

# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

### Quimioquinas/receptores, un sistema complejo que regula el movimiento celular



**Mario Mellado**

**Departamento de Inmunología y Oncología del Centro Nacional de Biotecnología (CNB)**

#### Biografía

Mario Mellado García (Miranda de Ebro, Burgos, 1962) se licenció en Farmacia en la Universidad Complutense de Madrid en 1985, para posteriormente doctorarse en Farmacia en la Universidad de Alcalá de Henares de Madrid en 1990 bajo la dirección del Prof. Eladio Montoya e investigando la interacción de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) con su receptor. En 1991 se trasladó con una beca posdoctoral a la empresa Pharmacia donde coordinó proyectos relacionados con la hormona de crecimiento. En 1996 colaboró, como miembro de la empresa, en la formación del departamento de Inmunología y Oncología del CNB/CSIC bajo la dirección del Prof. Carlos Martínez-A. En este departamento, que dirigió en el periodo 2008-2010, continúa en la actualidad liderando el grupo de receptores de quimioquinas: nuevas dianas para la intervención terapéutica. En él estudia la biología de las quimioquinas y su participación en la respuesta inmunológica. En este sentido cabe destacar que identificó un anticuerpo neutralizante contra el receptor CCR2 que bloqueaba el asma en un modelo desarrollado en primates, describió por primera vez la dimerización de los receptores de quimioquinas e identificó rutas de señalización comunes entre quimioquinas y citoquinas abriendo la posibilidad de interferencia en la función de ambas familias de mediadores inflamatorios.

#### Resumen

**Las quimioquinas son una familia de mediadores quimioatrayentes que por unión a receptores de siete regiones transmembrana acoplados a proteínas G promueven un amplio espectro de respuestas que van desde el movimiento celular y la respuesta inflamatoria hasta prevenir la infección por HIV-1. Su biología es compleja porque pueden dimerizar y sus receptores se localizan en la membrana celular formando dímeros y oligómeros que se organizan en complejos supramoleculares.**

#### Summary

**The chemokines, a family of structurally related chemoattractant proteins that bind to specific seven transmembrane receptors linked to G proteins, trigger a broad array of biological responses ranging from cell polarization, movement, immune and inflammatory responses to prevention of HIV-1 infection. Chemokine biology is complex as they can dimerize and that their receptors are found as dimers and/or higher order oligomers that cluster in arrays at the cell surface.**

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/acercate-a-nuestros-cientificos\\_107](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107)

La evolución de los organismos multicelulares está muy condicionada por la capacidad de las células para comunicarse entre ellas y con su entorno. La aparición de receptores de membrana capaces de reconocer mensajeros químicos y físicos ha permitido la formación de comunidades celulares organizadas que posteriormente han dado lugar a seres pluricelulares donde la localización celular en el espacio y tiempo adecuados resulta crítica para la vida del organismo. Aunque es importante en todos los órganos y tejidos, es en el sistema inmunológico donde probablemente el movimiento celular resulta crítico ya que de él depende no sólo la homeostasis del sistema sino también su función. La complejidad de la respuesta inmune en vertebrados depende en gran medida del trabajo de patrulla de las diferentes células que lo componen y desde hace muchos años se postuló la existencia de una red de moléculas quimioatrayentes y de receptores responsables de la localización de cada tipo celular en tiempo y espacio definido. Inicialmente se pensó que algunos péptidos bacterianos como los formilpéptidos, o fracciones del complemento, como el C5a, eran responsables de esa función, pero pronto se observó que carecían de la especificidad necesaria para que sobre ellos descansara toda la organización de la respuesta inmunológica (1). En 1987, se identificó la Interleuquina 8, IL-8, una molécula capaz de atraer granulocitos pero inefectiva sobre monocitos (2). Ésta fue la primera evidencia de la existencia de moléculas quimioatrayentes capaces de atraer células para sustentar la organización y respuesta del sistema inmunológico y, por lo tanto, se había descrito el primer miembro de la familia de quimioquinas o, como inicialmente se consideraron, de las citoquinas quimioatrayentes.

La identificación de la proteína atrayente de monocitos tipo 1 (MCP-1 ó CCL2), capaz de atraer leucocitos mononucleares pero no polimorfonucleares (3), marcó el inicio de la búsqueda de nuevas moléculas que en la actualidad se agrupan en una familia con más de 50 quimioquinas y alrededor de 20 receptores.

