

Activación de sensores del estrés del retículo endoplásmico por dietas asociadas a enfermedades metabólicas y COVID-19

Activation of endoplasmic reticulum stress sensors by metabolic disease-associated diets and COVID-19

María del Carmen Cortés-Ginez^{1a}, Luis Arturo Baiza-Gutman^{3b}, Leticia Manuel-Apolinar^{4c}, Miguel Cruz-López^{2d}, Miguel Ángel Ibáñez-Hernández^{1e}, Margarita Díaz-Flores^{2f}

Resumen

El retículo endoplásmico es un organelo abundante, dinámico y sensor de energía. Sus abundantes membranas, rugosa y lisa, se encuentran distribuidas en diferentes proporciones dependiendo del linaje y requerimiento celular. Su función es llevar a cabo la síntesis de proteínas y lípidos, y es el almacén principal de Ca^{2+} intracelular. La sobrecarga calórica y la glucolipototoxicidad generada por dietas hipercalóricas provoca la alteración del retículo endoplásmico, activando la respuesta a proteínas mal plegadas (UPR, *Unfolded Protein Response*, por sus siglas en inglés) como reacción al estrés celular relacionado con el retículo endoplásmico y cuyo objetivo es restablecer la homeostasis del organelo al disminuir el estrés oxidante, la síntesis de proteínas y la fuga de Ca^{2+} . Sin embargo, durante un estrés crónico, la UPR induce formación de especies reactivas de oxígeno, inflamación y apoptosis, exacerbando el estado del retículo endoplásmico y propagando un efecto nocivo para los demás organelos. Es por ello que el estrés del retículo endoplásmico se ha considerado un inductor del inicio y desarrollo de enfermedades metabólicas, incluido el agravamiento de COVID-19. Hasta el momento, existen pocas estrategias para reestablecer la homeostasis del retículo endoplásmico, las cuales son dirigidas a los sensores que desencadenan la UPR. Por tanto, se justifica con urgencia la identificación de nuevos mecanismos y terapias novedosas relacionadas con mitigar el impacto del estrés del retículo endoplásmico y las complicaciones asociadas.

Abstract

The endoplasmic reticulum is an abundant, dynamic and energy-sensing organelle. Its abundant membranes, rough and smooth, are distributed in different proportions depending on the cell lineage and requirement. Its function is to carry out protein and lipid synthesis, and it is the main intracellular Ca^{2+} store. Caloric overload and glycolipototoxicity generated by hypercaloric diets cause alteration of the endoplasmic reticulum, activating the Unfolded Protein Response (UPR) as a reaction to cellular stress related to the endoplasmic reticulum and whose objective is to restore the homeostasis of the organelle by decreasing oxidative stress, protein synthesis and Ca^{2+} leakage. However, during chronic stress, the UPR induces reactive oxygen species formation, inflammation and apoptosis, exacerbating the state of the endoplasmic reticulum and propagating a deleterious effect on the other organelles. This is why endoplasmic reticulum stress has been considered an inducer of the onset and development of metabolic diseases, including the aggravation of COVID-19. So far, few strategies exist to reestablish endoplasmic reticulum homeostasis, which are targeted to sensors that trigger UPR. Therefore, the identification of new mechanisms and novel therapies related to mitigating the impact of endoplasmic reticulum stress and associated complications is urgently warranted.

¹Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Departamento de Bioquímica, Laboratorio de Terapia Génica. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Unidad de Investigación Médica en Bioquímica. Ciudad de México, México

³Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores-Iztacala, Laboratorio de Biología del Desarrollo, Unidad de Morfología y Función. Tlalnepantla, Estado de México, México

⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0001-7024-4842^a](https://orcid.org/0000-0001-7024-4842), [0000-0002-3669-4185^b](https://orcid.org/0000-0002-3669-4185), [0000-0001-8175-4215^c](https://orcid.org/0000-0001-8175-4215), [0000-0001-9985-6172^d](https://orcid.org/0000-0001-9985-6172), [0000-0003-4013-6888^e](https://orcid.org/0000-0003-4013-6888), [0000-0001-9764-2701^f](https://orcid.org/0000-0001-9764-2701)

Palabras clave

Retículo Endoplásmico
Enfermedades Metabólicas
Dieta
Infecciones por Coronavirus
Obesidad


Keywords

Endoplasmic reticulum
Metabolic Diseases
Diet
Coronavirus Infections
Obesity

Fecha de recibido: 30/08/2021

Fecha de aceptado: 19/10/2021

Comunicación con:

Margarita Díaz Flores
 mardiaz2001@yahoo.com
 55 2766 8667

Cómo citar este artículo: Cortés-Ginez MC, Baiza-Gutman LA, Manuel-Apolinar L, Cruz-López M, Ibáñez-Hernández MÁ, Díaz-Flores M. Activación de sensores del estrés del retículo endoplásmico por dietas asociadas a enfermedades metabólicas y COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2022;60(2):211-23.

Introducción

La obesidad es una condición que aqueja a un alto porcentaje de la población mundial. Este padecimiento adquiere relevancia a partir de su comprobación como principal detonante de comorbilidades graves como la hipertensión, las enfermedades cardíacas, la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2, el hígado graso no alcohólico y distintos tipos de cáncer.¹

Son diversos los factores que propician el desarrollo de la obesidad, incluida la sobrecarga energética a través de la dieta, ya que compromete la integridad y funcionalidad de los componentes celulares, entre ellos la del retículo endoplásmico (RE). El mal funcionamiento de este organelo puede perturbar la homeostasis de la mitocondria, el aparato de Golgi, entre otros, lo que se ve reflejado en el deterioro de tejidos y órganos. Por esta razón, el RE activa una respuesta de defensa que permite mantener o restaurar su homeostasis, conocida como UPR (por sus siglas en inglés, *unfolded protein response* o respuesta a proteínas mal plegadas).²

La UPR tiene mecanismos que participan de manera corta o prolongada, dependiendo de la disrupción, involucrando la inhibición de la traducción proteica, la activación de la respuesta antioxidante y el aumento de entrada de calcio (Ca^{2+}). En condiciones severas produce especies reactivas de oxígeno (EROs), estimula la respuesta inflamatoria y apoptosis.³

En esta apreciación, el interés de la presente revisión es realizar un análisis de los trabajos científicos recientes sobre el impacto de la carga calórica en el RE y el tipo de respuesta del organelo a la misma, así como su participación en el inicio y establecimiento de enfermedades metabólicas de mayor prevalencia e, incluso, la participación que tiene en la complicación de COVID-19 (enfermedad por coronavirus de 2019), concluyendo con medidas preventivas dirigidas en restablecer la homeostasis del RE para comprender su participación y aplicar estrategias que mejoren su desajuste.

Componentes y distribución del retículo endoplásmico

La célula, como unidad fundamental de todos los seres vivos, posee estructuras membranosas, contenidas dentro y en la periferia del citoplasma, que realizan distintas funciones. Tal es el caso de la membrana plasmática, barrera permeable que delimita y regula la entrada y salida de nutrientes, agua y otras sustancias; las mitocondrias, cuya tarea es producir energía a través de la respiración celular;

el aparato de Golgi, que clasifica y distribuye proteínas y lípidos en vesículas secretoras, y el núcleo, que resguarda el material genético. Por lo que respecta al RE, es el principal reservorio de calcio (Ca^{2+}) intracelular y lleva a cabo la síntesis de proteínas y lípidos.⁴

El RE es un organelo constituido por dos tipos de membranas: rugosa, conformada por túbulos, y lisa, constituida por láminas membranosas. Se extiende por todo el citoplasma, presentando continuidad con el aparato de Golgi y la mitocondria, y en algunas ocasiones con aproximaciones a la membrana plasmática y la envoltura nuclear. Sin embargo, tanto el RE liso como el rugoso pueden localizarse en distintos espacios celulares según sean los requerimientos. El RE de células animales generalmente se encuentra localizado junto a los microtúbulos, mientras que en células vegetales está adjunto a los filamentos de actina.⁵

La distribución y abundancia de las membranas rugosa o lisa tienen diferentes proporciones, dependiendo del linaje celular; esto quiere decir que las células que secretan grandes cantidades de proteínas están constituidas en mayor proporción por RE rugoso, como las células musculares (miocitos) y las células α (alfa) y β (beta) de los islotes pancreáticos. Por el contrario, las células que sintetizan esteroides poseen abundante RE liso, ya que este compartimento mantiene la composición lipídica de las membranas al sintetizar colesterol, ceramidas y glicerofosfolípidos.

