



# Lo que las células revelan

**Investigadores de la USAL** descubren que el mecanismo antibloqueo para conservar la energía en la mitocondria actúa también en la prevención de la formación de oxidantes que llevan a la muerte celular



## &gt; SALAMANCA

# La razón de las enfermedades en las células

La USAL descubre que el mecanismo antibloqueo para conservar la energía en la mitocondria también previene la muerte celular. Por **E. Lera**

A veces todo se hace cuesta arriba. Avanzamos lento porque nos falta gasolina para seguir luchando. Nos sentimos solos, incomprendidos e ignorados. ¡No podemos más! Estamos agotados de empujar y luchar sin obtener resultados en ningún frente. Es momento de parar, descansar y recargar las pilas para seguir avanzando. Esa misma situación es la que viven muchas células. Un día día el cansancio se apodera de ellas y ya solo esperan la muerte. No tienen fuerzas. El agotamiento acaba siendo el protagonista de cada jornada. Si eso sucede, la enfermedad gana a la salud.

Investigadores de la Universidad de Salamanca (USAL) han descubierto que el mecanismo antibloqueo para conservar la energía de la mitocondria también previene la formación de oxidantes que llevan a la muerte celular. ¿Cómo han llegado hasta esa conclusión? En la búsqueda de los mecanismos por los que se originan ciertas enfermedades neurológicas, cardiovasculares o incluso el cáncer, los científicos optan por aproximaciones y modelos concretos. Pretenden entender cómo una parte esencial de las células explica la aparición y desarrollo de ciertas enfermedades degenerativas y frecuentemente con pronóstico poco halagüeño, explica Rubén Quintana, investigador del departamento de Bioquímica y Biología Molecu-

lar y del Instituto de Biología Funcional y Genómica (IBFG) para, más tarde, añadir que esta parte de la célula es un orgánulo llamado mitocondria, que realiza la respiración celular a fin de obtener energía para el funcionamiento normal de cualquier célula del cuerpo.

Pero la mitocondria es mucho más que eso: es «clave» en el metabolismo, la respuesta inmunológica, la transmisión sináptica neuronal o la división celular, entre otras funciones vitales. Es más, comenta que puede decidir incluso si es el momento de programar la muerte de la célula, demostrando con ello la trascendencia que tiene mantener su correcto funcionamiento y vitalidad. Su relevancia también radica en que contiene su propio ADN, que cuando está mutado origina enfermedades propias, las denominadas mitocondriopatías, consideradas raras y, por ende, «con escasas expectativas terapéuticas» más allá de lo paliativo, en la mayoría de casos.

«Estas mitocondriopatías afectan a tejidos muy energéticos como el corazón, cerebro y músculo, y comprometen mucho la calidad de vida, cuando no resultan letales. Aunque son raras las mitocondriopatías originadas por mutaciones en el ADN mitocondrial, hay otras muchas enfermedades donde las mutaciones se producen en los genes del núcleo y afectan de una u otra manera al funcionamiento mitocondrial, como



El investigador Rubén Quintana en el Instituto de Biología Funcional y Genómica de Salamanca. / ENRIQUE CARRASCAL

puede ocurrir en el párkinson, el alzhéimer o ciertos cánceres», declara Quintana.

A la vista de estas características, y de la relevancia que tiene preservar la función mitocondrial, pusieron el foco en estudiar cómo los cambios de su estructura afectaban a su capacidad para respirar y mantener la producción de energía o, por el contrario, producir muerte celular si todo lo anterior fallaba. Así, profundizaron en sus hallazgos previos que relacionaban una mayor estabilidad de la estructura interna mitocondrial con una mejor capacidad para respirar. Al mismo tiempo, habían comprobado también que esa estructura interna mitocondrial facilitaba que la producción de energía en la mitocondria se conservase, incluso si la respiración estaba bloqueada. «Es-

to ocurría porque la estructura interna de la mitocondria promovía que la proteína ATPasa –es el motor molecular que produce la energía en la mitocondria– mantuviese la energía de la célula».

El hilo del que tiró este equipo salmantino fue la membrana interna mitocondrial, que se pliega para formar crestas, una suerte de vellosidades u ondulaciones internas de esa membrana. Y en ese contexto, quisieron comprobar qué ocurriría si se inhibía con fármacos la respiración mitocondrial, intentando imitar un fenómeno que ocurre, por ejemplo, en neurodegeneración o en problemas cardiovasculares. Lo que observaron, según describe, es que si las crestas eran más estrechas y estables, la ATPasa situada en esas crestas restituía más rápido el bloqueo. Como con-

secuencia, la mitocondria mantenía su viabilidad, al tiempo que producían menos radicales libres de oxígeno. Por tanto, Quintana subraya que se puede intuir entonces que unas crestas mejores, favorecen una mejor actividad de la ATPasa y menos producción de oxidantes, lo que protege de una oxidación irreversible y de la consiguiente muerte celular.

Estos resultados muestran un fenómeno poco conocido de la estructura interna de la mitocondria para regular la respiración, el mantenimiento de la producción de energía celular, o la generación de oxidantes que pueden conducir a la muerte de una célula y, con ello, de un tejido, indica el investigador, antes de poner como ejemplo una necrosis tras isquemia o la pérdida de neuronas durante el envejecimiento. Es





verdad que ya se conocía que la estructura de las crestas refleja cambios en la respiración o el metabolismo, pero no cómo se interrelacionaban actores moleculares como Opa1 o la ATPasa para mantener esas crestas y la función mitocondrial en un contexto energético y de producción de radicales libres.

