

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LAS CAVEOLAS

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Alberto Ramos Fernández de Henestrosa

Tutora: Ana Lancha Bernal

Cotutora: Aixa Rodríguez Bello

Departamento: Bioquímica, Microbiología, Biología Celular y Genética.

Área de conocimiento: Biología Celular

Curso académico: 2019/2020

ÍNDICE

<i>RESUMEN:</i>	1
<i>ABSTRACT:</i>	1
<i>INTRODUCCIÓN:</i>	2
<i>OBJETIVOS:</i>	2
<i>BALSAS LIPÍDICAS:</i>	2
COMPOSICIÓN MOLECULAR DE LAS CAVEOLAS:	7
CAVEOLINAS.....	8
CAVINAS:	10
<i>FORMACIÓN Y DINÁMICA DE CAVEOLAS:</i>	13
<i>RELACION DE LAS CAVEOLINAS CON FACTORES DE TUMOROGÉNESIS:</i>	14
<i>CONCLUSIONES</i>	16
<i>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>	17

RESUMEN:

En la actualidad, se ha descubierto que ciertas regiones de la membrana plasmática no siguen el modelo, comúnmente aceptado, de mosaico fluido propuesto por Singer y Nicolson (1972); estos microdominios de la membrana, denominados balsas lipídicas, son muy dinámicos, intervienen en una gran cantidad de funciones y están constituidos por numerosos componentes moleculares. Un tipo de balsa lipídica son las caveolas, pequeñas invaginaciones de la membrana plasmática formadas por distintos tipos de proteínas que resultan indispensables para su formación y están relacionadas, entre otros aspectos, con una mayor incidencia de cáncer de mama o de próstata.

ABSTRACT:

Currently, it has been described that certain regions of the plasma membrane do not follow the commonly accepted fluid mosaic model proposed by Singer and Nicolson (1972); These highly dynamic membrane microdomains, called lipid rafts, are involved in a large number of functions and are made up of numerous molecular components. One type of lipid raft are caveolae, small invaginations of the plasma membrane formed by different types of proteins that are essential for its formation and are related, among other aspects, to a higher incidence of breast or prostate cancer.

INTRODUCCIÓN:

El estudio de los componentes celulares ha sido, y es, uno de los campos de investigación más importantes a nivel mundial con el fin de dilucidar los diferentes procesos fisiológicos del cuerpo humano y como poder evitar enfermedades relacionadas con estos procesos. Uno de los descubrimientos de las últimas décadas son las caveolas, estructuras de la membrana plasmática que forman parte de las balsas lipídicas ⁽¹⁾. Estas estructuras, están relacionadas con una gran cantidad de funciones celulares altamente importantes, como la endocitosis, transducción de señales, una mayor resistencia a la membrana celular frente a presión externa o su interacción con la óxido nítrico sintetasa endotelial ^(1, 2, 3). Asimismo, las caveolas están relacionadas con una amplia variedad de enfermedades ^(4, 5) lo que las convierte en tema interesante de estudio.

OBJETIVOS:

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica sobre dos aspectos de las caveolas; en primer lugar, analizar su estructura y funcionalidad y, en segundo lugar, examinar la vinculación de estas estructuras con enfermedades posiblemente causadas por un aumento o un déficit de las mismas.

BALSAS LIPÍDICAS:

Desde 1972 (Figura 1) se admite que las membranas celulares se ajustan al modelo de mosaico fluido propuesto por Singer y Nicolson ⁽⁶⁾. Según este modelo la membrana plasmática está constituida por una bicapa fluida de lípidos capaz de alojar diversos mosaicos proteicos. El modelo, adicionalmente, resalta las interacciones hidrófobas que se establecen entre las proteínas y los lípidos que la constituyen, así como la distribución aleatoria que ambos elementos guardan como resultado de su difusión en el plano de esta. Actualmente se sabe que existen ciertas regiones de la membrana que se encuentran fuera de lo establecido por este modelo y que, además, presentan una gran cantidad de funciones ⁽¹⁾. Estos microdominios de la membrana plasmática se conocen como balsas lipídicas.

Según la definición consensuada en el Simposio sobre Balsas Lipídicas y Función Celular (Steamboat Springs, CO, 2006): “Las balsas lipídicas son pequeños dominios heterogéneos (10–200 nm), muy dinámicos, enriquecidos con esterol y esfingolípidos que compartimentan los procesos celulares. Las pequeñas balsas a veces se pueden estabilizar para formar plataformas más grandes a través de interacciones proteína-proteína y proteína-lípidos”^(7,8).

En cuanto a las funciones de las balsas lipídicas, estas están relacionadas con diferentes mecanismos de transducción de señal, el reclutamiento de receptores y la entrada, ensamblaje y salida en la célula del virus SV40^(1,9-13) (Figura 2).

Año	Autores	Observación
1887	Pfeffer	Similitud del comportamiento osmótico entre células vegetales y membranas artificiales.
1899	Overton	Naturaleza lipídica de la membrana plasmática.
1923	Fricke	Determinación del valor de capacitancia eléctrica específica de la membrana plasmática.
1925	Gorter y Grendel	Organización de los lípidos de la membrana plasmática en bicapa.
1934	Danielli y Harvey Danielli y Davson	Presencia de proteínas en la membrana plasmática. Teoría <i>paucimolecular</i> de las biomembranas.
1959	Robertson	Teoría unitaria de las membranas biológicas.
1972	Singer y Nicolson	Modelo del mosaico fluido.
1975	Chapman	Segregación de dominios lipídicos en el plano lateral de la membrana.
1988	Simons y van Meer	Existencia de microdominios de esfingolípidos.
1997	Simons e Ikonen	Modelo de balsas lipídicas e importancia del colesterol como elemento de las mismas.
2002	Anderson y Jacobson Zacharias y cols.	Incorporación de proteínas a balsas lipídicas a través de un proceso jerárquico. Presencia de nanodominios lipídicos en la monocapa interna de la membrana plasmática sin correspondencia necesaria con balsas lipídicas en la capa externa.
2006	Pike	Sustitución del concepto de balsa lipídica por el de balsa de membrana.
2010	Ligwood y Simons	Revaloración del modelo de balsas como principio organizador de las funciones de las membranas biológicas.

