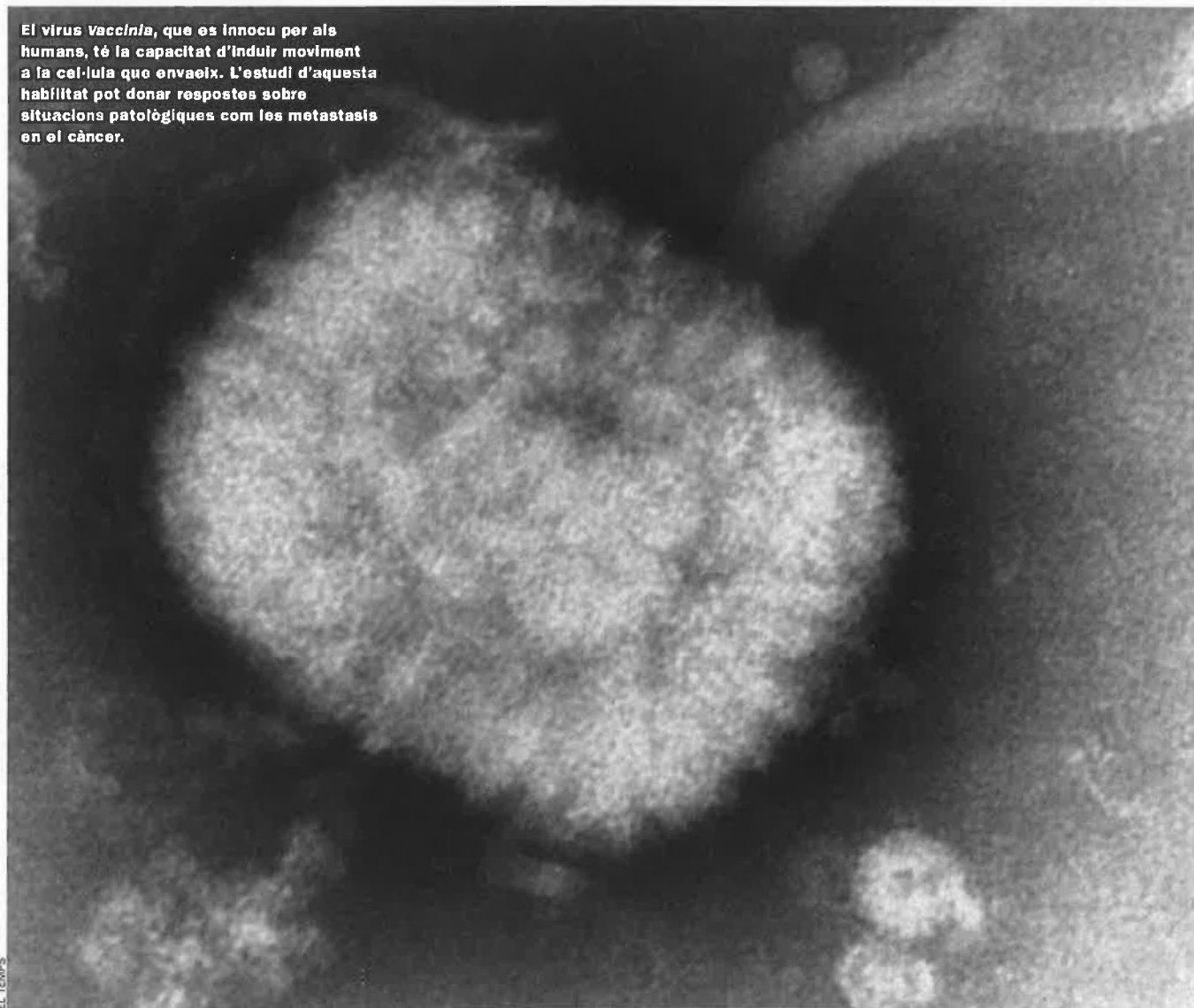


# 'Vaccinia', el virus que mou cèl·lules

El virus *vaccinia*, que es inocu per als humans, té la capacitat d'induir moviment a la cèl·lula que envaeix. L'estudi d'aquesta habilitat pot donar respostes sobre situacions patològiques com les metastasis en el càncer.