Si bien es cierto que los lípidos son sintetizados en el citosol, es en el RE liso donde se lleva a cabo su procesamiento final. Además, las células que tienen abundante RE liso controlan la homeostasis lipídica intrahepática y plasmática, debido a que en este dominio se localizan las proteínas de unión de elementos reguladores de esteroles 1 y 2 (SREBP1 y 2). La SREBP1 es el factor de transcripción crucial para la síntesis de ácidos grasos, mientras que la SREBP2 induce la síntesis de triacilgliceroles para su almacenamiento. Los principales ejemplos de este tipo de células son los hepatocitos y adipocitos.^{6,7}

Funciones del retículo endoplásmico

Síntesis y plegamiento de proteínas

El RE rugoso lleva a cabo la síntesis de proteínas mediante las subunidades ribosomales presentes que sintetizan cadenas de polipéptidos nacientes, formando proteínas transmembranales o de secreción.⁸ El plegamiento proteico ocurre en el lumen del RE, donde se forman y estabilizan las estructuras terciarias y cuaternarias de las proteínas, evitando la acumulación de cadenas polipeptí-

dicas mal plegadas. Este proceso se lleva a cabo en un ambiente altamente oxidante que permite la formación de puentes disulfuro a través de reacciones de isomerización y reducción, donde la proporción de GSH (glutati6n reducido) con respecto al GSSG (glutati6n oxidado) se encuentra en un rango de 1:1 o 3:1, a diferencia del ambiente reductor del citosol, que oscila entre 30:1 y 100:1.⁹

La formaci6n y reorganizaci6n de puentes disulfuro ocurre por la actividad de las oxidorreductasas: PDI (prote6na disulfuro isomerasa) y ERO1 (oxidorreductina 1 del ret6culo endoplásmico).¹⁰ El plegamiento sucede cuando la ciste6na N-terminal del motivo CXXC, situado en los dominios a y a' del sitio activo de la PDI, acepta un par de electrones procedentes de una de las ciste6nas del sustrato polipept6dico, reduciendo la PDI y formando el puente disulfuro de la prote6na. Posteriormente, la PDI transfiere los electrones a ERO1, reoxidándose para formar otro puente disulfuro. Simultáneamente, ERO1 transfiere el par de electrones al O₂ (ox6geno molecular) formando H₂O₂ (per6xido de hidr6geno). De esta forma, el RE aporta 25%

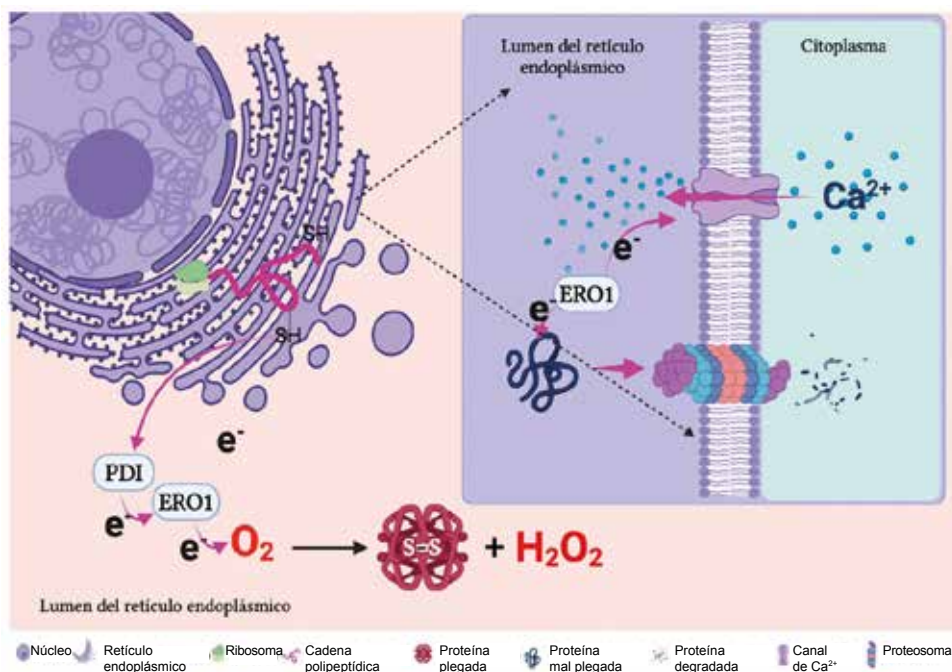
de EROs (especies reactivas de ox6geno) generadas¹¹ (figura 1).

Homeostasis de Ca²⁺

Otra funci6n trascendente del RE es almacenar Ca²⁺. Este cati6n funge como segundo mensajero, regulando procesos de fosforilaci6n y desfosforilaci6n, contracci6n muscular y procesos metab6licos, as6 como proliferaci6n, diferenciaci6n, motilidad y muerte celular. Adem6s, es cofactor importante de chaperonas que participan en el plegamiento proteico.¹²

El Ca²⁺ almacenado en el RE es movilizado al citosol a trav6s de la bomba de Ca²⁺ denominada ATPasa de Ca²⁺. El gradiente de concentraci6n de Ca²⁺ var6a entre los distintos compartimentos celulares; en el RE es del orden mM, mientras que en citosol se encuentra en concentraciones de 100 a 200 nM, las cuales pueden aumentar hasta 1 μM ante un est6mulo. Este cati6n se une a prote6nas como la calreti-

Figura 1 Plegamiento proteico



En el lumen del retículo endoplásmico ocurre el plegamiento proteico en un ambiente altamente oxidante, donde las oxidorreductasas (PDI y ERO1) transfieren los electrones de las ciste6nas libres de la cadena polipept6dica al O₂ formando una prote6na en su estructura terciaria o cuaternaria y H₂O₂. Cuando una prote6na no es plegada correctamente, ERO1 transfiere electrones a la cadena polipept6dica para mandarla a degradaci6n v6a proteosoma y transfiere electrones a los canales de Ca²⁺ para que estos se abran y permitan la entrada de Ca²⁺ requerido para la actividad de las chaperonas

Previamente se demostr6, en condiciones basales, que el RE tiene protecci6n limitada de los sistemas antioxidantes, con esta apreciaci6n es de esperar que en condiciones que demandan mayor s6ntesis y plegamiento de prote6nas causar6n estr6s en este organelo

Ca²⁺: calcio; ERO1: oxidorreductina del ret6culo endoplásmico 1; H₂O₂: per6xido de hidr6geno; O₂: ox6geno molecular; PDI: prote6na disulfuro isomerasa

Autor6a: Mar6a del Carmen Cort6s Ginez

culina ($K_d = 10^{-6}$ M), proteína que, además de controlar la concentración de Ca^{2+} , previene la acumulación de proteínas mal plegadas, ya que cuenta con actividad de lectina que le permite identificarlas y dirigirlas al proteosoma para su degradación.¹³

El Ca^{2+} no solo es imprescindible para el plegamiento proteico, también es vital en el transporte de proteínas entre el RE, aparato de Golgi y citosol. Cualquier desajuste en su homeostasis no solo impediría la formación de proteínas funcionales, sino que permitiría la acumulación de proteínas mal plegadas en los organelos mencionados.¹⁴

Estrés del retículo endoplásmico

Generalmente, el RE puede pasar por estados de estrés provocados por acumulación de proteínas mal plegadas. Las causas principales son: cambios en la concentración de Ca^{2+} , aumento de EROs, perturbación del estado redox o alta demanda de síntesis proteica. El buen funcionamiento de este organelo es esencial para la supervivencia celular, por esta razón, el RE activa la UPR que le permite restaurar su homeostasis.¹⁵

La UPR es un conjunto de procesos dinámicos que actúan en serie y en paralelo, con la finalidad de: 1) promover la transcripción de chaperonas; 2) mejorar el plegamiento de proteínas mal plegadas; 3) disminuir la síntesis de nuevas proteínas, y 4) activar la ERAD (degradación de proteínas asociadas al retículo endoplásmico) para eliminar proteínas mal plegadas.¹⁶

La respuesta es orquestada por tres sensores transmembranales: IRE1 α , (proteína 1 α dependiente de inositol), PERK (proteína cinasa del RNA unida a una cinasa del RE) y ATF6 (factor de transcripción activador 6), que en condiciones normales se encuentran inactivos y anclados a BiP (proteína de unión a la inmunoglobulina), que es la reguladora maestra del plegamiento proteico. El inicio de la UPR ocurre cuando la BiP detecta grupos sulfidrilos o residuos hidrofóbicos libres de cadenas polipeptídicas en el lumen del RE. Durante este evento, BiP presenta un cambio conformacional que depende de ATP y que permite la unión a la cadena polipeptídica, liberando a los sensores de estrés para su activación. A continuación, se describen los mecanismos relevantes de los sensores involucrados en la UPR.¹⁷

La IRE1 α es una glicoproteína transmembranal conformada por un dominio luminal N-terminal que detecta proteínas mal plegadas, así como un dominio transmembranal y una región citosólica con actividad de cinasa y de RNasa. Cuando la BiP se disocia de los sensores, la IRE1 α se activa mediante una oligomerización y autotransfosforilación, ini-

ciando el corte y empalme de XBP1 (proteína de unión a la caja X), lo cual mejora el plegamiento, la glicosilación y la degradación de proteínas. Alternativo a esto, activa secuencias específicas RIDD (IRE1 α regulado y dependiente del decaimiento del RNA) con la finalidad de disminuir la traducción de proteínas. Además, induce la expresión de la Mn-SOD (superóxido dismutasa de manganeso), una enzima antioxidante que ayuda a disminuir la concentración de EROs.

