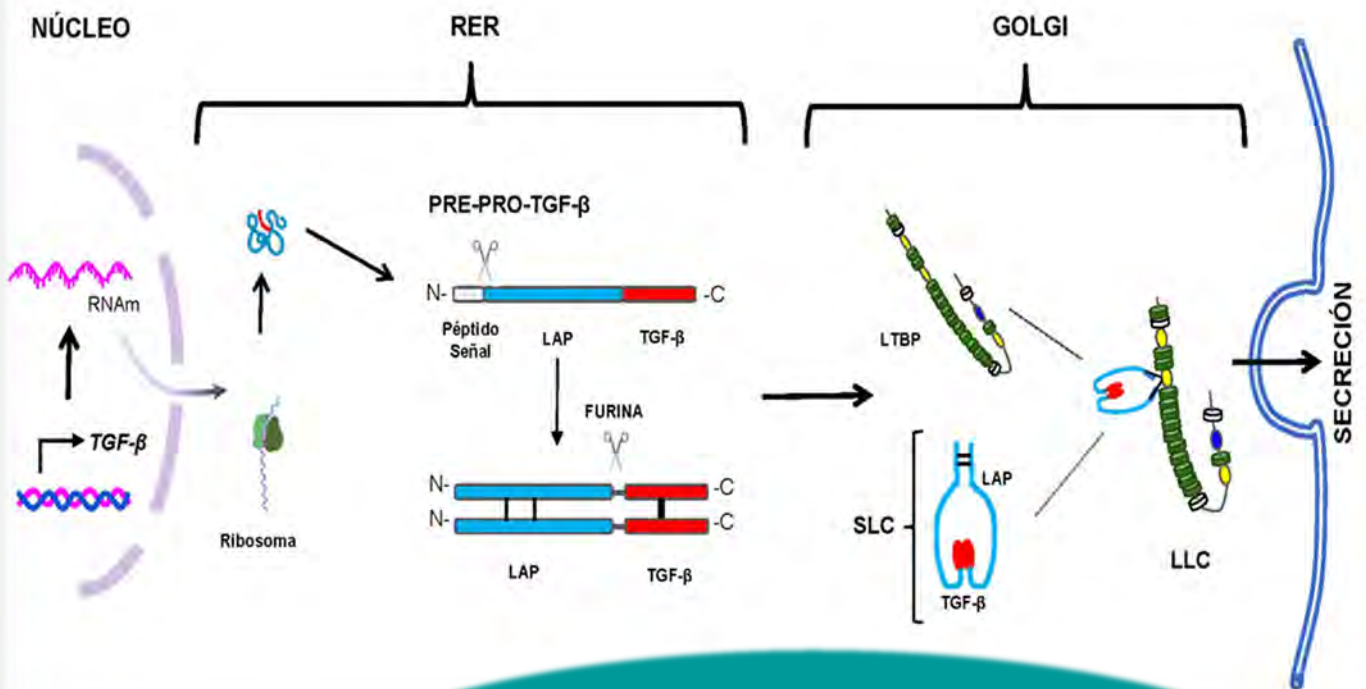


Síntesis de la citocina TGF- β



ARTÍCULO DE REVISIÓN

La citocina TGF- β en la salud y la enfermedad

19 25102 λ 19 251021021

ARTÍCULO DE REVISIÓN

SÍNTESIS, SECRECIÓN Y ACTIVACIÓN DE LA CITOCINA TGF- β EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD

David Toledo Padilla* (1), Diana Alondra Coquis Bucio (1), Marcela Sosa Garrocho (1),
Marina Macías Silva (1)

(1) Departamento de Biología Celular y Desarrollo. Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México. 04510 CDMX, México.

*Autor de correspondencia, correo E: dpadilla@ifc.unam.mx

RESUMEN

El TGF- β es una citocina sintetizada y secretada en forma latente, formando un complejo con LAP, un péptido asociado a la latencia. El TGF- β puede ser secretado en una forma soluble o empaquetado en vesículas extracelulares. Existen diferentes señales que inducen su expresión y distintos mecanismos que conducen a su activación al liberarlo del complejo con LAP para iniciar su señalización.

PALABRAS CLAVE

Citocina TGF- β ,
LAP,
Smad,
secreción

ABSTRACT

TGF- β is a cytokine synthesized and secreted in a latent form, forming a complex with a latency-associated peptide called LAP. TGF- β can be secreted in a soluble form or as a cargo of extracellular vesicles. There are different signals that induce its expression and distinct mechanisms that lead to its activation upon releasing it from the complex with LAP to initiate its signaling.

KEYWORDS

Cytokine TGF- β ,
LAP,
Smad,
secretion

Introducción

El factor de crecimiento transformante beta o TGF- β (del inglés *Transforming Growth Factor*) es una citocina con múltiples efectos biológicos y miembro de una superfamilia de aproximadamente 60 proteínas multifuncionales en vertebrados e invertebrados, de las cuales 33 proteínas han sido identificadas en humanos (1). Dentro de

los miembros de esta superfamilia se encuentran las tres isoformas del TGF- β (TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3), las proteínas formadoras de hueso (BMPs, *Bone Morphogenetic Proteins*), los factores de crecimiento y diferenciación (GDFs, *Growth Differentiation Factors*), la sustancia inhibidora Mulleriana (MIS, *Mullerian Inhibiting Substance*), las activinas, las inhibinas y los factores neurotróficos derivados de la glía (GDNFs, *Glial Derivate*

Neurotrophic Factors); cada una de estas proteínas posee funciones específicas y actividades biológicas únicas, tanto en el desarrollo embrionario como en la etapa adulta de los organismos (2).

En los mamíferos, las isoformas TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3 pueden realizar funciones similares o diferentes dependiendo del contexto celular (3). El TGF- β desempeña un papel importante en la regulación de diversos procesos celulares, ya que casi todos los tipos celulares pueden secretarlo y expresar sus receptores, por lo que son sensibles a sus efectos. Entre sus principales efectos en las células epiteliales están el inhibir la proliferación celular y promover la apoptosis, teniendo así un importante efecto supresor de tumores en las células normales e incluso en los carcinomas en estadios tempranos; sin embargo, estos efectos se pierden a medida que el tumor crece y progresa, y la señalización del TGF- β cambia para promover el desarrollo del tumor, como se ha visto en el cáncer de colon, el de mama y en melanoma, es decir, que tiene un rol dual en el cáncer humano.

