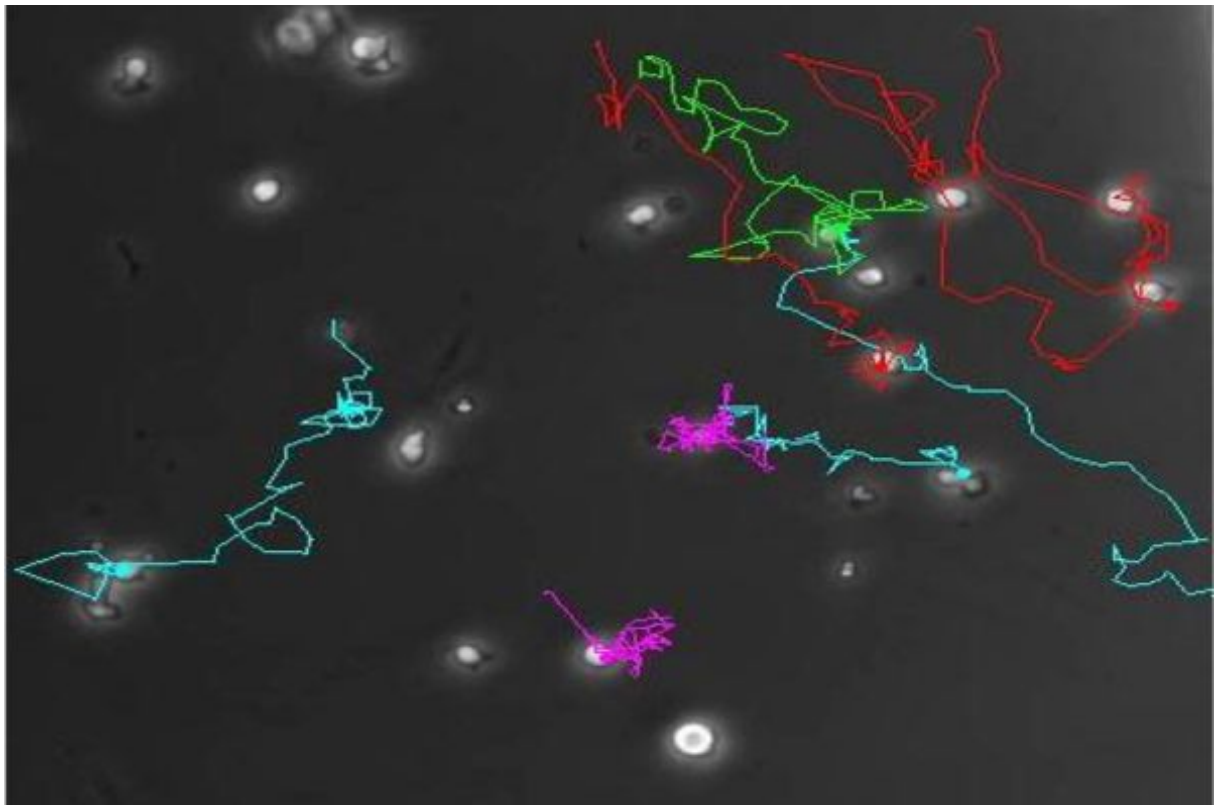
ICFO



Imagenes de moleculas individuales para estudiar los mecanismos de un trastorno de inmunodeficiencia raro

Las tecnologias de imagen avanzada estan ampliando nuestro conocimiento de los procesos biologicos. Usando imagenes de moleculas individuales, un grupo de investigadores analiza los mecanismos moleculares tras el mal funcionamiento del receptor CXCR4, involucrado en el sindrome WHIM.

June 09, 2022

La migracion celular esta presente en las principales etapas de desarrollo de todos los organismos complejos y es esencial para muchos procesos fisiologicos y patologicos. Ocurre durante procesos vitales como la renovacion y reparacion de los tejidos, y desempena un papel clave en la mediacion de las respuestas inmunitarias durante las infecciones. Al ser un engranaje complejo, requiere la intervencion coordinada de una amplia variedad de proteinas y receptores de senalizacion, que activan vias dentro de las celulas en respuesta a estimulos externos.

Una de las piezas que componen este engranaje s el citoesqueleto de actina, clave para que la migracion celular se de correctamente. El citoesqueleto celular es una red de filamentos de proteina en el interior de las celulas, que se encuentra en constante remodelacion como respuesta a los cambios del microambiente celular. Errores en este proceso de remodelacion del citoesqueleto de actina o en las vias de senalizacion pueden causar fallos en el movimiento o la migracion celular, lo que puede dar pie a problemas del sistema inmunologico.

Sindrome de WHIM, un trastorno raro

El sindrome WHIM es un trastorno de inmunodeficiencia primaria raro, caracterizado por irregularidades en el desarrollo celular o el proceso de maduracion de las celulas del sistema inmunitario. El sindrome esta relacionado con mutaciones especificas en el receptor de quimiocinas CXCR4, un tipo especial de proteina involucrada en la migracion celular. Los receptores de quimiocinas responden a gradientes quimio atrayentes para guiar la migracion de las celulas.

Los pacientes con sindrome de WHIM son mas susceptibles a infecciones bacterianas o virales potencialmente mortales, como el virus del papiloma humano, que puede causar verrugas cutaneas y genitales y potencialmente provocar cancer.

Analisis de la dinamica de los receptores CXCR4 individuales

Los investigadores ya sabian 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 esta claro si este exceso afecta a las celulas B, las encargadas de producir anticuerpos, y si puede hacer que los pacientes sean mas 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 informacion sobre como estas mutaciones influyen en el trafico de celulas inmunitarias. Los hallazgos se han publicado en un estudio publicado en PNAS, en colaboracion con investigadores del Centro Nacional de Biotecnologia, el Centro de Biologia Molecular y Medicina Regenerativa de Andalucia, el Hospital Universitario de la Princesa, el Instituto de Investigacion Sanitaria 12 de Octubre, el instituto Weill Cornell Medicine y ETH Zürich.

La funcion alterada de CXCR4 perjudica la migracion celular

Para que el receptor CXCR4 funcione correctamente, es necesario que se agrupe en nanoclusters en la membrana celular, un proceso que facilita la union de las quimiocinas. Los investigadores han descubierto que este proceso no ocurre de la manera adecuada cuando se altera CXCR4. El equipo estudio los mecanismos moleculares que dirigen la funcion del receptor utilizando imagenes cuantitativas de una sola molecula y analisis detallados de algoritmos de datos. Usando moleculas individuales rastrearon la dinamica espacial del

receptor, y observaron que los receptores CXCR4 que portaban mutaciones especificas asociadas con el sindrome WHIM no lograban agruparse despues de ser estimulados por las quimiocinas.
Esta incapacidad de agruparse tras ser estimulados provoca a su vez una activacion anormal de una proteina conocida como ?-arrestina1. Como resultado, la remodelacion del citoesqueleto de actina se altera y se modifica la movilidad lateral y la organizacion espacial. Estos defectos debidos a la mutacion explican los severos sintomas inmunologicos asociados al sindrome WHIM.
Estos hallazgos aportan mas informacion sobre los mecanismos moleculares del receptor CXCR4 y senalan la relacion entre la organizacion espaciotemporal de CXCR4 y los sintomas del sindrome WHIM. Ademas, el estudio tambien destaca la importancia de las nuevas tecnicas basadas en imagenes, que permiten revelar mas detalles sobre los procesos biologicos.