

CITOESQUELETO, PROTEÍNAS ASOCIADAS Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER

CYTOSKELETON, ASSOCIATE PROTEINS AND ITS RELATION TO CANCER

Miriam Díaz Ríos¹

Recibido: 02 de abril de 2018

Aceptado: 11 de abril de 2018

RESUMEN

Este artículo expone el aporte de tres investigaciones recientes relacionadas con la participación del citoesqueleto y proteínas asociadas a este en el desarrollo del cáncer. En la primera investigación se identificó una proteína de unión a la actina, la A1M1 la cual suprime las propiedades proinvasivas en el epitelio prostático benigno y cómo su desregulación promueve la diseminación micrometástasica en células cancerosas. La segunda investigación reporta a la proteína 5-5 asociada a la queratina (Krtap5-5) como una de las que controla la función del citoesqueleto y la invasión vascular en células cancerosas. Finalmente, la tercera investigación demuestra que la interacción entre las proteínas CCR5 y CCL5 promueve la migración e invasividad de células pancreáticas cancerosas.

Palabras clave: citoesqueleto, actina, proteína A1M1, queratina, Krtap5-5, CCR5, CCL5, cáncer.

ABSTRACT

This article exposes the contribution of three recent investigations related to the participation of the cytoskeleton and its proteins associated with the development of cancer. The first research has identified an actin-binding protein, A1M1, which suppresses the proinvasive properties in the benign prostatic epithelium and how its deregulation promotes micrometastatic spread in cancer cells. The second investigation report the 5-5 protein associated with keratin (Krtap5-5) as one of those controls the function of the cytoskeleton and the vascular invasion in cancer cells. Finally, the third research shows how the interaction between the CCR5 and CCL5 proteins promotes the migration and invasiveness of pancreatic cancer cells

Key words: cytoskeleton, actin, A1M1 protein, keratin, Krtap5-5, CCR5, CCL5, cancer.

¹ Bióloga. Master en ciencias y doctora en educación. Profesora auxiliar de Biología Celular y Molecular de la Universidad Privada Antenor Orrego. mdiazr6@upao.edu.pe

El citoesqueleto es una red de filamentos proteicos que da soporte a las células y está formado por tres tipos de filamentos que pueden ser distinguidos sobre la base de su diámetro, el tipo de subunidades y la disposición de las subunidades. Los filamentos de actina que tienen 8 a 9 nm de diámetro, también denominados *microfilamentos*. Los *microtúbulos* que son estructuras huecas de 24 nm de diámetros cuyas paredes están formadas por protofilamentos adyacentes de dímeros de alfa y beta tubulina. Los *filamentos intermedios* que tienen la estructura de una cuerda de 10 nm de diámetro y están constituidos por otras proteínas específicas de los tejidos¹. El citoesqueleto participa en múltiples funciones celulares, entre ellas en la forma, migración y división celular, procesos directamente involucrados en el desarrollo del cáncer. El estudio del citoesqueleto y de las proteínas asociadas a él ha contribuido con la elaboración de diversos fármacos antineoplásicos. El taxol, por ejemplo, inhibe la dinámica de los *microtúbulos* y se usa como un agente anticanceroso eficaz¹. Este fármaco evita la formación del huso mitótico, estructura esencial durante la división celular, controlando de este modo la proliferación descontrolada de las células cancerosas. Existen además diversos fármacos con diferente farmacodinámica para el tratamiento del cáncer.

En este artículo se hará referencia a tres recientes investigaciones relacionadas con esta importante estructura celular, el citoesqueleto, y el descubrimiento de distintas proteínas diana que participan en la migración celular, la invasión vascular. La identificación de estas proteínas puede conducir al diseño de nuevas terapias dianas que pueden limitar la invasión del cáncer y como consecuencia un mejor manejo y tratamiento de esta enfermedad.

La primera investigación reporta la participación de una proteína de unión a la actina en la supresión de la migración celular y la diseminación micrometastásica; un segundo estudio relacionado con el control de la función del citoesqueleto y de la invasión vascular de las células cancerosas por la proteína Krtap5-5 asociada a la queratina y, finalmente, la última investigación muestra el rol de la interacción de dos proteínas: el receptor CCR5 y el ligando CCL5 en la promoción de la migración y la invasividad de las células de cáncer de páncreas.

