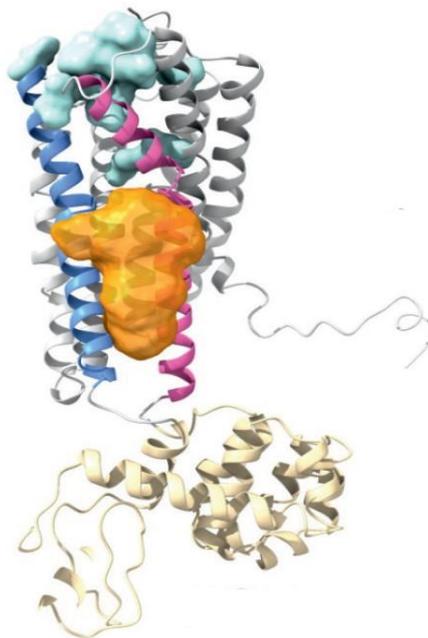


Madrid, jueves 19 de septiembre de 2024

Identifican un compuesto capaz de modular la migración celular en procesos autoinmunes y tumorales

- El compuesto hallado por un equipo del CSIC regula la capacidad de inducir la migración celular en el receptor de las quimioquinas, unas proteínas implicadas en procesos inflamatorios, autoinmunes o de metástasis tumoral
- Este trabajo abre la puerta al desarrollo de nuevos inhibidores de quimioquinas con menor toxicidad y efectos secundarios



Modelo tridimensional de la estructura del receptor de quimioquinas CXCR4 con la zona de interacción con el compuesto identificada en naranja. / César Santiago

La migración celular juega un papel fundamental en multitud de procesos fisiológicos y patológicos. Los mecanismos tras este movimiento de las células están controlados por las quimioquinas, unas proteínas implicadas en el correcto funcionamiento de nuestro sistema inmune y cuya inhibición de la unión con sus receptores ha sido una diana terapéutica tradicional para tratar enfermedades autoinmunes, inflamatorias y de metástasis en

procesos tumorales. Ahora, un equipo del Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), en colaboración con el Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB-CSIC), dependientes del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MICIU), han identificado un compuesto, llamado AGR1.137, capaz de modular de forma específica la migración celular dependiente del receptor de quimioquinas CXCR4, lo que permitiría tratar las patologías en las que intervienen estas proteínas y sus receptores con menor toxicidad y efectos secundarios. Los resultados se han publicado en la revista [eLife](#).

Las quimioquinas, mediante la interacción con sus receptores, que se encuentran en la membrana celular y presentan una estructura que cruza la membrana formando una especie de barril, determinan la migración celular implicada en procesos metastásicos y enfermedades autoinmunes, entre otras patologías. Su potencial terapéutico ha sido de gran interés para la industria farmacéutica, que ha desarrollado moléculas dirigidas a inhibir la unión entre la quimioquina y su receptor. Sin embargo, hasta el momento, solo existen unos pocos compuestos aprobados para su uso clínico, y además provocan efectos secundarios al bloquear por completo la función de estos mediadores.

Los resultados del estudio del CNB, realizado en colaboración con la Universidad de Linköping en Suecia, muestran que “la capacidad de bloquear de manera selectiva sólo algunas de las múltiples funciones de los receptores de quimioquinas, aquellas que interesasen, permitiría evitar efectos no deseados en la fisiología celular, y minimizaría la aparición de efectos secundarios”, detalla **Mario Mellado**, investigador del CNB-CSIC y director del proyecto. Con esta idea en mente, los investigadores e investigadoras buscaron una diana en la molécula del receptor que no interfiriera en la unión a la quimioquina para mantener intacta parte de la señalización celular y, al mismo tiempo, bloquear aquella relacionada con la migración celular.

Con este objetivo, el equipo se centró en analizar compuestos que se dirigieran a la zona localizada entre las regiones transmembrana TMV y TMVI del receptor de la quimioquina CXCL12. Gracias a la colaboración con el CIB-CSIC, el personal investigador tuvo acceso a una librería de pequeños compuestos aromáticos que, *a priori*, podrían interactuar con la región concreta del receptor que les interesaba, sin afectar a la unión de la quimioquina. Partiendo de un análisis *in silico* (modelado, simulación y visualización de procesos biológicos) de miles de compuestos, llegaron a identificar tres compuestos que, *in vitro*, evitaban la migración celular, pero permitían mantener las cascadas de señalización necesarias para conservar otras funciones en la célula. Finalmente, utilizando como modelo el pez cebra, pudieron observar también *in vivo* cómo una de estas moléculas, llamada AGR1.137, disminuía el crecimiento tumoral y la metástasis, sin alterar la unión de la quimioquina CXCL12 al receptor y manteniendo activas otras rutas de señalización.

“Si bien este compuesto químico está aún lejos de poder ser comercializado, es la primera vez que se identifica un compuesto modulador de la actividad del receptor que estabiliza una conformación del mismo asociada con la capacidad de la célula para moverse a favor de gradiente”, destaca Mellado. “Hemos definido una nueva diana terapéutica que permite actuar en enfermedades inflamatorias y autoinmunes y en procesos como la metástasis tumoral. Dadas sus características, este compuesto presenta potencialmente una menor toxicidad y efectos secundarios al compararse con otros inhibidores”, concluye.

Eva M. García-Cuesta, Pablo Martínez, Karthik Selvaraju, Gabriel Ulltjörn, Adrián Miguel Gómez Pozo, Gianluca D'Agostino, Sofía Gardeta, Adriana Quijada-Freire, Patricia Blanco Gabella, Carlos Roca, Daniel del Hoyo, Rodrigo Jiménez-Saiz, Alfonso García-Rubia, Blanca Soler-Palacios, Pilar Lucas, Rosa Ayala-Bueno, Noelia Santander Acerete, Yolanda R. Carrasco, Carlos O. Sánchez-Sorzano, Ana Martínez, Nuria E Campillo, Lasse Jenssen, José Miguel Rodríguez-Frade, César Santiago, Mario Mellado. **Allosteric modulation of the CXCR4: CXCL12 axis by targeting receptor nanoclustering via the TMV-TMVI domain.** *eLIFE*. DOI: doi.org/10.7554/eLife.93968.3

CNB - CSIC Comunicación

comunicacion@csic.es