

CAVEOLINA-1 implicaciones fisiológicas y patológicas

CAVEOLINA-1 pathological and physiological implications

Vanesa Pereira-Prado¹, Gabriel Tapia², Ronell Bologna-Molina³

DOI: 10.22592/o2017n30a10

Resumen

Las caveolas son invaginaciones de la membrana plasmática conformada por proteínas denominadas caveolinas. De las tres isoformas de caveolina la más estudiada en el transcurso de los años es caveolina-1 (cav-1), quien juega un papel importante en la señalización celular y su gen CAV-1 corresponde a la familia de genes supresores tumorales. Debido a su rol dependiente del contexto en el cual se encuentra, la función y participación de cav-1 a nivel tumoral es compleja y aún permanece controvertida. Cav-1 interactúa con una serie de moléculas-receptores que regulan inicialmente los pasos de la transformación celular a la malignidad, participando a su vez en el ciclo celular, la angiogénesis, la remodelación de la matriz extracelular, la proliferación celular, entre otras. El estudio de esta molécula adquiere importancia en función a su utilidad como biomarcador asociado a diagnóstico, pronóstico y posible blanco terapéutico en procesos patológicos.

Palabras clave: Cavéolas, supresión tumoral, señalización celular, MMP.

Abstract

Caveolae are plasma membrane invaginations formed by proteins called caveolins. Of the three caveolin isoforms, the most studied one through years has been caveolin-1 (cav-1), which has an important role in cell signaling, and its gene, CAV-1, is part of the family of tumor suppressor genes. As its role depends on the context, the participation and function of cav-1 in tumors is complex and remains controversial. Cav-1 interacts with a series of receptor molecules that regulate the initial steps of cellular transformation to malignity. It also participates in the cell cycle, angiogenesis, extracellular matrix remodeling, cell proliferation, among other processes. The study of this molecule is important due to its function as a biomarker associated to the diagnosis, prognosis and therapeutic target in pathological processes.

Keywords: caveolae; tumor suppression, cell signaling, MMPs.

- 1 Asistente en Área de Patología Molecular Estomatológica, Maestrando en Ciencias Odontológicas, Facultad de Odontología, Universidad de la República, Uruguay. ORCID: 0000-0001-7747-6718
- 2 Prof. Adj., Cátedra de Histología, Facultad de Odontología, Universidad de la República, Uruguay. ORCID: 0000-0003-4563-9142
- 3 Prof. Titular área de Patología Molecular Estomatológica, Facultad de Odontología, Universidad de la República, Uruguay. ORCID: 0000-0001-9755-4779

Introducción

Caveolina-1 (Cav-1) es una proteína de la membrana plasmática que cumple un rol fundamental en la formación de la caveola y actúa como una proteína conectora organizando complejos macromoleculares en la superficie celular implicados en la señalización intracelular. Cav-1 interactúa con diversas proteínas señalizadoras y factores de crecimiento, interviniendo en diversos procesos fisiológicos y patológicos. El objetivo de este trabajo se centra en la recopilación de información en relación a la expresión de esta proteína en diferentes procesos biológicos.

Metodología utilizada para la obtención de datos

Se realizó una búsqueda electrónica de la literatura en español e inglés usando la base de datos de Pubmed, SciELO, Science Direct y el Portal Timbó en el período comprendido entre los años 2005 y 2016, empleando palabras claves como: “caveolin review, caveolin-1, cell cycle modulation, angiogénesis, matriz remodeling”, seleccionando los 55 artículos disponibles a texto completo relacionados con la medicina para orientar la presente revisión bibliográfica.

Supresión tumoral ¿Qué es?