Figura 1. Cronología de los modelos de la membrana plasmática. Tomado de⁽³³⁾

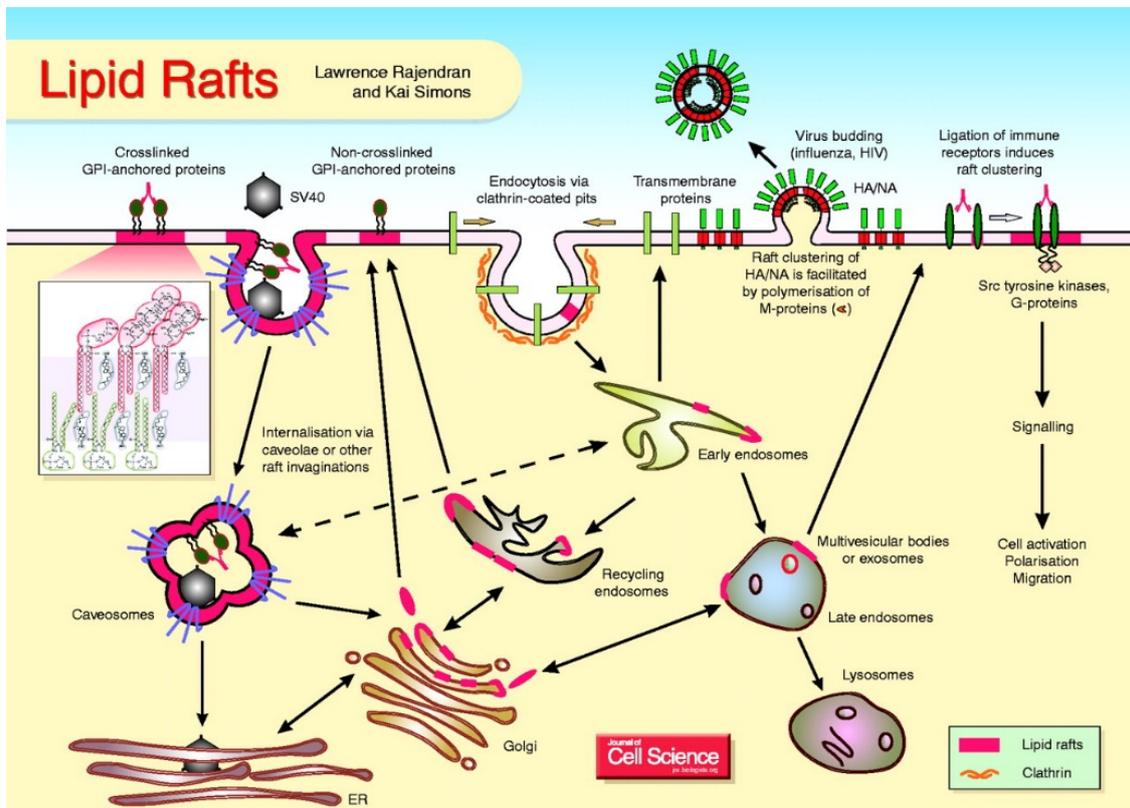


Figura 2. Funciones de las balsas lipídicas. Tomado de (34)

CAVEOLAS:

Las caveolas son un tipo de balsa lipídica que fueron descritas en 1950 como vesículas plasmalémicas del endotelio del corazón capaces de transportar diferentes moléculas a través de la membrana plasmática (1,8,14,15) (Figura 3).

Las caveolas son invaginaciones de 50-100 nm de diámetro, en la mayoría de los casos, con forma de letra omega (Ω) invertida con una cubierta estriada que decora la extensión citosólica de la membrana plasmática que ocupa y que se caracterizan por la presencia de *caveolina* (Figuras 3 y 4), una proteína integral de membrana palmitoilada que está unida a colesterol y a glucoesfingolípidos, y cuya oligomerización da lugar a las caveolas. Las caveolas son muy abundantes en adipocitos, células endoteliales, células musculares (lisas, estriadas y cardiacas) y fibroblastos; en otros tipos celulares, como los linfocitos o las células del sistema nervioso son poco frecuentes (1,11,15-19).

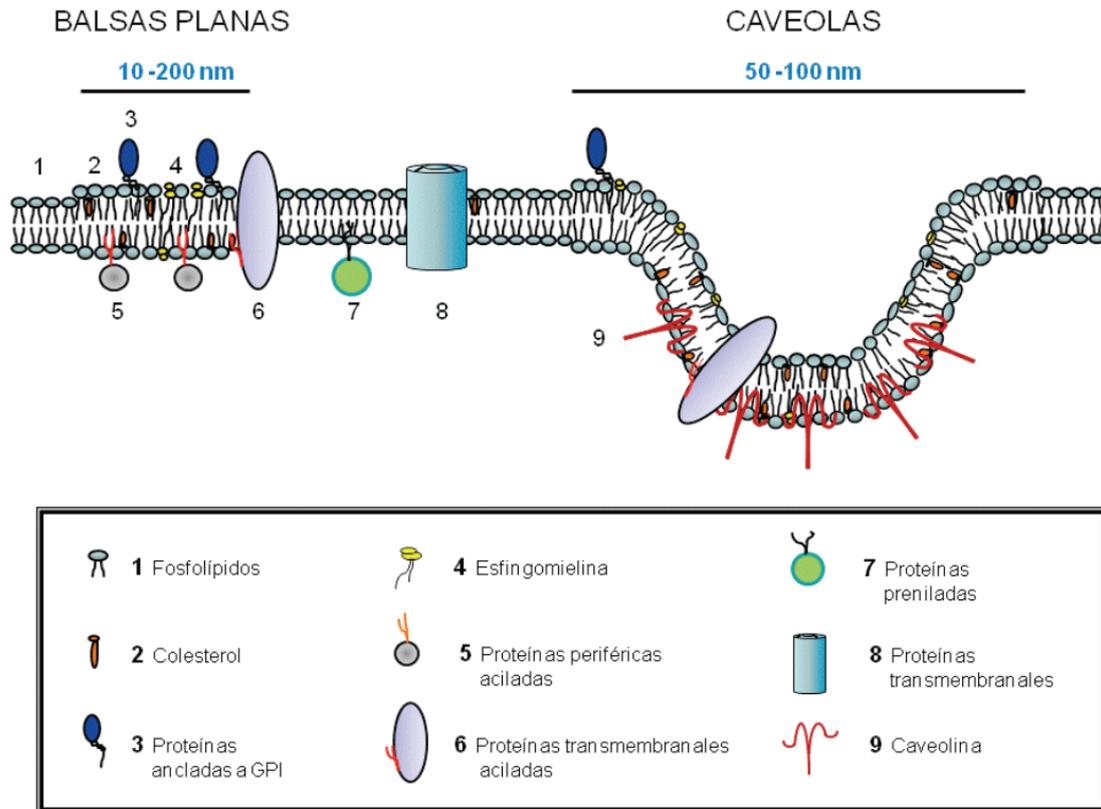


Figura 3. Tipos de balsas lipídicas. La membrana plasmática incluye dos tipos de balsas lipídicas: planas y caveolas. En ambas, destaca la presencia de colesterol, esfingomiélin y proteínas asociadas. Se ilustra la localización específica de caveolina en las caveolas. Tomado de ⁽³⁵⁾