El segundo sensor es PERK. Al igual que IRE1 α , está constituida por una región citoplasmática con actividad de cinasa en residuos de serina/treonina. Cuando incrementan las proteínas mal plegadas, y PERK está activo y disociado de BiP, fosforila a eIF2 α (subunidad α del factor 2 de iniciación de la traducción eucariota), impidiendo la traducción del mRNA que se refleja en el decremento de síntesis de proteínas y la alta demanda de síntesis al RE. Junto con esto, acciona la respuesta antioxidante al activar a NRF2 (factor nuclear derivado de eritroide 2), lo que permite mantener la forma reducida de GSH, el cual mantiene activas a las peroxirredoxinas, que son enzimas que controlan los niveles de peróxido.

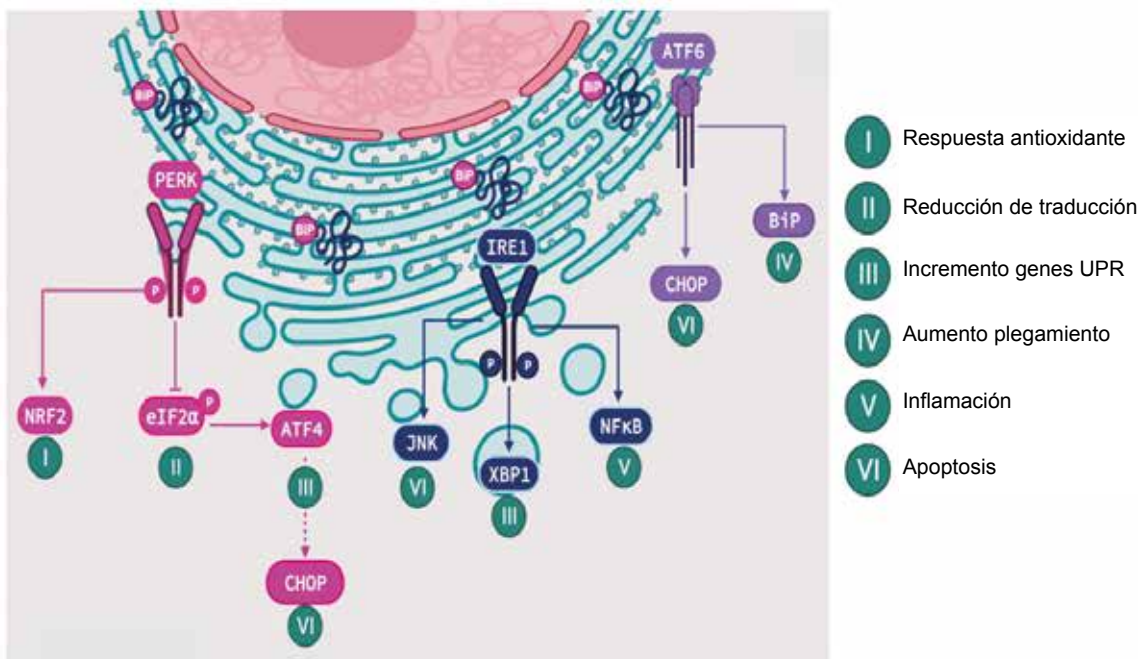
En el caso de ATF6, se transporta en vesículas hacia el aparato de Golgi cuando presenta condiciones de estrés, lugar donde es escindido secuencialmente por SIP-1 y 2 (proteasa Site-1 y 2) para luego ser traslocado al núcleo, donde regula la transcripción de genes que codifican chaperonas y enzimas que promueven la maduración de proteínas, así como la degradación de proteínas mal plegadas. Al igual que IRE1 α , ATF6 activa a XBP1, mejorando el plegamiento proteico. Además, ATF6 y XBP1 pueden inducir el tráfico activo de proteínas entre el RE y el aparato de Golgi.¹⁸

La segunda fase se activa cuando los mecanismos de acción de la UPR no son suficientes para disipar el estrés, induciendo la reprogramación de la expresión génica de IRE1 α , PERK y ATF6 para inducir apoptosis, ya que IRE1 α induce a JNK, una cinasa que controla la activación de NF- κ B (factor de transcripción nuclear kappa B), la inflamación y la muerte celular. Por otro lado, PERK y ATF6 activan a CHOP para que este codifique genes de proteínas que aumentan el plegamiento proteico, sin embargo, también se le relaciona con apoptosis, ya que el incremento en el plegamiento de proteínas lleva a un aumento de EROs¹⁹ (figura 2).

Efecto de los carbohidratos en la función del retículo endoplásmico

El consumo de alimentos procesados se ha incrementado de manera alarmante. Sus principales componentes son los edulcorantes, como la fructosa y las grasas satu-

Figura 2 Respuesta a proteínas mal plegadas



La UPR tiene como objetivo restaurar la homeostasis del retículo endoplásmico, evitando la acumulación de proteínas mal plegadas a través de la disminución de la traducción de proteínas, la promoción del plegamiento proteico y el incremento de la transcripción de genes UPR. Cuando la homeostasis no es reestablecida, la UPR enciende mecanismos alternos que inducen estrés oxidante, inflamación y apoptosis. ATF4: factor de transcripción activador 4; ATF6: factor de transcripción activador 6; BiP: proteína de unión a inmunoglobulina; CHOP: proteína homóloga C/EBP; eIF2 α factor de iniciación eucariótico 2 α ; IRE1 α : proteína 1 α dependiente de inositol; JNK: proteína cinasa de cJun del N-terminal; NF- κ B: factor de transcripción nuclear kappa B; NRF2: factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2; PERK: proteína cinasa del RNA unida a una cinasa del retículo endoplásmico; XBP1: proteína 1 de unión a la caja X

Autoría: María del Carmen Cortés Ginez

radas, ingredientes nocivos para la salud, dependiendo de la frecuencia y cantidad de su consumo. Por citar algunos ejemplos, grandes porciones de carbohidratos saturan la vía glicolítica, activan la síntesis de ácidos grasos *de novo*, promueven la producción de EROs y estimulan estados inflamatorios crónicos y sostenidos que desencadenan resistencia a la insulina y diabetes tipo 2, entre otras.²⁰

La ingesta alta de ácidos grasos, por otro lado, participa en el desarrollo de hígado graso no alcohólico, enfermedades cardiovasculares y trastornos metabólicos, ya que su acumulación ectópica modifica el funcionamiento óptimo de tejidos y órganos. Cabe destacar que el consumo de carbohidratos y lípidos no desencadenan fenómenos aislados; en la mayoría de las ocasiones los daños ocurren de manera simultánea, empeorando las condiciones antes mencionadas.²¹

Hasta el momento, numerosos estudios explican cómo es que estos constituyentes desencadenan las alteraciones, destacando la participación de la mitocondria. Sin embargo, es importante considerar que el principal órgano que lleva a cabo el metabolismo es el hígado, y que este se

encuentra constituido en su gran mayoría por RE. En este contexto, se debe considerar la relevancia del organelo y los mecanismos con los que cuenta.

A pesar de que se ha dado a conocer la activación transitoria de UPR asociada con el cambio postprandial de la producción y almacenamiento de carbohidratos, el consumo excesivo de fructosa altera la homeostasis del RE por su peculiar metabolismo. Esto se debe a que la sobrecarga del carbohidrato y la inactividad física saturan la vía glicolítica, redireccionando los metabolitos hacia la síntesis de ácidos grasos *de novo*.²²

El flujo excesivo de metabolitos en la glucólisis desencadena la síntesis de las enzimas de esta vía. Con el fin abastecerla, el RE acelera la síntesis y el plegamiento proteico mediante la formación de puentes disulfuro por acción de proteínas disulfuro isomerasas que permiten el transporte de electrones de los sustratos al O₂, produciendo H₂O₂. Las altas concentraciones de H₂O₂ afectan el ambiente redox del RE, que por carencia de un sistema antioxidante efectivo acumulan EROs y proteínas mal plegadas. Alternativo a

esto, los carbohidratos producen EROs a nivel de cadena respiratoria, los cuales modifican la permeabilidad de membranas de mitocondria y RE que favorecen la fuga de Ca^{2+} , disminuyendo la función de chaperonas y la eficiencia del plegamiento de proteínas, acentuando el estrés e impidiendo el restablecimiento de la homeostasis del RE²³ (figura 3).

