

Desvelado un nuevo mecanismo molecular que previene la enfermedad inflamatoria intestinal

- Una función inesperada de la proteína ATG16L1 regula la estabilidad de otra denominada A20
- La eliminación de ambas moléculas provoca la aparición espontánea de inflamación intestinal aguda

El grupo de investigación dirigido por el Dr. Felipe X. Pimentel-Muiños en el Centro de Investigación del Cáncer, Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (CSIC-Universidad de Salamanca) acaba de publicar este trabajo en la revista Nature Communications. Los estudios se han realizado en colaboración con el laboratorio del Dr. Geert van Loo de la Universidad de Gante en Bélgica.

Las Enfermedades Inflamatorias Intestinales (fundamentalmente la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa) son patologías graves que surgen de la incidencia de factores ambientales sobre individuos genéticamente susceptibles. Alrededor de 5000 nuevos casos son diagnosticados cada año en España. Estas enfermedades son inicialmente episódicas, pero con el tiempo suelen evolucionar a crónicas y refractarias, con complicaciones graves que pueden requerir cirugía. El tratamiento se basa en la administración sintomática de agentes antiinflamatorios e inmunosupresores, pero no existen actualmente terapias realmente curativas. Esta falta de alternativas se debe en parte al desconocimiento de los mecanismos patogénicos implicados. El microambiente intestinal es un entorno fisiológico único en el que el epitelio debe ser suficientemente permeable para permitir la absorción de los nutrientes, pero a la vez debe defenderse de la gran carga bacteriana que habita de forma natural el tracto digestivo. Hoy en día se asume que fallos esporádicos en el control de la flora bacteriana son los que provocan una reacción inflamatoria descontrolada en individuos genéticamente susceptibles en los que los mecanismos protectores no funcionan con normalidad. Los mecanismos encargados de regular la homeostasis intestinal son muy complejos e implican la interacción funcional de

múltiples vías señalizadoras. Cuáles son exactamente las moléculas implicadas y cómo interaccionan funcionalmente entre sí para controlar la flora bacteriana y prevenir las patologías intestinales no se conoce con claridad. Es de esperar que un mayor conocimiento de estos mecanismos favorezca el desarrollo de formas de prevención y terapia realmente efectivas.

En este trabajo, el grupo del Dr. Pimentel, en colaboración con el Dr. Van Loo, ha demostrado que dos proteínas no relacionadas (ATG16L1, implicada en la regulación de la autofagia celular) y A20 (que participa en el control de las reacciones inflamatorias), interaccionan físicamente entre sí y regulan mutuamente sus niveles de expresión y propiedades funcionales. Esta interacción es crítica para la prevención de la inflamación intestinal, puesto que la ausencia individual de ATG16L1 o A20 en el epitelio intestinal no causa ningún problema, pero su eliminación simultánea provoca una fuerte reacción inflamatoria espontánea asociada con la muerte de las células epiteliales y la degeneración del epitelio. El laboratorio ha profundizado en las consecuencias *mecánicas* de esta interacción, concluyendo que la unión entre las dos proteínas controla sus respectivos niveles de expresión y capacidad para regular fenómenos celulares importantes como la autofagia celular, las vías de señalización inflamatoria o la susceptibilidad de las células epiteliales a la muerte celular. “El caso de ATG16L1 es particularmente relevante, puesto que la actividad que describimos en esta publicación radica en una región de la molécula (el dominio WD40), cuya función no se conocía con claridad”, asegura el Dr. Pimentel. “El objetivo global a medio plazo es identificar el catálogo completo de los mecanismos moleculares que controlan la homeostasis del epitelio intestinal y cuya disfunción favorece la susceptibilidad a las enfermedades inflamatorias intestinales. Sólo del conocimiento profundo de estos mecanismos se podrán derivar aproximaciones terapéuticas verdaderamente efectivas capaces de prevenir y curar estas enfermedades”.

El estudio ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia Innovación y Universidades, la Junta de Castilla y León, fondos europeos FEDER, la Fundación Solórzano y el Broad Medical Research Program, un programa científico de la fundación estadounidense “The Broad Foundation / Crohn’s and Colitis Foundation (CCF)” que está especializado en apoyar la investigación en las enfermedades inflamatorias intestinales.

Publicación: Slowicka, K; Serramito-Gómez, I; Boada-Romero, E; Martens, A; Sze, M; Petta, I; Vikkula, HK; De Rycke, R; Parthoens, E; Lippens, S; Savvides, SN; Wullaert, A; Vereecke, L; Pimentel-Muiños, FX(*); van Loo, G(*). ***Physical and functional interaction between A20 and ATG16L1-WD40 domain in the control of intestinal homeostasis.*** *Nature Communications*. 10:1834 (2019). (*) Codirectores del trabajo.

Centro: Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (IBMCC)
Centro de Investigación del Cáncer (CSIC-Universidad de Salamanca)
Campus Miguel de Unamuno
Universidad de Salamanca
Salamanca, 37007