Nature Communications: Identifican una 'lanzadera' de proteínas nucleares esencial en el crecimiento y desarrollo de órganos

03/03/2022

El estudio que se publica en Nature Communications *halla una nueva diana para el desarrollo de medicamentos orientados a bloquear la entrada de la proteína YAP*

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) han identificado un mecanismo que resulta esencial en el crecimiento y desarrollo de los órganos. Los científicos han manipulado dicho mecanismo, basado en una lanzadera nuclear, para así controlar el crecimiento y potencialmente la regeneración de los órganos.

El crecimiento y la regeneración de los órganos requiere de la entrada al núcleo celular de las proteínas que tienen la función de activar los genes necesarios para que se desempeñen dichos procesos. Investigadores del CNIC, liderados por el **Dr. Miguel Ángel del Pozo Barriuso**, director del Grupo de Mecanoadaptación y Biología de Caveolas del CNIC, y el Dr. Asier Echarri Aguirre, investigador del mismo grupo, han conseguido identificar el mecanismo o lanzadera que introduce dichas proteínas en el interior del núcleo en respuesta a estímulos mecánicos, como las fuerzas hemodinámicas generadas por el flujo vascular en el interior de las arterias, la rigidez tumoral, o la propia locomoción mientras caminamos o practicamos deporte. Los resultados se publican hoy en *Nature Communications.*

La mayoría de procesos biológicos requiere de la entrada al núcleo celular de ciertos factores clave para su regulación. Así, por ejemplo, durante el desarrollo, la regeneración de tejidos tras un traumatismo o infarto, o en las enfermedades cardiovasculares o el cáncer, se producen señales mecánicas a las que las células responden multiplicándose para regenerar el tejido dañado, o reorganizando el medio que las rodea.

Para ello, detallan los investigadores del CNIC, son clave ciertos factores que se activan por estas señales mecánicas y entran en el núcleo, donde encienden o activan los genes necesarios para promover el crecimiento o la regeneración del órgano en cuestión.

“Uno de los más importantes es la proteína YAP”, explica el Dr. del Pozo Barriuso. “Su entrada al núcleo es un proceso muy controlado; sólo debe producirse cuando existe una necesidad determinada. Dicha entrada se produce a través de puertas o poros nucleares que, para poder ser atravesadas, necesitan de una lanzadera”.

Lo que hace especialmente interesante a YAP es que, ante un incremento en la fuerza mecánica a la que está sometido el tejido, “se activa y entra en el núcleo, donde enciende varios genes que determinan el crecimiento del órgano en cuestión”, explica el Dr. Asier Echarri Aguirre, uno de los principales autores de este estudio. “YAP además está mutada o alterada en numerosas patologías humanas, lo que la hace aún más interesante”, añade **María García**, primera autora del estudio.

Sin embargo, a pesar de que YAP ha sido ampliamente estudiada debido a su implicación en la regeneración de órganos, o en patologías tan importantes como la aterosclerosis y el cáncer, la vía de entrada al núcleo y la lanzadera que utiliza YAP eran desconocidas.

Ahora, los científicos del CNIC han identificado esta lanzadera, llamada Importina-7, a la que YAP se sube para entrar en el núcleo de la célula y así inducir el crecimiento celular y, finalmente, del tejido.

Los principales autores de este estudio, la doctoranda María García García, y los Dres. Echarri Aguirre y del Pozo Barriuso del CNIC, en colaboración con el Max Planck Institute for Biophysical Chemistry de Alemania y el Instituto Cajal de Madrid, han demostrado, además, que YAP monopoliza la lanzadera Importina-7 y dificulta que otros factores puedan subirse a ella y entrar en el núcleo.

Por lo tanto, “YAP no sólo controla directamente los genes importantes para el crecimiento de

Pero, además, la información que se publica hoy en *Nature Communications* también identifica una nueva diana para el desarrollo de medicamentos orientados a bloquear la lanzadera. Así, los investigadores lograron bloquear el sobrecrecimiento de órganos de mosca simplemente reduciendo los niveles de la "lanzadera" Importina-7, ya que esto impide que YAP pueda entrar en el núcleo (Figura 1).

"Este hallazgo es relevante en medicina aplicada -destaca María García-, ya que, en numerosas patologías como la aterosclerosis, el cáncer o la fibrosis, se produce una entrada masiva y no deseada de YAP al núcleo, lo que contribuye al desarrollo de dichas enfermedades".

Por tanto, subrayan los científicos, "**bloquear la unión de YAP a Importina-7, evitaría la indeseada entrada de YAP al núcleo y su consiguiente efecto patológico**".

Este estudio, por tanto, identifica una nueva diana para el desarrollo de medicamentos orientados a bloquear la entrada de YAP al núcleo en estas enfermedades, que tienen un enorme coste social y económico.

En este trabajo han participado investigadores del CIBER de Enfermedades Cardiovasculares. Asimismo, la investigación ha recibido apoyo de las siguientes entidades financiadoras: Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades; Agencia Estatal de Investigación (AEI)/European Regional Development Fund (ARDF/FEDER) "A way to make Europe"; Comunidad Autónoma de Madrid; Fundació La Marató de TV3; "La Caixa" Foundation; Asociación Española contra el Cáncer, y European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under the Marie Sklodowska-Curie.

- *García-García, M., Sánchez-Perales, S., Jarabo, P., Calvo, E., Huyton, T., Fu, L., Ng, S. C., Sotodosos-Alonso, L., Vázquez, J., Casas-Tintó, S., Görlich, D., Echarri, A., & Del Pozo, M. A. (2022). Mechanical control of nuclear import by Importin-7 is regulated by its dominant cargo YAP. Nature Communications, 13(1), 1174. https://doi.org/10.1038/s41467-022-28693-y*

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/nature-communications-identifican-lanzadera-proteinas-nucleares-esencial-crecimiento