Efecto de la ingesta de lípidos sobre el retículo endoplásmico

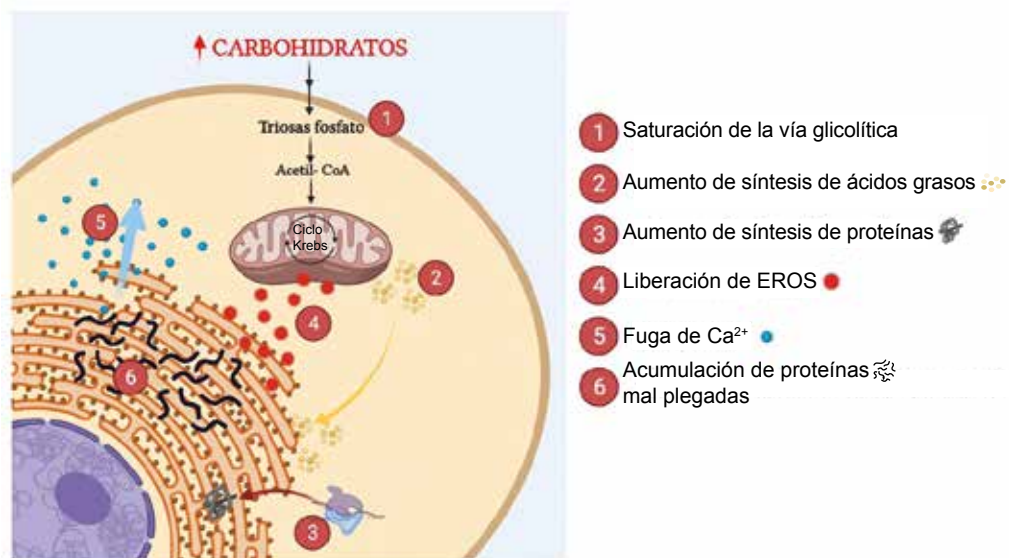
En ratones alimentados con palmitato (~250-500 μM) se ha demostrado que la acumulación de lípidos en tejidos periféricos con baja o nula capacidad para almacenarlos, activan la UPR, ocasionando aumento en la transcripción de BiP y CHOP.²⁴ Igualmente, en los estudios *in vitro* en células β suplementadas con colesterol se observó activación de BiP, ATF4, CHOP y autofagia. En islotes pancreáticos de humanos expuestos a palmitato aumentó la expresión de IRE1 α , PERK, ATF6, y la muerte por apoptosis. Los estudios realizados en músculo han demostrado que el palmitato induce el *splicing* de XBP1 e incrementa la expresión de BiP, IRE1 α , ATF6, y CHOP, que pone de manifiesto la activación de la UPR por lípidos. Además de las concentraciones de palmitato, el estearato también activa el estrés del RE que deteriora la homeostasis del

organelo; ejemplo de ello es la palmitoilación, que consiste en la unión covalente del ácido graso a la cisteína (s-palmitoilación), y, con menor frecuencia, a los residuos de serina y treonina (o-palmitoilación) de las proteínas que suelen ser proteínas de membrana.²⁵

La ingesta abundante y el tipo de lípidos alteran la fluidez de las membranas, debido a cambios en la composición de estos, que podrían estimular estrés crónico *per se*, ya que la homeostasis de Ca^{2+} se ve comprometida y afecta la actividad de las chaperonas. En este contexto, se ha demostrado en ratones obesos un desajuste en la composición de lípidos de membrana con mayor proporción de fosfatidilcolina que fosfatidiletanolamina cuando se compara con ratones delgados.²⁶

Este cambio inhibe la actividad de la SERCA (ATPasa de Ca^{2+} del retículo endoplásmico) y disminuye el transporte de Ca^{2+} , conduciendo al estrés del RE, ya que la mayoría de las chaperonas involucradas en el plegamiento de proteínas son dependientes de Ca^{2+} . La sobreexpresión de SERCA, o corrección de la composición de fosfolípidos de membrana, reduce el estrés y la esteatosis en modelos experimentales en los cuales se induce obesidad. Por lo mencionado, la modificación de lípidos de membrana, la fuga de Ca^{2+} y el mal plegamiento de proteínas son factores de riesgo para el

Figura 3 Efecto de la dieta hipercalórica en el desarrollo de estrés del retículo endoplásmico



El consumo frecuente y abundante de carbohidratos y grasas desencadena alteraciones en la homeostasis celular, que conduce al desarrollo y progresión de enfermedades crónicas degenerativas. En el caso de una dieta alta en carbohidratos satura la vía glicolítica, redirigiendo el flujo hacia la síntesis de ácidos grasos *de novo*, que a su vez aumenta la síntesis proteica de la maquinaria lipogénica. El plegamiento proteico acelerado también genera liberación de especies reactivas de oxígeno, las cuales dañan la permeabilidad de membranas, promoviendo la fuga de Ca^{2+} y deterioro del funcionamiento de chaperonas, dando como consecuencia acumulación de proteínas mal plegadas y alteración del retículo endoplásmico

Autoría: Cortés Ginez María del Carmen

estrés del RE en la obesidad, condición que impone exceso de trabajo constante al ER, al grado de desencadenar la UPR que activa a JNK, NF- κ B y PKC- θ , alterando la señalización de insulina.²⁷

Impacto del estrés del retículo endoplásmico en las enfermedades metabólicas

Resistencia a la insulina y Diabetes tipo 2

La manifestación de la UPR en las células β pancreáticas tiene dos finalidades diferentes. La primera, promover una respuesta adaptativa que asegure la homeostasis y supervivencia celular; la segunda, inducir apoptosis y muerte celular. Para que el primer objetivo se cumpla es importante que los sensores de la UPR sean funcionales, ya que se ha observado que ATF6 contribuye a la proliferación de células β en respuesta al aumento de la demanda de insulina. En contraste, una UPR alterada se asocia con disfunción, muerte de células β pancreáticas y mal procesamiento de proinsulina, que permiten el inicio y desarrollo de diabetes tipo 2. Ejemplo de ello, es la falta de XBP1 en ratones compromete la función y supervivencia de células β .²⁸

En los estudios *in vitro* con islotes humanos, cultivados con altas concentraciones de glucosa, así como en islotes de ratón db/db, se comprobó que la demanda de insulina promueve la proliferación descontrolada de células β y la síntesis acelerada de insulina que activa a la UPR, quien a su vez induce a JNK, cinasa que interfiere la traducción de la señal de insulina. Ante esto, las células β pancreáticas aumentan la secreción de insulina como mecanismo compensatorio, forzando la síntesis y la acumulación de insulina mal plegada, sobreactivando a la UPR y la inducción nueva de JNK. Todo esto lleva a un círculo vicioso que refuerza la muerte de células β y el establecimiento de diabetes tipo 2.²⁹

Hipertensión

La hipertensión es el trastorno de salud más extendido en el mundo y una condición identificada como factor de riesgo para enfermedades cardíacas y vasculares, considerando a la sintasa del óxido nítrico como su inductor. Los estudios experimentales en ratones tratados con Angiotensina II llegan a la conclusión que la UPR, específicamente ATF4 y CHOP, se activa en la aorta y vasos mesentéricos. Junto a esto, el estrés vascular y del RE se presenta con un decremento de la sintasa de óxido nítrico y una deficiencia en la vasodilatación endotelial. De manera concertada, el

estrés del RE, vía UPR, coopera con la activación de NF- κ B y TGF β 1 (factor de crecimiento transformante beta 1), que también llevan al daño vascular y disfunción endotelial.³⁰

Otro puente entre la UPR y el daño vascular son las isoformas Nox2 y 4 (NADPH oxidasa 2 y 4), proteínas de señalización que participan en el estrés del RE, igualmente demostrado con el tratamiento de Angiotensina II en células de músculo liso vascular, donde Nox4 interacciona con PDI. La interacción es esencial para ensamblar y activar a las Nox. Las Nox4-PDI, además de producir EROs, alteran la homeostasis del RE, impidiendo la fosforilación y activación de Akt (proteína cinasa B), y con ello la muerte celular. El uso de un marcador fluorescente de EROs, dirigido al RE, demostró que Nox4 produce EROs en células endoteliales como respuesta a factores estresantes del RE, similares a tunicamicina.³¹

Dislipidemia

El estrés crónico del RE acelera el flujo continuo de AGL (ácidos grasos libres) proveniente de adipocitos en la circulación y otros tejidos, que eventualmente generan dislipidemia. Este fenómeno se ha observado en adipocitos de ratas tratadas con inductores de estrés del RE como tunicamicina, un antibiótico que inhibe los canales de Ca²⁺, la glicosilación de proteínas y el tráfico de proteínas hacia el aparato de Golgi.³²

La administración de tunicamicina induce el estrés del RE y en consecuencia la dislipidemia, mediante la fosforilación de la perilipina, una proteína específica de adipocitos que recubre la superficie de gotas de lípidos, formando una barrera que impide la hidrólisis de triacilglicéridos. La óptima función de la perilipina ocurre cuando está fosforilada en niveles mínimos, sin embargo, cuando es fosforilada por lo menos en tres de las seis serinas del sitio de consenso de PKA, su función disminuye, permitiendo la exposición de los triacilglicéridos a las lipasas para que éstas los hidrolicen y permitan la fuga de ácidos grasos y glicerol hacia el torrente sanguíneo y otros tejidos. Sorprendentemente, los sensores de la UPR llevan a cabo la activación de la cinasa PKA que fosforila la perilipina.³³