EL TEMPS

**E**ls virus són el paradigma dels paràsits. A diferència de la gran majoria d'éssers vius, aquests organismes, que no són gaire més que material genètic embolcallat per una càpsula de proteïnes, no disposen dels mecanismes suficients per dur a terme el cicle vital per si sols. És a dir, no poden viure de manera autònoma. Això els força a desenvolupar tota mena d'estratagemes per burlar les defenses d'altres organismes, dels quals han d'abusar per perpetuar-se. En general, la tasca no és senzilla: han de creuar les barreres que componen el mecanisme primari de defensa, arribar fins al teixit

El virus 'Vaccinia' té la capacitat de moure la cèl·lula on s'ha hostatjat. Ferran Valderrama (Cancer Research de Londres) estudia el cas perquè pot ser clau per entendre el càncer.

d'interès i travessar la membrana de la cèl·lula candidata a hoste, sobrevivint en tot moment a l'atac del sistema immunològic. A partir d'aquí, ha d'arribar al nucli, que conté el material genètic, i "segrestar" la maquinària cel·lular de replicació perquè la cèl·lula obeeixi les ordres de l'invasor i es posi a fabricar noves partícules víriques. Finalment, els virus formats de nou han de viatjar fins a la superfície de la cèl·lula, creuar-ne la membrana i encaminar-se a atacar les cèl·lules veïnes.

**Un virus peculiar.** Un virus d'interès especial és el *Vaccinia*. Aquest organis-

me ha estat la base per al desenvolupament de la vacuna de la verola, la primera i fins ara única malaltia que l'Organització Mundial de la Salut ha declarat eradicada a tot el món. És un virus inòcua per als éssers humans, cosa que permet aprofitar-lo com a vector per transportar molècules o compostos dins de les cèl·lules en estudis científics. A tall d'exemple, s'han desenvolupat mètodes per introduir material genètic d'interès en llocs específics del genoma de cèl·lules d'organismes superiors amb *Vaccinia* com a mitjà de transport.

D'una grandària molt superior a la resta —de fet ha estat un dels primers a poder-se observar mitjançant microscopia convencional—, el virus té un cicle vital peculiar. I és que *Vaccinia* no necessita arribar al nucli de la cèl·lula per copiar-ne l'ADN, sinó que disposa de maquinària de replicació pròpia que li permet fer el procés al citoplasma. Aquí, i instal·lat en una zona propera al nucli, aixeca el que es coneix com a factoria viral: una cadena de muntatge on es multiplica el material genètic i s'introdueix a la càpsida. Els nous virus que es formen utilitzen els microtúbuls, uns components del citoesquelet de la cèl·lula que la recorren com si fossin autovies, per arribar a la superfície. Un cop allà, s'aprofiten de l'actina, un altre dels components de l'esquelet intern, per compondre les cues d'actina, unes estructures que li permeten propulsar-se cap a cèl·lules veïnes i expandir la infecció.

Però aquesta no és l'única peculiaritat d'aquest organisme: alguns estudis han demostrat que *Vaccinia* és capaç d'induir moviment a les cèl·lules que infecta. Segons sembla, el virus no tan sols utilitza les cues d'actina per expandir les partícules virals que s'han fabricat cap a noves àrees de l'organisme infectat, sinó que a més promou el moviment de la cèl·lula envaïda cap a cèl·lules més allunyades per accelerar així el procés d'infecció. Un fenomen inòdit el funcionament del qual es desconeixia fins que n'ha tret un treball realitzat recentment per Ferran Valderrama i altres col·laboradors del Laboratori de Motilitat Cel·lular del centre de recerca Cancer Research de Londres i que publica la revista *Science*.

Els experts han demostrat que *Vaccinia* interacciona de manera directa i es-



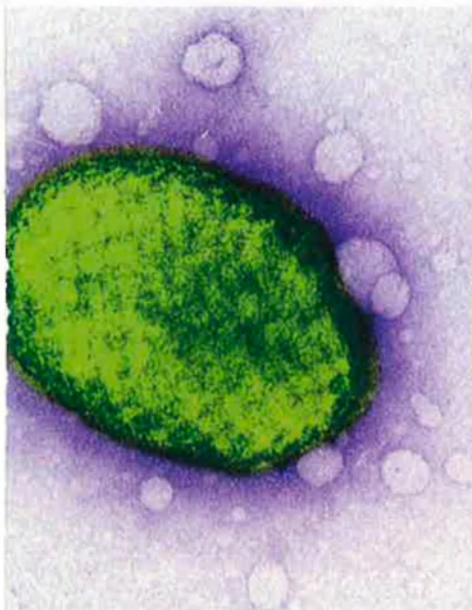
JORDI PLAN / EL TEMPS

pecífica amb l'activitat de la proteïna RhoA, que està implicada en moltes funcions essencials de la cèl·lula, que van des del control del citoesquelet o de la dinàmica de transport de molècules a nivell intracel·lular fins a la regulació d'algunes reaccions al nucli. Una de les funcions essencials és controlar la capacitat motriu de la cèl·lula i regular l'arquitectura del citoesquelet intern. Més en concret, "la proteïna de *Vaccinia* F11L, molt conservada en tota la família de virus *orthopoxviridae*, imita una proteïna cel·lular, Rock, i interacciona directament amb RhoA, la qual cosa indueix motilitat a la cèl·lula hoste", explica Ferran Valderrama.