Los genes supresores tumorales son aquellos que protegen a la célula de abandonar su función normal y tomar las vías de la carcinogénesis. Cuando se produce su mutación causando la pérdida o reducción de su función, las células pueden progresar a un tumor maligno en combinación con otros cambios genéticos y metabólicos. Como los oncogenes, los genes supresores tumorales tienen funciones diversas en la regulación del crecimiento, la diferenciación celular y la muerte celular programada (apoptosis) ⁽¹⁾. Tanto la activación de los oncogenes como la inactivación de los genes supresores tumorales son pasos críticos en la iniciación y

progresión del tumor. Con el paso del tiempo, el daño acumulado en varios genes es el responsable de cambios, características en las células carcinomatosas como el incremento de la capacidad de proliferar, de invadir otros tejidos y generar metástasis ⁽¹⁻²⁾. Las proteínas supresoras tumorales codificadas por dichos genes pueden producir un efecto represivo en la regulación de la proliferación celular o sobrevida de las células tumorales ⁽³⁾.

Señalización celular ¿Qué es?

Las moléculas de señalización celular forman parte de un complejo sistema de comunicación celular que rige las actividades básicas celulares, así como la coordinación de sus acciones. La habilidad de percibir y responder correctamente al microambiente inmediato es la base para el desarrollo, reparación tisular, inmunidad y homeostasis. Errores en el procesamiento de la información son los responsables de diferentes patologías incluyendo las tumorales. Al comprender la señalización celular, las diferentes enfermedades pueden abordarse terapéuticamente de una mejor manera.

Caveolas y caveolinas ¿Qué son?

Las caveolas son invaginaciones de 50-100nm ubicadas en la membrana plasmática enriquecidas en colesterol y esfingolípidos. Cada caveola se encuentra conformada a su vez por aproximadamente 100-200 proteínas integrales de membrana denominadas caveolinas ⁽⁴⁾.

Las tres isoformas de caveolina ⁽¹⁻³⁾ se encuentran codificadas por diferentes genes, pero poseen gran similitud estructural entre sí. Estas poseen similar estructura con dominios citosólicos N y C terminales, un dominio oligomérico, e incluyen un dominio denominado “dominio de andamiaje” (scaffolding domain), responsable de la dimerización e interacción con patrones de señales, véase figura 1 ⁽⁴⁾. Cav-1 presenta dos isoformas, su variedad alfa con 178 aminoá-

cidos de 24kDa y beta de 148 aminoácidos y 21kDa ⁽⁵⁾. Cav-1 y 2 se coexpresan a nivel de adipocitos, fibroblastos y células endoteliales, mientras que caveolina 3 está presente en los tejidos musculares estriados ⁽⁶⁾. Su actividad es muy dependiente del contexto celular en el que se encuentren, siendo reguladores positivos y negativos de la señalización celular tanto intra como extra caveolar. Este conjunto de proteínas y lípidos acumulados en micro dominios de membrana permiten transmitir una rápida, amplificada y específica señal de cascada, proliferación celular, apoptosis y migración ⁽⁷⁾.

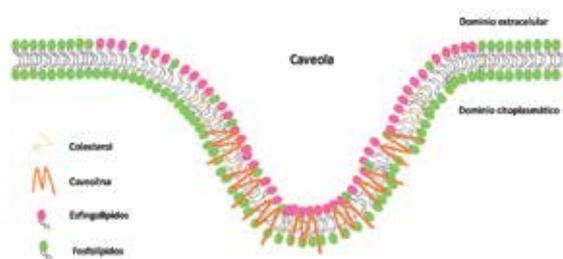


Fig. 1. Estructura de una Caveola. Cuando cav se inserta en las capas lipídicas de la membrana celular, se forman invaginaciones dando la estructura tridimensional que conforma las caveolas.

De estas tres proteínas la más estudiada en el transcurso de los años es cav-1, quien juega un papel importante en la señalización celular y su gen CAV-1 corresponde a la familia de genes supresores tumorales. Debido a sus funciones versátiles, ésta proteína está siendo investigada como un blanco terapéutico y diagnóstico para el entendimiento del cáncer.

Caveolina 1

El descubrimiento de cav-1 como el primer biomarcador molecular de las caveolas ha permitido avances bioquímicos, biológicos y genéticos con resultados que han contribuido considerablemente para el entendimiento de estas estructuras.

A nivel celular, se han determinado diversos componentes celulares que contienen cav-1 ⁽⁷⁾ entre los cuales incluimos: membrana citoplasmática, aparato de Golgi, mitocondria ⁽⁸⁾, retículo endoplasmático, membranas de vesículas ⁽⁹⁾ y núcleo ⁽¹⁰⁾.

