



Imatges de molècules individuals per estudiar els mecanismes d'un trastorn d'immunodeficiència minoritari

Les tecnologies de la imatge avançada estan ampliant el nostre coneixement dels processos biològics. Usant imatges de molècules individuals, un grup d'investigadors analitza els mecanismes moleculars després del mal funcionament del receptor CXCR4, involucrat a la síndrome WHIM.

June 09, 2022

La migració cel·lular és present a les principals etapes de desenvolupament de tots els organismes complexos i és essencial per a molts processos fisiològics i patològics. Passa durant processos vitals com la renovació i reparació dels teixits, i exerceix un paper clau en la mediació de les respostes immunitàries durant les infeccions. Com que és un engranatge complex, requereix la intervenció coordinada d'una àmplia varietat de proteïnes i receptors de senyalització, que activen vies dins de les cèl·lules en resposta a estímuls externs. Una de les peces que componen aquest engranatge és el citoesquelet d'actina, clau perquè

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

Síndrome de WHIM, un trastorn minoritari

La síndrome WHIM es un trastorn d'immunodeficiència primària rara, caracteritzat per irregularitats en el desenvolupament cel·lular o el proces de maduració de les cel·lules del sistema immunitari. La síndrome està relacionada amb mutacions específiques al receptor de quimiocines CXCR4, un tipus especial de proteïna involucrada en la migració cel·lular. Els receptors de quimiocines responen a gradients químicament atractius per guiar la migració de les cel·lules.

Els pacients amb síndrome de WHIM són més susceptibles a infeccions bacterianes o virusals potencialment mortals, com el virus del papil·loma humà, que pot causar berrugues cutànies i genitals i potencialment provocar càncer.

Anàlitzant de la dinàmica dels receptors CXCR4 individuals

Els investigadors ja saben que en els pacients amb WHIM, el receptor CXCR4 té una activitat excessiva pel fet que no es regula a la baixa. No obstant això, encara no és clar si aquest excés afecta les cel·lules B, les encarregades de produir anticossos, i si pot fer que els pacients siguin més susceptibles al virus del papil·loma.

Els investigadors de l'ICFO **Nicolas Mateos** i la Prof. ICREA **Maria Garcia-Parajo**, del grup [Single Molecule Biophotonics](#), aporten nova informació sobre com aquestes mutacions influeixen en el tràfic de cel·lules immunitàries. Els treballs s'han publicat en un estudi publicat a PNAS, en col·laboració amb investigadors del [Centre Nacional de Biotecnologia](#), el [Centre de Biologia Molecular i Medicina Regenerativa d'Andalusia](#), l'[Hospital Universitari de la Princesa](#), l'Institut de Recerca Sanitària 12 d'Octubre, el [institut Weill Cornell Medicine](#) i [ETH Zürich](#).

La funció alterada de CXCR4 perjudica la migració 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 unió de les quimiocines. Els investigadors han descobert que aquest proces no passa de la manera adequada quan s'altera CXCR4. L'equip va estudiar els mecanismes moleculars que dirigeixen la seva funció utilitzant imatges quantitatives d'una sola molècula i anàlisis detallades d'algorismes de dades. Usant molècules individuals van rastrejar la dinàmica espacial del receptor, i van observar que els receptors CXCR4 que portaven mutacions específiques associades amb la síndrome WHI no aconseguen agrupar-se després de ser estimulats per les quimiocines.

Aquesta incapacitat d'agrupar-se després de ser estimulats provoca una activació anormal.

d'una proteïna coneguda com a β -arrestina1. Com a resultat, la remodelació del citoesquelet d'actina s'altera i es modifica la mobilitat lateral i l'organització espacial. Aquests defectes deguts a la mutació expliquen els severos símptomes immunològics associats a la síndrome WHIM

Aquestes troballes aporten més informació sobre els mecanismes moleculars del receptor CXCR4 i assenyalen la relació entre l'organització espaciotemporal de CXCR4 i els símptomes de la síndrome WHIM. A més, l'estudi també destaca la importància de les noves tècniques basades en imatges que permeten revelar més detalls sobre els processos biològics.