**La troballa, pas a pas.** Per arribar a aquesta conclusió, l'equip de Valderrama va començar observant cèl·lules infectades per diferents soques de *Vaccinia*. L'objectiu era establir un patró que relacionés la infecció amb la morfologia i la motilitat cel·lular. Després d'infectar moltes cèl·lules i observar-les per microscopia de llum directa i de fluorescència es va trobar que, a diferència de la soca progenitora i de la resta de virus, una determinada soca vírica no induïa canvis morfològics ni motilitat a les cèl·lules envaïdes. Aquesta soca presentava múltiples mutacions i defectes en el material genètic, la qual cosa va alimentar la hipòtesi que algun dels gens que tenia alterats podia ser l'encarregat de facilitar la motilitat cel·lular.

El següent pas va ser identificar aquest gen o gens. Per això es van anar inserint, mitjançant tècniques de genètica molecular, petits fragments del genoma de la soca mare en diferents variants pertanyents a la soca mutada. En principi algun dels nous virus recombinats —cadascun amb un trosset del genoma de la soca mare— hauria d'haver incorporat el gen que provoca motilitat cel·lular. I efectivament, així va ser: el virus concret, en infectar una cèl·lula, hi afavoriria el moviment. A partir d'aquí es van emprar tècniques de bioquímica i immunohistoquímica per caracteritzar tant el gen com la proteïna que codifica, la qual cosa va dur a identificar la F11L. Després es va descobrir que feia a la cèl·lula la proteïna produïda per aquest gen, és a dir, quina relació establiria amb els senyals intracel·lulars de la cèl·lula hoste. Els resultats van demostrar que interaccionava de manera directa amb la proteïna RhoA.

Però, com es pot saber si és realment essencial aquesta vinculació per a la motilitat? Pot ser que siguin altres processos implicats que la provoquen? Per respondre aquestes qüestions es va utilitzar una tècnica que elimina exclusivament l'expressió de la proteïna d'interès. La conclusió va ser que, efectivament, la responsabilitat de la motilitat recau en la F11L: "Quan aquesta proteïna no és present en el virus, les cèl·lules infectades deixen de moure's. No tan sols això, sinó que per altres tècniques hem demostrat que, per indi-



A l'esquerra, Ferran Valderrama, un dels autors de l'article de *Science* sobre *Vaccinia*. Al mig, una imatge del virus. A dalt, una cèl·lula HeLa infectada per la soca de *Vaccinia* coneguda com a WR (Western Reserve). En vermell es veu l'esquelet intern (citoesquelet) d'actina i en verd s'identifica el virus.

motilitat, la proteïna ha de connectar-se directament amb la proteïna RhoA de la cèl·lula", afegeix Valderrama.

Tots aquests resultats confirmen la hipòtesi dels científics, que vaticinava que *Vaccinia* segresta la via metabòlica

on RhoA té un paper principal per induir motilitat, la qual cosa representa per al virus un avantatge a l'hora d'expandir la infecció a través de l'organisme hoste. Aquesta troballa no solament és important per conèixer millor els

processos que permeten un virus expandir-se, sinó també per entendre un dels processos més importants que es dona en els éssers vius: la migració cel·lular. Aquesta s'esdevé en moltes situacions –des del desenvolupament embrionari fins a patologies com el càncer, en què les cèl·lules malignes s'estenen per l'organisme en la metastasi–. Tal com explica Ferran Valderrama, “la nostra recerca s'emmarca dins del que s'anomena recerca bàsica, és a dir, el nostre objectiu principal és entendre els mecanismes que fan que una cèl·lula es mogui, un procés que és essencial en l'organisme. No obstant això, hi ha situacions patològiques, com la metastasi d'un càncer, per exemple, en les quals la motilitat està desregulada. Comprendre exhaustivament com es dona aquest procés en situacions normals pot ajudar a identificar els factors que, un cop alterats, malmesos o absents, donen lloc a la patologia”.

*Anna Ferrer*



**Fundació**  
La Marató de TV3

## Convocatòria d'ajuts a la recerca biomèdica

La Fundació La Marató de TV3 anuncia que s'obre el termini de presentació de projectes de recerca científica d'excel·lència sobre **neurociències** que seran finançats amb les donacions obtingudes en La Marató de TV3 de 2005.

Els investigadors interessats a participar en aquesta convocatòria poden obtenir les bases i el formulari a través d'Internet:

**[www.fundaciomaratotv3.org](http://www.fundaciomaratotv3.org)**

Els projectes s'han de lliurar a la seu de la Fundació (Ganduxer, 117 - 08022 Barcelona). El termini de presentació acaba el dia 20 de març de 2006 a les 14 hores.