Una vez que el TGF- β cambia su función hacia un promotor de tumores, lleva a cabo muchas funciones celulares adicionales, como proteger a las células cancerosas contra la muerte celular, inducir la expresión de proteínas de la matriz extracelular (ECM, *Extracellular Matrix*), modular la expresión de proteasas degradadoras de la matriz y de los inhibidores de proteasas (TIMPs, *Tissue Inhibitors of Metalloproteinases*), así como regular la motilidad y la invasión celular (4). El TGF- β 1 es la molécula prototipo de esta superfamilia y por lo tanto ha sido la más estudiada (3), por lo que esta revisión se enfoca en describir y analizar los principales mecanismos implicados en su síntesis, secreción y activación; así como su relevancia en situaciones fisiológicas y patológicas.

Síntesis de la citocina TGF- β

Existen cinco isoformas del TGF- β en diferentes organismos: mamíferos, aves y anfibios. En los mamíferos se han descrito solamente tres formas de TGF- β (TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3) y en el humano están codificadas por diferentes genes que residen en los cromosomas 19q13, 1q41 y 14q24, respectivamente, pero poseen 80% de homología en su secuencia de aminoácidos. Las isoformas TGF- β 4 y TGF- β 5 se han identificado en aves y anfibios, respectivamente (5).

El TGF- β es sintetizado como una proteína precursora llamada pro-TGF- β , la cual está compuesta

en su región amino-terminal por el péptido asociado a la latencia llamado LAP (*Latency-Associated Peptide*) y por el TGF- β maduro en su región carboxilo-terminal. La región carboxilo-terminal del pro-TGF- β contiene nueve cisteínas, ocho de las cuales forman puentes disulfuro intramoleculares y una cisteína forma un puente disulfuro en la interfaz de dimerización del TGF- β . Este patrón de cisteínas está conservado en muchos de los miembros de la superfamilia del TGF- β ; sin embargo, el patrón de residuos de cisteínas en LAP es más variable (6). LAP es un péptido que se encuentra unido al TGF- β para facilitar su tránsito subcelular y le confiere latencia, impidiendo que sea reconocido por sus receptores.

El pro-TGF- β es sintetizado y procesado proteolíticamente en el retículo endoplasmático rugoso. Una vez que el péptido señal (aminoácidos 1-29) es removido, la enzima furina lo corta entre dos residuos de arginina, en las posiciones 278 y 279, para producir al homodímero de TGF- β maduro (residuos 279-390), con un peso molecular aproximado de 25 kDa, y al homodímero de LAP (residuos 30-278), con un peso molecular aproximado de 70 kDa; aunque el TGF- β y LAP permanecen unidos de manera no covalente (7, 8) (Fig. 1). Además, se ha visto que en el complejo LAP-TGF- β , también llamado complejo latente pequeño (SLC, *Small Latent Complex*), LAP es glucosilada y esta modificación post-traduccional (PTM, *Post-Translational Modification*) parece ser requerida para su secreción, ya que si no está glucosilado permanece retenido intracelularmente (9). Las cisteínas en la posición 223 y 225 en LAP son importantes para la asociación de LAP con el TGF- β , así como para la dimerización de los monómeros de LAP por puentes disulfuro. En algunos casos, la cisteína en la posición 33 de LAP se une de forma covalente a una proteína llamada proteína de unión al TGF- β latente (LTBP, *Latent TGF- β Binding Protein*) (10). Así, cada polipéptido de LAP-TGF- β contiene tres cisteínas, una de las cuales forma un enlace disulfuro con LTBP y las otras dos forman enlaces de dimerización intermolecular en la región con forma de nudo de la estructura de LAP (Fig. 1). Las proteínas LAP de TGF- β 2 y TGF- β 3 contienen residuos de cisteína adicionales (6). El TGF- β se considera maduro o activo cuando se separa de LAP.

Existen diversos estímulos que pueden controlar la expresión de las isoformas del TGF- β dependiendo del contexto celular, como en la reparación de heridas, en una situación de estrés y en el cáncer; en estos casos la expresión de la isoforma TGF- β 1 se encuentra inducida por los productos

de genes como v-src, c-jun y c-fos. Jun y Fos se unen al sitio de unión a AP-1 en el promotor del gen de TGF-β1 (11). Se ha visto que durante el desarrollo de la corona dental y en los fibroblastos de tumores benignos, se encuentra incrementada la expresión de la isoforma TGF-β2 (12, 13, 14). En tanto que la expresión de la isoforma TGF-β3

es inducida por el ácido retinoico en embriones de pollo y por estrógenos en el cáncer de mama (15, 16). Cabe mencionar que los múltiples mecanismos implicados en la inducción de la expresión de las distintas isoformas del TGF-β se encuentran todavía bajo estudio.