Localización celular	Función en normalidad
Membrana citoplasmática	Transductor de señales
Aparato de Golgi	Transportador lipídico
Mitocondria	Transportador lipídico y regulador metabólico
Retículo endoplasmático	Transportador lipídico
Membrana plasmática de vesículas	Endocitosis, exocitosis, transcitosis.
Núcleo	Supresor tumoral, regulador genético

Tabla I. Localización intracelular de cav-1 relacionado con su función.

La deficiencia de cav-1 a nivel mitocondrial desencadena una serie de desórdenes, incluyendo distrofia lipídica, cáncer, diabetes, distrofia muscular, enfermedades cardiovasculares y fibrosis pulmonar ⁽⁷⁾. Algunos estudios sugieren que el rol de cav-1 como transportador de colesterol y regulador de la homeostasis afectaría la función mitocondrial. En ausencia de cav-1 se acumularía colesterol en la mitocondria causando la disfunción por reducción del flujo membranar, reduciendo la eficiencia de la producción de energía por la cadena respiratoria e incrementando la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Estos eventos en conjunto implican proliferación celular e inducen la apoptosis con una limitada cantidad de glucosa disponible ⁽¹¹⁾.

La actividad de gran cantidad de proteínas señalizadoras puede ser alterada al cambiar su expresión a nivel de la superficie celular, y esta expresión puede ser regulada por cav-1 a nivel de la membrana a través de procesos de endocitosis y exocitosis. A su vez, la endocitosis dependiente de cav-1 regula la unión celular por internalización de integrinas y componentes de uniones estrechas (occludens) y de adherencia. Por su parte, la función como mediadora de la transcitosis le permite el transporte de albumina y nutrientes conjugados, ácidos grasos y hormonas, a través del endotelio ⁽⁷⁾. A nivel nuclear, cav-1 actúa como regulador genético y supresor tumoral. El gen CAV-1 que codifica a la proteína cav-1, es un gen supresor tumoral y regulador negativo de la cascada Ras-p42/44 MPAK ⁽¹²⁾. Esta proteína se encarga de la unión de las integrinas con la tirosina quinasa previo al inicio de la vía Ras-MAPK para promover la progresión del ciclo celular ⁽¹³⁾.

Por lo cual, si cav-1 no une la integrina con la tirosina quinasa, la señalización celular se verá afectada provocando alteraciones en los procesos celulares que median. La persistente supresión de cav-1 promueve la aparición de fenotipos patógenos, y varios estudios lo asocian con estados avanzados de cáncer de mama y próstata, metástasis y un pronóstico desfavorable ⁽¹³⁾. CAVEOLINA-1 ¿Interviene en la regulación del ciclo celular?

La expresión de cav-1 detiene el ciclo celular en la fase G0/G1. La disminución de la regulación de cav-1 induce a las células a retirarse de la fase G0/G1/S, reduce la proliferación celular, así como la tasa de replicación del ADN. Esto ocurre a través de la vía dependiente de p53/p21. La proteína supresora tumoral p53 es un regulador intracelular involucrado en la modulación de la progresión del ciclo celular, su actividad se ve incrementada cuando cav-1 se encuentra sobre expresada ⁽¹⁴⁾.

Cav-1 ha demostrado suprimir la señalización en un gran número de tipos celulares, determinando que su sobreexpresión interferirá con la

señal del factor endotelial de crecimiento vascular (VEGF) y la proliferación celular en el caso de células endoteliales ⁽¹⁵⁾.

Cav-1 controla de manera negativa la progresión del ciclo celular, induciendo a fases cancerígenas más avanzadas. Interactúa con una serie de moléculas-receptores que no funcionan específicamente en las caveolas, pero que regulan inicialmente los pasos de la transformación celular ⁽¹⁶⁾.

La expresión de ciclina D1 se encuentra regulada por la expresión de cav-1 y la activación aberrante de las señales transductoras y activadoras del transcriptor-3 STAT3. Ciclina D1 pertenece a una familia de proteínas promotoras de la progresión de células cancerígenas a través de las fases G1-S del ciclo celular. STAT3 a su vez puede regular la expresión y función de cav-1, siendo ambos una red recíproca que regulan las metástasis ⁽¹⁷⁾.

