

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Oncoproteínas Vav: de la regulación del citoesqueleto a funciones fisiológicas y patológicas complejas

Especial XXXIX Congreso SEBBM

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2016.09.1



Xosé R. Bustelo

Centro de Investigación del Cáncer e Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer de Salamanca (CIC-IBMCC). CSIC-Universidad de Salamanca

Biografía

Xosé Bustelo es Profesor de Investigación del CSIC. Tras realizar su postdoctorado en el Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute (Princeton, NJ, EE.UU., 1990-1996), ocupó como investigador principal los puestos de Assistant Professor en la Universidad del Estado de Nueva York (Stony Brook, NY, EE.UU., 1996-2000) y de Científico Titular (1999-2004) e Investigador Científico (2004-2005) del CSIC en el CIC-IBMCC. Su grupo es líder internacional en las GTPasas Rho/Rac y, en este campo, de las enzimas de la familia Vav que median la activación de aquellas en procesos de señalización celular. Su grupo ha realizado hallazgos clave sobre los mecanismos de regulación, señalización y participación en procesos fisiológicos y patológicos de estas enzimas. Actualmente combina su labor científica con la vicedirección del CIC-IBMCC, la dirección de la Unidad de Genómica y Proteómica de este centro y la coordinación del Programa de Mecanismos Moleculares de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer.

Resumen

Las proteínas Vav catalizan la estimulación de las GTPasas Rho/Rac. Esta actividad requiere la fosforilación previa de las proteínas Vav en tirosinas, lo que las hace ocupar nichos funcionales aguas abajo de tirosin cinasas. Estas enzimas ejercen funciones esenciales en diversos procesos fisiológicos y patológicos como, por ejemplo, el cáncer.

Summary

Vav proteins catalyze the activation step of Rho/Rac GTPases. This enzyme activity requires the previous phosphorylation of Vav proteins on tyrosine residues, a property that incardinate them in tyrosine kinase-regulated signaling pathways. Vav proteins play key roles in a large variety of physiological processes and pathologies, including cancer.

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

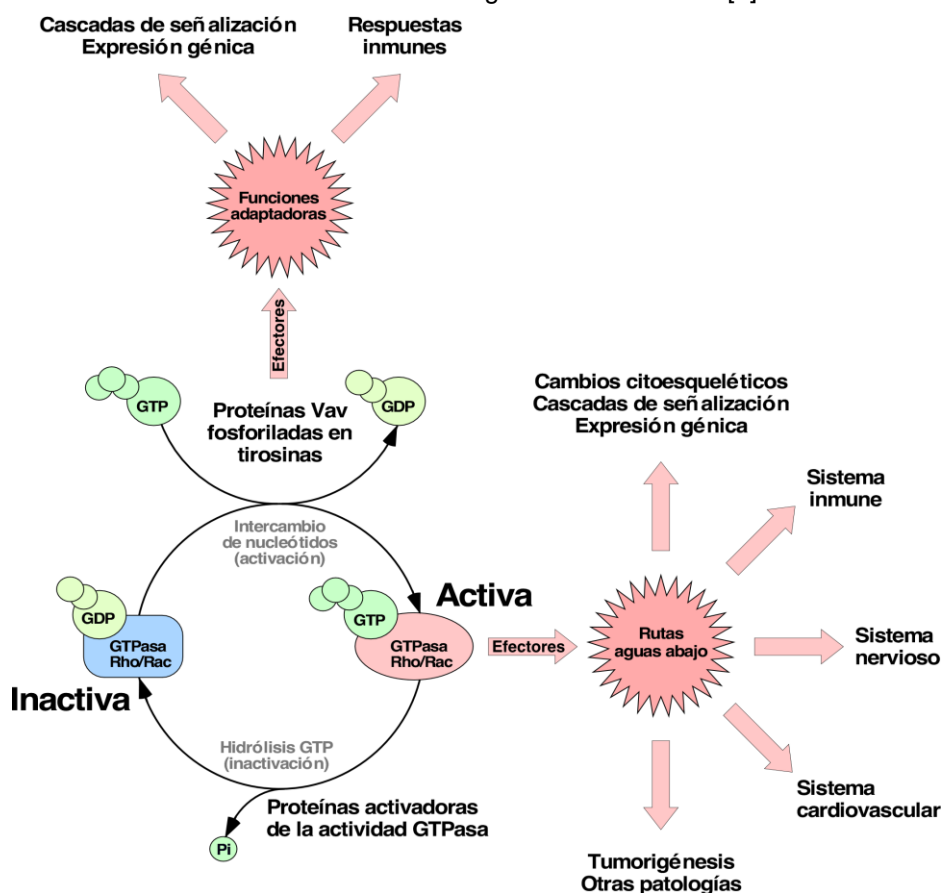
HEMEROTECA: http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

Las GTPasas Rho/Rac tienen su origen evolutivo en organismos unicelulares, en los que favorece la reorganización del citoesqueleto y la adaptación metabólica a cambios salinos y nutricionales en el ambiente circundante. Desde ese momento, sin embargo, han ido adquiriendo funciones cada vez más complejas en metazoos animales y vegetales [1]. Este aumento en su plasticidad funcional conllevó un problema logístico importante, puesto que los organismos tuvieron que adaptar el ciclo de estimulación de estas GTPasas a condiciones de señalización muy diversas, tanto en lo que se refiere a tipo de célula, estímulo extracelular, receptores transductores de la señal o región subcelular donde dicha activación había de producirse. ¿Cómo se solucionó este problema? Pues por la vía más sencilla: la de “diseñar” múltiples enzimas que permitiesen catalizar en cada momento la estimulación rápida de estas GTPasas en nichos funcionales muy específicos. El resultado de esta solución evolutiva es un número amplio de moléculas activadoras en la mayoría de especies multicelulares que, por ejemplo, alcanzan un número aproximado de 80 en humanos [2].