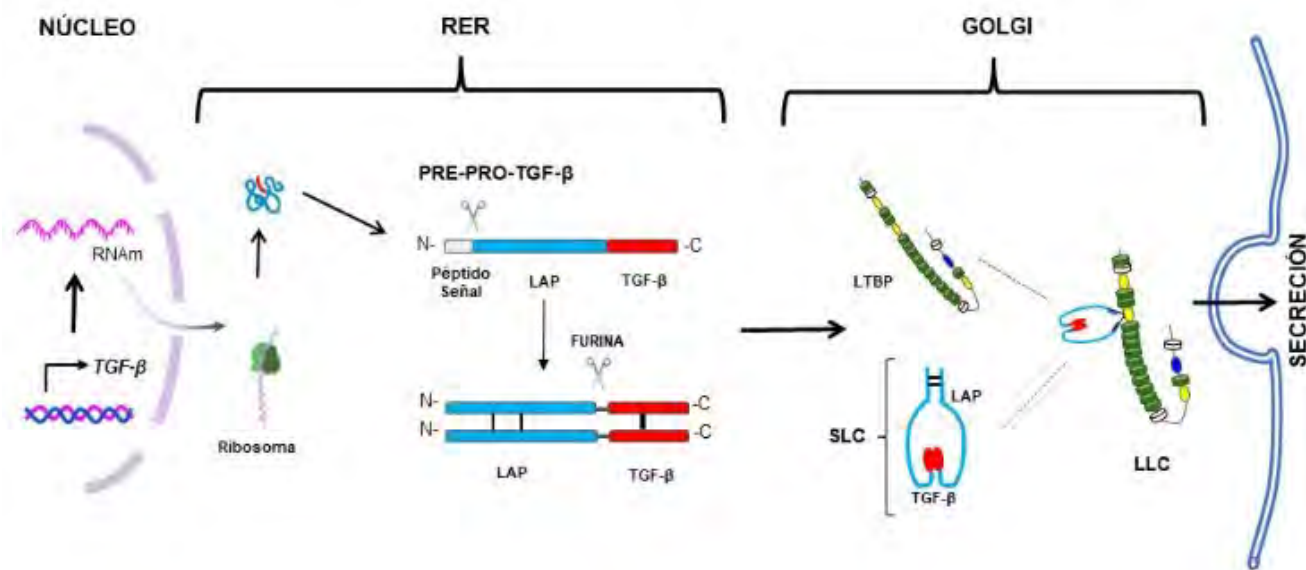


Figura 1. Síntesis de la citocina TGF-β. El TGF-β es sintetizado como una proteína precursora inactiva y su péptido señal es cortado en el retículo endoplasmático rugoso (RER); posteriormente, el pro-péptido (LAP-TGF-β) es procesado por la enzima furina para separar el extremo amino (LAP) y el extremo carboxilo (TGF-β maduro). El TGF-β maduro permanece unido a LAP mediante interacciones no covalentes, formando el complejo latente pequeño (SLC). En el Aparato de Golgi, la proteína LAP del SLC se une de manera covalente con proteínas de unión al TGF-β latente (LTBP), lo que favorece su secreción y almacenamiento en la matriz extracelular (ECM).

Secreción de la citocina TGF-β

Durante el proceso de secreción del TGF-β, éste se asocia de forma no covalente a LAP y ésta puede estar unida a LTPB formando el complejo largo latente (LLC, *Large Latent Complex*). El papel esencial de este complejo es el de transportar al TGF-β hacia la ECM, en donde es almacenado y posteriormente sirve como una fuente de TGF-β (17, 18) (Fig. 2A). La vida media extendida del TGF-β latente tiene importantes implicaciones clínicas y fisiológicas. Desde un punto de vista fisiológico, se esperaría que el TGF-β activo actúe localmente, cerca de su sitio de síntesis, ya que al salir de la célula puede ser rápidamente reconocido por proteínas de unión al TGF-β o por la macroglobulina alfa 2 ($\alpha 2M$, Alpha-2-Macroglobulin) en el fluido intersticial. Sin embargo, el TGF-β activo tiene funciones locales, actuando sobre sus propias células secretoras (comunicación autocrina) y sobre las células vecinas (comu-

nicación paracrina), mientras que el TGF-β latente funciona como una hormona (comunicación endocrina) cuando actúa en blancos a distancia, sobre todo cuando va unido a la membrana de células como los linfocitos T reguladores o Tregs (*T Regulatory Cells*) (19).

Otra forma de secreción del TGF-β involucra a la glicoproteína A con repeticiones predominantes, conocida como GARP (*Glycoprotein A Repetitions Predominant*), la cual es esencial para la expresión del TGF-β latente en la superficie celular, principalmente en las Tregs (Fig. 2B); aunque GARP también puede promover la expresión del TGF-β latente en linfocitos B y en células cancerosas de sarcoma y de cáncer de colon, entre otras. Así, el TGF-β latente es anclado a la membrana de las Tregs, por lo que el TGF-β asociado a GARP puede ser descrito como un TGF-β unido a membranas. El TGF-β maduro liberado de las Tregs puede actuar en las células blanco de una manera

paracrina y desempeña un papel crítico para la función de estos linfocitos. Las Tregs suprimen las respuestas inmunes anti-tumorales y la proliferación de los linfocitos T CD8+ mediante la activación de la vía de señalización del TGF- β (20).

Las células pueden secretar distintas citocinas en vesículas extracelulares, como microvesículas y exosomas. Los exosomas pueden llevar en su carga molecular a la citocina TGF- β asociada a su membrana, dando lugar a la posibilidad de que los

exosomas medien cierta parte de sus efectos a través de la entrega de TGF- β a las células blanco (21). El TGF- β secretado en la superficie de vesículas extracelulares puede estar asociado a proteínas como proteoglicanos y al ser secretado de esta forma podría tener una señalización más prolongada, en comparación con el TGF- β secretado en forma soluble, además de que podría tener una mayor capacidad en la formación de tumores (22, 23) (Fig. 2C)

