

## Científicos identifican las proteínas que controlan la producción mucosa y obtienen nuevas pistas para el tratamiento de enfermedades en vías respiratorias y en el colon

Investigaciones recientes revelan como las células de nuestro cuerpo producen mucinas - el principal componente del moco -, que protege nuestro intestino y las vías respiratorias de los patógenos, toxinas y alérgenos. La ciencia ya ha relacionado los defectos en la secreción de mucinas con enfermedades en las vías respiratorias y el colon, como el asma o la colitis ulcerosa. Ahora, científicos del [Centro de Regulación Genómica](#) (CRG) en colaboración con investigadores de la [Universidad Pompeu Fabra](#), revelan cómo las células controlan la cantidad de mucinas que secretan. Un hallazgo que podría resultar una nueva vía para tratar diversas enfermedades relacionadas con las mucinas.

Las células producen mucinas a un ritmo constante y, cuando se encuentran expuestas a un alérgeno o patógeno, producen rápidamente gran cantidad de mucinas. La secreción de mucinas en ambos casos, rápido y lento, está controlada por el calcio. Los investigadores del CRG Gerard Cantero-Recasens y [Vivek Malhotra](#) se preguntaban cómo las células normales secretan la cantidad y calidad adecuadas de mucinas. Su objetivo final era poder diseñar procedimientos para corregir defectos en la secreción de estas mucinas en enfermedades donde se producen pocas o demasiadas, como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad de Crohn o el cáncer colorrectal.

Sus datos publicados recientemente en las revistas [eLife](#) y [Journal of Biological Chemistry](#), revelan dos proteínas llamadas TRPM4 y NCX que trabajan juntas para controlar la secreción de mucinas tanto en células sanas como en células derivadas de pacientes con fibrosis quística. Los investigadores también han identificado una tercera proteína llamada KChIP3 que capta los niveles de calcio en las células sanas para liberar mucinas, algo crucial para mantener la densidad y el grosor de moco necesarios en el colon. Esto significa que las células tienen medios para controlar cuánta mucina producen en función de sus necesidades. Así, pueden producir grandes cantidades de moco cuando hay presencia de alérgenos o patógenos, o bien liberar la medida justa y de forma constante sólo para preservar la capa mucosa.

"Primero, hicimos un cribado genómico e identificamos 25 proteínas implicadas en la secreción de mucinas en células de cáncer de colon," explica el investigador postdoctoral Gerard Cantero-Recasens. "Descubrimos que un grupo de estas proteínas se encuentra en la superficie de las células para controlar la entrada de calcio, que a su vez, controla la liberación rápida de mucinas. También identificamos un sensor de calcio dentro de las células, la proteína KChIP3, que controla la secreción basal de mucinas, que es crucial para mantener la capa óptima de mucinas en las mucosas. Si este sensor interno no funciona correctamente, las células de cáncer de colon liberan mucinas masivamente."

Y añade: "Nos sorprendió este descubrimiento. No esperábamos que las células utilizaran diferentes fuentes de calcio - en el interior y en el exterior de la célula - para controlar la secreción de mucinas". Otro apunte sorprendente es cómo funciona el sensor que controla la secreción basal de mucinas. "Actúa como un freno, evitando la liberación de mucinas. En el estudio con ratones sin el sensor KChIP3 tenían una capa más densa de mucosa en el colon. Esta proteína podría ser una nueva diana terapéutica

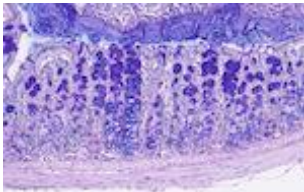
para posibles tratamientos en enfermedades con niveles más altos o más bajos de mucinas", concluye.

Estudiando diferentes tipos de células, el equipo descubrió que el proceso que las células utilizan para controlar la secreción de mucinas en respuesta a un estímulo, es el mismo en las vías respiratorias y en el colon. "Este es un descubrimiento muy emocionante porque significa que abordando una misma molécula implicada en la secreción de mucinas podríamos tratar enfermedades respiratorias como el asma o la EPOC así como patologías asociadas al colon", explica el investigador.

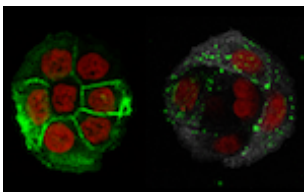
En este sentido, el equipo liderado por el profesor de investigación ICREA en el CRG Vivek Malhotra, colabora con investigadores del [Hospital Del Mar](#) y el [IMIM](#) para identificar si las mucinas y las proteínas implicadas en la secreción de mucinas tienen alguna alteración a nivel genético en pacientes con enfermedades en vías respiratorias y colon. También están trabajando para encontrar elementos químicos que puedan ir dirigidos a controlar estas vías de secreción de mucinas. Ambas aproximaciones, la genética y la química, podrían convertirse en nuevas vías para detectar y controlar la progresión del asma, la EPOC, el síndrome del intestino irritable o el cáncer colorrectal.

\*\*\*\*\*

Imágenes disponibles en: [http://bit.ly/CRG\\_mucins](http://bit.ly/CRG_mucins)



**[Colon en ratones con ausencia de KChIP3.](#)** Sección de tejido del colon en ratones con ausencia de KChIP3. El moco está teñido de azul. Las células que producen moco están ubicadas en las criptas del colon desde donde liberan moco que irá al lumen. Los ratones con ausencia de KChIP3 muestran más del doble de moco en el lumen que los ratones normales. Autor: Gerard Cantero -Recasens, CRG.



**[Células de colon para estudiar los mecanismos de secreción.](#)** Células de colon cultivadas en el laboratorio y diferenciadas selectivamente para acumular moco. En la imagen, los núcleos de las células se muestran en rojo, el esqueleto de la célula (actina) en verde y, en la imagen de la derecha, se aprecian los gránulos de moco. Autor: Gerard Cantero -Recasens, CRG.

#### Información sobre financiación:

Esta investigación ha contado con el apoyo del Ministerio de Economía y Competitividad mediante los programas Centro de Excelencia Severo Ochoa 2013–2017 (SEV-2012-0208) y Unidad de Excelencia Maria de Maeztu Units (MDM-2015-0502), y las ayudas FPD1-2013-16916 (para Gerard Cantero-Recasens), y SAF2015-69762R (a M. A. Valverde).

#### Artículos de referencia:

Cantero-Recasens, G., Butnaru, C. M., Valverde, M. A., Naranjo, J. R., Brouwers, N., and Malhotra, V. (2018) KChIP3 coupled to Ca<sup>2+</sup> 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 Ca<sup>2+</sup>-induced mucin secretion from goblet cells. *J. Biol. Chem.* [10.1074/jbc.RA117.000848](https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.000848)

#### Para más información y entrevistas:

Laia Cendrós Ollé, oficina de prensa, Centro de Regulación Genómica (CRG)  
[laia.cendros@crg.eu](mailto:laia.cendros@crg.eu) – Tel. +34 933160237 – Móvil +34607611798