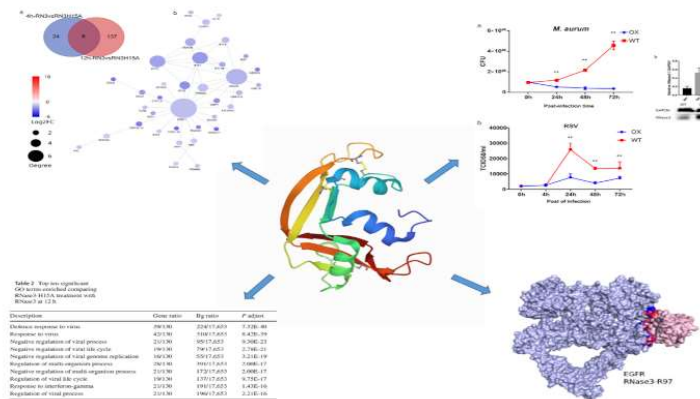


14/04/2021

Identificades noves propietats d'un enzim del sistema de defensa humà



La ribonucleasa és un enzim que secreten els leucòcits quan es presenta una infecció, sigui per virus o per bacteris. En un estudi recent, el grup de recerca liderat per Ester Boix, del Departament de Bioquímica i de Biologia Molecular, ha identificat noves propietats immunomoduladores d'aquest enzim que es sumen a les activitats catalítiques, i antimicrobianes ja conegudes. El mecanisme d'acció d'aquest comportament multifacètic, emprat de manera diferent segons el tipus d'infecció, obre les portes al disseny de nous agents terapèutics.

En aquest estudi recent realitzat pel grup de recerca de la UAB liderat per la Dra. Ester Boix hem identificat noves propietats immunomoduladores d'una petita proteïna amb activitat ribonucleasa del sistema de defensa humà. Hem observat com la RNasa 3 humana és secretada pels macròfags durant els processos infecciosos. Mitjançant un estudi comparatiu per transcriptòmica de macròfags exposats a la proteïna nativa i la seva variant defectiva en activitat ribonucleasa, s'ha pogut identificar noves activitats senyalitzadores tant dependents com independents del mecanisme de catàlisi. S'ha pogut diferenciar una resposta inicial pro-inflamatòria, no associada a l'activitat catalítica, seguida d'una activació tardana directament dependent de l'activitat de degradació del RNA.

Curiosament, aquest comportament multifacètic de la RNasa 3 és emprat de manera diferencial en funció del tipus d'infecció. Així, s'ha pogut comprovar com la sobre-expressió de la proteïna protegeix als macròfags tant front a una infecció bacteriana com vírica, però el perfil de resposta immune no és el mateix. Durant la resposta inicial pro-inflamatòria la

RNasa 3 actua com una molècula senyalitzadora i activa directament el receptor de creixement epidèrmic EGFR. D'aquesta manera hem pogut comprovar la interacció directa de la proteïna amb el receptor mitjançant la utilització d'un anticòs específic que bloqueja el domini extracel·lular del receptor. A més a més, estudis de modelat estructural han permès identificar la principal regió de la proteïna que participaria en la unió amb el receptor.

D'altra banda, l'estudi comparatiu del perfil d'expressió gènica de la proteïna nativa i la variant no catalítica ha mostrat la participació de l'activitat ribonucleasa en la inducció de vies característiques de la resposta de defensa antivírica, entre elles la via associada a l'interferó. A partir de l'estudi comparatiu de macròfags infectats amb micobacteris i amb el virus sincitial respiratori (virus encapsulat de cadena senzilla de RNA) es mostra com el bloqueig específic de la via d'activació del receptor EGFR inhibeix l'activitat bactericida però no l'acció antivírica de la proteïna.

El treball destaca el mecanisme d'acció polifacètic d'una proteïna de secreció del nostre sistema immunitari innat i obren les portes al disseny dirigit de nous agents terapèutics. Els resultats s'han publicat en la revista *Cellular and Molecular Life Sciences*.

Lu Lu¹, RanLei Wei², Guillem Prats-Ejarque, Maria Goetz¹, Gang Wang², Marc Torrent¹ & Ester Boix¹

¹Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, Facultat de Biociències, Universitat Autònoma de Barcelona.

²Centre de Medicina de Precisió i Laboratori clau de Medicina de precisió de la província de Sichuan, Hospital de l'Oest de la Xina.

Ester.Boix@uab.cat

Referències

Lu, L., Wei, R., Prats-Ejarque, G. et al. **Human RNase3 immune modulation by catalytic-dependent and independent modes in a macrophage-cell line infection model.** *Cell. Mol. Life Sci.* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03695-5>

[View low-bandwidth version](#)