



Imágenes de moléculas individuales para estudiar los mecanismos de un trastorno de inmunodeficiencia raro

Las tecnologías de imagen avanzada están ampliando nuestro conocimiento de los procesos biológicos. Usando imágenes de moléculas individuales, un grupo de investigadores analiza los mecanismos moleculares tras el mal funcionamiento del receptor CXCR4, involucrado en el síndrome WHIM.

June 09, 2022

La migración celular está presente en las principales etapas de desarrollo de todos los organismos complejos y es esencial para muchos procesos fisiológicos y patológicos. Ocurre durante procesos vitales como la renovación y reparación de los tejidos, y desempeña un papel clave en la mediación de las respuestas inmunitarias durante las infecciones. Al ser un engranaje complejo, requiere la intervención coordinada de una amplia variedad de proteínas y receptores de señalización, que activan vías dentro de las células en respuesta a estímulos externos.

Una de las piezas que componen este engranaje es el citoesqueleto de actina, clave para que la migración celular se desarrolle correctamente. El citoesqueleto celular es una red de filamentos de proteína en el interior de las células, que se encuentra en constante remodelación como respuesta a los cambios del microambiente celular. Errores en este proceso de remodelación del citoesqueleto de actina o en las vías de señalización pueden causar fallos en el movimiento o la migración celular, lo que puede dar pie a problemas del sistema inmunológico.

Síndrome de WHIM, un trastorno raro

El síndrome WHIM es un trastorno de inmunodeficiencia primaria raro, caracterizado por irregularidades en el desarrollo celular o el proceso de maduración de las células del sistema inmunitario. El síndrome está relacionado con mutaciones específicas en el receptor de quimiocinas CXCR4, un tipo especial de proteína involucrada en la migración celular. Los receptores de quimiocinas responden a gradientes químicos atrayentes para guiar la migración de las células.

Los pacientes con síndrome de WHIM son más susceptibles a infecciones bacterianas o virales potencialmente mortales, como el virus del papiloma humano, que puede causar verrugas cutáneas y genitales y potencialmente provocar cáncer.

Análisis de la dinámica de los receptores CXCR4 individuales

Los investigadores ya sabían que en los pacientes con WHIM, el receptor CXCR4 tiene una actividad excesiva debido a que no se regula a la baja. Sin embargo, aun no está claro si este exceso afecta a las células B, las encargadas de producir anticuerpos, y si puede hacer que los pacientes sean más susceptibles al virus del papiloma.

Los investigadores del ICFO **Nicolas Mateos** y la Prof ICREA. **Maria Garcia-Parajo**, del grupo [Single Molecule Biophotonics](#), aportan nueva información sobre cómo estas mutaciones influyen en el tráfico de células inmunitarias. Los hallazgos se han publicado en un estudio publicado en PNAS, en colaboración con investigadores del [Centro Nacional de Biotecnología](#), el [Centro de Biología Molecular y Medicina Regenerativa de Andalucía](#), el [Hospital Universitario de la Princesa](#), el Instituto de Investigación Sanitaria 12 de Octubre, el instituto [Weill Cornell Medicine](#) y [ETH Zürich](#).

La función alterada de CXCR4 perjudica la migración celular

Para que el receptor CXCR4 funcione correctamente, es necesario que se agrupe en nanoclusters en la membrana celular, un proceso que facilita la unión de las quimiocinas. Los investigadores han descubierto que este proceso no ocurre de la manera adecuada cuando se altera CXCR4. El equipo estudió los mecanismos moleculares que dirigen la función del receptor utilizando imágenes cuantitativas de una sola molécula y análisis detallados de algoritmos de datos. Usando moléculas individuales rastrearon la dinámica espacial del

receptor, y observaron que los receptores CXCR4 que portaban mutaciones específicas asociadas con el síndrome WHIM no lograban agruparse después de ser estimulados por las quimiocinas.

Esta incapacidad de agruparse tras ser estimulados provoca a su vez una activación anormal de una proteína conocida como β -arrestina1. Como resultado, la remodelación del citoesqueleto de actina se altera y se modifica la movilidad lateral y la organización espacial. Estos defectos debidos a la mutación explican los severos síntomas inmunológicos asociados al síndrome WHIM.

Estos hallazgos aportan más información sobre los mecanismos moleculares del receptor CXCR4 y señalan la relación entre la organización espaciotemporal de CXCR4 y los síntomas del síndrome WHIM. Además, el estudio también destaca la importancia de las nuevas técnicas basadas en imágenes, que permiten revelar más detalles sobre los procesos biológicos.