



Hannah Benisty

Llicenciada en Ciències de la Vida i de la Salut (U. Paul Sabatier). Doctoranda al Centre de Regulació Genòmica, Barcelona

Les xarxes biològiques dins de cèl·lules sorgeixen de l'expressió coordinada i la interacció de molècules com proteïnes, metabòlits i/o ARN. El fenotip de mutacions genètiques pot ser el resultat d'alteracions de xarxes de proteïna. Millorar la nostra comprensió de l'organització de les xarxes de proteïna pot ajudar a explicar el mecanisme molecular de malalties subjacents. La perturbació d'interaccions de proteïna-proteïna pot ocórrer a través de la pèrdua completa d'un gen mitjançant les mutacions que afecten l'estructura, a través de canvis en activació catalítica, a través de canvis en abundàncies de proteïna o a través d'*edgetics*. *Edgetics* descriu la pèrdua diferencial d'una o més interaccions mentre les altres es mantenen naturals (figura 1). Diversos fenotips de malalties humanes manifesten perturbacions. S'han fet esforços per identificar i entendre aquestes perturbacions, per obtenir una comprensió millor de genotip-a- relacions de fenotip dins la malaltia. En aquest projecte dirigirem una estratègia basada en l'estructura tridimensional de proteïnes per dissenyar mutacions *edgetiques* (figura 2). Aquestes mutacions bloquejaran selectivament les interaccions proteïna-proteïna d'interès.



Hannah Benisty

Estudi de l'oncogenè KRas amb un nou model biològic: els miniòrgans

Xarxa de interaccions de proteïna-proteïna

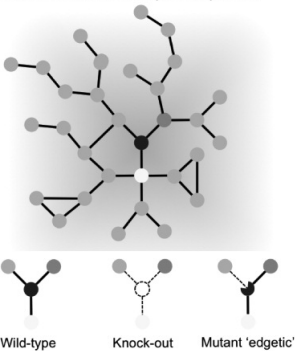


Figura 1. Perturbació d'una xarxa d'interaccions de proteïna-proteïna

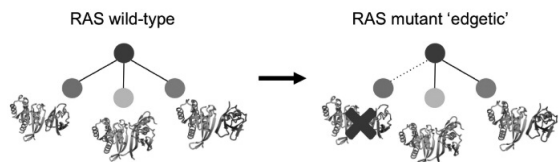


Figura 2. Disseny de mutacions utilitzant estructures cristal·logràfiques

Bibliografia

- ZHONG, Q. et al. "Edgetic perturbations models of human inherited disorders". *Mol. Syst. Biol.* 5 (2009).
- MOSCA, R. et al. "dSysMap: exploring the edgetic role of disease mutations". *Nat. Methods* 12, 167-168 (2015).
- EAR, P.H. & MITCHNICK, S.W. "A general life-death selection strategy for dissecting protein functions". *Nat. Methods* 6, 813-816 (2009).
- DREZE, M. et al. "Edgetic perturbation of a C. Elegans BCL2 ortholog". *Nat Methods* 6, 843-9 (2009).
- WANG, Y.; SAHNI, N & VIDAL, M. "Global Edgetic Rewiring in Cancer Networks." *Cell Syst.* 1, 251-253 (2015).

