

## ACTUALIDAD

---

### Premio Beckman Coulter

Núm. 153 - Septiembre 2007

El **premio Beckman Coulter** se entrega en el XXX Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular que se celebra en Málaga del 12 al 15 de septiembre de 2007. Este galardón tiene como objetivo el incentivo de la actividad investigadora de jóvenes bioquímicas y distingue la labor relevante de un bioquímico menor de 40 años. El galardonado este año ha sido [Miguel Ángel del Pozo del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares,](#) por el trabajo, *Integrinas y caveolina-1 en endocitosis, proliferación y migración celular*, cuyo resumen se presenta a continuación.

### Integrinas y caveolina-1 en endocitosis, proliferación y migración celular

Las integrinas son los principales receptores que utiliza la célula para relacionarse con la matriz extracelular que la rodea. Al disparar señales que se transmiten desde la superficie celular hacia el núcleo y el citosol, las integrinas gobiernan procesos fisiológicos clave como la migración celular, la expresión de genes, la multiplicación celular, la supervivencia, la regeneración tisular y cicatrización de heridas, el desarrollo embrionario, la respuesta inmune y la formación de vasos sanguíneos. La alteración de estos procesos en patologías tales como las enfermedades inflamatorias, aterosclerosis, cáncer, metástasis, etc., hace de las integrinas un importante objeto de estudio científico. Nuestro grupo ha identificado mecanismos moleculares básicos por los cuales las integrinas y las GTPasa de la familia Rho/Rac (principales transmisoras de las señales iniciadas por integrinas) regulan la migración, polarización, progresión del ciclo celular y expresión génica, con implicaciones en la transformación cancerosa, la inflamación y los trastornos cardiovasculares. Las integrinas inician la transmisión de señales hacia el interior de la célula. Estas señales intracelulares regulan la división celular normal, o crecimiento dependiente de adhesión (CDA), mientras que el crecimiento de células transformadas es independiente del anclaje a la matriz (CIA). Las integrinas regulan la translocación a la membrana plasmática de las GTPasa Rho/Rac a través de microdominios de membrana ricos en colesterol (MMEC), que aportan sitios de unión en superficie para estas GTPasa. La endocitosis de estos sitios de unión en los MMEC se produce a través de caveolas, siendo la proteína caveolina un regulador crítico de esta internalización. Esta proteína inhibe CIA y ha sido propuesta como supresor tumoral, aunque no se conoce el mecanismo molecular subyacente. Hemos observado que las integrinas retienen a la caveolina fosforilada en adhesiones focales, impidiendo su localización en caveolas, que es necesaria para la internalización de los MMEC. Por lo tanto, las integrinas impiden la endocitosis de MMEC, activando así la vía de Rac (entre

otras rutas de señalización intracelular). Estos resultados podrían explicar el papel de la caveolina en la supresión tumoral, al inhibir esas vías de señalización. La localización de caveolina fosforilada en adhesiones focales es llamativa y sugiere que esta proteína podría tener un impacto en la regulación de la dinámica de las adhesiones focales y, por tanto, en la migración celular. Procesos biológicos tan importantes como el desarrollo embrionario, la angiogénesis, la cicatrización de heridas y la metástasis se basan en la migración celular, una compleja función regulada por múltiples rutas de señalización intracelular. Recientemente, hemos demostrado un papel destacado de la caveolina-1 en el establecimiento de la polaridad celular y en migración direccional. Las células extraídas de ratones deficientes en caveolina-1 pierden la polaridad, tienen defectos en ensayos de cierre de herida, disminución en los niveles de activación de la GTPasa Rho y aumentos en los de Rac y Cdc42. Se pierde tanto la persistencia intrínseca en la migración direccional como la respuesta a estímulos migratorios direccionales extrínsecos. Tanto la inactivación de la cinasa Src como del inhibidor de Rho, p190RhoGAP, rescatan el fenotipo salvaje en células caveolina-1<sup>-/-</sup>, sugiriendo que caveolina-1 controla los niveles normales de actividad de Rho a través de la inactivación de la ruta Src/p190RhoGAP. Estos resultados subrayan la importancia de esta caveolina-1 en el establecimiento de la polarización celular durante la migración direccional a través de la coordinación de las cascadas de señales de la cinasa Src y las Rho GTPasa. A pesar de lo llamativo de los resultados *in vitro* y *ex vivo*, los ratones deficientes en caveolina-1 se desarrollan normalmente. Esta aparente contradicción se explica muy probablemente por la complejidad de las rutas de señales que regulan la migración direccional, algunas de las cuales posiblemente compensan la ausencia de caveolina-1 durante el desarrollo embrionario. Sin embargo, el cierre de heridas térmicas (examinado en este trabajo) y la angiogénesis (previamente demostrado por otros autores) son deficientes en estos animales, muy probablemente por el defecto en migración direccional.

*Miguel Ángel del Pozo*

CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES - CSIC, MADRID