

Investigadores de CIC bioGUNE revelan un mecanismo de reconocimiento molecular por el cual ciertas proteínas de nuestras células son recicladas y reutilizadas

El trabajo, coordinado por el investigador Ikerbasque Aitor Hierro, ha sido publicado en *Cell*, la revista científica de mayor impacto a nivel internacional en el campo de la biomedicina y la biología molecular

La investigación describe el mecanismo de reconocimiento para reutilizar la proteína transportadora de metales divalentes (DMT1) durante el ciclo de captación e incorporación celular de hierro, elemento esencial para la vida

Han conseguido por primera vez resolver la estructura tridimensional del retrómero con detalle atómico y ahora trabajan en nuevas vías en el campo de la biomedicina en patologías como el Alzheimer y el Parkinson

(Bilbao, 5 de diciembre de 2016). Un estudio de CIC bioGUNE, en colaboración con los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de Estados Unidos, ha revelado un mecanismo de reconocimiento molecular por el cual ciertas proteínas de nuestras células son recicladas y reutilizadas. Los resultados obtenidos sugieren la existencia de un código para el reconocimiento de señales de reciclado/transporte entre compartimentos celulares.

El reciclaje se ha convertido en nuestro día a día en algo habitual y gracias a esta tarea logramos reducir el consumo de recursos, ahorrar energía y minimizar los residuos. Nuestras células también reciclan y reutilizan sus componentes de manera análoga con el fin de lograr los mismos beneficios.

En la investigación, publicada en *Cell*, la revista científica de mayor impacto a nivel internacional en el campo de la biomedicina y la biología molecular, se describe el mecanismo de reconocimiento para reutilizar la proteína transportadora de metales divalentes (DMT1), durante el ciclo de captación e incorporación celular de hierro, un elemento esencial para la vida.

El trabajo ha sido coordinado por Aitor Hierro, investigador Ikerbasque y en el mismo han participado seis investigadores, cuatro adscritos a CIC bioGUNE y dos pertenecientes a los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de Estados Unidos. El equipo de trabajo en CIC bioGUNE ha estado formado por el propio Aitor Hierro; María Lucas, primer autor, investigadora postdoctoral; Ander Vidaurrazaga, coautor, técnico de apoyo a la investigación; y Adriana Rojas, coautor, manager de la plataforma de cristalización de CIC bioGUNE. La investigación se ha realizado en colaboración

con el grupo del Dr. Juan Bonifacino en los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de Estados Unidos, donde se han realizado los estudios celulares que confirman el mecanismo de reciclado.

Para el reciclado o reutilización de moléculas en la célula se utiliza la red de tráfico intracelular. El retrómero es un complejo de proteínas encargado de reciclar canales proteicos y receptores implicados en una gran variedad de procesos fisiológicos como la internalización de nutrientes, señalización celular, transporte polarizado, diferenciación celular, respuesta inmune y transmisión nerviosa. La relevancia fisiológica del retrómero y su implicación en procesos neurodegenerativos como Alzheimer y Parkinson han tenido un crecimiento exponencial desde su descubrimiento hace más de 15 años. Sin embargo, el mecanismo para seleccionar las proteínas que van a ser recicladas y su inclusión en vesículas de transporte ha sido una incógnita perseguida por muchos grupos de investigación durante todo este tiempo.

“Nuestro trabajo arroja luz sobre el mecanismo de selección en el que se muestra como la acción coordinada entre el retrómero y otra proteína de transporte, la SNX3, promueven la formación de una cavidad que facilita la inserción de la señal consenso presente en la proteína para ser reciclada”, señala Aitor Hierro.

Poniendo un ejemplo, el investigador de CIC bioGUNE explica que “el mecanismo es similar al de una llave entrando en una cerradura, en el que la llave sería la señal de reciclado y el hueco de la cerradura estaría formado por la combinación de dos proteínas (retrómero y SNX3)”. “Lo verdaderamente rompedor de este descubrimiento es la posible existencia de un código de combinaciones entre el retrómero y otras proteínas SNX que daría lugar a huecos de cerradura diferentes en la selección de proteínas para su reciclado”, destaca.

Futuras aplicaciones en patologías neurodegenerativas

El equipo coordinado por Aitor Hierro trabaja actualmente en trasladar el conocimiento generado al campo de la biomedicina. “Está demostrado que reducidos niveles de retrómero están asociados a patologías como Alzheimer y Parkinson. También se ha visto que la estabilización del retrómero reduce la producción del péptido beta amiloide asociado al Alzheimer tanto en modelos celulares como en ratones, lo que confirma su potencial uso como diana terapéutica. La idea consiste en estabilizar la maquinaria de reciclado intracelular para prevenir el caos y la congestión. Somos el único grupo del mundo que ha conseguido resolver la estructura tridimensional del retrómero con detalle atómico y, por tanto, contamos con una ventaja enorme para realizar la búsqueda de compuestos que estabilicen el retrómero y que puedan ser patentados y evaluados como fármacos”, señala Aitor Hierro.

Otra área de aplicación es en nanomedicina, concretamente en la administración de agentes terapéuticos. La efectividad de un fármaco durante un tratamiento viene determinada en gran medida por la capacidad de enviarlo donde se necesita que actúe. En muchas ocasiones no sólo nos interesa enviarlo a un tipo de células sino también a un compartimento específico dentro de la célula. Si conocemos el código de envío para

el compartimento o “el hueco de cerradura” siguiendo con el ejemplo anterior, sería factible diseñar una señal específica o “llave” que sirviera al fármaco para acceder al compartimento deseado. Los sistemas de dispensación local de fármacos tienen la ventaja de requerir menores dosis, mejorar la efectividad y disminuir los efectos secundarios.

El proyecto se inició hace seis años y ha contado con financiación del Gobierno Vasco y del Programa Estatal de I+D+i. El análisis de las interacciones moleculares se ha realizado en el Programa de Reconocimiento Molecular e Interacciones Patógeno-Huésped de CIC bioGUNE. Para resolver la estructura tridimensional a resolución atómica del complejo de proteínas se ha utilizado la cristalografía de Rayos-X. Una vez resuelta la estructura, las interacciones entre las proteínas se validan mediante técnicas bioquímicas y biofísicas complementarias. Finalmente, los modos de reconocimiento molecular se han confirmado en vivo utilizando modelos celulares.

Sobre CIC bioGUNE

El Centro de Investigación bioGUNE, con sede en el Parque Científico Tecnológico de Bizkaia, es una organización de investigación biomédica que desarrolla investigación de vanguardia en la interfaz entre la biología estructural, molecular y celular, con especial atención en el estudio de las bases moleculares de la enfermedad, para ser utilizada en el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y terapias avanzadas.