Una de las características de los carcinomas es la migración e invasión celular, primero a través del tejido circundante y luego a través de la sangre y vasos linfáticos a tejidos distantes durante la formación de la metástasis. Las alteraciones en la

dinámica, polimerización y despolimerización del citoesqueleto de actina, que es fundamental en la determinación de la forma y movilidad celular, está implicada en la migración de las células cancerosas y en la progresión de tumores¹.

La longitud de los filamentos de actina celular varían enormemente, los filamentos se entrecruzan para formar haces y retículos imperfectos y la relación de proteínas del citoesqueleto no se mantiene de manera rígida. Esta organización flexible les permite a las células asumir muchas formas y variarlas con facilidad. La locomoción celular se logra por la fuerza que ejercen los filamentos de actina al polimerizarse a la altura de sus extremos de crecimiento. Este mecanismo es usado por muchas células migrantes, en particular por las células transformadas de los tumores invasores.^{1,2}

En una reciente investigación publicada por Michael C. Haffner y cols se ha identificado la proteína A1M1 (proteína ausente en melanoma 1) de unión a la actina, la cual suprime las propiedades proinvasivas en el epitelio prostático benigno. Este estudio sostiene que los cánceres humanos, incluido el cáncer de próstata, frecuentemente muestra evidencias morfológicas y moleculares de una desregulación del citoesqueleto de actina.

Los autores afirman que el cáncer de próstata muestra altos niveles de actina G (globular) comparado con un epitelio prostático normal y que el citoesqueleto de actina frecuentemente aparece desorganizado. Asimismo refieren que la pérdida del número de copias del cromosoma 6q 12-22 está presente en el 30% de los cánceres de próstata primario y es más frecuente aún en las metástasis, con una pérdida es de cerca de 40 Mpb (pares de bases). En esta región se encuentran genes supresores de tumores incluidos A1M1. Se sugiere que esta mutación puede estar mediada por la hipermetilación del promotor. Los autores del estudio han empleado modelos en vivo y se demostraron que la disminución de A1M1 conduce al incremento de micrometástasis de xenoinjertos de cáncer de próstata³.

La investigación muestra que la depleción de A1M1 en células epiteliales prostáticas normales incrementa la remodelación del citoesqueleto, las fuerzas de tracción intracelular, la migración e invasión celular y el crecimiento independiente del anclaje. Además, la disminución de la expresión de A1M1 ocasiona la mayor diseminación metastásica in vivo. Esta proteína se asocia con los *microfilamentos* de actina en células epiteliales de la próstata en tejidos normales, pero no en cánceres de próstata. Asimismo una localización errónea de la proteína

A1M1 en cánceres invasivos y avanzados están siempre relacionados con deleciones y reducción de su expresión genética. Estos hallazgos implican que A1M1 es un supresor clave de los fenotipos invasivos que promueven la desregulación en cáncer de próstata primario y metastásico³.

La iniciación de la cascada metastásica en los cánceres derivados del epitelio requiere principalmente el desprendimiento de células de la masa tumoral. La metástasis a órganos distantes continúa siendo la principal causa de muerte. Se han identificado múltiples factores que contribuyen a la metástasis. Sin embargo, no hay ningún hallazgo de terapias para detener, controlar o eliminar estas metástasis. Una de las razones para esto puede ser la elevada adaptabilidad de las células cancerosas. Como sugiere este reporte, los blancos o dianas empleados en terapias generalmente resultan en la activación de vías alternativas, haciendo las terapias completamente inefectivas⁴.

A1M1 es un gen novedoso cuya expresión está asociada a la inversión experimental de la tumorigenicidad del melanoma maligno humano, es un buen candidato para la supresión del melanoma maligno en el cromosoma 6, posiblemente ejerciendo sus efectos a través de interacciones con el citoesqueleto⁵. Por lo tanto, el hallazgo de la proteína A1M1 como un supresor contribuye a la búsqueda de nuevas dianas o blancos en el tratamiento del cáncer.

A continuación se describen algunas características de la proteína Krtap5-5, objeto de estudio de la siguiente investigación. La función de Krtap5-5 es realizada en la corteza del pelo, los *filamentos intermedios* de queratina capilar están incrustados en una matriz interfilamentosa, que consiste en proteína asociada a la queratina del cabello (Krtap5-5: hair keratin-associated protein). Estas son esenciales para la formación de un cabello rígido y resistente a través de su enlace disulfuro extensamente reticulado con abundante residuos de cisteína de las queratinas capilares. Las proteínas matriciales incluyen las queratinas con alto contenido de azufre y alto contenido de glicina y tirosina⁶.