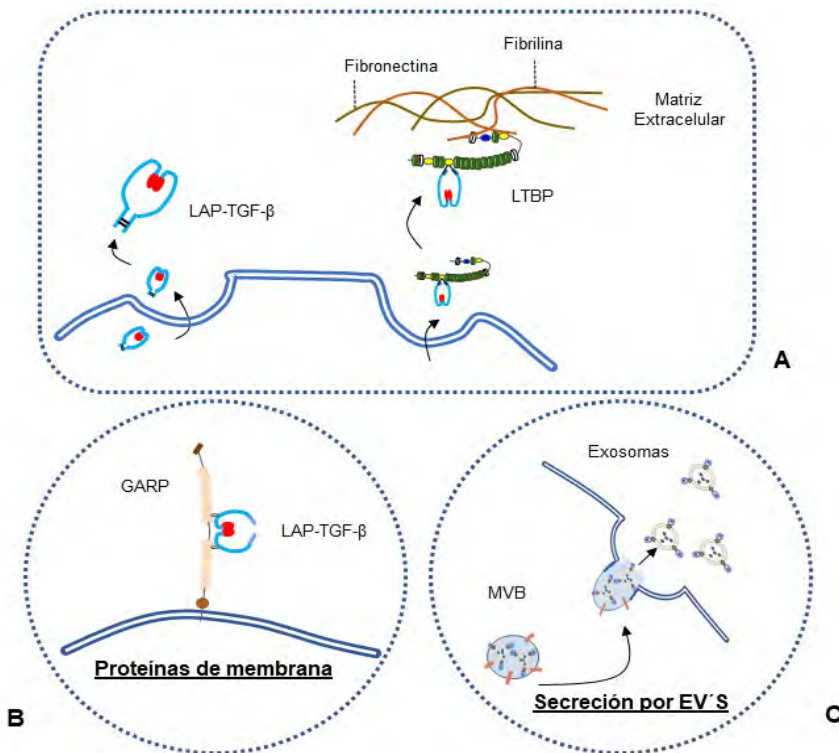


Figura 2. Secreción de la citocina TGF- β . (A) El TGF- β puede ser secretado al citoplasma de forma soluble en estado latente (LAP-TGF- β) o formando el complejo latente largo con LTBP (LLC), lo que facilita su depósito en la ECM, donde puede unirse a fibronectina o fibrilina. (B) Otra forma de secreción del complejo LAP-TGF- β implica su asociación con proteínas transmembranales como GARP, para presentar al ligando en la superficie membranal. (C) El TGF- β latente también puede ser secretado y localizado en la superficie de las vesículas extracelulares o EV (Extracellular Vesicles) al estar unido a proteínas transmembranales como proteoglicanos de heparán sulfato.

Recientemente, se ha descrito un proceso novedoso, en el que el TGF- β puede ser empaquetado en autofagosomas durante el proceso de selección de cargas en la autofagia, de tal manera que los autofagosomas pueden secretar su carga molecular, en lugar de que se fusionen con los lisosomas para la consecuente degradación de su carga. Así, el TGF- β es secretado, por una vía conocida como exofagia, de manera dependiente de la cinasa ligada a integrinas o ILK (*Integrin-Linked Kinase*), en donde los autofagosomas son dirigidos a la membrana celular y el TGF- β es secretado de manera dependiente de la maquinaria de autofagia (24).

Activación del TGF- β latente

El TGF- β se considera maduro cuando es liberado del complejo LAP, un proceso conocido como acti-

vación del TGF- β . Se han identificado diversos mecanismos de activación del TGF- β en distintos tipos celulares, como células troncales mesenquimales, fibroblastos, células endoteliales y en distintos contextos, los cuales principalmente implican la degradación de LAP por proteasas o por la inducción de cambios conformacionales en la molécula de LAP que liberan o exponen al TGF- β maduro (8).

La activación del TGF- β latente puede ocurrir en respuesta a una amplia variedad de estímulos, como la exposición al calor o a un pH extremo (ácido o alcalino), así como por la acción de proteasas, como catepsinas, calpaínas y las metaloproteinasas de matriz (MMP, *Matrix Metalloproteinases*) MMP2 y MMP9 (25) (Fig. 3A). Estas MMPs desempeñan un papel importante en la remodelación tisular, por medio de la proteólisis de la ECM.

La activación del TGF-β es regulada por el pH, ya que LAP se desintegra en un ambiente ácido. Aunque se conoce, a partir de experimentos *in vitro*, que la activación del TGF-β aumenta significativamente en ambientes de pH extremo (pH 1.5 o 12), es necesaria una mayor investigación para clarificar el papel fisiológico de este efecto.

Otras vías conocidas de activación del TGF-β ocurren mediante el efecto de las especies reactivas de oxígeno o por la radiación (26). Más aún, las formas latentes del TGF-β pueden ser activadas y liberadas por integrinas o por la disociación de LAP tras la irradiación con rayos X (en dosis de 2 Gy). Cabe mencionar que Campbell y

colaboradores, en 2019, sugieren una forma novedosa de activación del TGF-β mediada por integrinas que no implica la separación del complejo latente LAP-TGF-β, sino solamente un cambio conformacional en LAP que expone al TGF-β maduro (27) (Fig. 3B).

Cada una de las tres isoformas del TGF-β se sintetiza junto con su LAP específica, de manera que la LAP que une al TGF-β1 y la LAP que une al TGF-β3 tienen un motivo de unión a integrinas llamado RGD (arginina-glicina-ácido aspártico). Algunas integrinas como αvβ1, αvβ3, αvβ5, αvβ6 y αvβ8 pueden unirse a la secuencia RGD de las proteínas LAP y causarles un cambio conformacional que resulta en la activación de las isoformas TGF-β1 y