Hígado graso no alcohólico

Aunque los triacilglicéridos son la categoría de lípidos más abundante, los análisis de lípidos hepáticos en humano también detectaron diacilglicerol y ceramidas en hígado esteatótico. Estos lípidos inhiben la señalización de insulina hepática, contribuyendo a la aparición de resistencia hepática y del estrés del RE.³⁴

La esteatosis es la primera etapa de la enfermedad de hígado graso no alcohólico, caracterizada por acumulación de triacilglicéridos en hepatocitos. Se ha demostrado que la acumulación de lípidos en el hígado activa a la UPR y en consecuencia la respuesta inflamatoria y muerte por apoptosis, imprescindibles para el progreso de la esteatosis hacia esteatohepatitis y finalmente hepatocarcinoma.³⁵

Como se mencionó, tunicamicina estimula a PERK y ATF4, aumentando la expresión del receptor de VLDL en ratones, un miembro de la superfamilia de receptores de lipoproteínas de muy baja densidad que actúa como receptor para la apolipoproteína E en hepatocitos. Igualmente, en ensayos con distintos inductores se observa que PERK induce SREBP, factor de transcripción que activa la maquinaria de la lipogénesis, aumentando la acumulación de lípidos a nivel hepático. Algunos ensayos destacan el efecto benéfico de BiP al disminuir la activación de SREBP y la acumulación de lípidos hepáticos. A pesar de ello, la UPR crónica activa mecanismos dirigidos por JNK y CHOP que propician un estado inflamatorio, apoptosis, hígado graso no alcohólico y hepatocarcinoma, sin dejar de lado que IRE1 α y PERK son cruciales para la supervivencia y proliferación de células tumorales (cuadro I).³⁶

COVID-19

La enfermedad COVID-19 ha dejado estragos tanto económicos como políticos, pero, sobre todo, ha impactado en

la salud de los seres humanos, dejando un alto porcentaje de defunciones a nivel mundial. Al inicio de la pandemia se enfatizó que los grupos de mayor riesgo eran los individuos de edad avanzada, con enfermedades de corazón, de pulmón o de inmunidad. Con el paso de los días se observó que, además, las personas con sobrepeso, obesidad y enfermedades metabólicas son altamente vulnerables a las complicaciones por COVID-19.³⁷

El vínculo etiológico de la COVID-19 con las enfermedades metabólicas aún no es claro, pero cabe reiterar que el estrés del RE podría ser clave en la evolución de la severidad de la enfermedad, ya que estudios preliminares han evidenciado que la infección por SARS-CoV-2 puede alterar la homeostasis del RE.³⁸

En gran parte de los pacientes con COVID, la obesidad como condición preexistente es atribuida como el principal detonante en empeorar la enfermedad, ya que las EROs producidas durante la activación de la UPR cooperan en la tormenta de citocinas. La explicación de este desenlace se presenta en varios niveles: aumento de intermediarios glicolíticos (por alta ingesta calórica), activación de síntesis y acumulación de lípidos (principalmente colesterol), alteración de la homeostasis lipídica, disfunción mitocondrial y formación de EROs.³⁹

La demanda de síntesis de proteínas requeridas para abastecer los eventos antes mencionados provoca el incremento de EROs y proteínas mal plegadas, que en respuesta

Cuadro I Sensores de estrés del retículo endoplásmico y sus efectos

Condición o enfermedad	Sensores de estrés	Efectos
Dieta alta en carbohidratos ^{16,17}	BiP, IRE1 α , PERK y ATF6	Producción de EROs; fuga de Ca ²⁺ ; acumulación de proteínas mal plegadas; apoptosis
Dieta alta en grasa ^{19,20,21}	BiP, IRE1 α , ATF6, XBP1 y CHOP	Palmitoilación de proteínas; alteración de composición lipídica de membranas; fuga de Ca ²⁺ , autofagia y apoptosis
Resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 ^{22,23}	PERK, ATF6, XBP1 y JNK	Mal procesamiento de proinsulina; alteración de la señalización de insulina; disfunción y muerte de células β
Hipertensión ^{24,25}	ATF4 y CHOP	Deficiencia de vasodilatación endotelial; daño vascular y disfunción endotelial
Dislipidemia ^{26,27}	BiP, IRE1 α , PERK, ATF6	Disminución del tráfico proteico; fuga de ácidos grasos y glicerol hacia torrente sanguíneo y otros tejidos
Hígado graso no alcohólico ^{28,29,30}	BiP, IRE1 α , PERK, ATF4, JNK y CHOP	Inducción de SREBP y lipogénesis; acumulación lipídica hepática; inflamación; apoptosis y proliferación de células tumorales
COVID-19 ^{31,32,33}	IRE1 α , PERK, ATF6, JNK y CHOP	Alteración de homeostasis de Ca ²⁺ ; replicación viral; tormenta de citocinas (TNF α , IL6, y NF- κ B); autofagia y apoptosis

ATF6: factor de transcripción activador 6; BiP: proteína de unión a inmunoglobulina; CHOP: proteína homóloga C/EBP; COVID-19: enfermedad por coronavirus de 2019; IL6: interleucina 6; IRE1 α : proteína 1 α dependiente de inositol; JNK: proteína cinasa de cJun del N-terminal; NF- κ B: factor de transcripción nuclear kappa B; PERK: proteína cinasa del RNA unida a una cinasa del retículo endoplásmico; EROs: especies reactivas de oxígeno; SREBP: proteína de unión al elementos regulador de esterol; TNF α : factor de necrosis tumoral α ; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; XBP1: proteína 1 de unión a la caja X

activan la UPR. En muchas ocasiones, esta respuesta activa cinasas tipo JNK que se encargan de enviar a apoptosis a las células que no logren reestablecer su homeostasis, a través de mecanismos que involucran citocinas proinflamatorias como TNF α , IL6 y NF- κ B, conocidas como “tormenta de citocinas”, presentes en COVID-19.

El SARS-CoV-2 utiliza la ECA2 (enzima convertidora de angiotensina 2) como receptor principal para la invasión de las células huésped, sin embargo, el nivel de expresión de ECA2 en pulmones, principal zona de infección, es bastante bajo, indicando que existen otros mecanismos de entrada del virus.

Recién se descubrió que la acumulación de colesterol en las balsas lipídicas de las membranas (microdominios con alto porcentaje de esfingolípidos y esteroides) aumenta la tasa de infección del SARS-CoV-2, ya que participan en la endocitosis y sirven como sitio de acoplamiento para que los virus entren en la célula huésped y liberen su genoma. Alternando a esto, el estado oligomérico del péptido de fusión del SARS-CoV-2 también aumenta su afinidad de unión proporcional con la concentración de colesterol de membrana. Adicionalmente, la proteína espícula del SARS-CoV-2 se une eficientemente al colesterol, destacando que ECA2 se localiza unida a las balsas lipídicas, prevaleciendo su participación en el proceso de infección.^{40,41}

Las infecciones víricas utilizan la maquinaria del huésped para replicarse, modificando la composición estructural y el perfil lipídico de las lipoproteínas del huésped. Tal es el caso del virus de la hepatitis C que es capaz de unirse a lipoproteínas ricas en triacilglicéridos para su circulación en suero. Además, utiliza a SR-B1 (receptor de las HDL) para su entrada a la célula. El virus del dengue, por otro lado, se une a la ApoA1 (principal componente proteico de las HDL) para facilitar su entrada vía SR-B1, alterando también las concentraciones de colesterol y de LDL que propician la complicación de la enfermedad. Con estas evidencias previas, se especula, que SR-B1 puede servir como entrada para la infección de SARS-CoV-2, ya que un estudio *in silico* reveló que la espícula del virus interactúa con una afinidad de unión cinco veces mayor con HDL alteradas estructuralmente, lo que podría favorecer la infección del huésped.⁴²

En septiembre de 2020 se demostró en una línea celular que la infección por SARS-CoV-2 activa a PERK. También, la co-localización de proteínas no estructurales del virus SARS-CoV-2 se encuentran junto con PDI, proteína clave del plegamiento proteico. Cabe mencionar que las vesículas de doble membrana que componen estructuralmente al SARS-CoV-2 son producidas en el RE. Conjuntamente, la maduración y el ensamblaje del coronavirus ocurre dentro del organelo. Por si fuera poco, la traducción de proteínas

virales, principalmente las proteínas de espícula y de membrana del SARS-CoV-2, conducen a la acumulación de proteínas mal plegadas dentro del lumen, amplificando el estrés del RE.⁴³

La evidencia científica indica que la activación de la UPR por SARS-CoV-2 mantiene activos, vías de fosforilación, a PERK, IRE1 α y ATF6, que a su vez se encuentran estrechamente relacionados con la activación de marcadores proapoptóticos tipo CHOP. Uno de los eventos que anteceden a la muerte celular es la autofagia vía IRE1 α y PERK, con el propósito de enviar a degradación a las proteínas mal plegadas, que en condiciones de estrés exacerbado cooperan en la replicación viral. De manera paralela, otras evidencias remarcan la activación del gen proapoptótico Bcl2 vía PERK.

