

Resumen

El sistema de melanocortinas es un sistema hormonal, autocrino, paracrino y endocrino compuesto por agonistas (hormonas), receptores y paradójicamente, por antagonistas del mismo sistema. A estos componentes del sistema se le ha adicionado recientemente sus proteínas accesorias, las cuales conforman un nuevo punto de regulación conocido. La actividad de este sistema hormonal está relacionada con diversas funciones fisiológicas que incluyen principalmente: el control de la pigmentación, la regulación del balance energético y la regulación de la respuesta al estrés.

Los experimentos realizados en el laboratorio donde he desarrollado mi tesis doctoral, fueron pioneros en la descripción de las proteínas accesorias de los receptores de melanocortinas (MRAPs) en peces. Durante la experimentación se demostró la existencia de dos proteínas accesorias en el genoma del pez cebra (MRAP1 y MRAP2), la segunda de las cuales está duplicada en esta especie (MRAP2a y MRAP2b), modelo que ha sido utilizado en la experimentación presentada. La MRAP1 interacciona con el receptor 2 de melanocortinas (MC2R) para permitir su expresión funcional, pero la función de las MRAP2s era desconocida y acotar su función ha sido el principal objetivo de la tesis doctoral. Los resultados presentados demuestran que el MC2R de la lubina también requiere de la interacción con MRAP1 para poder responder a la hormona adrenocorticotropa (ACTH), adquiriendo así su expresión funcional. Además, demostramos que los glucocorticoides son capaces de inhibir la expresión del MC2R en las glándulas interrenales, lo que supone un mecanismo de retroalimentación con posible relevancia en la adaptación al estrés.

Por su parte las MRAP2 no tienen efectos sobre la actividad del MC2R, pero como demostramos en la tesis doctoral, la MRAP2a, pero no la MRAP2b, es capaz de convertir al MC4R, un receptor canónico de la hormona estimuladora de los melanocitos (MSH) expresado en el cerebro, en un receptor de ACTH. La ACTH se libera desde la hipófisis en respuesta a estímulos hipotalámicos que integran información relativa a condiciones estresantes. Mientras que el MC4R está fundamentalmente implicado en el control central de la regulación de la ingesta. Por tanto, la modificación del perfil farmacológico del MC4R tras interacción con MRAP2a otorga un mecanismo molecular para la integración de la información del estrés sobre los circuitos centrales que controlan la ingesta. Es decir, otorga una base molecular directa para las relaciones estrés-ingesta. Este cambio del perfil farmacológico no se observa tras la interacción con el MC1R ni con el MC5R, si bien la interacción MC1R-MRAP2a provoca una disminución de la sensibilidad del receptor a la MSH.

Finalmente, hemos caracterizado la respuesta central y periférica del pez cebra al estrés agudo evaluando los niveles de expresión de diversos componentes del sistema de melanocortinas y demostrando la sensibilidad de este sistema a los elementos estresantes.