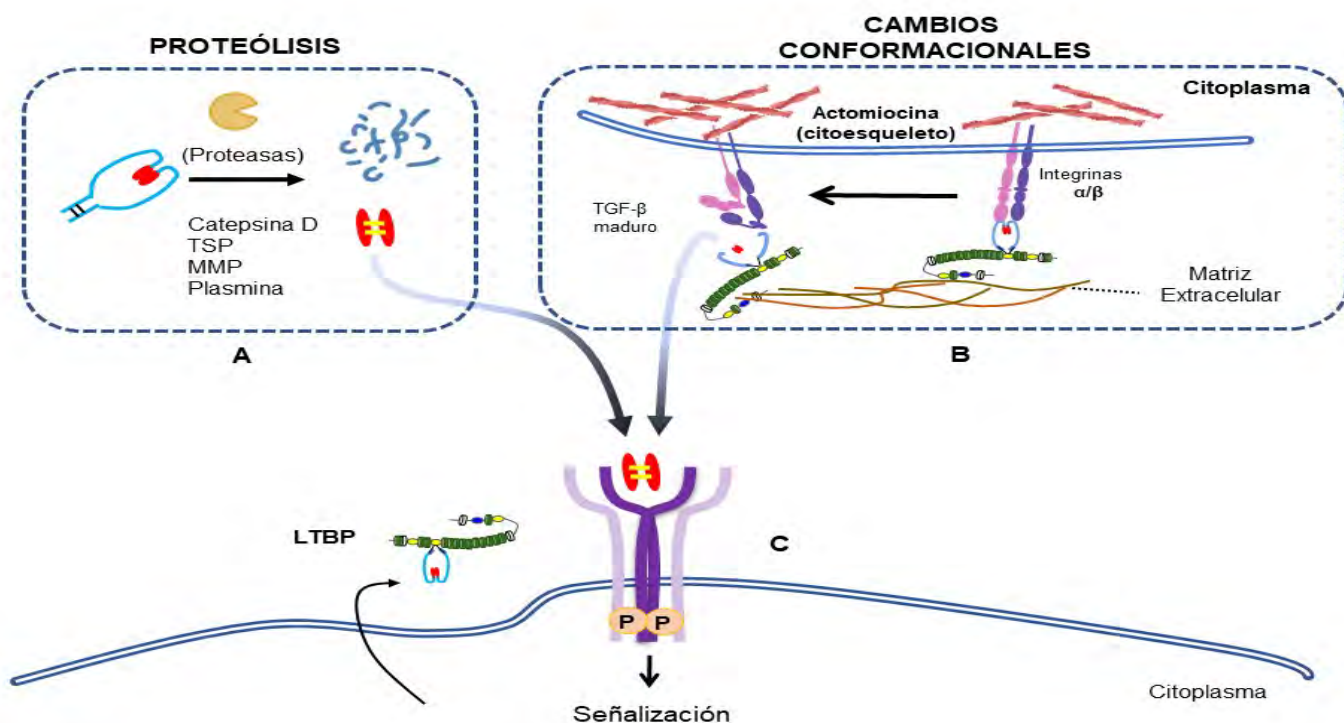


Figura 3. Activación de la citocina TGF-β. (A) El TGF-β puede ser liberado de LAP mediante proteasas como catepsina D, trombospondina-1 (TSP-1), metaloproteinasas de matriz (MMP) o plasmina, (B) pero también puede sufrir cambios conformacionales para exponer al TGF-β maduro a través de las integrinas αvβ6 y αvβ8, las cuales pueden ejercer una fuerza de tracción contraria a las fuerzas que genera el citoesqueleto y provocar un cambio conformacional en LAP. Como resultado se expone al TGF-β maduro, que puede o no ser liberado (C), y entonces es reconocido por sus receptores para llevar a cabo la activación de la vía de señalización del TGF-β.

TGF-β3 (26). En las células epiteliales, la fuerza contráctil generada por el citoesqueleto de actina es requerida para la activación del TGF-β latente, mediada por la integrina αvβ6. La fuerza de tracción es transmitida por el citoesqueleto a las integrinas, lo que cambia la conformación de LAP y favorece la liberación del

TGF-β (28) (Fig. 3B). Otra proteína que se ha encontrado que puede activar al TGF-β1 es la trombospondina 1 (TSP-1), ya que mediante sus motivos WxxW y KRfK puede unir al TGF-β latente y provocar un cambio conformacional, liberando al TGF-β maduro al separarlo de LAP (29).

Vías de señalización de la citocina TGF- β

Una vez que el ligando TGF- β es activado, puede ejercer sus funciones actuando sobre distintas vías de señalización dependiendo del contexto celular (Fig. 3C). Las vías de transducción de señales de la citocina TGF- β comprenden dos tipos, la llamada vía clásica o canónica y las vías no clásicas o también llamadas no canónicas. La vía de señalización canónica del TGF- β inicia con la unión del ligando TGF- β al receptor tipo II (T β RII), lo que permite que el receptor tipo I (T β R-I o ALK5) sea reclutado y pueda unirse al TGF- β , formándose así un complejo heterotetramérico conformado por dos subunidades de T β RI y dos subunidades de T β RII. Cuando se forma este complejo, el receptor T β RII transfosforila al receptor tipo I, conocido como T β RI o ALK5, su dominio GS (rico en glicinas y serinas). Esta fosforilación permite que el receptor ALK5 se active y pueda continuar con las señales intracelulares del TGF- β por medio de la activación de las proteínas Smad (30). Las proteínas Smad se han clasificado en tres principales subfamilias, de acuerdo con sus propiedades estructurales y funcionales:

- R-Smads o Smads activadas por el receptor, que incluyen a las Smad2 y Smad3 (activadas por TGF- β y Activinas) y a las Smad1, Smad5 y Smad8 (activadas por BMPs).
- Co-Smad o Smad común, Smad4 (común a todas las vías).
- I-Smads o Smads Inhibitorias, subfamilia que incluye a Smad6 y Smad7.

Las proteínas R-Smads se unen al dominio de cinasa del receptor tipo I, son los principales sustratos identificados de estos receptores y son consideradas proteínas efectoras intracelulares de la vía canónica del TGF- β . Las R-Smads activadas por fosforilación se disocian del receptor y forman un heterotrímero con Smad4, formando así un complejo que es translocado hacia el núcleo. Las R-Smads y las Co-Smads son factores transcripcionales que se unen al DNA por medio de sus dominios MH1, los que reconocen una secuencia específica llamada elemento de unión a Smad o SBE (*Smad-Binding Element*), que se ha identificado en los promotores de una gran cantidad de los genes que responden al TGF- β , que son más de 500 genes. Una vez formados los complejos transcripcionales, los complejos de Smads reclutan coactivadores o correpresores, con el fin de regular la expresión de diferentes

genes, positiva o negativamente (31) (Fig. 4). Por otro lado, la regulación de la vía de señalización del TGF- β se debe en parte a un mecanismo de retroalimentación negativa, en el que se induce la expresión de las I-Smads: Smad6 y Smad7. Smad7 puede unirse al receptor tipo I, bloqueando la fosforilación de las R-Smads y con ello inhibiendo la señalización del TGF- β . Una de las acciones de Smad7 es reclutar ligasas E3 de ubiquitina para promover la ubiquitinación y degradación de los receptores. En contraste, Smad6 se asocia con Smad4 compitiendo con las R-Smad y bloqueando sus acciones (32, 33).

Existe evidencia de que el TGF- β tiene la capacidad de activar a otras vías de señalización, en paralelo a las Smad, como la vía de PI3K-AKT y las vías de las cinasas de proteínas activadas por mitógenos o MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*), entre otras (Fig. 4). En determinados tipos celulares, ciertas MAPK son activadas por el TGF- β , como las cinasas reguladas por señales extracelulares como ERK1, ERK2 y TAK-1, así como las cinasas activadas por estrés, incluidas SAPK/JNK y la cinasa p38 (2). Asimismo, Ras y Rac, miembros de la familia Rho de las proteínas G pequeñas, también se han visto implicadas en la señalización del TGF- β para regular al citoesqueleto de actina (Fig. 4).