Otro de los desencadenantes del estrés del RE es la disrupción de la homeostasis de Ca²⁺. Con este argumento se ha reportado que los virus desarrollan mecanismos que alteran las concentraciones del catión, que permite la entrada, replicación, maduración y liberación del virus, por lo que el estrés del RE es inevitable y coadyuva a la infección por SARS-CoV-2.⁴⁴

Por otra parte, se ha informado que BiP interactúa con proteínas estructurales de los coronavirus, específicamente con la proteína HKU9 del MERS-CoV (coronavirus que causa el síndrome respiratorio de Medio Oriente), aumentando la entrada del virus en las células huésped y haciéndolas susceptibles. Como era de esperar, un estudio *in silico* demostró que, similar a la unión del MERS-CoV, BiP se une a la espícula del SARS-CoV-2. La inhibición farmacológica de esta interacción puede ser un punto clave para reducir la infección por COVID-19.⁴⁵

En células infectadas con SARS-CoV-2 se observó aumento de XBP1, mayor expresión de genes UPR y apoptosis restringida de las células infectadas, siendo ventajoso para la replicación y distribución del virus. Los estudios con murinos han demostrado que post infección con SARS-CoV-2 (5 horas), ATF4 aumenta sin inducción de BiP.⁴⁶

Durante la respuesta inmunitaria de la infección por SARS-CoV-2 se ha observado que IRE1 α tiene una función crucial, ya que es capaz de detectar infecciones virales y mediante su dominio de ribonucleasa es capaz de degradar el RNA viral, además de activar vías de inmunidad innata.⁴⁷ Adicionalmente, IRE1 α induce a NF- κ B, potenciador de linfocitos B (respuesta adaptativa), exacerbando la tormenta de citocinas (IL1, IL2, TNF α).⁴⁸

Identificar puntos clave de la UPR durante la infección viral puede ayudar a diseñar tratamientos farmacológicos

antivirales y desarrollar vacunas anticoronavirus más eficaces (figura 4).

Alternativas terapéuticas para restablecer la homeostasis del retículo endoplásmico

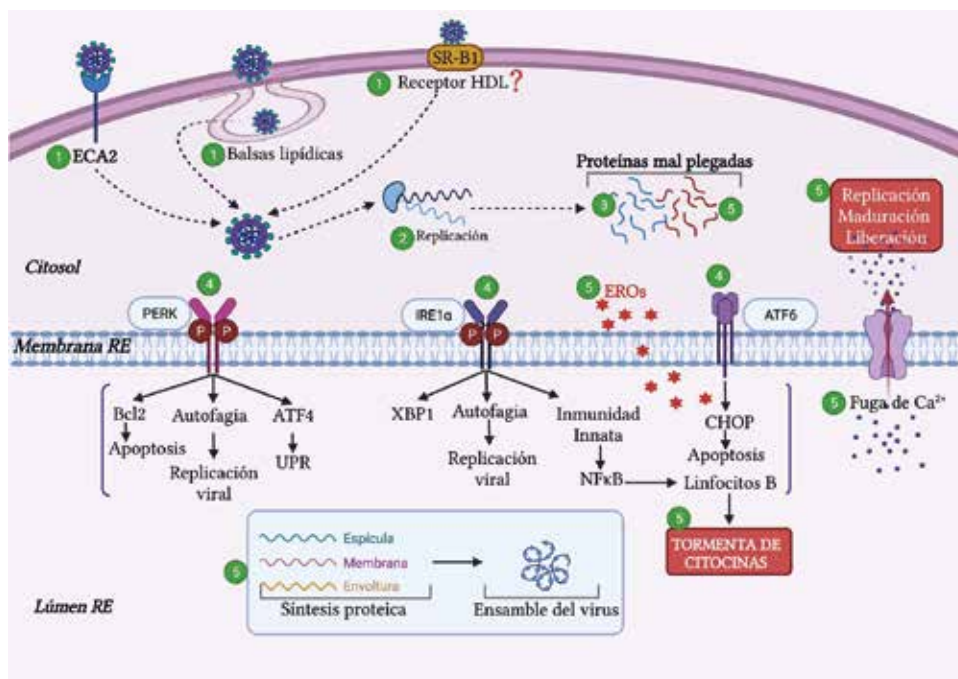
La vinculación del RE con la fisiopatología de algunas enfermedades ha permitido realizar estudios enfocados en reestablecer su homeostasis. Dentro del grupo de fármacos probados se encuentran APY29 y Sunitinib, empleados en el tratamiento de cáncer de riñón. Ambos impiden la fosforilación de IRE1 α y por tanto el cambio hacia su forma activa, impidiendo la activación de la UPR. Otro grupo de fármacos denominados salicil aldehídos se unen al sitio catalítico de la RNasa de IRE1 α , provocando el cambio de monómero a dímero, que es su forma inactiva.⁴⁹

El uso de GSK2606414 y GSK2656157 reduce las formas fosforiladas de PERK y de eIF2 α , regulando la síntesis

de proteínas. En el caso de las amidas de pirazol, interactúan con ATF6, impidiendo su translocación al aparato de Golgi y su activación. Otra estrategia es inhibir a PDI, evitando de manera subsecuente la inducción de ATF6; esto se logra con la administración de 16F16, un anticancerígeno que inhibe la función de chaperonas que asisten el plegamiento proteico.⁵⁰

Como se observa, son terapias altamente específicas y dirigidas a los sensores de la UPR, sin embargo, es válido considerar terapias alternativas que impidan perturbaciones en estadios tempranos, como puede ser NAM (nicotinamida). La NAM es la forma amida de la vitamina B3 con propiedades antioxidantes y antilipogénicas.^{51,52,53} Es precursora de los dinucleótidos de adenina y nicotinamida NAD(P)(H), coenzimas esenciales para la homeostasis celular. Las acciones de los nucleótidos de piridina son diversas. Por citar algunos eventos celulares clave destacan: metabolismo intermediario, respiración mitocondrial, β -oxidación, inhibición de EROs y modificaciones postraduccionales de proteínas.

Figura 4 Participación del estrés del retículo endoplásmico en la complicación de COVID-19



El SARS-CoV-2 emplea dos vías de entrada al huésped: por ECA2 ó por balsas lipídicas (1). Una vez internalizado el virus, éste puede alterar el perfil lipídico de lipoproteínas para generar una nueva posible vía de entrada empleando receptores para HDL (1), aumentando su infectividad. El virus emplea la maquinaria del huésped para su replicación viral (2) generando la acumulación de proteínas mal plegadas (3) y el encendido de la UPR (4). Esta respuesta coopera con el aumento de la replicación viral (5), fuga de Ca²⁺ (5), nueva acumulación de proteínas mal plegadas (5), formación de EROs y tormenta de citocinas (5) la cual, es responsable de la complicación en la enfermedad.

ECA2: enzima convertidora de angiotensina 2; ATF4: factor de transcripción activador 4; ATF6: factor de transcripción activador 6; Bcl2: linfoma de células B; Ca²⁺: calcio; CHOP: proteína homóloga C/EBP; IRE1 α : proteína 1 α dependiente de inositol; NF- κ B: factor de transcripción nuclear kappa B; PERK: proteína cinasa del RNA unida a una cinasa del retículo endoplásmico; SR-B1: receptor Scavenger clase B tipo 1; UPR: respuesta a proteínas mal plegadas; XBP1: proteína 1 de unión a la caja X

Autoría: María del Carmen Cortés Ginez

En 2020 se comprobó que NAM regula la homeostasis de glucosa, disminuye la disfunción mitocondrial y bloquea el estrés oxidante, eventos activos durante la UPR.⁵⁴

También NAM protege contra la apoptosis mediante la disminución de las concentraciones de NF- κ B y BiP, proteínas activas durante el estrés del RE. Otro mecanismo que NAM utiliza para regular la UPR es vía SIRT1, comprobado en células Caco-2 y tejidos de colon de ratones. La activación de SIRT1 disminuye PERK, ATF4, CHOP y caspasa-12, disminuyendo la colitis ulcerosa.⁵⁵ Igualmente, en un modelo de hígado graso no alcohólico inducido con palmitato, NAM reguló la autofagia vía SIRT1, disminuyendo la hepatotoxicidad y el estrés del RE.⁵⁶

Alternativo a esto, NAD⁺ y NADP⁺, sintetizadas a partir de NAM, rompen el enlace glucosídico del dinucleótido entre la ribosa y la NAM, formando adenosina difosforibosa, producto altamente específico que participa en la señalización de Ca²⁺. La forma cíclica del residuo moviliza de forma específica el Ca²⁺, mientras que la forma lineal promueve su captación. Por ello, los derivados del catabolismo de NAM regulan las concentraciones de Ca²⁺, un cofactor clave en el funcionamiento de las chaperonas del RE.⁵⁷

