

## **El mapeo de interacciones multimoleculares individuales proporciona nuevos conocimientos sobre la captura viral**

Investigadores han desarrollado una nueva y potente metodología capaz de monitorear a nivel individual y de manera simultánea diferentes moléculas en células vivas. Este avance tecnológico representa un hito importante en el campo de moléculas individuales.

La técnica permitió descubrir interacciones individuales entre tres proteínas y dos virus diferentes, el VIH-1 y el SARS-CoV-2, las cuales resultaron cruciales para aumentar su captura. Estos resultados sugieren la existencia de un mecanismo físico común que mejora la captura viral, el primer paso esencial que eventualmente conduce a la infección.

Cuando un virus nos infecta, las células dendríticas lo detectan y capturan. Luego, presentan el virus a otras células del sistema inmunológico, que activan la respuesta adecuada para intentar detener la infección. Sin embargo, algunos virus, como el VIH, han aprendido a aprovechar esta situación y utilizan las células dendríticas como "caballos de Troya" para propagarse más profundamente en el cuerpo. Una vez dentro, el VIH inhibe la capacidad de las células dendríticas para madurar y alertar al sistema inmunológico, debilitando la respuesta inmune y pudiendo derivar finalmente en SIDA.

Entender los eventos moleculares tempranos que conducen a la captura viral y la entrada en las células es crucial para diseñar vacunas efectivas. Para esclarecer cómo un receptor en la membrana celular se une y captura un virus, es esencial obtener información a nivel de molécula individual. Sin embargo, las moléculas rara vez actúan de forma aislada; su función depende de interacciones con otras moléculas. Se las puede imaginar como una sociedad, donde el comportamiento individual depende en gran medida de las interacciones con otros.

¿Te comportas de manera diferente al interactuar con tus padres, hermanos o jefe. Y a mayoría de las veces necesitamos interactuar con otros para hacer mejor nuestro trabajo, o simplemente porque no podemos hacerlo solos. ¿Exactamente lo mismo sucede en una célula: las interacciones entre moléculas individuales constituyen la base de su función y pueden mejorar significativamente como el desempeño

ni. Por lo tanto, desarrollar una herramienta capaz de rastrear interacciones entre múltiples moléculas en tiempo real, a nivel de molécula individual y en células vivas, ha

ido una prioridad en biofísica. Investigadores del [ICFO](#), el **Dr. Nicolas Mateos**, el **Dr. Enric Gutierrez-Martinez**, la **Dra. Jessica Angulo-Capel**, el **Dr. Juan A. Torreno-Pina**, liderados por la **Profesora ICREA Maria F. Garcia Parajo**, junto con el [King's College de Londres](#), han presentado recientemente en ACS Nano una técnica que satisface estas condiciones. El equipo desarrolló una nueva y potente metodología a nivel de molécula individual, capaz de monitorear simultáneamente diferentes moléculas etiquetadas en células vivas, y utilizó esta información para construir mapas espaciotemporales. **Estos mapas rastrean la posición y las interacciones de varias biopartículas individualmente a lo largo del tiempo**, algo que los enfoques anteriores no podían resolver.

Con esta técnica, los investigadores capturaron interacciones en tiempo real entre partículas virales individuales y tres proteínas diferentes en la membrana de células dendríticas inmaduras vivas. **Este mapeo reveló una acción coordinada de las tres proteínas, que fue crucial para capturar dos virus diferentes: VIH-1 y SARS-CoV-2.**

### **HiDenMaps multicolor para visualizar interacciones moleculares**

Para estudiar las interacciones entre virus y receptores, así como el papel de otras moléculas individuales en tiempo real, el equipo desarrolló una técnica de mapeo multimolecular llamada Mapas de Alta Densidad Multicolor (HiDenMaps, por sus siglas en inglés). Para

demostrar su utilidad, estudiaron el virus VIH-1 y sus interacciones con tres proteínas (DC-SIGN, CD44 y galectina-9).

Los HiDenMaps se crearon etiquetando cada proteína y el virus con marcadores fluorescentes. Tras iluminarlos, cada marcador emitía luz de un color diferente, permitiendo a los investigadores rastrear sus posiciones con precisión nanométrica. Los datos de cada marcador se combinaron en una sola imagen, el HiDenMap. Luego, los mapas individuales se integraron en un único mapa multicolor que encapsulaba la distribución espacial y temporal de todas las moléculas a la vez. ¿Los mapas finales tienen cuatro colores, uno para cada molécula. Eso hace que ¿verí¿ donde y cuando coinciden varias de ellas sea más fácil, ayudándonos a visualizar sus interacciones¿, asegura el Dr. Nicolás Mateos, autor principal del artículo y desarrollador principal de la

