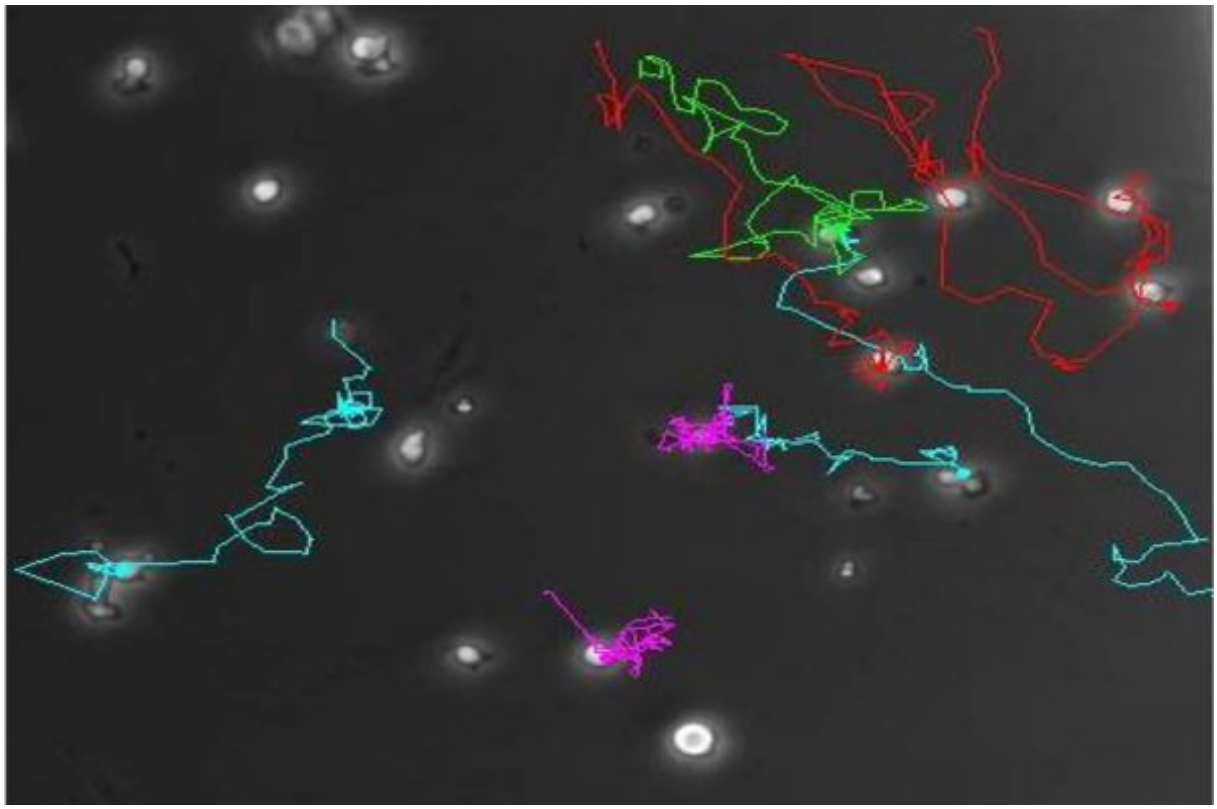


Imatges de molecules individuals per estudiar els mecanismes d'un trastorn d'immunodeficiencia minoritari

Les tecnologies de la imatge avancada estan ampliant el nostre coneixement dels processos biologics. Usant imatges de molecules individuals, un grup d'investigadors analitza els mecanismes moleculars despres del mal funcionament del receptor CXCR4, involucrat a la sindrome WHIM.

