

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



Hemidesmosomas: tornillos moleculares que sujetan nuestra piel

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2018.05.1

José María de Pereda
Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (CSIC – Universidad de Salamanca)

Biografía

Licenciado en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid (1990) y Doctor en Farmacia por la misma universidad (1995). Realizó su tesis doctoral en el Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC, Madrid) bajo la dirección del Prof. José M. Andreu. Realizó una primera estancia postdoctoral en la Universidad de Viena (Austria) donde comenzó a estudiar los hemidesmosomas. Adquirió formación en biología estructural bajo la dirección del Prof. Robert Liddington, primero en la Universidad de Leicester (Reino Unido) y posteriormente en el Burnham Institute (La Jolla, EEUU). En 2003 se incorporó al Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer de Salamanca, inicialmente como investigador Ramón y Cajal y desde 2006, como Científico Titular del CSIC. Su investigación se centra en comprender la arquitectura y regulación de los hemidesmosomas. También estudia las bases estructurales de la regulación de rutas de señalización en las que participa la GTPasa Rap1.

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

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

Los epitelios son un tipo de tejido fundamental en animales multicelulares. Los epitelios se pegan mediante una especie de tornillos moleculares a unas láminas denominadas membranas basales. Estos anclajes son esenciales para la integridad de tejidos como la piel y defectos en ellos dan lugar a graves enfermedades.

Summary

Epithelia are essential tissues in multicellular animals. Epithelia are glued, by means of a kind of molecular screws, to laminar structures named basement membranes. This attachment sites are essential for the integrity of tissues, such as the skin, and defects cause serious human diseases.

Los epitelios son tejidos cuyas células se unen formando láminas. Los epitelios están presentes en animales, donde recubren órganos y cavidades internas del cuerpo y forman glándulas. Uno de los epitelios más visibles es la epidermis, la capa externa de la piel; se trata de un epitelio estratificado, ya que está formado por varias capas de células.

Bajo los epitelios se extiende una fina lámina denominada membrana basal (1). A diferencia de los epitelios las membranas basales no están formadas por células sino que consisten mayoritariamente en proteínas que forman un entramado de

sustancias externas a la célula denominado matriz extracelular. Las membranas basales actúan como soporte para el epitelio, median el anclaje al tejido conectivo que se sitúa por debajo y de esta forma actúan como barreras que regulan el paso selectivo de sustancias y nutrientes al epitelio. En la piel la membrana basal conecta la epidermis con la capa más profunda denominada dermis, que contiene vasos sanguíneos, glándulas y folículos pilosos (2).

Los epitelios se adhieren a la membrana basal a través de unas estructuras denominadas hemidesmosomas (3) que funcionan como tornillos. En ellos se conecta la matriz extracelular con los filamentos de queratinas que se sitúan dentro del citoplasma de las células epiteliales. Las queratinas son proteínas que forman un tipo de los denominados "filamentos intermedios". Estos filamentos forman redes tridimensionales que contribuyen a que las células mantengan su forma. Las redes de filamentos de queratinas de células adyacentes están conectadas entre, sí, lo cual hace que los epitelios sean muy resistentes.

Los hemidesmosomas están compuestos por dos tipos de proteínas. Unas que atraviesan la membrana plasmática y por lo tanto tienen una región extracelular fuera de la célula y otra intracelular dentro. Este grupo incluye la integrina $\alpha 6 \beta 4$, el colágeno XVII (también denominado BP180 o BPAG2), y la proteína CD151. Un segundo tipo de proteínas se localizan exclusivamente en el citoplasma de la célula; éstas son la plectina y el "antígeno 1 del penfigoide

ampollosa" conocido abreviadamente como BPAG1e.

$\alpha 6 \beta 4$ pertenece a la familia de las integrinas, un grupo de proteínas de adhesión que funcionan como pequeñas manos que las células tienen en su superficie y con las que se agarran a proteínas en la superficie de otras células o en la matriz extracelular. En concreto $\alpha 6 \beta 4$ se une a unas proteínas de la membrana basal denominadas lamininas. Por otro lado $\alpha 6 \beta 4$ interactúa con plectina y BPAG1e en el citoplasma. Estas dos proteínas se unen a la subunidad $\beta 4$, cuya región intracelular es mucho más grande y completamente diferente a la de otras proteínas de la familia de las integrinas (4).