Consecuencias de las alteraciones en los mecanismos de síntesis, secreción y activación del TGF- β

En general, el aumento en la expresión de la isoforma TGF- β 1 se ha reportado en procesos de reparación de tejidos, respuesta a estrés, enfermedades virales y carcinogénesis, mientras que en el caso de las isoformas TGF- β 2 y TGF- β 3, su expresión parece estar principalmente regulada por un control hormonal y por factores implicados en el desarrollo embrionario. Además, la síntesis del TGF- β puede ser estimulada en procesos de inflamación peritoneal, donde se ha visto relacionada con niveles elevados de glucosa, lo que promueve la fibrosis y la transición epitelio-mesenquimal o EMT (*Epithelial-Mesenchymal Transition*) de las células mesoteliales (34, 35). En la obesidad, se ha visto que el estrés oxidativo estimula la síntesis de la angiotensina II, que a su vez aumenta la síntesis del TGF- β , llevando a la propagación de la fibrosis glomerular en el riñón (36). En el contexto del cáncer gástrico, parece que aumenta la síntesis del TGF- β y esto se relaciona con el crecimiento tumoral (37).

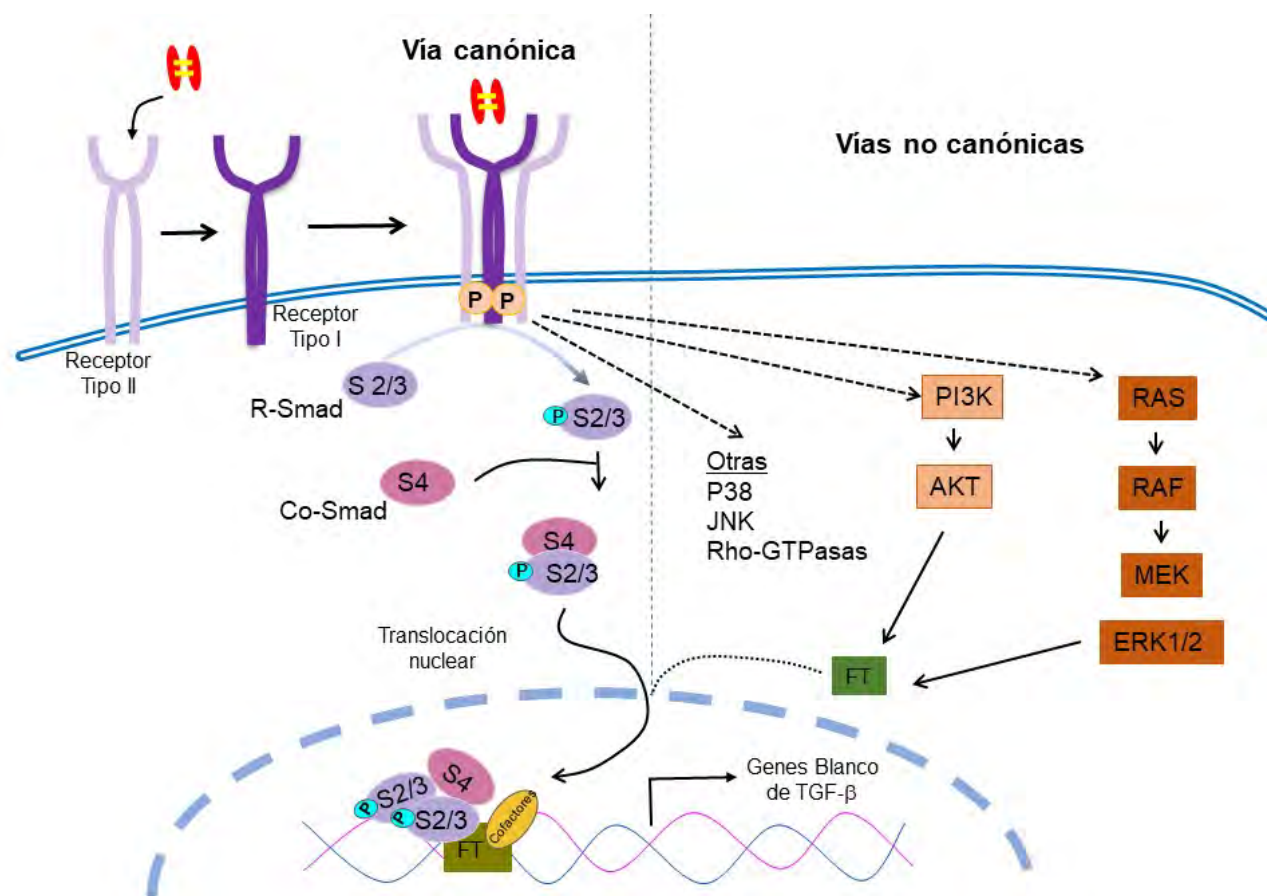


Figura 4. Vía de señalización de la citocina TGF-β. Una vez que el TGF-β es reconocido por el receptor tipo II, se forma un complejo heterotetramérico con el receptor tipo I; éste a su vez fosforila a las R-Smad2/3, para que posteriormente formen un complejo heterotrimérico con la proteína Co-Smad o Smad4 y así puedan translocarse al núcleo y regular, junto con distintos factores de transcripción (FT) y cofactores, la transcripción de genes. Por otro lado, el TGF-β también puede activar a vías no canónicas (flechas punteadas), tales como la vía PI3K-AKT, MAPK, p38, JNK o Rho/ROCK, y de esta manera regular la transcripción de genes que estén asociados con vías de proliferación y supervivencia.

