

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Interactoma y nodos en redes de señalización celular

Federico Mayor Menéndez

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa – Universidad Autónoma



Biografía Resumen

Federico Mayor Menéndez nació en Madrid en 1957. Tras estudiar Ciencias Químicas en la Universidad Autónoma de Madrid se doctoró en Bioquímica por la misma Universidad (Premio Extraordinario) y realizó una estancia postdoctoral como becario Fulbright en la Universidad de Duke (EE.UU) en el laboratorio del Prof. Robert J. Lefkowitz. Es Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid, donde compagina su labor docente con la dirección de un grupo de investigación centrado en el estudio de mecanismos de señalización celular, en particular investigando la biología celular y el interactoma de unas proteínas denominadas GRKs (quinasas de receptores acoplados a proteínas G), que son un importante nodo en las redes de señalización celular y que muestran relevantes implicaciones en patologías inflamatorias, cardiovasculares y cancerosas. Federico Mayor Menéndez ha sido Director del Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa", miembro de diversos Consejos Científicos y de la Real Academia de Doctores y Director del Departamento de Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid. Ha dirigido 16 tesis doctorales, y publicado más de 90 artículos en revistas internacionales sobre temas relacionados con señalización celular.

La identificación de proteínas que actúan como puntos de intersección clave en las enmarañadas redes de señalización celular es muy relevante para el desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas. La complejidad del interactoma de las quinasas de receptores acoplados a proteínas G (GRKs) indica que estas proteínas desempeñan un papel central e integrador en muchas cascadas de transducción de señal, y predice que alteraciones en sus niveles, como las presentadas en diversas patologías, pueden tener importantes repercusiones fisio-patológicas.

Summary

Identification of novel relevant intersection points in the intricate cell signaling networks is critical for the development of new diagnostic and therapeutic strategies. The increasingly complex "interactome" of G protein-coupled receptor kinases (GRKs) puts forward these kinases as central nodes of the cellular transduction network, and predicts that alterations in GRK2 levels and/or activity, as those reported in several pathologies, may have important effects in human disease.

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

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

Comprender cómo las células reciben y coordinan señales del entorno y de otras células del mismo organismo es esencial para entender procesos biológicos básicos como la proliferación, diferenciación y muerte celular, la organización en tejidos, el metabolismo, la migración de las células o la propia percepción sensorial. El advenimiento de organismos multicelulares durante el proceso evolutivo precisó del desarrollo de nuevos sistemas de control de la actividad celular, que regulasen el funcionamiento de cada una de sus células especializadas para el beneficio del conjunto. La solución evolutiva a estas nuevas necesidades de "socialización" celular (piénsese, por ejemplo, en la coordinación de los cien billones de células de un humano adulto) fue el desarrollo de rutas muy complejas de señalización que coordinasen y ejecutasen las respuestas celulares ante cambios ambientales, metabólicos o patogénicos. El estudio de estas intrincadas redes de señalización celular ha experimentado un extraordinario desarrollo en los últimos años, y constituye en la actualidad una de las fronteras más apasionantes de la investigación biológica y biomédica.

Los sistemas de transducción de señal se organizan frecuentemente "en cascada", con etapas secuenciales de detección, transformación, amplificación y diseminación de la señal. Para ser eficaces, estos sistemas tienen que funcionar de forma transitoria y controlada, utilizando procesos de terminación, adaptación e integración de señales que aseguren en todo momento su homeostasis. Cuando estos mecanismos de control sufren alguna alteración, se producen situaciones patológicas. El cáncer, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, los procesos neurodegenerativos o inflamatorios cursan con alteraciones en sistemas de señalización celular, ya sea por cambios en los niveles de mensajeros, en el número o la funcionalidad de los receptores o de los distintos componentes de las cascadas de transducción, o en una mezcla de estos motivos. En este contexto, es muy importante en la actualidad identificar nuevos elementos críticos y puntos de intersección en estas complejas redes de señalización que, a través del conjunto de interacciones funcionales ("interactoma"), se establezcan con diversas proteínas celulares para coordinar y modular funciones esenciales.