Hasta el momento, no se han reportado efectos citotóxicos y teratogénicos de NAM. Existen reportes de que dosis superiores a las recomendadas tienen efectos benéficos en disfunciones neurológicas, trastornos psicológicos como la depresión y enfermedades inflamatorias. Por las evidencias mencionadas, es considerable evaluar el efecto de NAM sobre la UPR en diversos modelos asociados con enfermedades metabólicas.⁵⁸

Con respecto al tratamiento de COVID-19 se han propuesto fármacos ya existentes, en su mayoría antivirales. Hasta hoy se prueban alrededor de 350 medicamentos. De manera preventiva se han desarrollado alrededor de 150 vacunas, las cuales están en distintas fases de estudio, siendo aprobadas solo el 0.1% por la Organización Mundial de la Salud o los sistemas regulatorios de salud del país correspondiente.⁵⁹

El abordaje de COVID-19 por terapias enfocadas a desórdenes metabólicos indica un papel importante del equilibrio lipídico, principalmente de la composición de las membranas plasmáticas, ya que su modificación es crucial para la entrada del virus al huésped. Los hidroxicolesoles participan como reguladores de la alteración del contenido de colesterol en la membrana.⁶⁰ El 25-hidroxicolesol induce el agotamiento del colesterol en la membrana mediante la activación de la acil-CoA, colesterol aciltransferasa, restringiendo la fusión de SARS-CoV-2 en la superficie celular y la replicación del virus con o sin envoltura.

Dentro de los inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, que disminuyen las concentraciones de colesterol, se encuentra la dalcetrapib, anacetrapib, fibratos y estatinas.⁶¹ Las estatinas se ubican como una opción prometedora para el tratamiento de COVID-19, ya que además de aumentar las concentraciones de HDL, posee efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores. Otros estudios también demuestran el empleo de niacina (mezcla de NAM y ácido nicotínico) como regulador de la homeostasis lipídica y la formación de colesterol, así como el mantenimiento en concentraciones óptimas de las HDL, sin dejar de destacar que la NAM también posee propiedades antioxidantes y antiinflamatorias.⁶²

Conclusiones

Ante las evidencias mostradas en la presente revisión es importante comprender las alteraciones del RE y su impacto a nivel celular y funcional en varios órganos, con la finalidad de crear un puente entre la ciencia básica y la medicina traslacional, para generar nuevas estrategias en el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades metabólicas, y la complicación de nuevas enfermedades como COVID-19.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Pérez-Campos Mayoral L, Mayoral Andrade G, Pérez-Campos Mayoral E, Hernández Huerta T, Pina Canseco S, Rodal Canales FJ, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res.* 2020;151(1):11-21. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1768_17.
- Ringseis R, Eder K, Mooren FC y Krüger K. Metabolic signals and innate immune activation in obesity and exercise. *Exerc Immunol Rev.* 2015;21:58-68.
- Frakes AE y Dillin A. The UPRER: Sensor and Coordinator of Organismal Homeostasis. *Mol Cell.* 2017;66(6):761-71. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.05.031.
- Gomes E, Shorter J. The molecular language of membrane-less organelles. *J Biol Chem.* 2019;294(18):7115-27. DOI: 10.1074/jbc.TM118.001192.
- Bola B, Allan V. How and why does the endoplasmic reticulum move? *Biochem Soc Trans.* 2009;37(Pt 5):961-5. DOI: 10.1042/BST0370961.
- Amemiya-Kudo M, Shimano H, Hasty AH, Yahagi N, Yoshika-

- wa T, Matsuzaka T, et al. Transcriptional activities of nuclear SREBP-1a, -1c, and -2 to different target promoters of lipogenic and cholesterologenic genes. *J Lipid Res.* 2002;43(8):1220-35. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.M100417-JLR200>
7. Eberlé D, Hegarty B, Bossard P, Ferré P, Foufelle F. SREBP transcription factors: master regulators of lipid homeostasis. *Biochimie.* 2004;86(11):839-48. DOI: 10.1016/j.biochi.2004.09.018.
 8. Zeeshan HMA, Lee GH, Kim HR, Chae HJ. Endoplasmic Reticulum Stress and Associated ROS. *Int J Mol Sci.* 2016;17(3):327. DOI: 10.3390/ijms17030327.
 9. Chong WC, Shastri MD, Eri R. Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidative Stress: A Vicious Nexus Implicated in Bowel Disease Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4):771. DOI: 10.3390/ijms18040771.
 10. Cao SS, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in cell fate decision and human disease. *Antioxid Redox Signal.* 2014;21(3):396-413. DOI: 10.1089/ars.2014.5851.
 11. Görlach A, Klappa P, Kietzmann T. The endoplasmic reticulum: folding, calcium homeostasis, signaling, and redox control. *Antioxid Redox Signal.* 2006;8(9-10):1391-418. DOI: 10.1089/ars.2006.8.1391.
 12. Krebs J, Agellon LB, Michalak M. Ca (2+) homeostasis and endoplasmic reticulum (ER) stress: An integrated view of calcium signaling. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;460(1):114-21. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.02.004.
 13. Görlach A, Bertram K, Hudecova S, Krizanova O. Calcium and ROS: A mutual interplay. *Redox Biol.* 2015;6:260-71. DOI: 10.1016/j.redox.2015.08.010.
 14. Zhang IX, Raghavan M, Satin LS. The Endoplasmic Reticulum and Calcium Homeostasis in Pancreatic Beta Cells. *Endocrinology.* 2020;161(2):bqz028. DOI: 10.1210/endo/bqz028.
 15. Lindholm D, Korhonen L, Eriksson O, Köks S. Recent Insights into the Role of Unfolded Protein Response in ER Stress in Health and Disease. *Front Cell Dev Biol.* 2017;5:48. DOI: 10.3389/fcell.2017.00048.
 16. Riaz TA, Junjappa RP, Handigund M, Ferdous J, Kim HR, Chae HJ. Role of Endoplasmic Reticulum Stress Sensor IRE1 α in Cellular Physiology, Calcium, ROS Signaling, and Metaflammation. *Cells.* 2020;9(5):1160. DOI: 10.3390/cells9051160.
 17. Sun M, Kotler JLM, Liu S, Street TO. The endoplasmic reticulum (ER) chaperones BiP and Grp94 selectively associate when BiP is in the ADP conformation. *J Biol Chem.* 2019;294(16):6387-96. DOI: 10.1074/jbc.RA118.007050
 18. Zhang Z, Zhang L, Zhou L, Lei Y, Zhang Y, Huang C. Redox signaling and unfolded protein response coordinate cell fate decisions under ER stress. *Redox Biol.* 2019;25:101047. DOI: 10.1016/j.redox.2018.11.005.
 19. Martín-Jiménez CA, García-Vega Á, Cabezas R, Aliev G, Echeverría V, González J, et al. Astrocytes and endoplasmic reticulum stress: A bridge between obesity and neurodegenerative diseases. *Prog Neurobiol.* 2017;158:45-68. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2017.08.001.
 20. Loza-Medrano SS, Baiza-Gutman LA, Ibáñez-Hernández MÁ, Cruz-López M, Díaz-Flores M. Alteraciones moleculares inducidas por fructosa y su impacto en las enfermedades metabólicas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2019;56(5): 491-504.
 21. Taskinen MR, Packard CJ, Borén J. Dietary Fructose and the Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2019;11(9):1987. DOI: 10.3390/nu11091987.
 22. Ghemrawi R, Battaglia-Hsu SF, Arnold C. Endoplasmic Reticulum Stress in Metabolic Disorders. *Cells.* 2018;7(6):63. DOI: 10.3390/cells7060063.
 23. Ushioda R, Nagata K. Redox-Mediated Regulatory Mechanisms of Endoplasmic Reticulum Homeostasis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2019;11(5):a033910. DOI: 10.1101/cshperspect.a033910.
 24. Ben-Dror K, Birk R. Oleic acid ameliorates palmitic acid-induced ER stress and inflammation markers in naive and cerulein-treated exocrine pancreas cells. *Biosci Rep.* 2019;39(5):BSR20190054. DOI: 10.1042/BSR20190054.
 25. Frakes AE, Dillin A. The UPRER: Sensor and Coordinator of Organismal Homeostasis. *Mol Cell.* 2017;66(6):761-71. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.05.031.
 26. Choi WG, Han J, Kim JH, Kim MJ, Park JW, Song B, et al. eIF2 α phosphorylation is required to prevent hepatocyte death and liver fibrosis in mice challenged with a high fructose diet. *Nutr Metab (Lond).* 2017;14:48. DOI: 10.1186/s12986-017-0202-6.
 27. Lemmer IL, Willemsen N, Hilal N, Bartelt A. A guide to understanding endoplasmic reticulum stress in metabolic disorders. *Mol Metab.* 2021;47:101169. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101169.
 28. Good AL, Stoffers DA. Stress-Induced Translational Regulation Mediated by RNA Binding Proteins: Key Links to β -Cell Failure in Diabetes. *Diabetes.* 2020;69(4):499-507. DOI: 10.2337/dbi18-0068.
 29. Zhang IX, Raghavan M, Satin LS. The Endoplasmic Reticulum and Calcium Homeostasis in Pancreatic Beta Cells. *Endocrinology.* 2020;161(2):bqz028. DOI: 10.1210/endo/bqz028.
 30. Young CN. Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of hypertension. *Exp Physiol.* 2017;102(8):869-84. DOI: 10.1113/EP086274.
 31. Laurindo FRM, Araujo TLS, Abrahão TB. Nox NADPH oxidases and the endoplasmic reticulum. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(17):2755-75. DOI: 10.1089/ars.2013.5605.
 32. Han J, Kaufman RJ. The role of ER stress in lipid metabolism and lipotoxicity. *J Lipid Res.* 2016;57(8):1329-38. DOI: 10.1194/jlr.R067595.
 33. Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Moreno-Aliaga MJ, Martinez JA; project MENA. Endoplasmic reticulum stress epigenetics is related to adiposity, dyslipidemia, and insulin resistance. *Adipocyte.* 2018;7(2):137-42. DOI: 10.1080/21623945.2018.1447731.
 34. Song MJ, Malhi H. The unfolded protein response and hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. *Pharmacol Ther.* 2019;203:107401. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107401.
 35. Chen Y, Zhang H, Chen Y, Zhang Y, Shen M, Jia P, et al. Resveratrol Alleviates Endoplasmic Reticulum Stress-Associated Hepatic Steatosis and Injury in Mice Challenged with Tunicamycin. *Mol Nutr Food Res.* 2020;64(14):e2000105. DOI: 10.1002/mnfr.202000105.
 36. Maiers JL, Malhi H. Endoplasmic Reticulum Stress in Metabolic Liver Diseases and Hepatic Fibrosis. *Semin Liver Dis.* 2019;39(2):235-48. DOI: 10.1055/s-0039-1681032.
 37. Gómez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, Raguindin PF, Roa-Díaz ZM, Wyssmann BM, et al. COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Am J Epidemiol.* 2021;190(1):161-75. DOI: 10.1093/aje/kwaa191.