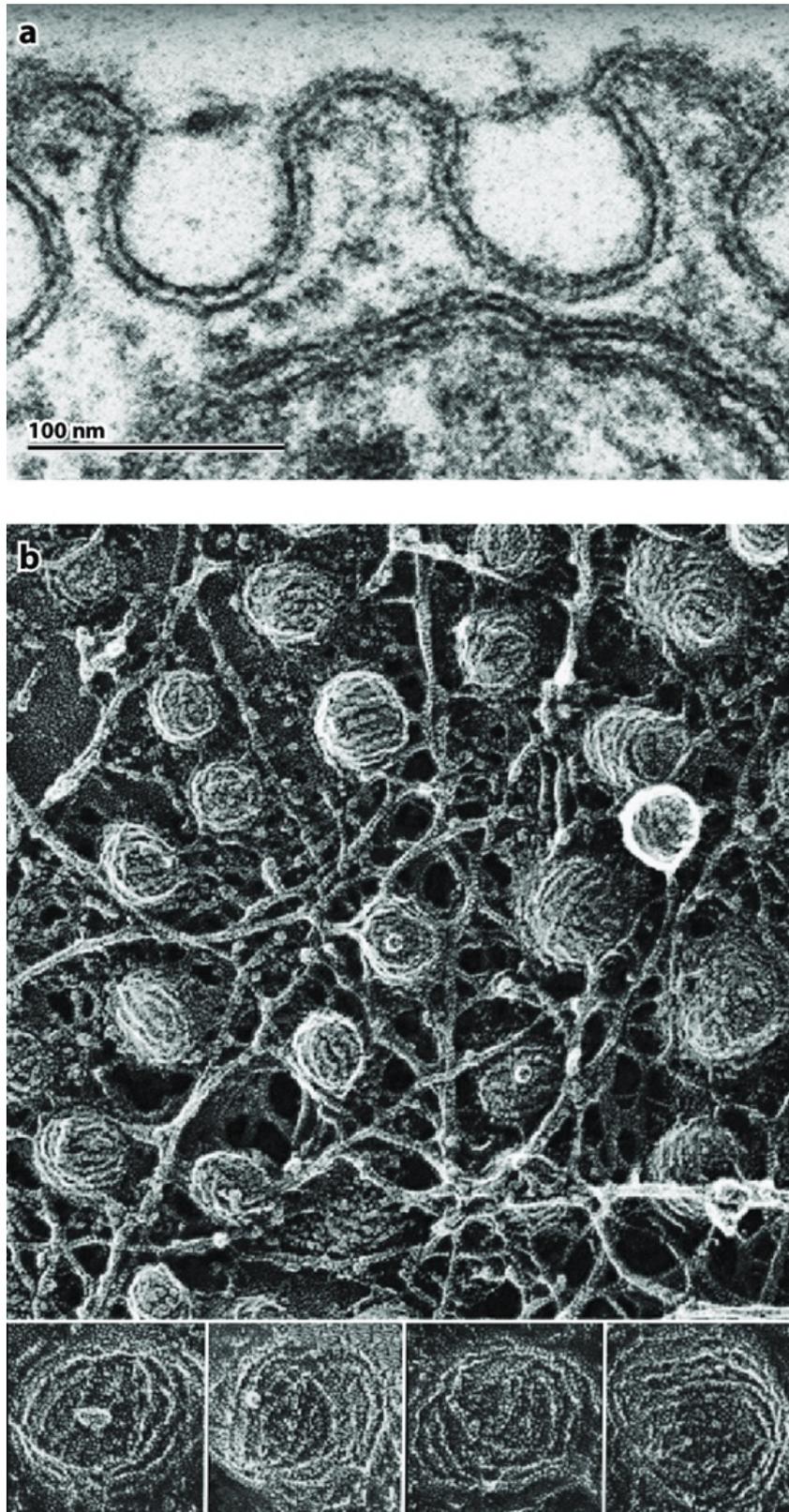


Figura 4. Morfología de las caveolas. (a) invaginaciones en forma Ω invertida de las caveolas de células endoteliales visualizadas con microscopio electrónico de transmisión. (b) Las caveolinas forman filamentos que decoran la superficie citoplásmica de la caveola; técnica de congelación rápida y criograbado de microscopía electrónica aplicada a fibroblastos humanos. El panel inferior muestra imágenes de caveolas individuales. Tomado de ⁽³⁶⁾

COMPOSICIÓN MOLECULAR DE LAS CAVEOLAS:

La cubierta estriada de las caveolas se ha asociado con la presencia de las caveolinas que las recubre (Figuras 3 y 4); sin embargo, estudios recientes sugieren que estas estriaciones podrían estar causadas por otro tipo de proteína, las *cavinas*, proteínas que se asocian con las caveolinas ⁽¹⁶⁾ (Figura 5).

Las caveolas presentan dos grupos diferentes proteínas:

- 1) Proteínas estructurales: caveolina-1, caveolina 3, cavina 1, pacsina/sindapina 2 y 3, receptor de tirosina quinasa 1 (ROR 1) y las proteínas de dominio homólogo de Eps15 (EHD).
- 2) Proteínas accesorias: caveolina-2 y cavinas 2, 3 y 4, necesarias para estabilizar las caveolas ⁽¹⁶⁾.

Dada la variedad y complejidad de los componentes moleculares de las caveolas en los siguientes apartados solo se hará referencia a las caveolinas y a las cavinas.

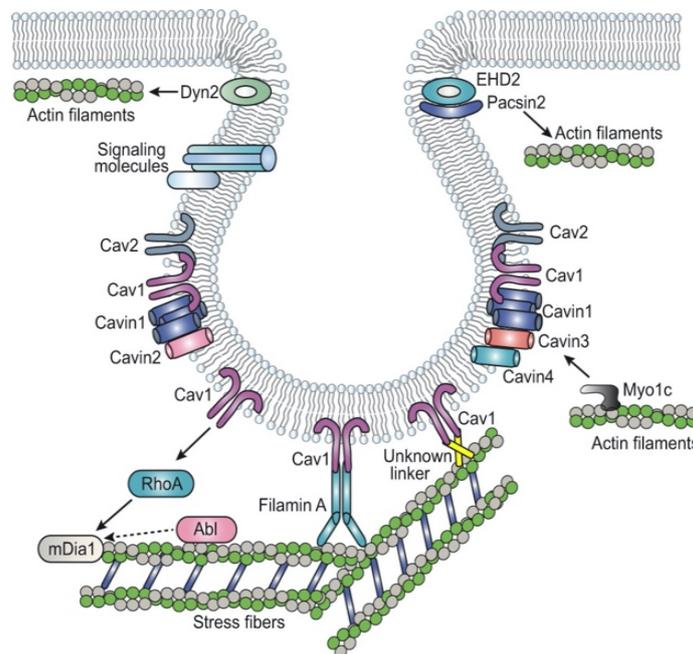


Figura 5. Composición de las caveolas y relación con las fibras de estrés (haces de filamentos citoplasmáticos de actina que se asocian, junto con otras proteínas del citoesqueleto, para posibilitar los movimientos ameboides de algunas células) y el citoesqueleto de actina. Se representan las principales moléculas que dan forma a las caveolas (caveolinas, cavinas y pacsina2) y las proteínas que regulan su dinámica (dinamina 2 (Dyn2), proteína de dominio homólogo de Eps15 2 (EHD2) y filamina A). También están indicadas las moléculas caveolares que tienen una asociación funcional o física con el citoesqueleto de actina y, por lo tanto, pueden mediar la interacción física y funcional entre las caveolas y las fibras de actina. La filamina A se representa aquí como la proteína principal que media un enlace con las fibras de estrés, pero podrían existir otros conectores aún no identificados (indicados como enlaces desconocidos, X en amarillo). Los reguladores de las fibras de estrés (tirosina quinasa Abl y formina mDia1) que afectan la organización y el tráfico de caveolas se muestran junto a la GTPasa RhoA, el principal regulador de las fibras de estrés, que está regulado por la caveolina 1 (Cav1). Tomado de ⁽⁷⁾

CAVEOLINAS:

La familia de las caveolinas está formada por 3 diferentes proteínas de entre 18-24 kDa, con una secuencia altamente conservada (2): caveolina-1 (Cav-1), caveolina-2 (Cav-2) y caveolina-3 (Cav-3) (4). Cada caveolina se encuentra en determinados tipos celulares, presentando Cav-1 y Cav-2 una distribución similar. Las caveolinas se unen al colesterol (1) y sirven como marcadores para la identificación de las caveolas ya que están íntimamente relacionadas con su función (8). Estas proteínas son fácilmente identificables mediante las técnicas de congelación rápida grabado profundo y por electroscopía electrónica (1, 20).

En cuanto a la estructura de estas proteínas (Figura 6), tanto el extremo carboxi-terminal como el N-terminal se van a encontrar en la cara citoplasmática de la membrana plasmática y que adquieren una conformación de horquilla (21). De estas proteínas conocemos 4 diferentes dominios: 1) dominio N-terminal, el cual corresponde a los aminoácidos 1-(81/63/52) (Cav-1/Cav-2/Cav-3, respectivamente), 2) dominio estructural en α -hélice con una secuencia consenso altamente conservada (CSD) localizada entre los aminoácidos (82/64/53) y (101/87/76), 3) dominio transmembrana, formado por los aminoácidos (102/88/77) y (133/119/108); y, 4) el extremo C-terminal, correspondiente a los aminoácidos del (134/120/109) al (178/162/151) (1, 22, 23) (Figuras 6 y 7). Cabe destacar la CSD que está formada por una secuencia Φ xxxx Φ xx Φ o Φ xx Φ xxxx Φ , donde Φ puede ser tanto fenilalanina, tirosina o triptófano, mientras que X puede ser cualquier aminoácido (22, 24, 2). A CSD se puede unir una gran variedad de sustratos, entre los que encontramos el receptor del factor de crecimiento, el receptor de la insulina; intermediarios de la señalización como pueden ser las proteínas transformadoras *shc* y *h-ras* y, además, ciertas enzimas como la adenilciclase (21).