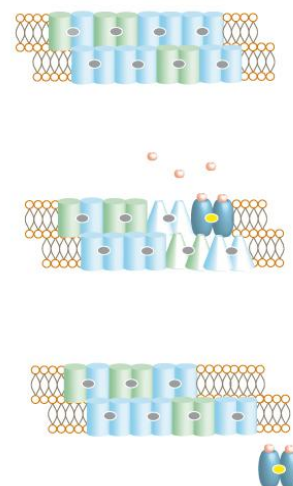
Definido el papel de los pares quimioquina/receptor en el movimiento celular, es fácil suponer la participación de estas moléculas, además de en la formación de los órganos linfoides, en múltiples patologías relacionadas con procesos inflamatorios, entre ellas asma, arteriosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, encefalitis alérgica o psoriasis. También se las ha relacionado con la infección por el virus VIH-1 ya que dos de estos receptores, CCR5 y CXCR4 son correceptores para este virus, con las metástasis tumorales, y con el rechazo a trasplantes. Estamos pues ante un grupo de moléculas de alto interés farmacológico y con gran proyección terapéutica.

Las quimioquinas actúan por unión a receptores de membrana pertenecientes a la familia de los GPCR ya que poseen siete dominios transmembrana y están acoplados a proteínas que unen nucleótidos de guanina, proteínas G (4). Los cambios conformacionales que provoca la unión del ligando exponen los residuos implicados en la asociación de una proteína  $G_i$  sirviendo de gatillo para el resto de la cascada señalizadora: incremento de calcio intracelular, inhibición de la actividad adenilato ciclasa, liberación de las subunidades  $G\beta\gamma$  de la propia proteína  $G_i$ , activación de la fosfatidilinositol-3-quinasa, activación de quinasas relacionadas con el citoesqueleto celular como la quinasa de adhesión focal,  $p125^{FAK}$ , activación de MAP quinasas, etc., es decir, la señalización que conduce entre otras cosas a los cambios en el citoesqueleto necesarios para que se produzca el movimiento celular (5).

La biología de las quimioquinas es compleja porque existe mucha promiscuidad entre ligandos y receptores, además las células pueden expresar simultáneamente más de un receptor distinto y tanto los ligandos como sus receptores forman complejos de mayor orden molecular, es decir oligomerizan (6). La existencia de complejos diméricos de receptor se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* usando técnicas clásicas de coimmunoprecipitación y tecnología biofísica de transferencia de energía resonante entre moléculas (BRET y FRET). Estos complejos se forman realmente durante la síntesis y maduración de las proteínas en el retículo endoplásmico y aparato de Golgi y así alcanzan la membrana celular. Estudios realizados usando microscopía electrónica demuestran que realmente estos receptores se organizan en la membrana en complejos supramoleculares, como si fuesen "mazos de puros" donde las unidades mínimas son los homo- y heterodímeros (6). La unión ligando a su receptor dimérico hará que ese receptor cambie de conformación y señalice, pero además provoca la propagación del cambio conformacional a otros receptores presentes en el complejo supramolecular, lo que altera sus

capacidades de unir ligando. Una vez que por acción del ligando el receptor es internalizado y desaparece de la superficie celular los demás receptores vuelven al estado de reposo inicial (Fig. 1) Homo- y heterodímeros están en el complejo en equilibrio dinámico que es regulado por la expresión de receptores en la células y los niveles de ligando en el medio extracelular (7).

La oligomerización de los receptores regula la señalización y función de las quimioquinas, la afinidad de los receptores por los ligandos y resultan críticos para definir las propiedades farmacológicas de estos mediadores inflamatorios.



**Figura 1. Los receptores de quimioquinas forman complejos supramoleculares de los que los dímeros (homo- y heterodímeros) son las unidades mínimas. La unión al ligando de su receptor específico provoca un cambio conformacional que se traslada a los receptores vecinos, alterando su capacidad de respuesta.**

## Referencias

- 1) Baggiolini, M. Chemokines and leukocyte traffic. *Nature* 392:565-568 (1998).
- 2) Yoshimura T. et al. Purification of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor that has peptide sequence similarity to other host defense cytokines. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 84:9233-9237 (1987).
- 3) Yoshimura T. et al. Purification and amino acid analysis of two human monocyte chemoattractants produced by phytohemagglutinin-stimulated human blood mononuclear leukocytes. *J. Immunol.* 142:1956-1962 (1989).
- 4) Murphy, P.M. The molecular biology of leukocyte chemoattractant receptors. *Annu. Rev. Immunol.* 12:593-633 (1994).
- 5) Thelen M. and Stein JV. How chemokines invite leukocyte to dance. *Nat. Immunology* 9:953-959 (2008).
- 6) Thelen M. et al. Chemokine receptor oligomerization: functional considerations *Curr. Opin. Pharmacol.* 10:38-43 (2010).
- 7) Martínez Muñoz L. et al. Dynamic regulation of CXCR1 and CXCR2 homo- and heterodimers. *J. Immunol.* 183:7337-7346 (2009).