

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Las conexinas en el microambiente celular tumoral y en degeneración tisular

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2019.12.1

María D. Mayán.

Grupo CellCOM. Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC)



Biografía

María D. Mayán se licenció en Farmacia en la Universidad de Santiago de Compostela (2000). Tras su tesis doctoral en el Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC, Madrid) se marchó a Londres donde durante 4 años realizó dos estancias postdoctorales en el Imperial College London y en el MRC London Institute of Medical Sciences. En el año 2010 se trasladó al INIBIC en A Coruña gracias a un contrato de captación de talento, donde a finales del 2014 inició su grupo de investigación. Son importantes sus contribuciones científicas sobre la función de la RNA polimerasa II en el control de la replicación y transcripción y recombinación del rRNA, así como sus estudios sobre la función de las proteínas transmembrana denominadas conexinas en regeneración tisular y cáncer que han dado lugar a 24 publicaciones (*Nature*, *Nat Cell Biol*, *Ann Rheum Dis*, *Am J Pathol*, *Mol Cell Prot*, *BBA-Mol Cell Res*, *Oncogene*, *Cell Death and Dis*, etc.), 3 tesis doctorales y 4 en proceso desde el año 2011. Es inventora en 4 patentes. Ha recibido dos premios de la Sociedad Española de Reumatología y participa activamente en actividades de divulgación científica. Su grupo acaba de conseguir un proyecto europeo FET-Open, dentro del Horizon2020 para el desarrollo de fármacos antiinflamatorios con capacidad regenerativa. Para más información: www.mayan-lab.com

Resumen

Los canales de conexinas son canales intercambiadores de iones y moléculas pequeñas, que participan en el acoplamiento metabólico, químico y eléctrico, jugando un papel vital en el microambiente celular. Su estudio en enfermedades degenerativas asociadas a la edad y en cáncer ha puesto de relevancia a estas proteínas como nuevas y potentes dianas terapéuticas para evitar el progreso de patologías como la fibrosis, aterosclerosis, Alzheimer o artrosis, así como para prevenir y tratar la metástasis.

Summary

Connexin channels are conduits that allow the exchange of ions and small molecules, and play a key role in the cellular microenvironment, enabling their metabolic, chemical and electrical coupling. Their study in cancer and age-related diseases highlights their relevance as new and powerful therapeutic targets, in order to suppress the development of pathologies such as fibrosis, atherosclerosis, Alzheimer or arthrosis, as well as to prevent and treat metastasis.

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

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

Las conexinas (Cxs) forman canales que permiten conectar a las células con su entorno (hemicanales), pero a diferencia de otros tipos de conductos, éstos pueden atravesar dos membranas plasmáticas para poner en comunicación directa los citoplasmas de dos células adyacentes (uniones comunicantes). A través de dichos canales las células forman redes interconectadas entre sí que permiten la difusión de iones y pequeñas moléculas de hasta 1.5 kDa. En base al tamaño del poro y según la Base de Datos del Metaboloma Humano (HMDB), por medio de estos canales podrían pasar más de 39.679 metabolitos¹ entre los que se incluyen el calcio, ATP, IP3, cAMP, poliamidas, nucleótidos o nutrientes como la glucosa, además de microRNAs² y péptidos pequeños^{3,4}. Las uniones comunicantes fueron caracterizadas por primera vez en neuronas (sinapsis de tipo eléctrico). Sin embargo, más tarde se identificaron en miocardiocitos, hepatocitos, células epiteliales, condrocitos y prácticamente en todos los tipos celulares. Se han descrito 21 tipos de conexinas en humanos. En general cada tipo celular expresa más de una isoforma de conexina con distinta compatibilidad para combinarse entre sí, formando canales con diferente permeabilidad y propiedades biofísicas, aumentando de este modo la diversidad funcional y el acoplamiento entre distintos tipos celulares que expresen diferentes conexinas (Figura 1). Las conexinas son proteínas de vida media muy corta cuya expresión varía según el tipo de tejido y el contexto. La apertura o cierre del canal depende de estímulos como cambios en el pH intracelular, variaciones en el potencial de membrana o modificaciones post-traduccionales de los dominios citoplasmáticos de las 6 conexinas que forman el canal.

