en el tratamiento de diferentes neoplasias, incluyendo el mieloma múltiple (MM). Dado su mecanismo de acción, las proteínas que plieguen incorrectamente no serán degradadas, por lo que el uso de este fármaco podría asociarse con acumulación de agregados intracelulares con potencial toxicidad. Las serpinas son moléculas de extrema flexibilidad estructural, con alta tasa de plegamiento incorrecto. La administración de bortezomid podría afectar de forma significativa el proceso de secreción y acumulación intracelular de estas moléculas.

Objetivo: Determinar la respuesta celular al bortezomid en modelos animales y celulares, evaluando su efecto sobre los niveles circulantes e intracelulares de dos serpinas hepáticas: antitrombina (AT) y α_1 -antitripsina (α_1 -AT).

Métodos: Células de hepatoma HepG2 y ratones Swiss fueron tratados con bortezomid en dosis bioequivalentes o mayores a las utilizadas en pacientes con MM. Determinamos los niveles, actividad y características conformacionales de la AT y las características intracelulares de AT, α_1 -AT, y de caperuzas moleculares citosólicas (heat-shock proteins) Hsp27, Hsp70 y Hsp90, mediante inmunocitoquímica, microscopía electrónica y westernblot.

Resultados: La incubación de células HepG2 con este fármaco provoca una acumulación intracelular de AT y α_1 -AT. Esta retención explica la reducción dosis-dependiente de los niveles de AT secretada. En el modelo murino se confirma, aunque de forma más moderada, la retención y agregación intracelular a nivel del retículo endoplásmico rugoso (RER) y cuerpos de Mallory de AT y α_1 -AT. El hígado de estos ratones presenta una respuesta de estrés térmico, con la sobreexpresión de caperuzas citosólicas (Hsp27 y Hsp70) y cambio de localización de Hsp90. En el plasma, el tratamiento de ratones con bortezomid provoca de forma tiempo-dependiente una suave y transitoria deficiencia tipo I de AT, con un moderado incremento en plasma de la forma latente de AT.

Conclusiones: La inhibición del proteasoma inducida por el fármaco bortezomid hace que las formas incorrectamente plegadas de estas serpinas no se degraden y se acumulen intracelularmente, con tres grandes repercusiones: 1) Algunas formas incorrectamente plegadas, al no ser degradadas son capaces de ser secretadas, y aparecer en plasma con conformaciones inusuales, cuya funcionalidad o efectos patológicos se desconocen. 2) La acumulación y agregación intracelular de las serpinas en el RER induce una respuesta celular compensatoria, similar a la observada ante estrés térmico, con el aumento de las caperuzas moleculares intracelulares. 3) Un efecto mantenido o situaciones que exacerben el plegamiento incorrecto de estas moléculas conformacionalmente sensibles podrían tener consecuencias hepatotóxicas.