38. Banerjee A, Czinn SJ, Reiter RJ, Blanchard TG. Crosstalk between endoplasmic reticulum stress and anti-viral activities: A novel therapeutic target for COVID-19. *Life Sci.* 2020; 255:117842. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117842
39. Bousquet J, Cristol JP, Czarlewski W, Anto JM, Martineau A, Haahtela T, et al. Nrf2-interacting nutrients and COVID-19: time for research to develop adaptation strategies. *Clin Transl Allergy.* 2020;10(1):58. DOI: 10.1186/s13601-020-00362-7.
40. Momtazi-Borojeni AA, Banach M, Reiner Ž, Pirro M, Bianconi V, Al-Rasadi K, et al. Interaction Between Coronavirus S-Protein and Human ACE2: Hints for Exploring Efficient Therapeutic Targets to Treat COVID-19. *Angiology.* 2021;72(2):122-30. DOI: 10.1177/0003319720952284.
41. Battlle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin Sci (Lond).* 2020;134(5):543-5. DOI: 10.1042/CS20200163.
42. Meilhac O, Tanaka S, Couret D. High-Density Lipoproteins Are Bug Scavengers. *Biomolecules.* 2020;10(4):598. DOI: 10.3390/biom10040598.
43. Patra S, Kerry RG, Maurya GK, Panigrahi B, Kumari S, Rout JR. Emerging Molecular Prospective of SARS-CoV-2: Feasible Nanotechnology Based Detection and Inhibition. *Front Microbiol.* 2020;11:2098. DOI: 10.3389/fmicb.2020.02098.
44. Vela JM. Repurposing Sigma-1 Receptor Ligands for COVID-19 Therapy? *Front Pharmacol.* 2020;11:582310. DOI: 10.3389/fphar.2020.582310.
45. Chu H, Chan CM, Zhang X, Wang Y, Yuan S, Zhou J, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus and bat coronavirus HKU9 both can utilize GRP78 for attachment onto host cells. *J Biol Chem.* 2018;293(30):11709-26. DOI: 10.1074/jbc.RA118.001897.
46. Echavarría-Consuegra L, Cook GM, Busnadiego I, Lefèvre C, Keep S, Brown K, et al. Manipulation of the unfolded protein response: A pharmacological strategy against coronavirus infection. *PLoS Pathog.* 2021;17(6):e1009644. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009644.
47. Di Conza G, Ho PC. ER Stress Responses: An Emerging Modulator for Innate Immunity. *Cells.* 2020;9(3):695. DOI: 10.3390/cells9030695.
48. Hu P, Han Z, Couvillon AD, Kaufman RJ, Exton JH. Autocrine tumor necrosis factor alpha links endoplasmic reticulum stress to the membrane death receptor pathway through IRE1 α -mediated NF- κ B activation and down-regulation of TRAF2 expression. *Mol Cell Biol.* 2006;26(8):3071-84. DOI: 10.1128/MCB.26.8.3071-3084.2006.
49. Wang L, Perera BGK, Hari SB, Bhatarai B, Backes BJ, Seeliger MA, et al. Divergent allosteric control of the IRE1 α endoribonuclease using kinase inhibitors. *Nat Chem Biol.* 2012;8(12):982-9. DOI: 10.1038/nchembio.1094.
50. Almanza A, Carlesso A, Chintha C, Creedican S, Doultsinos D, Leuzzi B, et al. Endoplasmic reticulum stress signalling - from basic mechanisms to clinical applications. *FEBS J.* 2019;286(2):241-78. DOI: 10.1111/febs.14608.
51. Mejía SÁ, Baiza Gutman LA, Ortega Camarillo C, Medina Navarro R, Sánchez Becerra MC, Damasio Santana L, et al. Nicotinamide prevents sweet beverage-induced hepatic steatosis in rats by regulating the G6PD, NADPH/NADP⁺ and GSH/GSSG ratios and reducing oxidative and inflammatory stress. *Eur J Pharmacol.* 2018;818:499-507. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.10.048.
52. Loza-Medrano SS, Baiza-Gutman LA, Manuel-Apolinar L, García-Macedo R, Damasio-Santana L, Martínez-Mar OA, et al. High fructose-containing drinking water-induced steatohepatitis in rats is prevented by the nicotinamide-mediated modulation of redox homeostasis and NADPH-producing enzymes. *Mol Biol Rep.* 2020;47(1):337-51. DOI: 10.1007/s11033-019-05136-4.
53. Villeda-González JD, Gómez-Olivares JL, Baiza-Gutman LA, Manuel-Apolinar L, Damasio-Santana L, Millán-Pacheco C, et al. Nicotinamide reduces inflammation and oxidative stress via the cholinergic system in fructose-induced metabolic syndrome in rats. *Life Sci.* 2020;250:117585. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117585.
54. Makarov MV, Trammell SAJ, Migaud ME. The chemistry of the vitamin B3 metabolome. *Biochem Soc Trans.* 2019;47(1):131-47. DOI: 10.1042/BST20180420.
55. Maiese K. Nicotinamide: Oversight of Metabolic Dysfunction Through SIRT1, mTOR, and Clock Genes. *Curr Neurovasc Res.* 2020;17(5):765-83. DOI: 10.2174/1567202617999201111195232.
56. Dalamaga M, Christodoulatos GS, Mantzoros CS. The role of extracellular and intracellular Nicotinamide phosphoribosyl-transferase in cancer: Diagnostic and therapeutic perspectives and challenges. *Metabolism.* 2018;82:72-87. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.01.001.
57. Makarov MV, Trammell SAJ, Migaud ME. The chemistry of the vitamin B3 metabolome. *Biochem Soc Trans.* 2019;47(1):131-47. DOI: 10.1042/BST20180420.
58. Hwang ES, Song SB. Possible Adverse Effects of High-Dose Nicotinamide: Mechanisms and Safety Assessment. *Biomolecules.* 2020;10(5):687. DOI: 10.3390/biom10050687.
59. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J.* 2021;23(1):14. DOI: 10.1208/s12248-020-00532-2.
60. Marcello A, Civra A, Milan Bonotto R, Nascimento Alves L, Rajasekharan S, Giacobone C, et al. The cholesterol metabolite 27-hydroxycholesterol inhibits SARS-CoV-2 and is markedly decreased in COVID-19 patients. *Redox Biol.* 2020; 36:101682. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101682.
61. Wang S, Li W, Hui H, Tiwari SK, Zhang Q, Croker BA, et al. Cholesterol 25-Hydroxylase inhibits SARS-CoV-2 and other coronaviruses by depleting membrane cholesterol. *EMBO J.* 2020;39(21):e106057. DOI: 10.15252/embj.2020106057.
62. Kočar E, Režen T, Rozman D. Cholesterol, lipoproteins, and COVID-19: Basic concepts and clinical applications. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2021;1866(2):158849. DOI: 10.1016/j.bbalip.2020.158849.