Cav-1 (Figuras 6 y 7) está presente en la mayoría de las células, aunque es más frecuente en adipocitos, células del músculo liso, células endoteliales, células epiteliales y fibroblastos (8, 20). Presenta dos isoformas, α y β , debido a la presencia de diferentes inicios en la transcripción, careciendo la isoforma β de los primeros 30 aminoácidos (1, 21, 2). Cabe destacar que cada caveola necesita de unas 144 moléculas de Cav-1 para su formación (1, 8, 21, 25). Estudios llevados a cabo en bacterias han demostrado que, mediante

la expresión de Cav-1, las bacterias producen vesículas del tamaño y composición igual que el de los dominios de las caveolas. Esto demuestra que Cav-1 es la responsable de la formación de la curvatura de la membrana, al menos en este modelo ⁽⁷⁾.

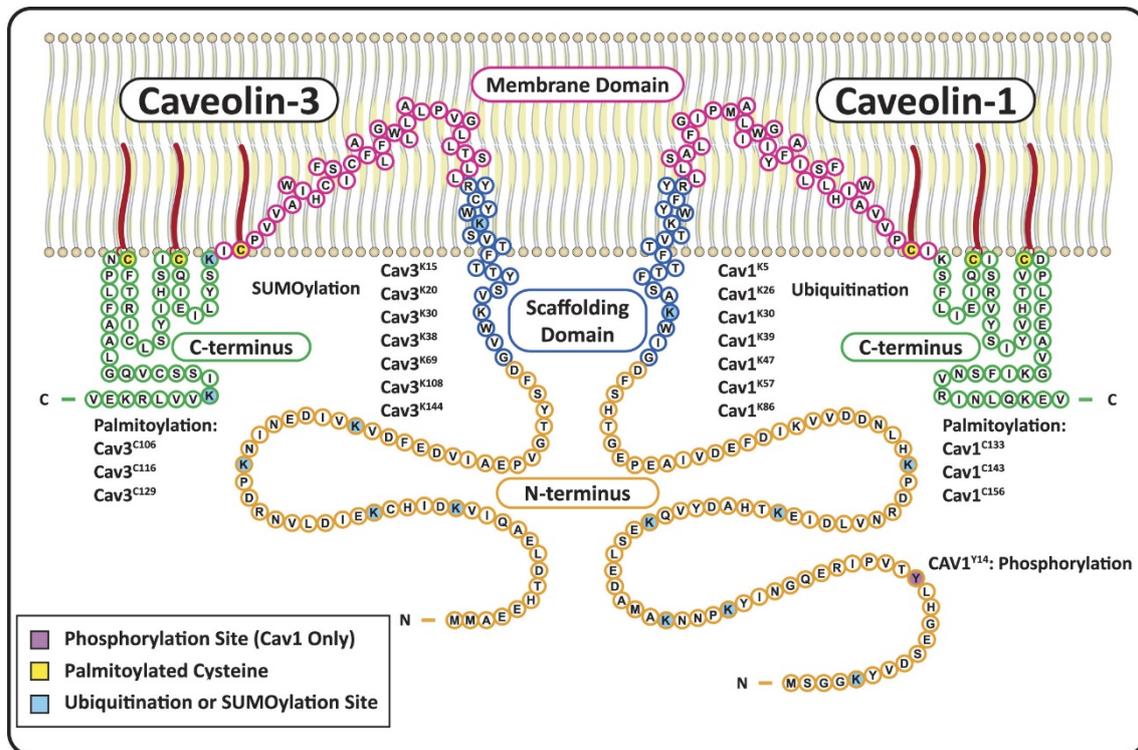


Figura 6. Estructura y modificaciones postraduccionales de caveolina-1 (Cav1) y caveolina-3 (Cav3). Cav1 y Cav3 tienen cuatro dominios principales: dominio NH₂-terminal (naranja) con múltiples sitios de ubiquitinación / sumoilación en ambas caveolinas, así como un sitio de fosforilación en Cav1; dominio estructural (azul) que en forma de α -hélices se inserta en la membrana; dominio transmembrana (fucsia) que sale de la membrana en un sitio de palmitoilación y; dominio carboxilo terminal (verde) con dos cisteínas palmitoiladas más y dos sitios de sumoilación en Cav3. Tomado de ⁽³⁷⁾

Cav-2 (Figura 7), a diferencia de Cav-1 y Cav-3, no es imprescindible para la formación de la caveola ⁽⁷⁾. Presenta 3 diferentes isoformas: α , β y γ que, al igual que Cav-1, poseen longitudes diferentes debido a inicios de transcripción dispares, siendo la isoforma Cav-2 α la más larga. Cav-2 β es una forma alternativa de “splicing” (empalme) que presenta una distribución celular distinta a Cav-2 α ⁽⁴⁾. Cav-2 se encuentra en las mismas células que Cav-1 ya que sin la interacción con Cav-1 Cav-2 queda retenida en el aparato de Golgi durante la síntesis ⁽⁸⁾ siendo incapaz de llegar a la caveola sin la ayuda de Cav-1. Cabe destacar que, aunque no sea fundamental para la formación de la caveola, su ausencia provoca disfunción severa a nivel pulmonar en ratones Cav-2^{-/-} ^(1, 8, 4, 25). Estudios realizados en células epiteliales del riñón de perros demuestran que la sobreexpresión de

Cav-2 produce un aumento de la concentración de caveolas a nivel de la membrana basolateral ⁽⁵⁾.

Por último, **Cav-3** (Figuras 6 y 7) es similar a Cav-1 funcional y estructuralmente hablando; sin embargo, no está fosforilada y presenta 27 aminoácidos menos. Es la forma denominada específica del músculo, ya que se encuentra de forma exclusiva en células de la musculatura lisa, estriada y cardíaca; aunque, también va a encontrarse en astrocitos y en células endoteliales. Cav-3 se encuentra en el sarcolema asociada con el complejo de distrofina-glucoproteína. Al igual que Cav-1, tiene la capacidad de formar caveolas de forma autónoma. En ratones Cav-3^{-/-} se ha demostrado que la ausencia de Cav-3 induce cardiomiopatía, aumento de la deposición de adipocitos y degeneración muscular. Por otro lado, la sobreexpresión de Cav-3 ha sido asociado con la inhibición de distrofia muscular, cardiomiopatía e hipertrofia cardíaca ^(4, 5, 8, 25, 26).

