

Altered CXCR4 dynamics at the cell membrane impairs directed cell migration in WHIM syndrome patients

Eva M García-Cuesta¹; José Miguel Rodríguez-Frade¹; Sofía R Gardeta^{1,2}; Gianluca D'Agostino¹; Pablo Martínez¹; Blanca Soler Palacios¹; Graciela Cascio³; Tobias Wolf⁴; Nicolas Mateos⁵; Rosa Ayala-Bueno¹; César A Santiago⁶; Pilar Lucas¹; Lucía Llorente⁷; Luis M Allende⁷; Luis Ignacio González-Granado^{7,8}; Noa Martín-Cófreces^{9,10,11}; Pedro Roda-Navarro^{7,12}; Federica Sallusto^{4,13}; Francisco Sánchez-Madrid^{9,10,11}; María F García-Parajo^{5,14}; Laura Martínez-Muñoz^{15,16}; Mario Mellado¹

¹Chemokine Signaling Group, Department of Immunology and Oncology, Centro Nacional de Biotecnología, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, E-28049 Madrid, Spain; ²Department of Molecular Biosciences, Universidad Autónoma de Madrid, E-28049 Madrid, Spain; ³Meyer Cancer Center, Weill Cornell Medicine, New York, NY 10021; ⁴Institute of Microbiology, ETH Zürich, 8092 Zürich, Switzerland; ⁵Institut de Ciències Fòniques, Barcelona Institute of Science and Technology, E-08860 Barcelona, Spain; ⁶X-ray Crystallography Unit, Centro Nacional de Biotecnología, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, E-28049 Madrid, Spain; ⁷12 de Octubre Health Research Institute (imas12), E-28012 Madrid, Spain; ⁸Department of Public Health School of Medicine, School of Medicine Universidad Complutense de Madrid, E-28040 Madrid, Spain; ⁹Immunology Service, Hospital Universitario de la Princesa, UAM, IIS-IP, E-28006 Madrid, Spain; ¹⁰Area of Vascular Pathophysiology, Laboratory of Intercellular Communication, Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares-Carlos III, E-28029 Madrid, Spain; ¹¹Centro de Investigación Básica en Red cardiovascular, E-28029 Madrid, Spain; ¹²Department of Immunology, Ophthalmology, and ENT, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, E-28040 Madrid, Spain; ¹³Institute for Research in Biomedicine, Bellinzona, Università della Svizzera Italiana, 6900 Lugano, Switzerland; ¹⁴Institutió Catalana de Recerca i Estudis Avançats, E-08010 Barcelona, Spain; ¹⁵Department of Cell Signaling, Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, E-41092 Seville, Spain; ¹⁶Department of Medical Biochemistry, Molecular Biology, and Immunology, University of Seville, Medical School, E-41004 Seville, Spain.

doi: 10.1073/pnas.2119483119

Utilizando nuevas tecnologías de imagen y análisis biofísicos hemos analizado la dinámica de los receptores de quimioquinas, implicados en el movimiento celular. Previamente habíamos demostrado que, para que las células perciban adecuadamente los gradientes quimioatrayentes y se orienten hacia los focos inflamatorios, estos receptores deben formar nanoagregados en la membrana plasmática. En este estudio hemos descrito que este proceso no se produce en las células T que expresan CXCR4^{R334X}, una forma mutante de CXCR4 implicada en el desarrollo del síndrome WHIM. Este síndrome es una inmunodeficiencia hereditaria severa asociada a mutaciones autosómicas dominantes en el gen del receptor CXCR4, que cursa con la aparición de verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis.

El mecanismo molecular subyacente implica una remodelación inadecuada del citoesqueleto de actina debido a la incapacidad de CXCR4^{R334X} para unir y activar correctamente β -arrestina1. Esta proteína está principalmente implicada en la internalización y desensibilización del receptor, pero además tiene un papel importante como plataforma de unión de segundos mensajeros como la cofilina, esencial para la remodelación del citoesqueleto de actina. El desequilibrio de polimerización/depimerización de actina altera la movilidad lateral y la organización espacial de

CXCR4^{R334X} en la membrana plasmática y, en consecuencia, el receptor no es capaz de producir los nanoagregados necesarios para la correcta orientación y migración en dirección al gradiente quimioatrayente.

Estos defectos, asociados a la expresión de CXCR4^{R334X}, pueden explicar la conocida retención de precursores hematopoyéticos en los nichos de la médula ósea que caracteriza a los pacientes con el síndrome de WHIM. Los resultados suponen además un importante avance en el conocimiento de la biología de las quimioquinas y sus receptores, ya que demuestran cómo las quimioquinas inician sus cascadas de señalización y cómo defectos en la dinámica de estos receptores pueden causar síndromes inmunológicos severos.



Por EVA M. GARCÍA

Departamento de Inmunología y Oncología.
Centro Nacional de Biotecnología/CSIC, Madrid.

