

Científics identifiquen les proteïnes que controlen la producció mucosa i obtenen noves pistes per al tractament de malalties en vies respiratòries i al còlon

Investigacions recents revelen com les cèl·lules del nostre cos produeixen mucines – el principal component del moc –, que protegeix el nostre intestí i les vies respiratòries dels patògens, toxines i al·lèrgens. La ciència ja ha relacionat els defectes en la secreció de mucines amb malalties en les vies respiratòries i al còlon, com ara l'asma, o la colitis ulcerosa. Ara, científics del [Centre de Regulació Genòmica](#) (CRG) en col·laboració amb investigadors de la [Universitat Pompeu Fabra](#), revelen com les cèl·lules controlen la quantitat de mucines que secreten. Una troballa que podria resultar una nova via per a tractar diverses malalties relacionades amb les mucines.

Les cèl·lules produeixen mucines a un ritme constant i, quan es troben exposades a un al·lèrgen o patògen, produeixen ràpidament més mucines de cop. La secreció de mucines en tots dos casos, ràpid i lent, està controlada pel calci. Els investigadors del CRG Gerard Cantero-Recasens i [Vivek Malhotra](#) es preguntaven com les cèl·lules normals secreten la quantitat i qualitat adequades de mucines. El seu objectiu final era poder dissenyar procediments per tal de corregir defectes en la secreció d'aquestes mucines en malalties on se'n produeixen massa o massa poques, com ara l'asma, la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), la malaltia de Crohn o el càncer colorectal.

Les seves dades publicades recentment en les revistes [eLife](#) i [Journal of Biological Chemistry](#), revelen dues proteïnes anomenades TRPM4 i NCX que treballen plegades per controlar la secreció de mucines tant en cèl·lules sanes com en cèl·lules derivades de pacients amb fibrosi quística. Els investigadors també han identificat una tercera proteïna anomenada KCHIP3 que capta els nivells de calci en les cèl·lules sanes per alliberar mucines, quelcom crucial per mantenir la densitat i el gruix de moc necessaris en el còlon. Això significa que les cèl·lules tenen mitjans per controlar quanta mucina produeixen en funció de les seves necessitats. Així, poden produir grans quantitats de moc quan hi ha presència d'al·lèrgens o patògens o bé alliberar-ne la mida justa i de forma constant només per preservar la capa mucosa.

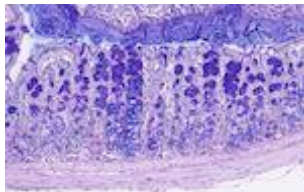
“Primer, vam fer un cribratge genòmic i vam identificar 25 proteïnes implicades en la secreció de mucines en cèl·lules de càncer de còlon,” explica l'investigador post doctoral Gerard Cantero-Recasens. “Vam descobrir que un grup d'aquestes proteïnes es troba a la superfície de les cèl·lules per controlar l'entrada de calci, que al seu torn, controla l'alliberament ràpid de mucines. També vam identificar un sensor de calci dins les cèl·lules, la proteïna KCHIP3, que controla la secreció basal de mucines, que és crucial per mantenir la capa òptima de mucines en les mucoses. Si aquest sensor intern no funciona correctament, les cèl·lules de càncer de còlon alliberen mucines massivament.”

I afegeix: “Ens va sorprendre aquest descobriment. No esperàvem que les cèl·lules utilitzessin diferents fonts de calci – a l'interior i a l'exterior de la cèl·lula – per controlar la secreció de mucines”. Un altre punt sorprenent és com funciona el sensor que controla la secreció basal de mucines. “Actua com un fre, evitant l'alliberament de mucines. En l'estudi amb ratolins sense el sensor KCHIP3 tenien una capa més densa de mucosa al còlon. Aquesta proteïna podria ser una nova diana terapèutica per a possibles tractaments en malalties amb nivells més alts o més baixos de mucines”, conclou.

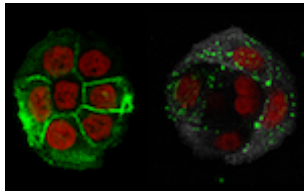
Estudiant diferents tipus de cèl·lules, l'equip va descobrir que el procés que les cèl·lules utilitzen per controlar la secreció de mucines en resposta a un estímul és el mateix en les vies respiratòries i en el còlon. "Aquest és un descobriment molt emocionant perquè significa que abordant una mateixa molècula implicada en la secreció de mucines podríem tractar malalties respiratòries com l'asma o l'MPOC així com patologies associades al còlon", explica l'investigador.

En aquest sentit, l'equip liderat pel professor d'investigació ICREA al CRG Vivek Malhotra, col·labora amb investigadors de l'[Hospital Del Mar](#) i l'[IMIM](#) per identificar si les mucines i les proteïnes implicades en la secreció de mucines tenen alguna alteració a nivell genètic en pacients amb malalties en vies respiratòries i còlon. També estan treballant per trobar elements químics que puguin anar adreçats a controlar aquestes vies de secreció de mucines. Totes dues aproximacions, la genètica i la química, podrien esdevenir noves vies per detectar i controlar la progressió de l'asma, l'MPOC, la síndrome de l'intestí irritable o el càncer colorectal.

Imatges disponibles a: http://bit.ly/CRG_mucins



[Colón en ratolins amb absència de KCHIP3.](#) Secció de teixit del còlon en ratolins amb absència de KCHIP3. El moc està tenyit de color blau. Les cèl·lules que produeixen moc estan ubicades en les criptes del còlon des d'on alliberen moc que anirà al lumen del còlon. Els ratolins amb absència de KCHIP3 mostren més del doble de moc en el lumen que els ratolins normals. Autor: Gerard Cantero -Recasens, CRG.



[Cèl·lules de còlon per estudiar els mecanismes de secreció de moc.](#) Cèl·lules de còlon cultivades en el laboratori i diferenciades selectivament per acumular moc. A la imatge, els nuclis de les cèl·lules es mostren en vermell, l'esquelet de la cèl·lula (actina) es mostra en verd i en la imatge de la dreta es veuen el grànuls de moc. Autor: Gerard Cantero -Recasens, CRG.

Informació sobre finançament:

Aquesta recerca ha comptat amb el suport del Ministerio de Economía y Competitividad mitjançant els programes Centro de Excelencia Severo Ochoa 2013–2017 (SEV-2012-0208) i Unidad de Excelencia Maria de Maeztu Units (MDM-2015-0502), els ajuts FPDI-2013-16916 (a en Gerard Cantero-Recasens), i SAF2015-69762R (a M. A. Valverde).

Articles de referència:

Cantero-Recasens, G., Butnaru, C. M., Valverde, M. A., Naranjo, J. R., Brouwers, N., and Malhotra, V. (2018) KCHIP3 coupled to Ca²⁺ oscillations exerts a tonic brake on baseline mucin release in the colon. *Elife*. [10.7554/eLife.39729](https://doi.org/10.7554/eLife.39729)

Cantero-Recasens, G., Butnaru, C. M., Brouwers, N., Mitrovic, S., Valverde, M. A., and Malhotra, V. (2018) Sodium channel TRPM4 and sodium/calcium exchangers (NCX) cooperate in the control of Ca²⁺-induced mucin secretion from goblet cells. *J. Biol. Chem.* [10.1074/jbc.RA117.000848](https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.000848)

Per a més informació i entrevistes, contacteu amb:

Laia Cendrós Ollé, oficina de premsa, Centre de Regulació Genòmica (CRG)
laia.cendros@crg.eu – Tel. +34 933160237 – Mòbil +34607611798