Como se mencionó previamente, después de la secreción de la citocina TGF-β ocurre su depósito y almacenamiento en la ECM, pero en el contexto del cáncer se ha encontrado que se promueve la secreción de esta citocina en exosomas y sus efectos se asocian con un aumento de la metástasis y de otros procesos promotores de tumores, como la angiogénesis (22). El TGF-β es secretado principalmente en estado inactivo y su activación dentro del microambiente tumoral depende de los diferentes mecanismos y tipos celulares que residan en el lugar. Se ha reportado que, en modelos de cáncer de mama y melanoma murino, las células Tregs expresan a la integrina αvβ8 y promueven la activación del TGF-β secretado por las células cancerosas, creando un microambiente inmunosuprimido (38).

Conclusión


La citocina TGF-β tiene efectos pleiotrópicos y cuenta con diversos mecanismos para iniciar su señalización desde la unión con sus receptores; esto promueve la formación de los heterotrimeros de Smad y su translocación al núcleo, para con ello regular la expresión de los diferentes genes blancos, que serán expresados dependiendo del contexto celular. Además, existen múltiples mecanismos regulatorios de la vía, lo que la hace aún más compleja. En esta revisión hacemos énfasis en la secreción del TGF-β unido a LAP en el complejo de latencia; esta conformación estructural es una etapa crítica en el control de la actividad de la citocina, dado que una alta expresión de la misma no está del todo relacionada con una ma-

yor actividad de la citocina. Existen diversas proteínas transmembranales que permiten modular el acceso del ligando a su receptor, como es el caso del proteoglicano llamado betaglicano, de la endoglina y de algunas integrinas. También hay otras proteínas que se encuentran asociadas al receptor y que pueden ejercer mecanismos de activación o inhibición de la vía, como en el caso del adaptador de Smad para la activación del receptor llamado SARA (*Smad Anchor for Receptor Activation*), la proteína 12 de unión a FK506 (FKBP12) y el eje de retroalimentación negativa de las I-Smads.

El TGF- β participa en la regulación de múltiples procesos celulares como son la homeostasis, el crecimiento y la diferenciación, así como la apoptosis; por lo que una desregulación en sus efectos trae como consecuencia el desarrollo de enfermedades como la fibrosis y el cáncer. Investigar los procesos implicados en la síntesis, secreción y activación del TGF- β es importante para revelar alguna relación con el crecimiento tumoral, el progreso del cáncer y el aumento de la mortalidad en estadios más avanzados. Actualmente, se sabe que esta citocina no solo es secretada por las células cancerosas, sino también por las células que componen el microambiente tumoral, cómo las células del sistema inmune o los fibroblastos asociados al cáncer, lo cual favorece el

desarrollo del nicho premetastásico, así como la evasión del sistema inmune. Además, el TGF- β puede ser secretado de forma soluble o contenido en vesículas extracelulares, lo que le permite llegar a distintas células blanco por distintos mecanismos.

Perspectivas

Aún quedan muchos temas por esclarecer y un gran campo de investigación referente a la vía de señalización del TGF- β y a sus mecanismos de activación. Además, falta investigar más sobre los diferentes efectos que puede tener esta citocina en los distintos tipos celulares, en donde su efecto no solo es variado, sino que llega a ser contradictorio dependiendo completamente del contexto celular. Por lo que el conocimiento y la investigación en esta área podría ayudar en la generación de tratamientos y terapias específicas para algunas enfermedades como el cáncer. 

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo técnico de Rodolfo Paredes Díaz de la Unidad de Imagenología del IFC, UNAM. Nuestro trabajo estuvo apoyado por el proyecto No. IV200220 de PAPIIT/DGAPA/UNAM. D.T.P. es estudiante de Maestría del Programa de Ciencias Bioquímicas de la UNAM, con apoyo de una beca de CONAHCYT.

Referencias

1. Josso N, Clemente DN. Serine/Threonine kinase receptors and ligands. *Curr Opin Genet Dev.* 1997; 7: 371-377.
2. Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF- β family signaling. *Nature.* 2003; 425: 577-584.
3. Sosa-Garrocho M, Macías-Silva M. El Factor De Crecimiento Transformante Beta (TGF- β): Funciones y Vías De Transducción. *REB.* 2004; 23: 3-11.
4. Moustakas A, Souchelnytskyi S, Carl-Henrik H. Smad regulation in TGF- β signal transduction. *J Cell Sci.* 2001; 114: 4359-4369.
5. Senties-Gómez MD, Gálvez-Gastélum FJ, Meza-García E, Armendáriz-Borunda J. Fibrosis Hepática: El papel de las metaloproteinasas y de TGF- β . *Gac Med Mex.* 2005; 141(4): 315-322.
6. Robertson IB, Rifkin DB. Unchaining the beast; insights from structural and evolutionary studies on TGF β secretion, sequestration, and activation. *Cytokine & Growth Factor Rev.* 2013; 24(4): 355-372.
7. Cadenas MB. Mecanismos de señalización inducidos por el factor de crecimiento y transformación Beta 1 (TGF beta sub1), en fibroblastos de ratón Swiss 3T3 (Tesis de doctorado), Universidad de Buenos Aires, Argentina. 2000; p 30-31.
8. Stockis J, Colau D, Coulie PG, Lucas S. Membrane protein GARP is a receptor for latent TGF- β on the surface of activated human Treg. *Eur J Immunol.* 2009; 39(12): 3315-3322.
9. Bahadori L, Milder J, Gold L, Botney M. Active macrophage-associated TGF-beta co-localizes with type I procollagen gene expression in