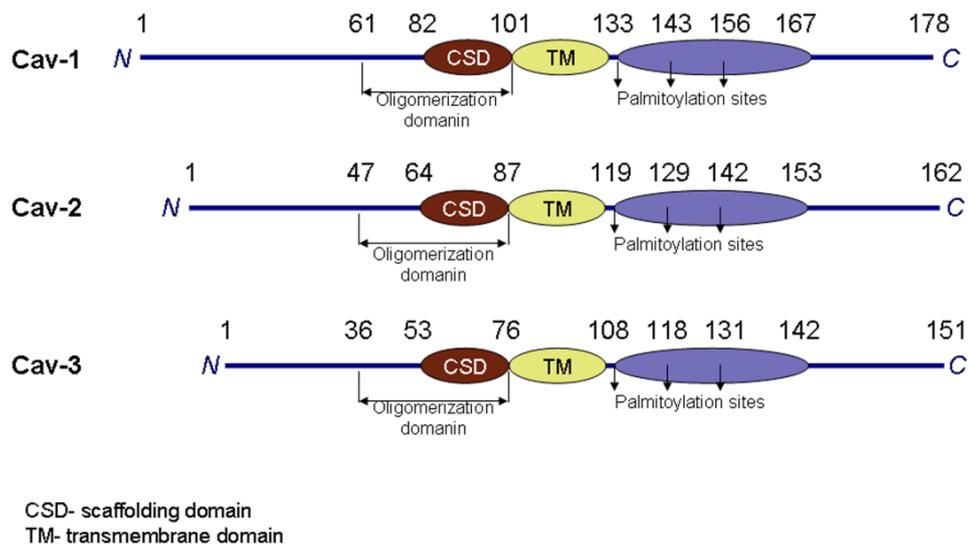


Figura 7. Representación esquemática de las similitudes estructurales de la familia de las caveolinas. CSD: dominio estructural; TM: dominio transmembrana. Tomado de ⁽³⁸⁾

CAVINAS:

Las cavinas fueron descubiertas en 2001. Estas proteínas fueron identificadas como proteínas citosólicas de 60 kDa específicas de las caveolas. La familia de las cavinas está formada por 4 proteínas diferentes (Figura 8): cavina 1, también conocida como PTRF (Polymerase I and Transcript Release Factor), cavina 2 o SDPR (Serum Deprivation Protein Response), cavina 3 o SRBC (Sdr-Related gene product that Binds to C-kinase)

y cavina 4 o MURC (Muscle Restricted Coiled-coil protein ^(4, 15, 8)). En cuanto a la estructura de estas proteínas, presentan dos regiones helicoidales cargadas positivamente, denominadas HR1 y HR2 flanqueadas por 3 regiones cargadas negativamente (DR1, DR2 y DR3) (Figura 9). Las proteínas cavina forman complejos oligoméricos entre ellas para posteriormente ser reclutadas con el fin de estabilizar las zonas de formación de las caveolas ⁽¹⁾.

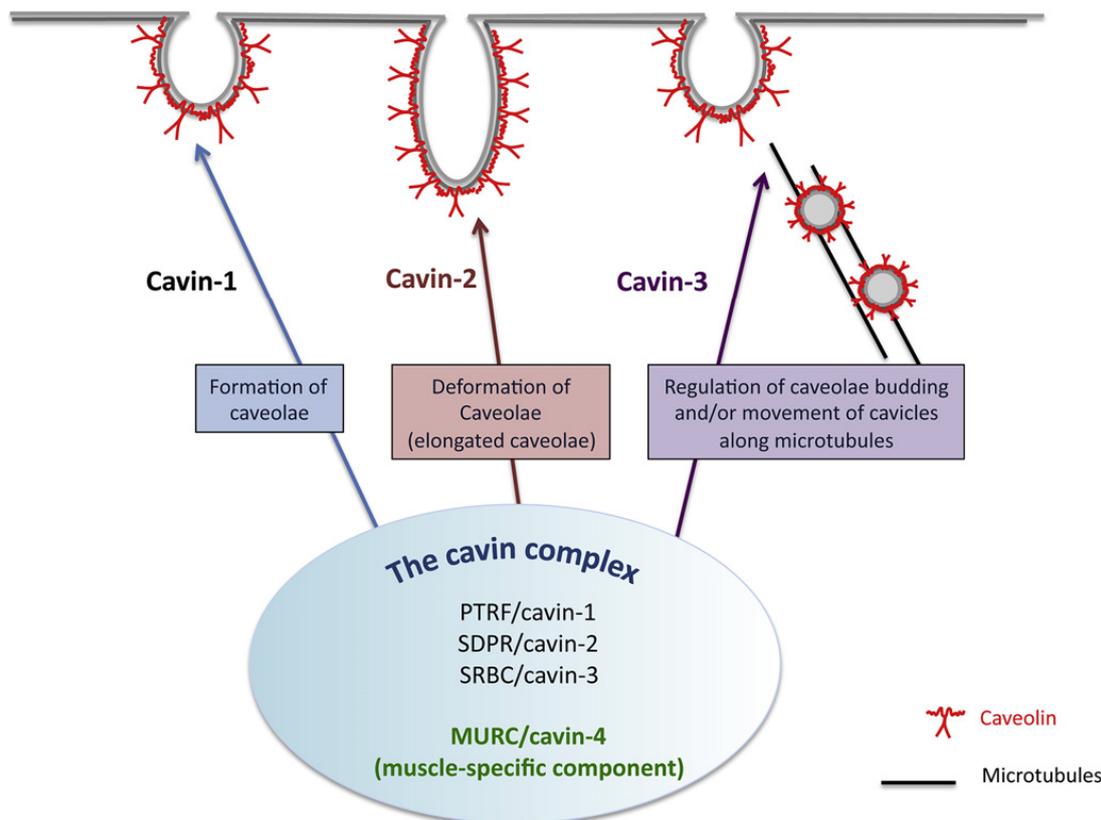


Figura 8. Papel de las cavinas en la biogénesis, la morfología o la dinámica de las caveolas. La cavina 1 es reclutada por las caveolinas a los dominios caveolares de la membrana plasmática y es necesaria para la formación de caveolas. La cavina 2, por sí sola, no aumenta el número de caveolas, pero induce cambios en la morfología de las caveolas, que se vuelven distendidas. La cavina 3 se asocia con caveolina en las caveolas que están en proceso de gemación para formar vesículas y su ausencia perjudica notablemente el tráfico intracelular de Cav-1 a lo largo de los microtúbulos. Cavina-4 tiene su presencia restringida a los tejidos musculares (paralela a Cav-3). Tomada de ⁽³⁹⁾

Cavina 1 (Figuras 8 y 9) fue la primera descrita identificándose en la cara citosólica de la membrana plasmática. Posteriormente se observó que era exactamente igual que la polimerasa 1 y el factor de liberación del transcrito, también denominado factor de terminación de la transcripción y la polimerasa 1 ⁽²²⁾. Posteriormente se descubrió que se encuentra en la mayoría de los tipos celulares asociada con la Cav-1 para poder llevar a cabo un adecuado ensamblaje de las caveolas. Se encuentra en una alta concentración en

los pulmones, corazón, colon y adipocitos y también se encuentra en el timo, riñones, testículos y bazo. En lo que se refiere a su función, se ha demostrado que juega un papel fundamental en la formación de las caveolas, así como en la regulación de la concentración de estas en la superficie celular; además, se ha demostrado que se une tanto al fosfatidilinositol-4,5-bifosfato como a la fosfatidilserina, lo que ayuda a la estabilización de las regiones enriquecidas en Cav-1. En los adipocitos, cavina 1 se encuentra localizada junto con la lipasa sensible a hormonas (HSL), lo cual sugiere que cavina 1 presenta una función a nivel del metabolismo de lípidos. Según estudios realizados incubando cavina 1 con HSL y con insulina, se ha observado que se produce una translocación de HSL hacia el núcleo en presencia de insulina ^(22, 8, 21).

Cavina 2 (Figuras 8 y 9). Esta proteína fue identificada como una proteína cuya síntesis se producía debido a la privación del suero, posteriormente se descubrió que era un sustrato de la proteína-kinasa C y que se encontraba en las caveolas. Cavina 2 se une directamente con cavina 1 y la engancha a la membrana de las caveolas. Se ha observado que la sobreproducción de la cavina 2 induce una deformación morfológica de la caveola, la cual adopta una forma tubular ^(1, 4, 21) (Figura 8).