Por otra parte, los hemicanales actúan como conductos secretores y de señalización autocrina y paracrina, y en concentraciones fisiológicas de Ca²⁺ extracelular se mantienen cerrados para evitar la difusión de iones y metabolitos. Algunas conexinas como la Cx43, además de formar hemicanales y uniones comunicantes son capaces de trasladarse al núcleo y regular la actividad de promotores como el del gen de la N-cadherina⁵. Entre las patologías asociadas a mutaciones en los genes de las conexinas se incluyen la enfermedad

de Charcot-Marie-Tooth (Cx32), las cataratas (Cx46, Cx50), la sordera neurosensorial (Cx26, Cx30, Cx31), el síndrome de queratitis-ictiosis-sordera (Cx26, Cx30), enfermedades cardiovasculares como la fibrilación auricular (Cx43) o la displasia óculo-dento-digital (Cx43)⁶.

Los avances de esta última década a nivel de investigación básica y clínica continúan abriendo nuevos conocimientos, que abarcan su estudio en diferentes orgánulos, su actividad en nanotubos de membrana y vesículas extracelulares como exosomas, o la importancia de estas proteínas en la actividad mitocondrial y la respuesta a hipoxia. Pero sin lugar a duda, uno de los progresos más importantes de esta década es el estudio y diseño de péptidos de diferentes dominios de las conexinas. Algunos de estos péptidos ya se encuentran en ensayo clínico en fase III en Estados Unidos para el tratamiento de úlceras de pacientes con diabetes, cicatrización de la piel o degeneración macular⁷. En enfermedades asociadas al envejecimiento existen evidencias acerca del efecto de la Cx43 sobre cambios en el fenotipo celular por activación de factores de transcripción asociados a la transición epitelio-mesénquima o en la acumulación de células senescentes, limitando la capacidad de regeneración del tejido⁸. En efecto, varias conexinas han sido implicadas en el progreso de enfermedades como la fibrosis, la aterosclerosis, el Alzheimer o la artrosis.

En cáncer, varios grupos de investigación han demostrado que las células tumorales establecen diversos tipos de uniones comunicantes dependiendo del tipo de cadherina, con las células del microambiente como fibroblastos, células endoteliales, astrocitos, células NK, macrófagos y linfocitos T citotóxicos^{3,4}. De hecho, la Cx43 forma parte de la sinapsis inmunológica⁴. En el caso de células endoteliales, este canal de comunicación podría facilitar el proceso de extravasación e intravasación de las células tumorales al torrente sanguíneo y favorecer el paso a través de la barrera hematoencefálica. La comunicación entre las células tumorales y los astrocitos en metástasis cerebral de cáncer de mama y de cáncer de pulmón permite la activación de la ruta cGAS-STING y control de la supervivencia/muerte celular⁹. Las conclusiones de este y otros estudios han desencadenado en un ensayo clínico en EEUU para el tratamiento de la metástasis cerebral utilizando una molécula que inhibe las uniones comunicantes, cuyos resultados conoceremos en abril del 2020 (*ClinicalTrials.gov*

Identifier: NCT02429570).

No en vano, tanto los canales de conexinas y de la familia de panexinas están siendo considerados como nuevas dianas terapéuticas para el desarrollo de nuevos antiinflamatorios para el tratamiento de enfermedades asociadas a la edad. Sin embargo, estas proteínas no sólo están implicadas en comunicación celular a través de los canales que forman. Las conexinas, a través de su dominio C-terminal actúan como potentes centros de señalización anclando proteínas como la β -catenina, NANOG y c-Src entre otras¹⁰, controlando la activación de diferentes rutas de señalización probablemente a nivel nuclear, mitocondrial, citoplasmático y de membrana celular. Su actividad es pues muy compleja, con funciones dependientes e independientes del canal, que se traducen en control de la proliferación celular, migración, diferenciación o senescencia. Cuando hace poco más de 8 años nos interesamos por las conexinas y sus canales, hoy día descubrimos que nos queda mucho por investigar. La caracterización de los mecanismos reguladores de las funciones no dependientes de canal serán sin duda temas de intensa investigación en los próximos años con importantes implicaciones clínicas en enfermedades como el Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o el cáncer.