June 09, 2022

La migracio cel·lular es present a les principals etapes de desenvolupament de tots el organismes complexos i es essencial per a molts processos fisiologics i patologics. Pass durant processos vitals com la renovacio i reparacio dels teixits, i exerceix un paper clau e la mediacio de les respostes immunitaries durant les infeccions. Com que es un engranatg complex, requereix la intervencio coordinada d'una amplia varietat de proteines i receptor de senyalitzacio, que activen vies dins de les cel·lules en resposta a estimuls extern . Una de les peces que componen aquest engranatge es el citoesquelet d'actina, clau perq

e la migracio cel·lular es doni correctament. El citoesquelet cel·lular es una xarxa de filam nts de proteina a l'interior de les cel·lules, que es troba en constant remodelacio com a res osta als canvis del microambient cel·lular. Anomalies en aquest proces de remodelac o del citoesquelet d'actina o a les vies de senyalitzacio poden causar errors en el movimen o la migracio cel·lular, cosa que pot donar peu a problemes del sistema immun

Sindrome de WHIM, un trastorn minoritari

La sindrome WHIM es un trastorn d'immunodeficiencia primaria rar, caracteritzat per irregularitats en el desenvolupament cel·lular o el proces de maduracio de les cel·lules d l sistema immunitari. La sindrome esta relacionada amb mutacions especifiques al receptor e quimiocines CXCR4, un tipus especial de proteina involucrada en la migracio cel·lular. ls receptors de quimiocines responen a gradients quimio atraients per guiar la migracio de es cel·lu

es. Els pacients amb sindrome de WHIM son mes susceptibles a infeccions bacterianes o vi als potencialment mortals, com el virus del papil·loma huma, que pot causar berrugues cut nies i genitals i potencialment provocar ca

Analitzant de la dinamica dels receptors CXCR4 individuals

Els investigadors ja sabien que en els pacients amb WHIM, el receptor CXCR4 te una activitat excessiva pel fet que no es regula a la baixa. No obstant aixo, encara no es clar si aquest exces afecta les cel·lules B, les encarregades de produir anticossos, i si pot fer que el pacients siguin mes susceptibles al virus del papil·lom

. Els investigadors de l'ICFO **Nicolas Mateos** i la Prof ICREA. **Maria Garcia-Parajo**, del grup Single Molecule Biophotonics, aporten nova informacio sobre com aquestes mutacions influeixen en el trafic de cel·lules immunitaries. Les troballes s'han publicat en un estud publicat a PNAS, en col·laboracio amb investigadors delCentre Nacional de Biotecnologia, el Centre de Biologia Molecular i Medicina Regenerativa d'Andalusia, l'Hospital Universitari de la Princesa, l'Institut de Recerca Sanitaria 12 d'Octubre, el institut Weill Cornell Medicine i ETH Zürich.

La funcio alterada de CXCR4 perjudica la migracio cel·lular

Per tal que el receptor CXCR4 funcioni correctament, cal que s'agrupi en nanoclusters a la membrana cel·lular, un proces que facilita la unio de les quimiocines. Els investigadors ha descobert que aquest proces no passa de la manera adequada quan s'altera CXCR4. L'equi va estudiar els mecanismes moleculars que dirigeixen la seva funcio utilitzant imatge quantitatives d'una sola molecula i analisis detallades d'algorismes de dades. Usan molecules individuals van rastrejar la dinamica espacial del receptor, i van observar que el receptors CXCR4 que portaven mutacions especifiques associades amb la sindrome WHI no aconseguien agrupar-se despres de ser estimulats per les quimiocines

Aquesta incapacitat d'agrupar-se despres de ser estimulats provoca una activacio anorma

d'una proteina coneguda com a ?-arrestina1. Com a resultat, la remodelacio del citoesquele d'actina s'altera i es modifica la mobilitat lateral i l'organitzacio espacial. Aquests defecte deguts a la mutacio expliquen els severs simptomes immunologics associats a la sindrom WHIM

Aquestes troballes aporten mes informacio sobre els mecanismes moleculars del recepto CXCR4 i assenyalen la relacio entre l'organitzacio espaciotemporal de CXCR4 i el simptomes de la sindrome WHIM. A mes, l'estudi tambe destaca la importancia de les nove tecniques basades en imatges que permeten revelar mes detalls sobre els processo biologics.