Cavina 3 (Figuras 8 y 9), también denominada como SRBC, se observó mediante inmunoprecipitación junto con Cav-1 y Cav-2. Esta proteína está relacionada con la formación de vesículas caveolares (Figura 8) y su localización en las caveolas es dependiente de Cav-1. Una concentración menor de cavina 3 produce una disminución del tráfico de vesículas caveolares que contienen Cav-1; sin embargo, no producen una disminución en el número de caveolas ^(1, 21, 2).

Cavina 4 o MURC4 (Figuras 8 y 9), es la cavina específica del músculo y es la que ha sido descubierta más recientemente. Se describió inicialmente como una proteína citosólica específica del músculo esquelético y cardíaco. Posteriormente fue identificada como una proteína que se encuentran principalmente a nivel de la musculatura donde se asocia a los complejos formados por Cav-3 en el sarcolema. Esta cavina ha sido relacionada con la biogénesis de las caveolas ^(21, 1, 4).

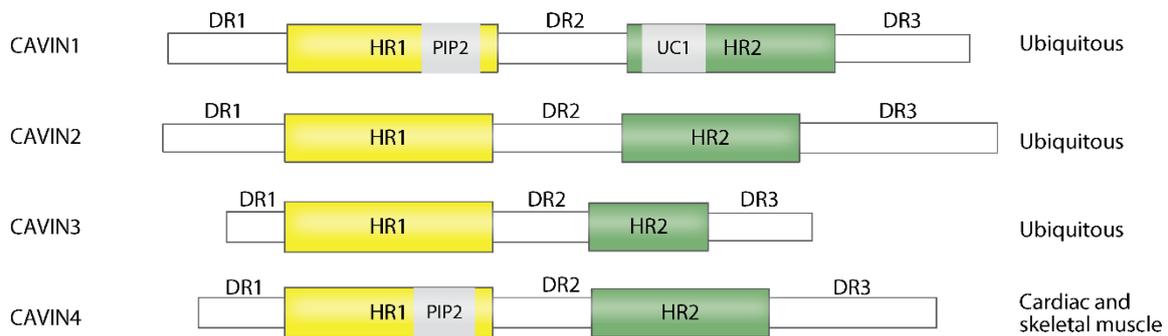


Figura 9. Estructura de las cavinas. Tomado de: Parton RG. Caveolae: Structure, Function, and Relationship to Disease. *Annu Rev. Cell Dev Biol.* 2018;34:111-36. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100617-062737> ⁽⁴⁾.

FORMACIÓN Y DINÁMICA DE CAVEOLAS:

La síntesis de las caveolas comienza en el retículo endoplasmático rugoso (RER), donde se sintetizan las caveolinas (Figura 10). Desde el RER son transportadas hacia el aparato de Golgi (AG) en un proceso dependiente de vesículas revestidas de coatómeros tipo COPII ⁽¹⁾. Durante el paso a través del AG las caveolinas experimentan cambios conformacionales como la palmitoilación de residuos de cisteína y el ensamblaje de complejos 70s mediante la asociación con el colesterol ^(4, 21). La presencia de determinadas mutaciones en el momento de la síntesis produce una alteración en la movilidad de las proteínas a través del Golgi y, por consiguiente, no son expulsadas mediante las vesículas ⁽⁵⁾. Cabe destacar que el tránsito a través del Golgi es dependiente del colesterol ⁽¹⁾. Se ha observado que la syntaxina-6 está relacionada con el transporte de las vesículas que contienen las caveolinas una vez han salido del aparato de Golgi. Asimismo, el gangliósido GM1 también se ha descrito como imprescindible para el control del transporte de las caveolinas y el mantenimiento de las caveolas en la membrana plasmática ^(5, 1, 14). Las caveolinas se insertan en la bicapa lipídica a través de una estructura en forma de horquilla formada por los 33 residuos hidrofóbicos centrales. Estos se encuentran delimitados por los extremos C- y N-terminal ⁽⁵⁾ para que Cav-1 se una a la membrana ⁽¹⁾ (Figura 6). Una vez se han insertado en la membrana plasmática, las caveolas conforman una balsa lipídica enriquecida en los lípidos característicos, es decir, en esfingolípidos, glicosfingolípidos, fosfatidilinositol-4,5-bifosfato asociado a las microtúbulos y microfilamentos de actina ⁽¹⁴⁾.