Referencias:

1. Aasen, T., Mesnil, M., Naus, C. C., Lampe, P. D. & Laird, D. W. Gap junctions and cancer: Communicating for 50 years. *Nat. Rev. Cancer*16, 775–788 (2016).
2. Zong, L., Zhu, Y., Liang, R. & Zhao, H.-B. Gap junction mediated miRNA intercellular transfer and gene regulation: A novel mechanism for intercellular genetic communication. *Sci. Rep.*6, 19884 (2016).
3. Neijssen, J. et al. Cross-presentation by intercellular peptide transfer through gap junctions. *Nature*434, 83–88 (2005).
4. Hofmann, F. et al. Cx43-Gap Junctions Accumulate at the Cytotoxic Immunological Synapse Enabling Cytotoxic T Lymphocyte Melanoma Cell Killing. *Int. J. Mol. Sci.*20, 4509 (2019).
5. Kotini, M. et al. Gap junction protein Connexin-43 is a direct transcriptional regulator of N-cadherin in vivo. *Nat. Commun.*9, 3846 (2018).
6. Laird, D. W., Naus, C. C. & Lampe, P. D. SnapShot: Connexins and Disease. *Cell*170, 1260-1260.e1 (2017).
7. Laird, D. W. & Lampe, P. D. Therapeutic strategies targeting connexins. *Nat. Rev. Drug Discov.*17, 905–921 (2018).
8. Varela-Eirín, M. et al. Targeting of chondrocyte plasticity via connexin43 modulation attenuates cellular senescence and fosters a pro-regenerative environment in osteoarthritis. *Cell Death Dis.*9, 1166 (2018).
9. Chen, Q. et al. Carcinoma–astrocyte gap junctions promote brain metastasis by cGAMP transfer. *Nature*533, 493–498 (2016).
10. Aasen, T. et al. Connexins in cancer: bridging the gap to the clinic. *Oncogene*38, 4429–4451 (2019).

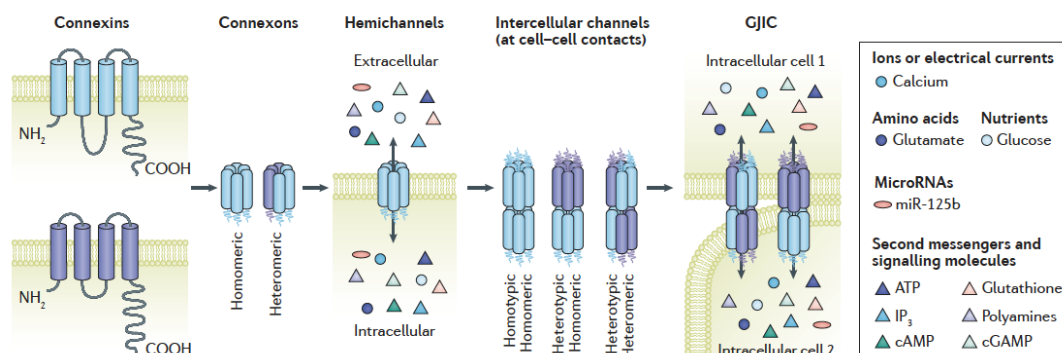


Figura. Topología de las conexinas y estructura de los hemicanales y uniones comunicantes o “gap junctions”. Se indican algunas de las moléculas que se pueden intercambiar a través de las uniones comunicantes al interrumpir la membrana plasmática y poner en contacto dos citoplasmas celulares. Copyright: ver¹