CAVEOLINA-1 ¿Cómo participa en la angiogénesis?

La angiogénesis es el proceso en donde se forman nuevos vasos por la proliferación de células endoteliales vasculares. Se considera que cav-1 es un regulador negativo de VEGF-R (receptor de VEGF) provocando una disminución de la angiogénesis. Cav-1, en células endoteliales, regula entonces la angiogénesis, permeabilidad vascular y remodelado vascular ⁽⁴⁾. VEGF regula la angiogénesis por la interacción de vías de señalización celular, y en cáncer es secretado por células tumorales y activa células endoteliales de forma paracrina poniendo en marcha procesos de angiogénesis.

Por otra parte, cav-1 también juega un rol como un regulador positivo de la angiogénesis a través de la vía PI3K/Akt ⁽¹⁸⁾.

Caveolina-1 y su relación con la Oncogénesis

Se cree que cav-1 ejerce propiedades antiapoptóticas y promotoras de tumores, estimula la metástasis y tienen valor pronóstico de supervivencia del paciente y recurrencia tumoral. A la inversa

otros autores plantean que cav-1 puede funcionar como supresor y proteína pre apoptótica, por lo que su pérdida favorece las propiedades tumorales cambiando el fenotipo ⁽⁴⁾. Varios autores determinan que dependiendo del estado del tumor cav-1 actúa como supresor o como oncogen. Cav-1 se expresa de forma variable en neoplasias malignas y benignas (Fig.2). En estadios tempranos de la progresión tumoral, cav-1 restringe su crecimiento, mientras que en estados avanzados tiene un rol promotor del mismo ⁽¹⁹⁾.

Cav-1 interviene en uno de los mecanismos implicados en la transformación oncogénica de fibroblastos. Juega un rol en la génesis tumoral mediante funciones como el transporte de lípidos, el tránsito de membrana, la regulación génica y las señales de transducción ⁽²⁰⁾. Se puede determinar la existencia de un dominio mutagenico de cav-1, en donde la formación primaria tumoral se debe a una pérdida de la función celular a causa de esta mutación de cav-1, favoreciendo el aumento de la regulación de vías implicadas en la migración celular, invasión y metástasis ⁽²¹⁾.

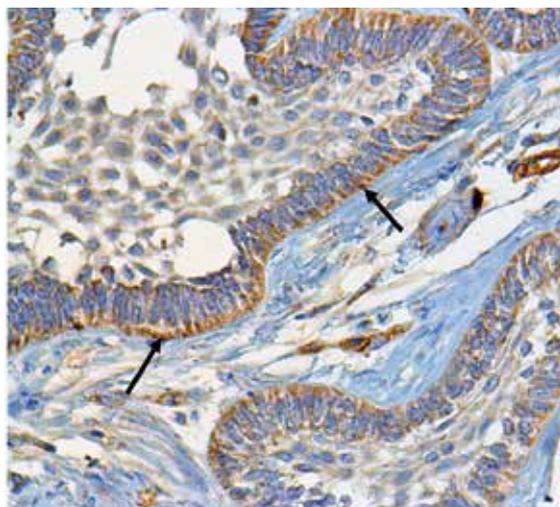


Fig. 2. Inmunoexpresión diferencial de caveolina-1 en células tumorales de ameloblastoma. Las flechas marcan la inmunopositividad de las células tumorales en color marrón. Aumento 40x.

CAVEOLINA-1 ¿Cómo se relaciona con las metaloproteinasas de la matriz?

