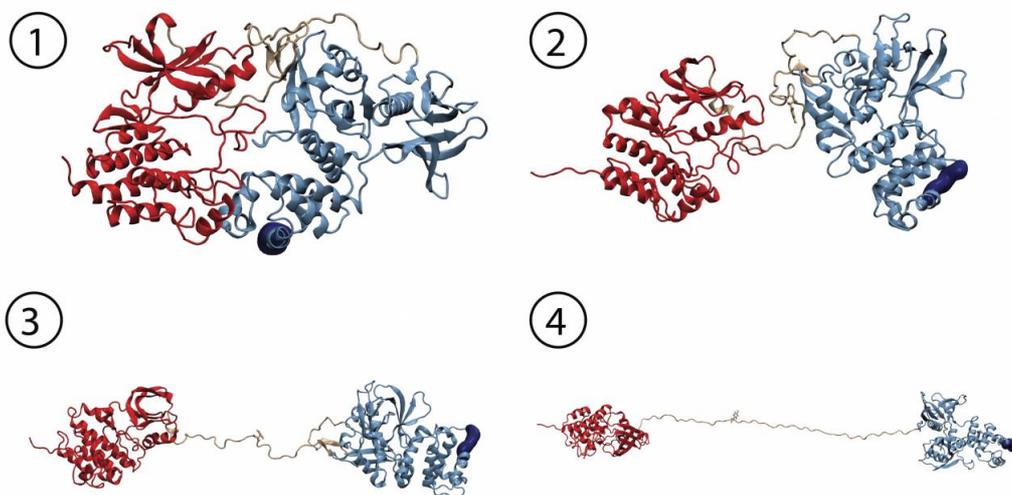


Identificado un 'sensor' que activa la migración celular

Las fuerzas generadas por el citoesqueleto de las células activan una proteína responsable de la migración celular. Estos resultados amplían los conocimientos sobre cómo se produce el movimiento de las células tumorales durante la metástasis.

SINC

11/3/2019 21:00 CEST



La simulación de dinámica molecular proporciona detalles atómicos de la activación de FAK inducida por una fuerza mecánica. Partiendo de una conformación autoinhibida de FAK (1), la fuerza induce una serie de cambios que conducen a una forma completamente abierta y activa de FAK (2-4). / © HITS

El citoesqueleto es una estructura celular interna que resulta imprescindible para las células, ya que no solo mantiene su forma, sino que también facilita su movilidad y la migración celular, es decir, el movimiento que lleva a las células lejos del lugar en el que se encuentran inicialmente. Este último es un proceso importante en la diseminación de las células tumorales a otros órganos o tejidos: la metástasis.

Pero había una incógnita sobre esta relación: ¿cómo la fuerza mecánica generada por el citoesqueleto se traduce en la señal bioquímica que regula

la migración? Durante su trabajo en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), **Daniel Lietha** (ahora en el Centro de Investigaciones Biológicas, CIB-CSIC) lideró un trabajo internacional que ha resuelto esta pregunta, en coordinación con los equipos de **Hermann Gaub** (de la Universidad Ludwig Maximilians de Munich, Alemania) y **Frauke Gräter** (del Instituto Heidelberg de Estudios Teóricos, Alemania).

Los resultados, que ahora publica la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*, han hallado que **la proteína FAK es una de las moléculas clave que responden a las fuerzas del citoesqueleto** y activa las señales bioquímicas que regulan la adhesión y migración celular. El hallazgo permitirá seguir profundizando en el conocimiento de **cómo se inician la invasión tumoral y la metástasis**.

La proteína FAK (quinasa de adhesión focal) está presente en el citoesqueleto y en el anclaje de las células a los componentes de su exterior. “Se trata de una molécula de señalización clave en una estructura que se activa con las fuerzas generadas cuando se contraen las fibras de actina del citoesqueleto”, explica Lietha, coautor principal del estudio, “pero hasta ahora se desconocía si FAK puede actuar como sensor de estas fuerzas para activar el movimiento celular. Basándonos en datos anteriores, partimos de esta hipótesis para empezar el estudio”.