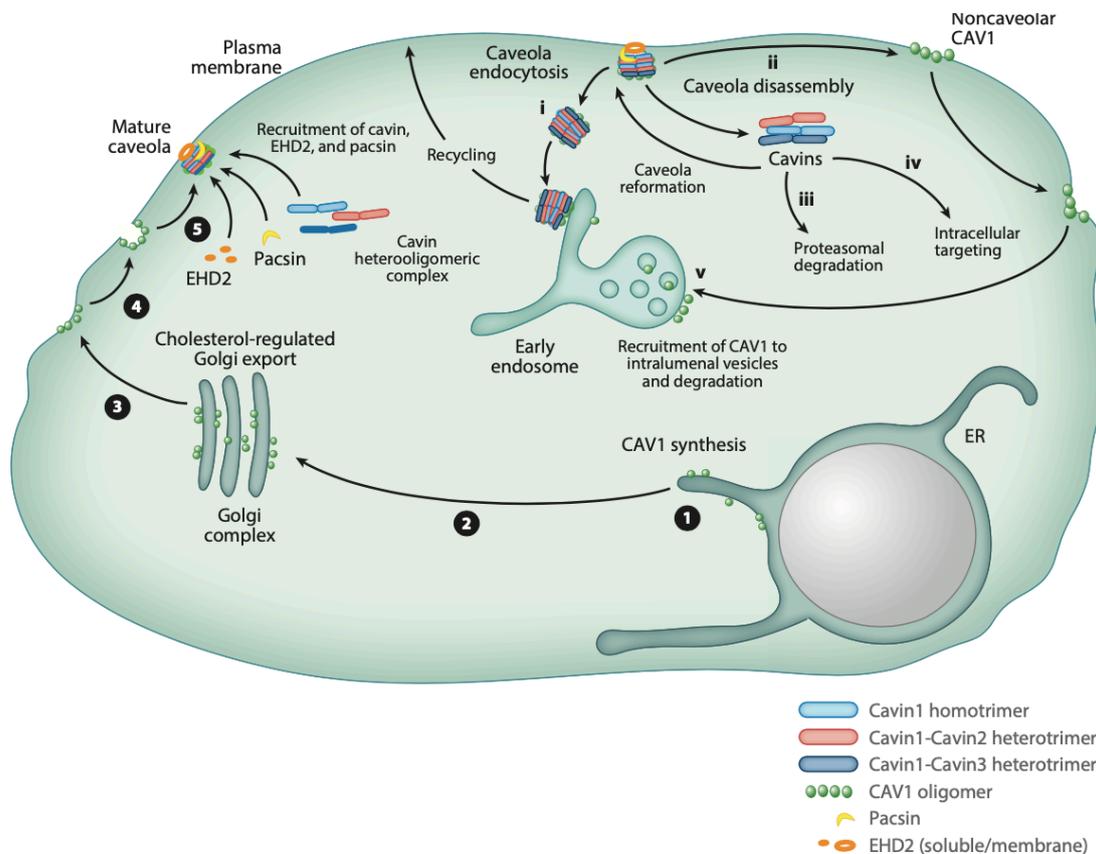


Figura 10. Formación y dinámica de las caveolas. Formación de las caveolas (1-5). La caveolina-1 (CAV-1) se sintetiza y oligomeriza en el retículo endoplasmático (ER) (1). Los oligómeros de CAV-1 son transportados al aparato de Golgi (2). La salida del aparato de Golgi (3) es estimulada por el colesterol y conduce a la inserción de una cantidad definida de CAV-1 en la membrana plasmática. Los dominios ricos en CAV-1 (4) se asocian con las proteínas EHD ((Eps15 homology domain), cavina, y pacsina (5) para generar caveolas. **Dinámica de las caveolas** (i-v). La caveola, por gemación, da lugar a una vesícula (i), que se fusiona con un endosoma temprano que puede reciclar al complejo hacia la membrana plasmática. En respuesta al aumento de la tensión en la membrana, las caveolas se aplanan (ii), liberando cavinas hacia el citoplasma y endocitando CAV1 (no caveolar). Las cavinas citosolicas son degradadas en proteosomas (iii) a no ser que interactúen con objetivos intracelulares (iv); la CAV-1 no-caveolar, en los endosomas tempranos se incorporan en vesículas intraluminales y degradan (v). Tomado de Parton RG. Caveolae: Structure, Function, and Relationship to Disease. Annu Rev. Cell Dev Biol. 2018;34:111-36. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100617-062737> (4).

RELACION DE LAS CAVEOLINAS CON FACTORES DE TUMOROGÉNESIS:

Las caveolinas han sido relacionadas con una gran cantidad de enfermedades. De entre todas ellas, en la que nos vamos a centrar es en la capacidad de inducir o inhibir tumores, así como su relación con el cáncer.

La caveolina-1 ha sido relacionada, principalmente, con dos tipos de cáncer, el cáncer de próstata (Cp) y el de mama (Cm). Esto se debe a que diferentes estudios han demostrado que Cav-1 tiene la capacidad de actuar como inductor de la tumorigénesis en el Cp y

supresor en Cm ⁽¹⁴⁾. Los genes de Cav-1 y Cav-2 se encuentran localizados en el cromosoma 7 locus 7q31.1 ^(2, 26, 27, 28), región altamente conservada y que suele presentarse suprimida o mutada en la mayoría de los tumores ^(1, 2, 4, 29), de hecho, el 16% de los pacientes con cáncer de mama presentan una mutación en el codón 132 de Cav-1. Estas mutaciones se relacionan con una disminución en la incidencia del cáncer de mama y un aumento en el cáncer de próstata; según diferentes estudios, la pérdida de función supresora de tumores de miARN (micro-ARN) puede ser debido a una sobreexpresión de Cav-1 en el caso del Cp ^(27, 4, 30).

En cuanto al mecanismo por el cual Cav-1 comienza con su actividad oncogénica (figura 11), cabe destacar que esta actividad va a depender principalmente del estadio y el tipo de tumor. Numerosos estudios han indicado que la proteína quinasa B (Akt) presenta una función importante en la activación de la capacidad oncogénica de Cav-1. La expresión de Cav-1 y Akt implica que la sobreexpresión de Cav-1 aumenta la unión a inhibidores de la fosfatasa de serina/treonina PP1 y PP2 en Cp. Esta unión provoca un aumento de las concentraciones de fosfo-Akt, lo cual favorece su actividad oncogénica. De hecho, diversos estudios han corroborado este mecanismo y han demostrado que el inhibidor-1 de la diferenciación de oncogenes induce la activación de Akt promoviendo la unión de Cav-1 y la fosfatasa PP2a ^(4, 21, 31). Un hecho que está siendo estudiado actualmente en Cp es la secreción de Cav-1 por parte de las células cancerígenas. Un artículo informa de la secreción, en las células prostáticas cancerosas PC-3, de Cav-1 en unos orgánulos enriquecidos en componentes de las balsas denominados *prostasomas*, sugiriendo que se secretan mediante un mecanismo único en Cp ⁽⁴⁾. Además, también se ha descrito que la secreción de Cav-1 es capaz de alterar el microambiente de los tumores, estimulando la angiogénesis. Esto se realiza mediante la vía de señalización PI3K-Akt-eNOS. Además, se ha observado que Cav-1 se colocaliza con el receptor-2 del factor de crecimiento endotelial, favoreciendo la angiogénesis. Esta combinación de efectos podría resultar en una modificación estructural de las vías de señalización ya existentes mediadas por Cav-1 ^(1, 4, 21).

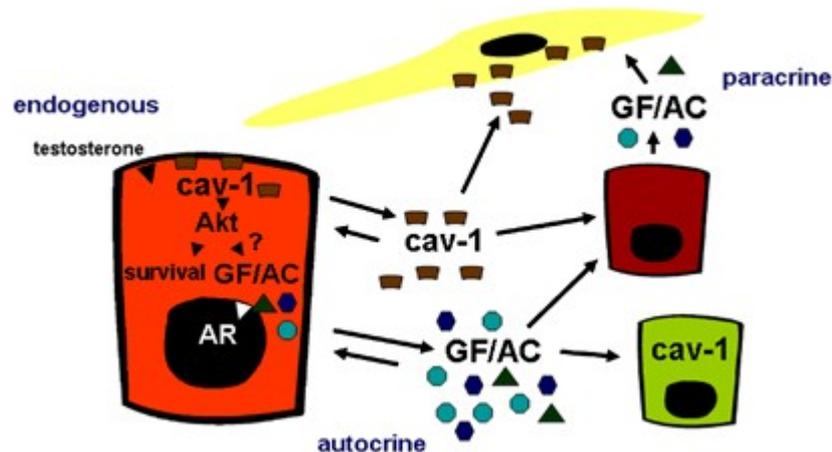


Figura 11. La regulación positiva de Caveolin-1 (cav-1) en el cáncer de próstata promueve la supervivencia celular a través de actividades mediadas por la proteína quinasa B (Akt). La cav-1 secretada por células cancerosas prostáticas captada por las propias células cancerígenas y las células endoteliales asociadas a tumores, estimula la angiogénesis. Las actividades autocrinas y paracrinas únicas asociadas con la cav-1 en el cáncer de próstata presentan un paradigma novedoso para el desarrollo de biomarcadores y enfoques terapéuticos para el cáncer de próstata. FG, factores de crecimiento; AC, citocinas angiogénicas; AR, receptor de andrógenos. Tomado de ⁽²⁷⁾

Debemos destacar que las caveolas ya están siendo objeto de estudio para el tratamiento de diferentes tipos de tumores, como es el caso del glioblastoma, un tipo de tumor glial. En estudios actuales, se ha demostrado, que las caveolas son las estructuras que más contribuyen a la internalización de las nanocápsulas lipídicas en el glioblastoma ⁽³²⁾. Esto demostraría que, mediante las caveolas, podríamos encontrar formas alternativas de tratamiento tumoral.