Una segunda investigación realizada por Berens y cols. demuestra que la proteína Krtap5-5, la cual pertenece a una gran familia de proteínas implicadas en la reticulación de *filamentos intermedios* de queratina durante la formación del cabello, en realidad es un regulador previamente desconocido de la función del citoesqueleto en células cancerosas que modula la motilidad y la invasión vascular. En esta investigación se han empleado células cancerosas E0771, monocapas de células endoteliales y en ella

indican que la disminución de la proteína Krtap5-5 en las células cancerosas condujo a la formación de ampollas celulares y una pérdida de queratina de tipo 14 y 18, además del incremento de la regulación de los *filamentos intermedios* de vimentina. Este cambio de subtipo de *filamentos intermedios* indujo a la desregulación del citoesqueleto de actina y una reducción de la expresión de las proteínas hemidesmosomales, las integrinas $\alpha 6/\beta 4$. Los investigadores han demostrado que la caída o disminución de las fenocopias de la queratina 18 produce la pérdida de Krtap5-5, sugiriendo que Krtap5-5, en células E0771, establece uniones cruzadas con la queratina 18. La desorganización del citoesqueleto de queratina al perturbar la función de Krtap5-5, altera la expresión de los reguladores del citoesqueleto y de la localización de marcadores de superficie. La disminución de Krtap5-5 no impactó la viabilidad celular, pero redujo la motilidad e invasión de la matriz extracelular; asimismo, la extravasación de células cancerosas en los tejidos de los peces cebrá y ratones. Esta investigación concluye que en células cancerosas, la proteína Krtap5-5 es un regulador de la función del citoesqueleto previamente desconocido y que puede además, modular la motilidad celular, así como la invasión vascular. Por lo tanto, esta proteína puede contribuir a un cambio de las células hacia la progresión maligna⁷.

La tercera investigación revisada sostiene que la interacción de dos proteínas CCR5 y CCL5 promueve la migración y la invasividad de las células de cáncer de páncreas. Este estudio revela que el incremento de los niveles de CCR5 y CCL5 se ha establecido como indicador del estado de la enfermedad en varios tipos de cánceres, incluido el cáncer pancreático. Sin embargo, su rol en la invasión y metástasis de cáncer pancreático no es conocido. Se ha realizado un estudio inmunohistoquímico de tejidos cancerosos de páncreas y han encontrado una elevada coloración epitelial para CCR5 y CCL5 en tejidos metastásicos de cáncer pancreático comparado con tejidos no neoplásicos. Se han realizado experimentos in vitro, tal como citometría de flujo, inmunofluorescencia y western blott con líneas celulares cancerosas pancreáticas humanas tales como ASPc -1, BxPc-3 y MIA PaCa-2, mostrando un alto nivel de expresión de CCR5. La activación de CCL5 en células de cáncer pancreático expresan niveles incrementados de su potencial invasivo, mientras que el tratamiento con maraviroc, un inhibidor selectivo de CCR5, inhibe la activación de CCL5. El CCL5 que indujo la proliferación de células cancerosas de cáncer pancreático fue mediado a través de la polimerización de la F-actina, mientras había una reducción marcada cuando las células fueron tratadas con maraviroc. La interacción

directa de CCR5 con CCL5 fue verificada usando un ensayo de movilización de calcio. El estudio concluye que han demostrado que CCR5 y CCL5 son potenciales marcadores para la metástasis de células cancerosas pancreáticas y su interacción conduce al incremento de la invasión celular. De esta forma bloqueando CCR5/CCL5 puede proveer beneficios para la prevención de la metástasis y proveer una estrategia terapéutica para el control de la progresión del cáncer de páncreas⁹.

Como puede apreciarse en esta investigación la participación del citoesqueleto de actina (activación de la polimerización de F actina) es indispensable en el proceso de proliferación celular, tal como en la modificación de la forma celular durante la división celular. Por ejemplo, la formación del anillo contráctil o en la anafase B de la mitosis su participación es activa. Se ha demostrado en este estudio que la activación e inactivación de estos dos tipos de moléculas CCR5 y CCL5 están directamente relacionadas con la proliferación celular mediante la polimerización de la actina F.

