

# DILUCIANDO EL MECANISMO DE LA PARTICIPACIÓN DE HUNTINGTINA EN LA SECRECIÓN DE IL-6 EN CELULAS CEBADAS EN UN MODELO DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Pérez-Rodríguez Marian Jesabel<sup>1,2</sup> , González Espinosa Claudia<sup>2</sup>, Pérez-Severiano Francisca<sup>1</sup>

1.Laboratorio de Neurofarmacología Molecular y Nanotecnología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez; México; 2.Laboratorio 11, Inflamación y Transducción de Señales en Células Cebadas, Departamento de Farmacobiología, Cinvestav, Sede Sur, México.

recibido: 25-05-2023 aceptado: 30-06-2023 publicado: 21-11-2023

En la enfermedad de Huntington (EH) la huntingtina mutada (Httm) modifica la función de las células inmunitarias, contribuyendo a la progresión de la patología. A nivel central, células como los astrocitos y la microglía expresan la Httm encontrándose en estado reactivo desde estadios presintomáticos.

A nivel periférico, los monocitos y macrófagos expresan la Httm, además de una secreción alterada de citocinas y consecuentemente una inflamación sistémica. Existe un tipo celular cuya función principal es generar una respuesta inmediata ante una señal de daño y secretar mediadores inflamatorios que reside a nivel Sistema Nervioso Central y en la periferia, estas células son las células cebadas (CC).

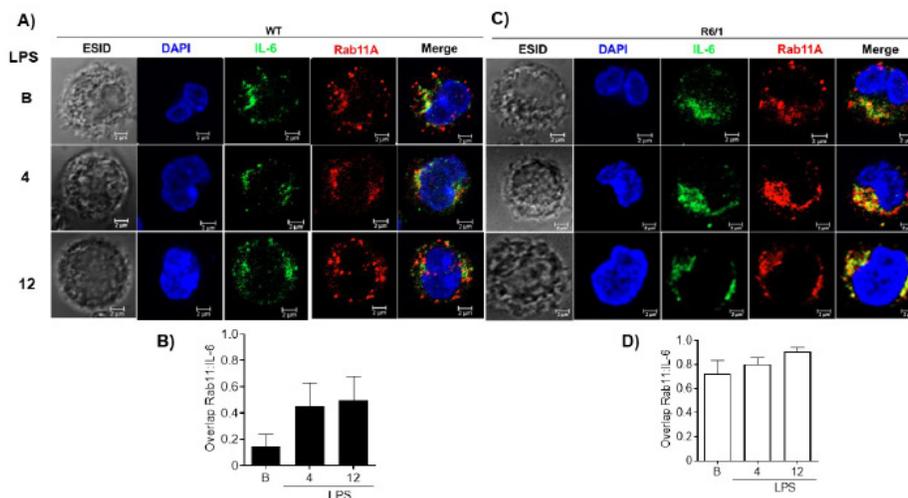
En un estudio previo demostramos que la Htt provoca una señalización defectuosa del receptor TLR-4 y consecuentemente una menor secreción de TNF, sin embargo, ejerce un efecto particular dependiendo de la citocina secretada. Por lo que, en el presente trabajo, nuestro objetivo fue dilucidar el papel de la Htt en el mecanismo molecular de la secreción de IL-6 desencadenada por TLR4 en CC, utilizando células cebadas derivadas de médula ósea (BMMC) de ratones WT o transgénicos que expresan Httm (cepa R6/1) y estimulándolos con lipopolisacárido bacteriano (LPS).

La producción de IL-6 se determinó mediante RT-PCR y ELISA. El tráfico vesicular de IL-6 y Htt se analizó mediante microscopía confocal. Observamos que la Httm no modifica la síntesis del ARNm, pero sí la secreción de IL-6, el tratamiento con LPS provoca tráfico vesicular de la IL-6 en CC WT, en cambio la presencia de Httm modifica la localización de IL-6. La Htt colocaliza con vesículas positivas para IL-6 y Rab 11A es requerido para el tráfico vesicular de IL-6, en cambio la presencia de la Httm interfiere con el tráfico vesicular. Además, IL-6 colocaliza con Rab27A, Lamp2, Flotilina y CD63 pero la colocalización no cambia con el tratamiento LPS.

Concluyendo así que, en las CC la estimulación del receptor TLR4 induce: a) la secreción de IL-6, por un mecanismo requerido por la Huntingtina, b) La IL6 es secretada por un mecanismo que involucra la participación de Rab27A, Lamp2, CD63 y Flotilina. La presencia de la Huntingtina mutada provoca un tráfico vesicular defectuoso probablemente mediado por la interacción Rab11A/Httm.

**Palabras clave:** Enfermedad de Huntington, Neuroinflamación, Citocinas, Células cebadas

**Número de protocolo 139-16. Proyecto apoyado por Conacyt CF 2019/51488.**



“2023 © Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Esta obra está bajo una licencia de acceso abierto Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC 4.0) que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el trabajo original sea correctamente citado. No se permite la reutilización comercial.”