- atherosclerotic human pulmonary arteries. *Am J Pathol.* 1995; 146(5): 1140-1149.
10. Khalil N. Post translational activation of latent transforming growth factor beta (I-TGF- β): Clinical implications. *Histol Histopathol.* 2001; 16(2): 541-551.
 11. Birchenall RMC, Ruscetti FW, Kasper J, Lee HD, Friedman R, Geiser A, Sporn MB, Roberts AB, Kim S. Transcriptional regulation of the transforming growth factor beta 1 promoter by v-src gene products is mediated through the AP-1 complex. *Mol Cell Biol.* 1990; 10(9): 4978-4983.
 12. Çolakoğlu N, Kükner A. Teratogenicity of retinoic acid and its effects on TGF- β 2 expression in the developing cerebral cortex of the rat. *J Mol Histol.* 2004; 35(8): 823-827.
 13. Roberts AB, Sporn MB. Differential expression of the TGF- β isoforms in embryogenesis suggests specific roles in developing and adult tissues. *Mol Reprod Dev.* 1992; 32(2): 91-98.
 14. Li JY, Hu B, Wang XJ, Wang SL. Temporal and spatial expression of TGF- β 2 in tooth crown development in mouse first lower molar. *Eur J Histochem.* 2008; 52(4): 243-250.
 15. Benson JR, Wakefield LM, Baum M, Colletta AA. Synthesis and secretion of transforming growth factor beta isoforms by primary cultures of human breast tumour fibroblasts in vitro and their modulation by tamoxifen. *Br J Cancer.* 1996; 74(3): 352-358.
 16. Bartlett JM, Langdon SP, Scott WN, Love SB, Miller EP, Katsaros D, Smith JF, Miller WR. Transforming growth factor- β isoform expression in human ovarian tumours. *Eur J Cancer.* 1997; 33(14): 2397-2403.
 17. Maurya VK, Jha RK, Kumar V, Joshi A, Chadchan S, Mohan JJ, Laloraya M. Transforming growth factor-beta 1 (TGF-B1) liberation from its latent complex during embryo implantation and its regulation by estradiol in mouse. *Biol Reprod.* 2013; 89(4): 84-91.
 18. Koćwin M, Jonakowski M, Przemęcka M, Ziolo J, Panek M, Kuna P. The role of the TGF-SMAD signalling pathway in the etiopathogenesis of severe asthma. *Adv Respir Med.* 2016; 84(5): 290-301.
 19. Wakefield LM, Winokur TS, Hollands RS, Christopherson K, Levinson AD, Sporn M. Recombinant latent transforming growth factor beta 1 has a longer plasma half-life in rats than active transforming growth factor beta 1, and a different tissue distribution. *J Clin Invest.* 1990; 86(6): 1976-1984.
 20. Sun L, Jin, H, Li H. GARP: a surface molecule of regulatory T cells that is involved in the regulatory function and TGF- β releasing. *Oncotarget.* 2016; 7(27): 42826-42836.
 21. Clayton A, Mitchell JP, Court J, Mason MD, Tabi Z. Human tumor-derived exosomes selectively impair lymphocyte responses to interleukin-2. *Cancer Res.* 2007; 67(15): 7458-7466.
 22. Webber JP, Spary JK, Sanders AJ, Chowdhury R, Jiang WG, Steadman R, Wymant J, Jones AT, Kynaston H, Mason MD, Tabi Z, Clayton A. Differentiation of tumour-promoting stromal myofibroblasts by cancer exosomes. *Oncogene.* 2015; 34(3): 290-302.
 23. Shelke GV, Yin Y, Jang SC, Lässer C, Wennmalm S, Hoffmann HJ, Li L, Gho YS, Nilsson JA, Lötvall J. Endosomal signalling via exosome surface TGF β -1. *J Extracell Vesicles.* 2019; 8(1): 1650458-1650477.
 24. Nüchel J, Ghatak S, Zuk AV, Illerhaus A, Mörgelin M, Schönborn K, Blumbach K, Wickström SA, Krieg T, Sengle G, Plomann M, Eckes, B. TGFB1 is secreted through an unconventional pathway dependent on the autophagic machinery and cytoskeletal regulators. *Autophagy.* 2018; 14(3): 465-486.
 25. Topete-Reyes JF. TGF-[beta] y otras moléculas profibróticas en enfermedad renal crónica. *Rev Med MD.* 2015; 6(2): 105-111.
 26. Mamuya FA, Duncan MK. α v integrins and TGF- β -induced EMT: a circle of regulation. *J Cell Mol Med.* 2012; 16(3): 445-455.
 27. Xue VW, Chung JYF, Córdoba CAG, Cheung AHK, Kang W, Lam EWF, Leung KT, To KF, Lan HY, Tang PMK. Transforming growth factor- β : a multifunctional regulator of cancer immunity. *Cancer.* 2020; 12(11): 3099-3130.
 28. Melchionna R, Trono P, Tocci A, Nisticò P. Actin cytoskeleton and regulation of TGF β signaling: exploring their links. *Biomol.* 2021; 11(2): 336-358.
 29. Hugo C. The thrombospondin 1-TGF- β axis in fibrotic renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2003. 18(7); 1241-1245.
 30. Massagué, J. How cells read TGF- β signals. *Nature Rev.* 2000; 1 :169-178

31. Lutz M, Knaus P. Integration of the TGF- β pathway into the cellular signaling network. *Cell Signal*. 2002; 14: 977-988.
32. Attisano L, Lee-Hoeflich ST. The Smads. *Genome Biol*. 2001; 2(8):3010.1-3010.8.
33. Massagué J, Wotton D. Transcriptional control by the TGF- β /Smad signaling system. *EMBO J*. 2000; 19(8):1745-1754.
34. Kumano K, Shimoda M, Hyodo T, Sakai, T. The role of TGF- β in growth inhibition of peritoneal mesothelial cells in high-glucose dialysate. *Perit Dial Int*. 1995; (15): 93-95.
35. Selgas R, Bajo A, Jiménez-Heffernan JA, Sánchez-Tomero JA, Peso DG, Aguilera A, López-Cabrera M. Epithelial-to-mesenchymal transition of the mesothelial cell-its role in the response of the peritoneum to dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; (21): 2-7.
36. Chalmers L, Kaskel FJ, Bamgbola O. The role of obesity and its biochemical correlates in the progression of chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006; 13(4): 352-364.
37. Naef M, Ishiwata T, Friess H, Büchler MW, Gold LI, Korc M. Differential localization of transforming growth factor- β isoforms in human gastric mucosa and overexpression in gastric carcinoma. *Int J Cancer*. 1997; 71(2): 131-137.
38. Lainé A, Labiad O, Hernandez-Vargas H, This S, Sanlaville A, Léon S, Dalle S, Sheppard D, Travis MA, Paidassi H, Marie, JC. Regulatory T cells promote cancer immune-escape through integrin $\alpha\beta 8$ -mediated TGF- β activation. *Nat Commun*. 2021; 12(1): 1-14.