### **Como las células dendríticas capturan el VIH de manera eficiente**

Los HiDenMaps, combinados con herramientas cuantitativas, permitieron a los investigadores seguir las tres proteínas y el virus en tiempo real, mostrando cómo sus interacciones influyen en la unión y captura viral. Para el VIH-1, identificaron cuatro pasos principales. Primero, las tres proteínas exploran el entorno de manera coordinada, inspeccionando las mismas o regiones adyacentes, como una patrulla celular. Cuando el virus llega, es más probable que se una en áreas donde las tres proteínas se acumulan en mayores cantidades y, durante el contacto viral, las tres proteínas se agrupan más estrechamente, fortaleciendo aún más la unión. Estos nanoclusters mejoran la interacción entre el receptor viral (DC-SIGN) y el virus. Y, finalmente, la interacción mejorada aumenta la probabilidad de captura del virus, el paso inicial hacia la infección de las células dendríticas. ¿Descubrimos que, aunque DC-SIGN puede capturar el virus, necesita dos socios -CD44 y galectina-9- para hacerlo de manera eficiente¿, explica el Dr. Mateos. ¿Curioso ¿, solo cuando DC-SIGN interactúa simultáneamente con ambos, la unión y captura de los virus es más fuerte, más estable y más probable que conduzca a una infección¿,

### **HiDenMaps: una herramienta general para rastrear interacciones multimoleculares**

El mismo proceso fue observado para el SARS-CoV-2, el causante del COVID-19. **Esto sugiere un mecanismo potencialmente generalizado para la captura viral en células dendríticas inmaduras, donde las tres proteínas desempeñan un papel central.** Según la Prof. García Parajo: ¿Esto tiene enormes implicaciones para el desarrollo de vacunas, ya que prevenir las etapas tempranas de la captura viral interrumpiendo las interacciones entre DC-SIGN y sus socios podría ser una estrategia más efectiva que bloquear únicamente el receptor viral¿

¿. De manera más general, los HiDenMaps multicolor podrían aplicarse para estudiar cualquier interacción multimolecular en células vivas. Además, al combinar los HiDenMaps con otra técnica existente llamada multiplexación por frecuencia, se podría aumentar el número

de partículas rastreadas.  $i\frac{1}{2}$  Idealmente, una combinación así resultaría en un HiDenMap con todos los colores del arcoiris. El desafío es que, por el momento, la multiplexación por frecuencia solo se ha aplicado en células fijas. Aplicarla a células vivas no es trivial pero desde luego no imposible  $i\frac{1}{2}$ , concluye la Prof. García Parajo. Esta amplia versatilidad convierte a los HiDenMaps en un avance tecnológico muy significativo para el campo de las moléculas indiv

**Referencia:**

Nicolas Mateos, Enric Gutierrez-Martinez, Jessica Angulo-Capel, Irene Carlon-Andres, Sergi Padilla-Parra, Maria F. Garcia-Parajo, and Juan A. Torreno-Pina. ACS Nano 2024 18 (42), 28881-28893  
DOI: 10.1021/acsnano.4c09085

**Agradecimientos:**

The research leading to these results has received funding from the European Commission H2020 Program under grant agreement ERC Adv788546 (NANO-MEMEC) (to M.F.G.-P.), ERC-2019-CoG-863869 (FUSION) (to S.P.-P.), The Chan-Zuckerberg Initiative  $i\frac{1}{2}$  Multicolor single molecule tracking with lifetime imaging  $i\frac{1}{2}$  (2023-321188 to S.P.-P.), Government of Spain (Severo Ochoa CEX2019-000910-S), State Research Agency (AEI) (PID2020-113068RB-I00/10.13039/501100011033) (to M.F.G.-P.) and JdC-IJCI-2017-33160 (to J.A.T.-P.), Fundacio CELLEX (Barcelona), Fundacio Mir-Puig and the Generalitat de Catalunya through the CERCA program and AGAUR (Grant No. 2021 SGR01450 M.F.G.-P.). .M. acknowledges funding from the European Union H2020 under the Marie Sklodowska-Curie grant 754558-PREBIST. J.A. acknowledges funding from the European Union's Horizon 2020 under the Marie Sklodowska-Curie grant agreements No 847517.

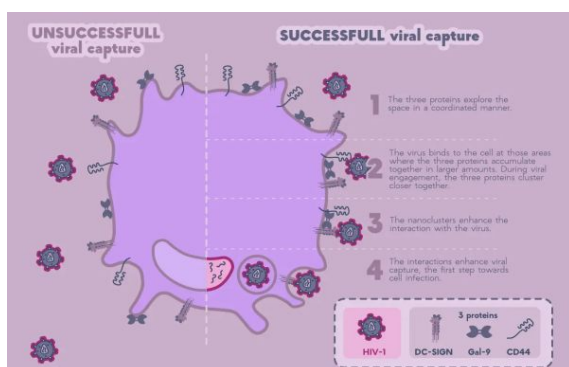


Ilustración del proceso de captura del HIV. Credito: Isabel Santa-Maria.