CONCLUSIONES

Del análisis bibliográfico realizado, podemos concluir que:

1. Las caveolas son estructuras muy complejas formadas por caveolinas y proteínas cavina.
2. Las caveolas se encuentran en perfecto equilibrio con el fin de llevar a cabo las funciones celulares.
3. Cuando existe una descompensación entre alguno de los componentes de las caveolas, como es el caso de la deficiencia de Cav-3 o el aumento de Cav-1, se desarrollan cardiomiopatías, distrofia muscular o angiogénesis tumoral en cáncer de próstata, entre otras patologías asociadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. González Muñoz E. Papel de las caveolas/caveolina-1 en la fisiología del adipocito [tesis doctoral]. Universitat de Barcelona, 2007. <https://www.tdx.cat/handle/10803/1023#page=1>.
2. Boscher C, Nabi IR. Caveolin-1: Role in Cell Signaling. *Adv Exp Med Biol.* 2012;729:29-50.
3. Mohan RR, Tripathi R, Sharma A, Sinha PR, Giuliano EA, Hesemann NP, Chaurasia SS. Decorin antagonizes corneal fibroblast migration via caveolae-mediated endocytosis of epidermal growth factor receptor. *Exp Eye Res.* 2019;180:200-207.
4. Parton RG, Hanzal-Bayer M, Hancock JF. Biogenesis of caveolae: a structural model for caveolin-induced domain formation, *Cell Science.* 2006;119:787-96. doi: 10.1242/jcs.02853.
5. Parton RG. Caveolae: Structure, Function, and Relationship to Disease. *Annu Rev. Cell Dev Biol.* 2018;34:111-136. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100617-062737>.
6. Singer SJ, Nicolson GL. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science.* 1972;175:20-3.
7. Echarri A, Del Pozo MA. Caveolae – mechanosensitive membrane invaginations linked to actin filaments. *J Cell Sci.* 2015;128:2747-2758. doi:10.1242/jcs.153940.
8. Pike LJ. Rafts defined: a report on the Keystone Symposium on Lipid Rafts and Cell Function. *J Lipid Res.* 2006;47(7):1597-1598.
9. Kiss AL. Caveolae and the regulation of endocytosis. *Adv Exp Med Biol.* 2012;729:14-28.
10. Gutiérrez M, López S. Mecanismo de entrada de virus: una manera de conocer a la célula. *TIP.* 2010;13(1):26-34.
11. Tagawa A, Mezzacasa A, Hayer A, Longatti A, Pelkmans L, Helenius A. Assembly and trafficking of caveolar domains in the cell: caveolae as stable, cargo-triggered, vesicular transportes. *J Cell Biol.* 2005;170(5):769-79.
12. Trigatti BL, Anderson RGW, Gerber GE. Identification of caveolin-1 as a Fatty Acid Binding Protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;255(1):34-39.
13. McMahon K, Zajicek H, Li W, Peyton MJ, Minna JD, Hernandez VJ, Luby-Phelps K, Anderson RGW. SRBC/Cavin-3 is a caveolin adapter protein that regulates caveolae function. *EMBO J.* 2009;28(8):1001-15. doi: 10.1038/emboj.2009.46.
14. Bastiani M, Parton RG. Caveolae at a glance. *J Cell Sci.* 2010;15:123(Pt 22):3831-6. doi: 10.1242/jcs.070102.
15. Pavelka M. Caveolae. En: Pavelka M, Roth J. editors. *Functional ultrastructure. Atlas of Tissue Biology and Pathology.* Vienna: Springer; 2010. p.102-103.
16. Lamaze C, Tardif N, Dewulf M, Vassilopoulos S, Blouin CM. The caveolae dress code: structure and signaling. *Curr Opin Cell Biol.* 2017;47:117–125.
17. Reeves VL, Lipid Rafts, Caveolae and GPI-linked Proteins. *Adv Exp Med Biol.* 2012;729:3-13.
18. Cheng J, Nichols B. Caveolae: One Function or Many? *Trends Cell Biol.* 2016;26(3): 177-189.
19. Varela-Guruceaga M, Milagro FI, Martínez JA, de Miguel C. Effect of hypoxia on caveolae-related protein expression and insulin signaling in adipocytes. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;473:257-267.
20. Thomas CM, Smart EJ. Caveolae structure and function. *J Cell Mol. Med.* 2008;12 (3):796-809.
21. Tse D, Stan RV. Caveolae. En: Ivan R. Nabi, editor. *Cellular Domains.* John Wiley & Son; 2011. p. 39-60.
22. Guadamillas Mora MC. Papel de caveolina-1 en la transducción de señales: regulación del ciclo celular dependiente de integrinas y generación de un nuevo modelo murino de expresión de caveolina-1 no fosforilable (CAV1^{Y14F}) [tesis doctoral]. UCM, 2012. <https://eprints.ucm.es/15102/1/T33725.pdf>
23. Mineo C, Shaul PW. Regulation of eNOS in caveolae. *Adv Exp Med Biol.* 2012;729:51-62.

24. Fielding CJ, Fielding PE. Relationship between cholesterol trafficking and signaling in rafts and caveolae. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1610(2):219-28.
25. Thomas CM, Smart EJ. Caveolae structure and function. *J Cell Mol Med*. 2008;12(3): 796–809.
26. Dargelos E, Renaud V, Decossas M, Bure C, Lambert O, Poussard S. Caveolae-mediated effects of TNF- α on human skeletal muscle cells. *Exp Cell Res*. 2018;370(2):623-631.
27. Thompson TC, Tahir SA, Li L, Watanabe M, Naruishi K, Yang G, Kadmon D. et al. The role of caveolin-1 in prostate cancer: clinical implications. *Prostate Cancer PD*. 2009;13:6-11. *doi: 10.1038/pcan.2009.29*.
28. NCBI: National Center for Biotechnology Information [internet]. Estados Unidos: NCBI; 2019[7/06/2020; citado 03/2020]. CAVIN2 caveolae associated protein 2 [Homo sapiens (human)]; [aprox. 11 pantallas]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8436?report=full_report
29. Mercier I, Lisanti MP. Caveolin-1 and breast cancer: a new clinical perspective. *Adv Exp Med Biol*. 2012;729:83-94.
30. Van Deurs B, Roepstorff K, Hommelgaard AM, Sandvig K. Caveolae: anchored, multifunctional platforms in the lipid ocean. *Trends in Cell Biol*. 2002;13:92-100.
31. Freeman MR, Yang W, Di Vizio D. Caveolin-1 and prostate cancer progression. Caveolins and caveolae: Roles in Signaling and Disease Mechanisms. *Adv Exp Med Biol*. 2012;729:95-110.
32. Pinton L, Magri S, Masetto E, Vettore M, Schibuola I, Ingangi V. et al. Targeting of immunosuppressive myeloid cells from glioblastoma patients by modulation of size and surface charge of lipid nanocapsules. *BMC*. 2020;18:1-12. *doi:10.1186/s12951-020-00589-3*.
33. Meza U, Romero-Méndez AC, Licón Y, Sánchez-Armáss S. La membrana plasmática: modelos, balsas y señalización. *REB*. 2010; 29(4):125-134.
34. Rajendran L, Simons K. Lipid rafts and membrane dynamics. *J Cell Sci*. 2004;118:1099-1102. *doi:10.1242/jcs.01681*
35. Meza U, Romero-Méndez AC, Licón Y, Sergio Sánchez-Armáss S. La membrana plasmática: modelos, balsas y señalización. *REB*. 2010; 29(4):125-134.
36. Shibata Y, Hu J, Kozlov MM, Rapoport TA. Mechanisms Shaping the Membranes of Cellular Organelles. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2009;25:329–54.
37. Busija AR, Patel HH, Insel PA. Caveolins and cavins in the trafficking, maturation, and degradation of caveolae: implications for cell physiology. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2017;312(4):C459–C477. <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpcell.00355.2016>
38. Branza-Nichita N, Macovei A, Lazar C. Caveolae-Dependent Endocytosis in Viral Infection. En: Ceresa B, editor. *Molecular regulation of endocytosis*. Londres: IntechOpen; 2012. 1-32. <https://www.intechopen.com/books/molecular-regulation-of-endocytosis/caveolae-dependent-endocytosis-in-viral-infection>
39. Briand N, Dugail I, Le Lay S. Cavin proteins: New Players in the Caveolae Field. *Biochimie*. 2011; 93(1):71-77. *doi:10.1016/j.biochi.2010.03.022*.