La localización de determinadas metaloproteinasas de la matriz (MMPs) a nivel de caveolas sugiere que cav-1 juegue un rol en su regulación. En diversos estudios se ha constatado que la expresión de MMP-1 disminuye luego de una sobreexpresión de cav-1, y viceversa ⁽²²⁾. Debido a que ambas moléculas intervienen en procesos relacionados con la fibrosis, metástasis y progresión tumoral, se han realizado publicaciones recientes que sugieren esta relación entre ambos ⁽²³⁾. Se han encontrado tanto MMP-3, MMP-9 y MMP-14 a nivel de las caveolas, sugiriendo esta interacción. Un tipo de MMP denominado “membran type 1”, ubicado a nivel de las caveolas, se encuentra regulado negativamente cuando cav-1 provoca su internalización desde la superficie celular ⁽²³⁾. Fisiológicamente, cav-1 controla la motilidad celular al interferir con el citoesqueleto y modular la interacción con la matriz extracelular, por lo tanto, participa en el remodelado de la misma promoviendo su interacción con las MMP ⁽²²⁾.

Caveolina-1 y su relación con otras proteínas

Cav-1 puede afectar la adhesión celular al modular E-cadherina, quien es el mayor componente de las uniones intercelulares, manteniendo un contacto célula-célula reduciendo la posibilidad de metástasis ⁽²⁴⁾. La pérdida de E-cadherina es un pre requisito para la migración celular y el desarrollo de un fenotipo cancerígeno invasivo y metastásico. De alguna forma, la sobre expresión de cav-1 se ha asociado con una expresión anormal de al menos una de las formas de E-cadherina y los múltiples receptores intercelulares ⁽²⁴⁾.

Estudios previos han relacionado a cav-1 con el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y su receptor EGFR. A pesar de que cav-1 pareciera disminuir la transducción de señales, su forma fosforilada se ha asociado con EGF induciendo migración celular y muerte celular programada ⁽¹⁶⁾.

Conclusiones

Cav-1 está implicada en diversos procesos biológicos normales, como la angiogénesis, y su alteración se ve reflejada en diversas enfermedades, como la oncogénesis y progresión tumoral. El estudio de esta molécula adquiere importancia en función a su utilidad como biomarcador asociado a diagnóstico, pronóstico y posible blanco terapéutico en procesos patológicos, esto nos obliga a continuar desarrollando actividades de investigación en relación a esta proteína.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Mariana Villaroel Dorego, Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela, y las estudiantes de Maestría de la misma Universidad, Mayerling Delgado y Rossana Gomez, por la colaboración en la revisión.