Uno de los grupos de activadores de las GTPasas Rho/Rac mejor estudiados es la familia de oncoproteínas Vav [3]. Esta familia posee representantes únicos en metazoos invertebrados y tres miembros (Vav1, Vav2, Vav3) en vertebrados [3]. Al igual que el resto de estimuladores de estas GTPasas, la función canónica de estas proteínas es la de catalizar el paso de las GTPasas Rho/Rac desde el estado inactivo (unido a GDP) al activo (unido a GTP). Esto se realiza a través de un proceso de interacción con las GTPasas sustrato que favorece la liberación del GDP unido a éstas y su reemplazo por el GTP presente a alta concentración en el citosol (**Figura 1**). Debido a ello, este proceso bioquímico se denomina como intercambio de nucleótidos de guanosina. Sin embargo,

las proteínas Vav se diferencian de todos los demás intercambiadores en que su actividad enzimática está directamente controlada por procesos de fosforilación en tirosina, una propiedad que las ha especializado en rutas de señalización activadas por tirosin cinasas [3]. Esta regulación implica cambios de conformaciones en la estructura de estas proteínas. Así, cuando no están fosforiladas, las proteínas Vav adoptan una conformación “cerrada” mediada por interacciones inhibitorias de los dominios N- y C-terminales con la región catalítica. Esta conformación oculta el sitio catalítico, lo que impide su acción enzimática en células no estimuladas. Sin embargo, su fosforilación tras la estimulación celular hace que estas interacciones intramoleculares se rompan y las proteínas Vav adquieran una conformación “abierta” plenamente activa [3]. Los dominios estructurales y sitios de fosforilación implicados en este proceso han sido descubiertos recientemente [4, 5]. Hay que destacar que estas proteínas ejercen pluriempleo a nivel celular, puesto que pueden estimular vías de señalización alternativas independientemente de su actividad enzimática (Figura 1). La estimulación de estas rutas, sin embargo, también requiere la fosforilación de las proteínas Vav [3]. Reafirmando su conexión con tirosin cinasas, las proteínas Vav son los únicos intercambiadores de nucleótidos que poseen una región SH2, un dominio estructural que media la asociación a proteínas fosforiladas en tirosina. Este dominio lo utilizan las proteínas Vav para unirse a las tirosin cinasas situadas aguas arriba y, posteriormente, para interactuar con elementos de señalización que han sido fosforilados por dichas cinasas [3]. Haciendo honor a las funciones originarias de las

GTPasas Rho/Rac, las proteínas Vav regulan a nivel celular procesos relacionados con el cambio citoesquelético, la estimulación de cascadas de señalización y procesos de expresión génica (Figura 1). Sin embargo, también ejecutan funciones adaptadoras no catalíticas que median la generación de flujos de calcio y la estimulación subsecuente de factores transcripcionales calcio-dependientes en algunos tipos celulares como son, por ejemplo, los linfocitos T [3] (Figura 1). El uso de animales modelo nos ha permitido descubrir que sus funciones son mucho más complejas a nivel de organismo. Así, sabemos ahora que su función es esencial para el desarrollo y propiedades efectoras de linfocitos T, la migración y orientación espacial de axones de neuronas localizadas en regiones específicas del sistema nervioso o la dilatación de los vasos sanguíneos asociada al control dinámico de la presión arterial [3] (Figura 1). Esto hace que cuando estas proteínas son eliminadas mediante técnicas genéticas en ratones se desarrollen un gran número de patologías que incluyen, entre otras, linfopenia, autoinmunidad, hipertensión, remodelación cardiovascular y síndrome metabólico [3]. También sabemos que la desregulación de su actividad, bien por la estimulación espuria de sus formas silvestres o por mutación de sus genes, favorece la aparición de procesos tumorales en células hematopoyéticas, de mama y piel [3, 6, 7] (Figura 1). Esto va asociado a procesos que favorecen tanto la tumorigénesis primaria como el proceso de diseminación metastática de las células cancerosas a órganos periféricos [3]. Estas propiedades funcionales las hacen altamente atractivas desde un punto de vista terapéutico [3].



Referencias

1. Bustelo, X.R., V. Sauzeau, and I.M. Berenjano. GTP-binding proteins of the Rho/Rac family: regulation, effectors and functions in vivo. *Bioessays*29(4): p. 356-70 (2007).
2. Bos, J.L., H. Rehmann, and A. Wittinghofer. GEFs and GAPs: critical elements in the control of small G proteins. *Cell*129(5): p. 865-77 (2007).
3. Bustelo, X.R. Vav family exchange factors: an integrated regulatory and functional view. *Small GTPases*5(2): p. 1-12 (2014).
4. Barreira, M., et al. The C-Terminal SH3 domain contributes to the intramolecular inhibition of vav family proteins. *Sci Sig*7(321): p. ra35 (2014).
5. Yu, B., et al. Structural and energetic mechanisms of cooperative autoinhibition and activation of Vav1. *Cell*140(2): p. 246-56 (2010).
6. Citterio, C., et al. The Rho exchange factors Vav2 and Vav3 control a lung metastasis-specific transcriptional program in breast cancer cells. *Sci Sig*5(244): p. ra71 (2012).
7. Menacho-Marquez, M., et al. The Rho exchange factors Vav2 and Vav3 favor skin tumor initiation and promotion by engaging extracellular signaling loops. *PLoS Bio*11(7): p. e1001615 (2013).

Figura. Funciones bioquímicas y biológicas de las proteínas Vav.