La fuerza que activa el movimiento celular

En concreto, el equipo empleó espectroscopía de fuerza atómica para imitar las **fuerzas generadas cuando se contraen las fibras de actina del citoesqueleto** y comprobó que FAK sufre varios cambios inducidos por estas fuerzas. Uno de estos cambios se corresponde con **la forma que adopta FAK cuando activa la señal química que induce la migración celular**.

La espectroscopía de fuerza atómica es una tecnología que permite estudiar el comportamiento de muestras (desde células intactas a moléculas sencillas) cuando están sometidas a fuerzas. “En realidad, utilizamos una configuración muy determinada de esta tecnología, configuración de la que es pionero el equipo de Hermann Gaub y que permite mediciones de una sola molécula con un alto grado de precisión”, dice Lietha.

Gracias a ella, los investigadores han podido obtener **información mecánica muy detallada** sobre la proteína, que, junto a los conocimientos sobre su estructura atómica previamente descritos por Lietha, permiten **determinar cómo estas fuerzas activan cambios en la estructura de FAK para activarla**.

El Grupo de Biomecánica Molecular del Instituto Heidelberg de Estudios Teóricos ha simulado este proceso con computación de altas prestaciones para obtener una perspectiva dinámica completa del mismo. “Hemos desentrañado los pasos clave en la activación de FAK con gran detalle, explica Frauke Gräter, responsable del grupo. “También hemos podido demostrar que esta proteína de señalización no solo se activa por la fuerza, sino que **permanece activa mientras es sometida a un estiramiento**”.

Relevancia de los hallazgos

El entorno mecánico de una célula influye en su comportamiento. La quinasa de adhesión focal actúa como un sensor para cambios en el marco extracelular e intracelular. “En los experimentos de microscopía de fuerza atómica de una sola molécula y simulaciones dinámicas moleculares, podríamos mostrar una apertura mediada por la fuerza del complejo autoinhibitorio de FAK y, en consecuencia, la activación de la quinasa”, describe **Magnus Bauer**, primer autor de la publicación y estudiante predoctoral en el grupo de Hermann Gaub en la Universidad Ludwig Maximilians.

En las células, la activación mecánica de FAK se desencadena con el estrés entre el citoesqueleto y la matriz extracelular. “Parece que, con FAK, hemos encontrado la primera enzima no muscular que se activa directamente por una fuerza mecánica”, destaca Bauer. “Si trasladamos nuestros datos a sistemas celulares, entendemos que **la conversión de fuerzas fisiológicas en señales bioquímicas puede ser un desencadenante de la migración de las células tumorales**”.

Sobre la **relevancia de estos hallazgos para profundizar en el conocimiento de la metástasis**, “en los tumores, la rigidez del estroma produce un aumento de las fuerzas que desencadenan señales a través de FAK, lo que promueve muy directamente la invasión y la metástasis”, dice Lietha. El estroma es un tejido que rodea a las células tumorales y que afecta a la

progresión de la enfermedad. Entender cómo se relacionan con la invasión tumoral la rigidez del estroma y su implicación en la activación de señales bioquímicas que inducen la adhesión, podría proporcionar las bases para el desarrollo de fármacos dirigidos hacia este mecanismo.

Ahora que se ha comprobado que las fuerzas mecánicas del citoesqueleto inducen un cambio conformacional en FAK, en próximos estudios los investigadores intentarán hacer mediciones directas de las señales bioquímicas inducidas por estas fuerzas.

Referencia bibliográfica:

Magnus Sebastian Bauer, Fabian Baumann, Csaba Daday, Pilar Redondo, Ellis Durner, Markus Andreas Jobst, Lukas Frederik Milles, Davide Mercadante, Diana Angela Pippig, Hermann Eduard Gaub, Frauke Gräter, Daniel Lietha. 'Structural and mechanistic insights into mechanoactivation of Focal Adhesion Kinase'. *PNAS*, 2019.
<https://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1820567116>

El estudio ha recibido financiación del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, el Fondo Europeo de Desarrollo Regional, la Fundación Volkswagen, Worldwide Cancer Research, la Fundación Alemana de Investigación Científica, la Fundación Klaus Tschira, el Estado de Baden-Württemberg (Alemania) y el Consejo Europeo de Investigación.

Derechos: **Creative Commons**

TAGS

FAK | MIGRACIÓN CELULAR | METÁSTASIS | INVASIÓN |

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)