CCR5 es un receptor de superficie para varias quimiocinas inflamatorias, incluidas MIP-1-alfa (Macrophage inflammatory protein-1 alpha), MIP-1-beta (Macrophage inflammatory protein-1 beta) y RANTES (regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted) en leucocitos involucrados en el sistema inmune. CCR5 transduce posteriormente una señal en una vía de comunicación celular cuyo efecto es el aumento del nivel intracelular del ión calcio.^{9,10}

CCL5, un ligando de citosina 5, una proteína conocida como RANTES (regulador de la activación normal de la expresión y secreción de células T normales). Esta proteína es un quimoatrayente para monocitos sanguíneos, células T-helper de memoria y eosinófilos. Causa la liberación de histamina de los basófilos y activa los eosinófilos. Puede activar varios receptores de quimiocinas, incluidos CCR1, CCR3, CCR4 y CCR5¹¹.

El empleo de líneas celulares específicas para cada tipo de estudio y el uso de técnicas de biología celular y molecular a la par con el avance de la tecnología permite la realización de estas investigaciones. A1M1, una proteína de unión a la actina, es un supresor clave de la migración celular y de la diseminación micrometastásica. La proteína Krtap5-5 es un regulador de la función del citoesqueleto previamente desconocido y que puede además modular la motilidad celular, así como la invasión vascular. La interacción entre el receptor CCR5 y el ligando CCL5 promueven la migración e invasividad de las células de cáncer de páncreas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lodish, H., Berk, A., Matsudaira, P. (2005). *Biología celular y molecular* (5ta ed.) Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
2. Ross, M.H., Kaye, G.I., Pawlina, W. (2004). *Histología: Texto y atlas color con biología celular y molecular* (4ta ed.) Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana;
3. Haffner, M.C., Esopi, D.M., Chaux, A., Gurel, M., Ghosh, S., Vaghasia, A.M., et al. (26 July 2017). AIM1 is an actin-binding protein that suppresses cell migration and micrometastatic dissemination. *Nat Communications*; 8 (142): 1-17. doi:10.1038/s41467-017-00084-8. Obtenido de <https://www.nature.com/articles/s41467-017-00084-8#Abs1>
4. Ahamad, A., Zubair, H. (2017). *Introduction to cancer metastasis: Cancer metastasis: an introduction*. San Diego US: Elsevier. Obtenido de: https://books.google.com.pe/books?id=R2x_CwAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=biochemistry+and+molecular+genetics+of+cancer+metastasis+2016&hl=en&sa=X&ved=0ahUKewjekdfgm8L-YAhUCzFMKHRtCCRkQ6AEIKJAB#v=onepage&q&f=false
5. Ray, M.E., Wistow, G., Su, Y.A., Meltzer, P.S., Trent, J.M. (1997). AIM1, a novel non-lens member of the betagamma-crystallin superfamily, is associated with the control of tumorigenicity in human malignant melanoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* [Pubmed] Obtenido de <https://www.wikigenes.org/e/ref/e/9096375.html>
6. UniProtKB - Q701N2 (KRA55_HUMAN). (2017). Keratin-associated protein 5-5. Obtenido de <http://www.uniprot.org/uniprot/Q701N2>
7. Berens, E.B., Sharif, G.M., Schmidt, M.O., Yan, G., Shuptrine, C.W., Weiner, L.M., et al. (2017). Keratin-associated protein5-5 controls cytoskeletal function and cancer cell vascular invasion. *Nat Oncogene.*; (36): 593-605. doi:10.1038/onc.2016.234. Obtenido de <https://www.nature.com/articles/onc2016234>
8. Singh, S.K., Mishra, M.K., Eltoun, I.A., Bae, S., Lillard, J.W., Singh R. (22 de Enero 2018). CCR5/CCL5 axis interaction promotes migratory and invasiveness of pancreatic cancer cells. *Nat Sc Reports.* 8 (1323): doi:10.1038/s41598-018-19643-0 Obtenido de <https://www.nature.com/articles/s41598-018-19643-0>
9. UniProtKB - P51681 (CCR5_HUMAN). C-C chemokine receptor type 5. Obtenido de <http://www.uniprot.org/uniprot/P51681>
10. Pattison, J., Nelson, P.J., Huie, P., Von Leuttichau, I., Farshid, G., Sibley, R.K., et al. (1994). RANTES chemokine expression in cell-mediated transplant rejection of the kidney. *Lancet Research Support.* 343(8891):209-211. doi:10.1016/S0140-6736(94)90992-x. Obtenido de <http://europepmc.org/abstract/med/7507196>
11. UniProtKB - P13501 (CCL5_HUMAN). C-C motif chemokine 5. Obtenido de: <http://www.uniprot.org/uniprot/P13501>