Referencias

1. Sherr, C.J. Principles of tumor suppression. *Cell* 2004; 116 (2): 235-46.
2. Yoshida, B.A.; Sokoloff, M.M.; Welch, D.R. & Rinker-Schaeffer, C.W. Metastasis-suppressor genes: a review and perspective on an emerging field. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92 (21): 1717-30.
3. Cooper, G.M. *The Cell: A Molecular Approach. Tumor Suppressor Genes.* 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates 2000.
4. Hehlhans, S. & Cordes, N. Caveolin-1: an essential modulator of cancer cell radio and Chemoresistance. *Am. J. Cancer. Res.*, 1 (4): 521-530, 2011.
5. Radu, V. Structure of caveolae. *Biochym. et Biophys* 2005; 1746, 334-348.
6. Boscher, C. & Nabi, I.R. Caveolin-1: role in cell signaling. *Adv Exp Med Biol.* 2012; 729: 29-50.
7. Fridolfsson, H.N.; Roth, D.M.; Insel, P.A. & Patel, H.H. Regulation of intracellular signaling and function by caveolina. *FASEB J.* 2014; 28 (9): 3823-3831.
8. Fridolfsson, H.N.; Kawaraguchi, Y.; Ali, S.S.; Panneerselvam, M.; Niesman, I.R.; Finley, J.C.; et al. Mitochondria-localized caveolin in adaptation to cellular stress and injury. *FASEB J.* 2012; 26 (11): 4637-49.
9. Tagawa, A.; Mezzacasa, A.; Hayer, A.; Longatti, A.; Pelkmans, L. & Helenius, A.J. Assembly and trafficking of caveolar domains in the cell: caveolae as stable, cargo-triggered, vesicular transporters. *Cell Biol* 2005; 29; 170 (5): 769-79.
10. Jeong, K.; Kwon, H.; Lee, J.; Jang, D.; Hwang, E.M.; Park, J.Y. & Pak, Y. Rab6-mediated retrograde transport regulates inner nuclear membrane targeting of caveolin-2 in response to insulin. *Traffic.* 2012; 13 (9): 1218-33.
11. Bosch, M.; Marí, M.; Herms, A.; Fernández, A.; Fajardo, A.; Kassan, A, et al. Caveolin-1 deficiency causes cholesterol-dependent mitochondrial dysfunction and apoptotic susceptibility. *Curr. Biol.* 2011; 26; 21 (8): 681-6.
12. Razani, B.; Woodman, S.E. & Lisanti, M.P. Caveolae: from cell biology to animal physiology. *Pharmacol. Rev* 2002; 54: 431-67.
13. Lamaze, C. & Torrino, S. Caveolae and cancer: A new mechanical perspective. *Biomed. J* 2015; 38: 367-7.
14. Galbiati F; Volonte D.; Liu J.; Capozza F; Frank P; Zhu L.; Pestell R. & Michael P. Lisanti. Caveolin-1 Expression Negatively Regulates Cell Cycle Progression by Inducing G₀/G₁ Arrest via a p53/p21^{WAF1/Cip1}-dependent Mechanism. *Biol. Cell.* 2001; 12 (8): 2229-2244.
15. Fang, K.; Fu, W.; Beardsley, A.R.; Sun, X.; Lisanti, M.P. & Liu, J. Overexpression of Caveolin-1 Inhibits Endothelial Cell Proliferation by Arresting the Cell Cycle at G₀/G₁ Phase. *Cell Cycle* 2007; 6 (2): 199-204.
16. Goetz, J.G.; Lajoie, P. & Wiseman, S.M. Caveolin-1 in tumor progression: the good, the bad and the ugly. *Cancer Metastasis Rev.* 2008; 27: 715-35.
17. Pancotti, F; Roncuzzi, L. & Maggiolini, M. Caveolin-1 silencing arrests the proliferation of metastatic lung cancer cells through the inhibition of STAT3 signaling. *Cell Signal.* 2012; 24: 1390-7.

18. Bai, J.; Zhao, Y.; Dou, C. & Zhang, Z. Expression and role of Caveolin-1 in the angiogenesis of cerebral arteriovenous malformation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*.2014; 94 (43): 3425-8.
19. Lacroix-Triki, M.; Geyer, F.C. & Reis-Filho, J.S. Caveolin-1 P132L mutation in human cancers: 1 CAV eat to be voiced. *J Mol Diagn*.2010; 12: 562-5.
20. Shan-Wei, W.; Kan-Lun, Xuc.; Shu-Qin, Ruana.; Li-Li, Zhaoa & Li-Rong, Chenc. Overexpression of Caveolin-1 in Cancer-Associated Fibroblasts Predicts Good Outcome in Breast Cancer. *Breast Care* 2012; 7: 477–483.
21. Bonuccelli, G.; Casimiro, M.C. & Sotgia, F. Caveolin-1 (P132L), a common breast cancer mutation, confers mammary cell invasiveness and defines a novel stem cell/metastasis-associated gene signature. *Am J Pathol*.2009; 174: 1650-62.
22. Haines, P.; Samuel, G.H.; Cohen, H.; Trojanowska, M. & Bujor, A.M. Caveolin-1 is a negative regulator of MMP-1 gene expression in human dermal fibroblasts via inhibition of Erk1/2/Ets1 signaling pathway. *J. Dermatol. Sci*.2011; 64 (3): 210-6.
23. Kim, H.N. & Chung, H.S. Caveolin-1 inhibits membrane-type 1 matrix metalloproteinase activity. *BMB Rep*.2008; 31; 41 (12): 858-62.
24. Masuelli, L.; Budillon, A. & Mazocchella, L. Caveolin-1 overexpression is associated with simultaneous abnormal expression of the E-cadherin catenins complex and multiple ErbB receptors and with lymph nodes metastasis in head and neck squamous cell carcinomas. *J. Cell. Physiol*. 2011; 227: 3344-53.

Gabriel Tapia: gtapia2204@gmail.com

Fecha recibido 14.12.2016 - Fecha aceptado 20.09. 2017