La proteïna Ras i els seus efectors han estat seleccionats per a la prova de concepte d'aquesta estratègia. Ras és un gen del cromosoma 12 que codifica per la proteïna Ras, que és essencial per a diversos processos del cicle cel·lular, com són la proliferació cel·lular, la diferenciació i l'apoptosi. La seva activitat es basa a transmetre el senyal de l'activació de receptors tirosin quinases cap a les vies de traducció de senyal cel·lular que els facin arribar al nucli cel·lular. El producte del gen, la proteïna Ras, es troba ancorada a la part interna de la membrana plasmàtica i transdueix els senyals extracel·lulars mitjançant canvis de la seva estructura, dramàticament regulats per intercanvi de GDP a GTP (i al contrari). El canvi d'estructura de Ras cap a la forma activa, amb més GTP unit, provoca que la zona efectora de Ras sigui accessible a diversos efectors que són el punt de partida d'una cascada d'interaccions que com a últim terme regularan el cicle cel·lular cap a una situació determinada. Ras està associat a moltes vies de transducció de senyal; les més importants i conegudes són: via de les Raf-MAPKs, via del fosfatidil inositol tres quinasa (PI3K), via de la PKC (fosfoquinasa C), via RalGDS i altres com les vies relacionades amb l'estrès a través d'SRC per exemple (figura 3). El resultat cel·lular de l'activació d'aquestes vies de manera aberrant pot afavorir el desenvolupament de malalties com el càncer. El seu paper com a oncògen és degut al fet que es presenta mutat en un 30% dels tumors humans i a que a més a més s'han demostrat correlacions entre la presència de mutacions i capacitat transformant. Malgrat estudis extensos sobre aquest oncògen, encara no es té prou coneixement de com aquestes

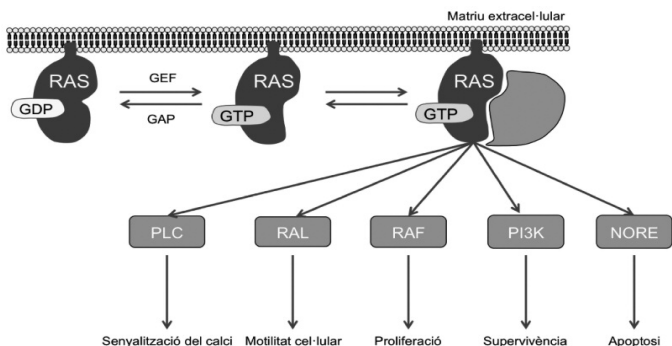
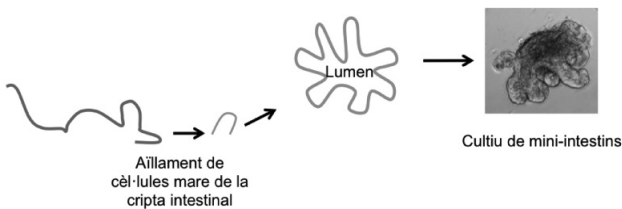


Figura 3. Interaccions de la proteïna Ras

interaccions Ras-efectors contribueixen a un estat patofisiològic com el càncer.

Per a aquest estudi utilitzarem miniintestins com a model cel·lular i s'avaluarà l'efecte de diferents mutacions *edgetiques* de Ras que modulen la senyalització cel·lular. Després d'observar que les cèl·lules en cultius de dos dimensions (2D) no presenten les mateixes característiques que *in vivo*, els cultius de miniòrgans en 3D s'han posicionat com a models prometedors per estudiar el desenvolupament tissular i dissenyar noves teràpies. Amb les recents troballes tecnològiques, els models de cultiu en 3D han acabat per ser una aproximació més pertinent de l'entorn *in vivo* des d'un punt de vista fisiològic. Un miniintestí és una versió miniaturitzada simplificada d'un intestí que es produeix *in vitro* en tres dimensions i que mostra una microanatomia realista (figura 4).



KIEL, C. & SERRANO, L. "Structure-energy-based predictions and network modelling of RASopathy and cancer missense mutations". *Mol. Syst. Biol.* 10, 1-14 (2014).

CHERFILS, J. & ZEGHOUF, M. "Regulation of Small GTPases by GEFs, GAPs, and GDIs". *Physiol. Rev.* 93, 269-309 (2013).

STEPHEN, A.G.; ESPOSITO, D.; BAGNI, R.K. & Mc CORMICK, F. "Dragging ras back in the ring". *Cancer Cell* 25, 272-281 (2014).

CLEVERS, HANS. "Modelling Development and Disease with Organoids". *Cell* 186 (7): 1586-97 (2016).

Figura 4. Organoides intestinals com a model de laboratori

Volem contribuir a la recerca de Ras i les seves xarxes de senyalització utilitzant mètodes quantitius i fisiològics per tal de tenir una comprensió millor de com les interaccions particulars contribueixen a un sistema cel·lular fisiològic i patofisiològic.