Las quinasas de receptores acoplados a proteínas G (GRKs) están emergiendo como uno de esos importantes puntos de convergencia de diferentes rutas de señalización. Esta familia de proteínas (7 isoformas en mamíferos) se identificaron inicialmente como reguladores negativos de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR), una familia de centenares de proteínas de

SEBBM
SEBBM

Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

membrana de gran importancia fisiológica y farmacológica (1). Las GRKs son quinasas que específicamente reconocen y fosforilan GPCRs cuando están activados, lo que provoca la unión de proteínas citosólicas denominadas arrestinas, que bloquean la capacidad de los GPCR de interactuar con proteínas G, conduciendo a una rápida desensibilización (2-4). Este proceso modula también la internalización de GPCR y puede además conducir a la activación de caminos de señalización adicionales, en los que las arrestinas actúan como adaptadores ("scaffolds"). Así, el reclutamiento de arrestinas mediado por GRKs es fundamental para provocar la modulación de importantes vías de señalización intracelular (c-Src, MAPK, NFκB o Mdm2) por GPCR (2,3).

En los últimos años se ha desvelado también la existencia de otros sustratos no-GPCR para estas quinasas y su interacción independiente de fosforilación con diversas proteínas de señalización implicadas en procesos biológicos esenciales (EGFR, PI3K, Gq, MEK, Akt, GIT, Mdm2, ente otras), lo que sugiere nuevos papeles funcionales para GRKs que podrían ser relevantes para la fisiología humana y para diversas enfermedades (4). Por ejemplo, nuestro grupo ha descubierto recientemente que los niveles incrementados de la isoforma GRK2 potencian la migración de células epiteliales hacia estímulos clave en el proceso de progresión tumoral (5). GRK2 puede contribuir también a otros aspectos de la progresión del cáncer. Así, hemos publicado que GRK2 modula la progresión del ciclo celular y regula negativamente al factor p53. El tratamiento de las células con agentes genotóxicos utilizados en quimioterapia provoca la estabilización anómala de GRK2 durante el ciclo, lo que atenúa la respuesta pro-apoptótica mediada por p53, favoreciendo la supervivencia celular (6). Dado que diferentes vías de señalización oncogénicas promueven la acumulación de GRK2 (7), es posible que esta quinasa contribuya a aumentar la quimio-resistencia de las células tumorales a través de su papel regulador en el ciclo celular.

Es tentador sugerir que cambios en la expresión/actividad de GRKs pueden afectar diferencialmente la funcionalidad de las proteínas con las que interactúa, alterando la homeostasis de maneras distintas, dependiendo también del tipo celular del que se trate.

La expresión alterada de algunas GRKs ha sido ya detectada en diversas enfermedades humanas (artritis reumatoide, fallo cardíaco, hipertensión, ciertos tumores, etc.), lo que sugiere su posible utilidad como biomarcador y/o diana terapéutica (8).

En resumen, la complejidad del interactoma de GRKs predice qué cambios en sus niveles y/o actividad, pueden tener efectos importantes en la señalización celular e implicaciones en el desencadenamiento o la progresión de diversas patologías. Sin embargo, es preciso conocer en más detalle las alteraciones de las diversas GRKs en situaciones patológicas (para lo que es esencial una activa colaboración entre grupos clínicos y básicos) y determinar cómo las diferentes redes de interacciones funcionales de GRKs se establecen espacial y temporalmente de forma dependiente de estímulo, tipo celular o contexto fisiológico (Fig.1). Todo ello permitirá evaluar la utilidad y viabilidad de futuras estrategias terapéuticas basadas en la modulación de la actividad, niveles o interacciones específicas de GRKS.

Referencias

1. Jacoby E, Bouhelal R., Gerspacher M., et al. The 7 TM G-protein-coupled receptor target family. Chem. Med. Chem. 1: 761-782.(2006)
2. Premont RT & Gainetdinov RR Physiological roles of G protein-coupled receptor kinases and arrestins. Annu Rev Physiol 69: 511-34 (2007).
3. DeWire SM, Ahn S, Lefkowitz RJ et al.) Beta-arrestins and cell signaling. Annu Rev Physiol. 69:483-510 (2007).
4. Ribas C, Penela P, Murga C, et al. The G protein-coupled receptor kinase (GRK) interactome: role of GRKs in GPCR regulation and signaling. Biochim Biophys Acta 1768: 913-22 (2007).
5. Penela P, Ribas C, Aymerich I et al. G protein-coupled receptor kinase 2 positively regulates epithelial cell migration. EMBO J 27: 1206-18 (2008).
6. Penela, P, Rivas V, Salcedo A. & Mayor F "G protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2) modulation and cell cycle progression" Proc Natl Acad Sci U S A, 107, 1118-1123 (2010).

Figura- Representación esquemática de las posibles redes de interacción que GRK2 podría establecer con diversas proteínas celulares, dependiendo del estímulo y del tipo celular, modulando de esta forma la migración de células epiteliales o del sistema inmune (modificado de referencia 8).

