



CENTRO DE INVESTIGACIÓN
DEL CÁNCER

Universidad de Salamanca-CSIC



Campus Miguel de Unamuno
37007 Salamanca, España
Tel. +34 923 29 47 20
Fax +34 923 29 47 43
www.cicancer.org

Avance en la comprensión del anclaje de epitelios a la membrana basal

- ▶ En este estudio se presenta la primera estructura de un complejo de dos componentes de los hemidesmosomas, esenciales en la integridad de los epitelios.
- ▶ Los autores del estudio, publicado en *The EMBO Journal*, han identificado las bases estructurales de mutaciones que causan epidermolisis bullosa.

Salamanca, 7 de abril, 2009. El equipo —surgido de la colaboración entre el Dr. José M de Pereda del Centro de Investigación del Cáncer-Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (CSIC - USAL, Salamanca), la Dra. Pilar Lillo del Instituto de Química Física Rocasolano (CSIC, Madrid) y el Dr. Arnoud Sonnenberg del Instituto Holandés del Cáncer (Ámsterdam) — ha elucidado las bases estructurales de la interacción entre dos proteínas esenciales de los hemidesmosomas: la integrina $\alpha 6\beta 4$ y plectina.

Este estudio supone un avance significativo en el conocimiento de la arquitectura de los hemidesmosomas y de la biología de epitelios en general. Además las estructuras 3D resueltas deberían facilitar el diseño racional de ligandos que modifican la dinámica de los hemidesmosomas y que podrían tener una potencial aplicación terapéutica.

Los hemidesmosomas son complejos de proteínas que median el anclaje de las células epiteliales a la membrana basal, y por lo tanto son esenciales para la integridad de los epitelios. Alteraciones en su arquitectura, por ejemplo debido a defectos congénitos en las proteínas que los componen, se asocian a diversos tipos de epidermolisis bullosa que es un grupo de enfermedades caracterizadas por fragilidad de la piel y otros epitelios.



El grupo dirigido por el Dr. de Pereda ha empleado métodos de cristalografía de macromoléculas para resolver la estructura del complejo formado por la integrina $\beta 4$ y plectina, lo cual ha permitido conocer los mecanismos de reconocimiento molecular responsables de dicha interacción, que es esencial para mantener la integridad de los hemidesmosomas. Se conocían dos mutaciones en $\beta 4$ que producían la sustitución de dos aminoácidos en esta proteína y que causaban formas no letales de epidermolisis bullosa. En este trabajo, se han cotejado estudios funcionales con estudios de la estructura y han permitido demostrar que estos dos aminoácidos (Arg1225 y Arg1281) forman contactos esenciales con plectina. De esta manera se ha establecido una relación directa entre la alteración de la interfase de unión y el desarrollo de la enfermedad.

Además este estudio muestra que la estructura de una región de la integrina $\beta 4$ cambia al unirse a plectina. El bloqueo de $\beta 4$ en el estado observado en la estructura "no unida" reduce la afinidad por plectina, y sugiere una regulación alostérica de la integrina. Los mecanismos de regulación de los hemidesmosomas son de gran importancia ya que el desensamblaje de los hemidesmosomas está ligado a la estimulación por $\alpha 6\beta 4$ de rutas de migración y supervivencia celular en carcinomas.

La investigación ha sido financiada por el Ministerio de Ciencia e Innovación, el Fondo Europeo de Desarrollo Regional y el European Synchrotron Radiation Facility (Grenoble, Francia).