Descubierto los mecanismos que controlan la localización y función de una proteína en el núcleo, claves para el control de su morfología y la invasión tumoral.

30/01/2015

Developmental cell - 30 de enero de 2015

Se llama Rac1 y su presencia sostenida en el núcleo conduce a cambios en la morfología nuclear que son claves en diferentes procesos biológicos, incluyendo la malignidad del cáncer. Así lo han demostrado investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) dirigidos por el Dr. Miguel Ángel del Pozo, que describen hoy en la revista Developmental Cell el importante papel que la activación de esta proteína dentro del núcleo puede tener sobre la capacidad migratoria e invasiva de las células.

Desde hace pocos años se sabía que Rac1 podría encontrarse en el núcleo de la célula, pero seguía siendo un enigma qué regula dicha localización así como su función en el núcleo. Este trabajo identifica los mecanismos moleculares que regulaban el transporte de Rac1 entre el núcleo y el citoplasma. Una vez en el núcleo, Rac1 promueve cambios en la estructura del mismo que facilitan su deformación, necesaria para la migración celular a través de espacios confinados.

En el trabajo publicado en Developmental Cell, los investigadores del CNIC han descrito la importancia de la correcta localización subcelular de la proteína Rac1, “lo que en último término controla su estado de activación”. “La presencia sostenida de Rac1 en el núcleo se traduce en la alteración de la organización de la membrana nuclear mediante cambios en la actina nuclear y, por lo tanto, en su deformación”, explica el Dr. del Pozo.

Los autores han identificado las secuencias genéticas concretas que condicionan la salida del núcleo de Rac1, tanto en Rac1 como en otras proteínas implicadas en este proceso. Por tanto, el hallazgo abre la puerta al diseño de futuras dianas terapéuticas. “Nuestro resultados confirman la necesidad de una fina regulación de la dinámica de Rac1 a nivel nuclear y sirven al mismo tiempo de base para la identificación de futuras dianas moleculares asociadas a la reducción de los niveles de esta proteína dentro del núcleo”, explica la Dra. Inmaculada Navarro, primer firmante del trabajo.

Como señalan los autores de la investigación, los primeros pasos para que la invasión tumoral comience requieren de la activación de mecanismos de señalización implicados en el control del denominado citoesqueleto de actina. “Estos procesos permiten cambios en la morfología celular favoreciendo su migración a tejidos adyacentes. En el caso de células tumorales, dicha migración produce la temida metástasis” subraya el Dr. Del Pozo.

En dicho proceso, los núcleos de las células tumorales deben modificarse tanto en su posición como en su morfología, con el fin de adaptarse para favorecer el paso de las células tumorales a través de los pequeños poros presentes en la matriz que las rodea. “Por lo tanto, entender los mecanismos moleculares que controlan la morfología nuclear es de crucial importancia para entender la invasión tumoral”, destaca la Dra. Navarro.

Esta deformación nuclear mediada por Rac1 favorecería la capacidad de las células de adaptarse morfológicamente para permitir su paso a través de los pequeños poros presentes en la matriz que las rodea, un mecanismo esencial tanto en procesos fisiológicos como patológicos, como el desarrollo embrionario, el cierre de heridas o el cáncer, señala el Dr. del Pozo.

Para demostrar si sus hallazgos a nivel molecular y celular tenían alguna relevancia en estos procesos, los autores estudiaron la localización de Rac1 en el núcleo de muestras de tejidos sanos y de tumores altamente metastáticos. “En muestras de tumores de pacientes con cáncer de próstata

muy agresivo la acumulación de Rac1 en el interior nuclear está incrementada, existiendo una correlación entre dichos niveles y el grado de malignidad del tumor", puntualiza la Dra. Navarro. Por tanto, el trabajo publicado en la revista estadounidense apunta al posible establecimiento de la presencia de esta proteína a nivel nuclear como marcador de la progresión tumoral.

- Rac1 Nucleocytoplasmic Shuttling Drives Nuclear Shape Changes and Tumor Invasion
- Descarga gratuita

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/descubierto-mecanismos-que-controlan-localizacion-funcion-proteina-nucleo-claves-para