El descifrar que una serie de proteínas puede determinar la morfología interna de la mitocondria y que ello es crucial para su correcto funcionamiento tiene una serie de ventajas para su uso biomédico. «Sabendo que Opa1 y ATPasa son esenciales para la morfología y funcionalidad mitocondrial, los podemos considerar como dianas sobre las que actuar para aumentar la supervivencia en ciertos tejidos cuando su respiración y energía está comprometida», indica.

De hecho, dice que en modelos

de ratón generados en el laboratorio del profesor Scorrano, ya habían visto que una mayor abundancia de Opa1 prevenía el daño derivado de un ictus, una isquemia cardíaca, un daño hepático o una distrofia muscular, todos ellos muy relacionados con el envejecimiento. Ahora, celebra que se sabe que Opa1 promueve que la cresta se estreche y establezca a la ATPasa. De esta forma, es posible que pueda conservar la energía y la función de la mitocondria, previniendo los radicales libres y la muerte celular. Por este motivo, el valor añadido que plantea este proyecto es que «ha permitido poner el foco sobre estas proteínas, como dianas terapéuticas para mejorar la respuesta y supervivencia de nuestros tejidos a un daño puntual o a la pérdida de función y reparación durante el envejecimiento».

Esta línea es «pionera» por describir un mecanismo específico y valioso de preservación de la función mitocondrial, producción de energía y reducción de radicales libres. A diferencia de otros caminos, aquí este grupo de investigación unifica cómo un simple cambio en la forma de las crestas mitocondriales, tiene profundas consecuencias para la producción de radicales libres y la viabilidad celular. Además, ahonda en cuáles son los mecanismos moleculares que lo realizan.

En su opinión, este paso es un «avance» para buscar nuevas estrategias terapéuticas, o para entender por qué ciertos fármacos fallan en conseguirlo. «Con nuestros estudios, estamos poniendo de manifiesto que, si queremos preservar la respiración y producción de energía celular, la estructura de la mitocondria y las proteínas Opa1 y ATPasa forman un triángulo al que debemos prestar atención. No hay que olvidar que sobre estos hallazgos, a pesar de que funcionan en modelos celulares humanos y en animales, haría falta una investigación más aplicada para verificar su relevancia y traslación a su aplicación en pacientes», sostiene el investigador del departamento de Bioquímica y Biología Molecular y del Instituto de Biología Funcional y Genómica de la USAL.

El siguiente paso es conocer cuáles son los límites de las proteínas Opa1 y ATPasa, junto al mantenimiento de las crestas, para conferir protección frente al daño mitocondrial. Era ya sabido que un exceso de Opa1 se vuelve tóxico y nocivo, y por eso habían estudiado los beneficios de un ligero aumento de esa proteína. En la actualidad, lo que están evaluando es si un exceso en la estabilización de las crestas, pueden dar lugar a un efecto paradójico o tóxico. «En este momento ultimamos los detalles de la compleja regulación de las crestas en la supervivencia y muerte celular. Con estos estudios, estamos además más cerca de dar respuesta a un dilema debatido durante años sobre cómo las crestas mitocondriales pueden determinar la muerte celular y la necrosis de tejidos», concluye Quintana muy esperanzado.

## RUBÉN QUINTANA / INVESTIGADOR

### «Es necesaria una inversión mayor para realizar investigación de calidad que revierta en la sociedad»

Rubén Quintana, investigador del departamento de Bioquímica y Biología Molecular y del Instituto de Biología Funcional y Genómica de la Universidad de Salamanca (USAL), comenta que ciertos programas propios, especialmente de las universidades y de la Junta de Castilla y León, junto a otros actores particulares dependiendo del campo de investigación, otorgan financiación a grupos y personas. «Las administraciones promueven programas de distinto tipo para cubrir las necesidades mínimas y mantener ciertos estándares. Pero de nuevo se necesita una inversión mayor para garantizar la estabilidad de los grupos e investigadores, y realizar investigación de calidad que revierta en la sociedad», reclama.

No obstante, considera que en esta Comunidad se hace investigación de calidad en universidades y centros de investigación, con grupos de excelencia reconocidos a nivel nacional e internacional en distintos sectores, no solo en el biomédico. Además, como ocurre de manera generalizada en el país, cada vez se aboga más por promover la innovación, las patentes y el intercambio con empresas, pero no siempre estas intenciones llegan a materializarse. «Aún queda mucho camino por delante para alcanzar objetivos cada vez más exigentes y que, sin embargo, no suelen contar con los medios necesarios, en general en España, para satisfacer con éxito esas demandas», subraya.

En su opinión, la sociedad si-

gue pagando las consecuencias de la crisis, que ha perjudicado a la financiación de grupos, haciendo que en muchos casos haya que hacer «verdaderos milagros» para seguir trabajando. Respecto a los jóvenes, Quintana puntualiza que la inestabilidad laboral y la incertidumbre hace que muchos abandonen el barco. En especial, los doctorados, ya que hay que pasar bastantes meses esperando la resolución de becas. «Una vez alcanzado el título de doctor, nada garantiza un puesto en la universidad o instituto de investigación, y si lo logran con contratos temporales que se van renovando y una gran lista de espera para conseguir una plaza. Y mucho más complicado, por supuesto, es que esa plaza sea permanente y ser independiente para liderar un grupo de investigación propio», relata el investigador de la USAL.

A pesar de algunos programas que intentan paliarlo, explica que los estándares de calidad que piden son cada vez mayores y están más diversificados. «Y tratando de tocar todos los palos –investigación, docencia, divulgación, gestión, etc.– es difícil ser excelente en todos a la vez. Los investigadores españoles somos muy apreciados en el extranjero, donde conseguimos publicaciones de primer nivel. Esto tiene el contrapunto de que muchos se lo piensan antes de volver, ante la alta competitividad para conseguir puestos estables, y que en muchos casos hacen que sea preferible quedarse fuera del país».