El colágeno XVII también se une a lamininas a través de su parte expuesta en la superficie de la célula, mientras que se une en el interior de la célula a la integrina $\alpha 6 \beta 4$, plectina y BPAG1e. Por último, la tercera proteína de membrana de los hemidesmosomas, CD151, no se une a proteínas de la membrana basal, sino que se asocia con $\alpha 6 \beta 4$ y modula su función.

Plectina y BPAG1e pertenecen a la familia de las plakinas (5). La principal función de las plakinas es conectar entre sí diversos filamentos del citoesqueleto y anclarlos a complejos de adhesión, como ocurre en los hemidesmosomas. Plectina y BPAG1e son proteínas de gran tamaño con una estructura muy alargada, lo que les

permite conectar proteínas relativamente muy separadas. Así en los hemidesmosomas plectina y BPAG1e se unen por un extremo a las proteínas transmembrana y por el otro a los filamentos de queratina. En conjunto en los hemidesmosomas se establece una cadena de conexiones entre las proteínas de la membrana basal y los filamentos del interior de la célula.

De las múltiples interacciones entre proteínas de los hemidesmosomas, la unión de $\alpha 6 \beta 4$ a plectina es la principal, ya que es necesaria para que se formen estos complejos. En cambio las otras proteínas se incorporan más tarde reforzando la estabilidad de los hemidesmosomas. De hecho, epitelios simples, denominados así porque tienen una sola capa de células, tienen hemidesmosomas más sencillos formados solo por $\alpha 6 \beta 4$ y plectina.

En aparente contraste con la adhesión estable en la que participan, los hemidesmosomas se desensamblan rápidamente durante procesos fisiológicos en los que las células necesitan moverse, como la cicatrización de heridas. La disolución de los hemidesmosomas se logra reduciendo la unión de plectina a $\alpha 6 \beta 4$.

La relevancia de los hemidesmosomas en la salud se pone de manifiesto por la alteración de sus componentes en enfermedades autoinmunes y genéticas. Auto-anticuerpos frente a colágeno XVII y BPAG1e causan el

penfigoide ampollosa, una enfermedad que afecta a la piel dando lugar a la formación de ampollas. Por otro lado, alteraciones genéticas que afectan a proteínas de hemidesmosomas causan diversos tipos de epidermolisis bullosa (6). Este grupo de enfermedades afecta principalmente a la piel, la cual es extremadamente sensible en estos pacientes, dando lugar a la formación de ampollas con gran facilidad. A causa de la fragilidad de la piel estas enfermedades se conocen como Piel de Mariposa. A nivel histológico las alteraciones de los hemidesmosomas causan roturas en la zona de unión dermis-epidermis.

Referencias

- https://es.wikipedia.org/wiki/Membrana_basal
- <https://es.wikipedia.org/wiki/Dermis>
- de Pereda et al. (2009). Advances and perspectives of the architecture of hemidesmosomes: lessons from structural biology. *Cell Adh Migr.* 3(4):361-364. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2802748/>
- Alonso García, N. (2013). Estudios estructurales de las proteínas de hemidesmosomas: integrina $\alpha 6 \beta 4$ y tetraspanina CD151. Tesis doctoral. Universidad de Salamanca. <http://hdl.handle.net/10366/123878>
Descripción de integrina $\alpha 6 \beta 4$ en la introducción (páginas 7-14).
- Ortega Portero, E (2012). Estudios estructurales y funcionales del dominio plakina de plectina. Tesis doctoral. Universidad de Salamanca. <http://hdl.handle.net/10366/115609>
Descripción de plakinas en la introducción (páginas 3-16).
- <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/12000/epidermolisis-ampollosa>

Figura. Esquema de la localización de los hemidesmosomas en un epitelio estratificado, de las proteínas que los forman y de las interacciones que establecen entre ellas.

