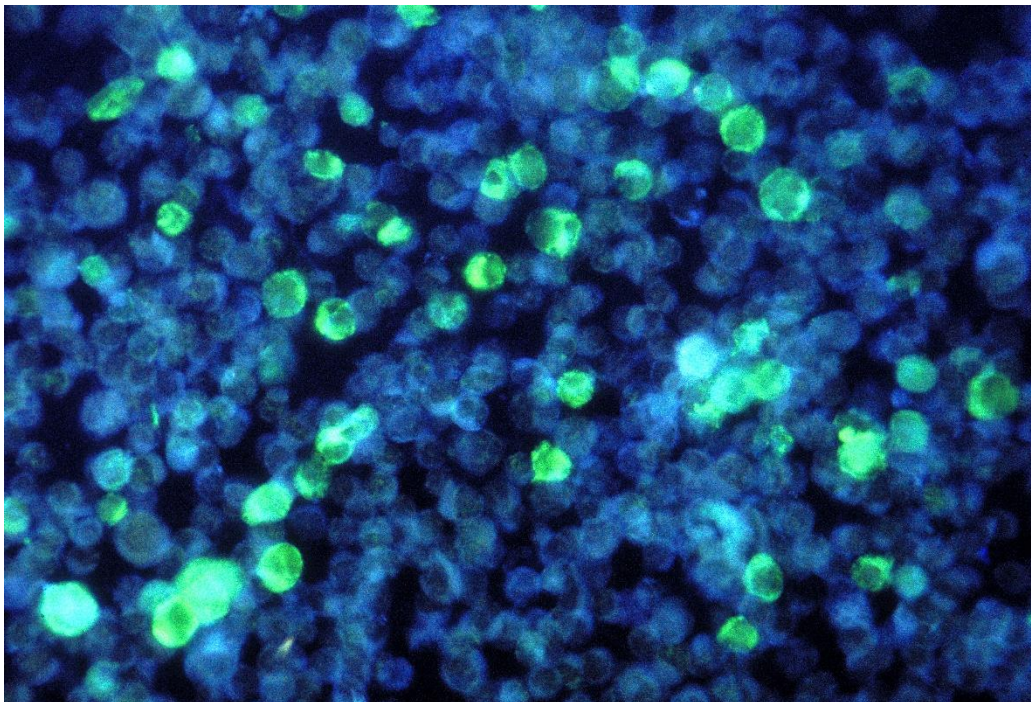




Madrid, lunes 23 de mayo de 2022

Descifrado el mecanismo molecular de una enfermedad rara que causa inmunodeficiencias graves

- Se trata del síndrome de WHIM, una enfermedad producida por mutaciones en un receptor de la membrana celular
- Un nuevo estudio liderado por investigadores del CSIC identifica dianas terapéuticas para el desarrollo de compuestos que permitan una respuesta inmunitaria normal



El síndrome de WHIM está causado por mutaciones en el gen CXCR4./NIH.

El síndrome de WHIM es una enfermedad congénita que causa una inmunodeficiencia severa y el aumento de infecciones, tanto bacterianas como víricas. Este síndrome está causado por mutaciones en el gen CXCR4, un receptor implicado en la adhesión y migración celular, entre otras funciones, pero hasta ahora se desconocía cómo estas mutaciones afectaban a su mecanismo de acción.

Investigadores del CSIC, en colaboración con diferentes grupos científicos nacionales y europeos, han identificado el mecanismo molecular responsable de esta enfermedad. El trabajo, publicado en la revista [Proceedings of the National Academy of Sciences](#) USA (PNAS), combina técnicas de imagen y análisis bioinformático y demuestra que las mutaciones en CXCR4 afectan a su dinámica y organización en la membrana celular, lo que afecta a la migración celular.

Mario Mellado, investigador en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC) y líder del trabajo explica que “la inmunodeficiencia severa en estos pacientes está causada por la retención en la médula ósea de células inmunitarias como neutrófilos maduros y otros leucocitos. También se asocia con un aumento del riesgo de infecciones, y con una mala respuesta a la vacunación, ya que estos pacientes producen pocos anticuerpos específicos que además desaparecen rápidamente”.

En este estudio, utilizando proteínas con las mutaciones presentes en el síndrome de WHIM, se ha demostrado que, “al ser activado por su ligando, el receptor CXCR4 mutante presenta una dinámica y organización en la membrana celular diferente al receptor no mutado,” destaca **Eva M^a García Cuesta**, también investigadora del CNB-CSIC. “La consecuencia funcional es que las células son incapaces de moverse en respuesta al estímulo de la quimioquina CXCL12 de una manera dirigida. Esto explicaría que, en estos enfermos, las células no sean capaces de abandonar la médula ósea y generar un sistema inmune que funcione adecuadamente”.

La migración celular, clave en procesos fisiológicos

El movimiento celular juega un papel fundamental en multitud de procesos fisiológicos y patológicos, entre los que cabe destacar el desarrollo del sistema inmune y enfermedades inflamatorias como son el asma, la artritis y la formación de metástasis en procesos tumorales. Este movimiento está gobernado por las quimioquinas, una familia de proteínas que actúan como un “quimioatrayente” guiando la migración celular hacia la fuente de la quimioquina. Los receptores de quimioquinas se acumulan en una zona de la membrana llamada frente de avance y dirigen la migración celular.

“En el caso del síndrome de WHIM, las mutaciones en el receptor CXCR4 afectan a la formación de agregados (*clusters*) en la membrana celular necesarios para responder a la “llamada” de la quimioquina CXCL12. Esto tiene como consecuencia cambios en el citoesqueleto de actina, en los que interviene la proteína β 1-arrestina, la célula pierde su sentido de la orientación y deja de seguir la dirección que marcan los gradientes quimioatrayentes” incide **José Miguel Rodríguez Frade** del CNB-CSIC.

Estos resultados identifican nuevas dianas terapéuticas para el desarrollo de compuestos que posibiliten a las células orientarse hacia los gradientes quimioatrayentes y en consecuencia desarrollar una respuesta inmunológica normal en los pacientes afectados.

Eva M. García-Cuesta, José Miguel Rodríguez-Frade, Sofía Gardeta, Gianluca D’Agostino, Pablo Martínez, Blanca Soler Palacios, Graciela Cascio, Tobias Wolf, Nicolas Mateos, Rosa Ayala-Bueno, César A. Santiago, Pilar Lucas, Lucia Llorente, Luis M. Allende, Luis Ignacio González-Granado, Noa Martín-

Cófreces, Pedro Roda-Navarro, Federica Sallusto, Francisco Sánchez-Madrid, María F. García-Parajo, Laura Martínez-Muñoz, Mario Mellado. **Altered CXCR4 dynamics at the cell membrane impairs directed cell migration in WHIM syndrome patients.** *PNAS* 2022doi:
<https://doi.org/10.1073/pnas.2119483119>

CNB-CSIC Comunicación