

CIC biomaGUNE colabora en el estudio de un mecanismo clave en la hipoxia, publicado en *Nature*

El estudio liderado por investigadores del CNIC y del IIS Princesa muestra que el sodio controla la señalización hipóxica por la cadena respiratoria mitocondrial

La información es clave para el campo de la fisiología celular y podría ser usada para futuras terapias de tratamiento de patologías en las que la hipoxia está involucrada

Donostia, 29 de julio de 2020. Un estudio multidisciplinar publicado por la revista *Nature* en el que ha participado el laboratorio de Biomarcadores Moleculares y Funcionales de CIC biomaGUNE, liderado por el profesor Ikerbasque Jesús Ruiz Cabello —especialista en el estudio de enfermedades vasculares pulmonares—, ha descifrado en gran parte el mecanismo por el cual se incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en las etapas tempranas de la hipoxia —disminución aguda de oxígeno—. Se trata de una información clave para avanzar en el conocimiento de la fisiología celular y que podría ser usada para futuras terapias para el tratamiento de las distintas patologías en las que la hipoxia está involucrada, como un ictus o un paro cardíaco.

La mayoría de las células eucariotas dependen del consumo de oxígeno que se produce a través del sistema de fosforilación oxidativa mitocondrial (OXPHOS) para producir energía. Además, este sistema produce, a partir del oxígeno, especies reactivas de oxígeno (ROS), unas entidades moleculares consideradas hasta hace poco tiempo sustancias tóxicas del metabolismo. Sin embargo, en bajas proporciones, estas especies reactivas actúan como señales capaces de impulsar adaptaciones celulares. De esta forma, en los primeros minutos, tras disminuir las concentraciones de oxígeno, se generan las ROS que ejercen de señalizadores para iniciar la respuesta de adaptación celular a la deficiencia de oxígeno.

En 2019, el Premio Nobel de Medicina o Fisiología se otorgó a los investigadores que descubrieron el mecanismo por el que se desarrollan respuestas a la hipoxia sostenida en el tiempo, que está mediado por los factores de respuesta a hipoxia (HIF). Sin embargo, el organismo tiene otras respuestas más rápidas a la hipoxia, que no dependen de HIF, y en las que participan las ROS. El mecanismo preciso por el cual se incrementa la producción de ROS en etapas tempranas de la hipoxia sigue siendo desconocido, pero gracias a este nuevo trabajo se tiene ahora un mejor conocimiento. En el estudio han determinado que el sodio (Na⁺) que entra en las mitocondrias actúa como un segundo mensajero regulando la función de la mitocondria —en concreto de la cadena de transporte electrónico mitocondrial-CTM— causando la producción controlada de ROS. Este mecanismo, a través de la producción de ROS, es

fundamental para la adaptación de la circulación sanguínea pulmonar a situaciones de hipoxia mediante la redistribución del flujo de sangre a zonas menos ventiladas.

Varios aspectos de esta investigación son claves para la fisiología celular. Primero, la capacidad del sodio mitocondrial de regular la fluidez de membranas celulares a través de la adsorción específica de éste a lípidos de membrana, un aspecto desconocido hasta el momento y que científicos de CIC biomaGUNE ayudaron a descifrar. Ese aspecto podría tener grandes implicaciones en la regulación de multitud de procesos celulares. Segundo, la relevancia en este proceso de los supercomplejos mitocondriales, generando estructuras sensibles o insensibles al sodio dentro de la cadena de transporte electrónico mitocondrial permitiendo que la acción del sodio no sea tóxica. Además, la entrada de sodio en la mitocondria viene precedida de una solubilización del calcio que está depositado dentro de las mitocondrias, en unas estructuras que habían sido descritas hace más de 50 años, pero para las que hasta ahora no se conocía su función fisiológica.

Por último, el trabajo también demuestra que la inhibición del intercambiador mitocondrial de sodio/calcio (NCLX) es suficiente para bloquear esta vía, evitando la adaptación a la hipoxia. Este hecho, podría ser usado como terapia para las distintas patologías en las que la hipoxia está involucrada. Los investigadores concluyen que sus resultados revelan que el sodio controla la función OXPHOS y la señalización celular en hipoxia a través de una inesperada y específica interacción con los fosfolípidos de la membrana mitocondrial, con profundas consecuencias en el metabolismo celular.

El estudio es fruto de la colaboración entre los grupos dirigidos por el Dr. Antonio Martínez Ruiz, del Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS Princesa), y el Dr. José Antonio Enríquez, del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), y liderado por el Dr. Pablo Hernansanz-Agustín, investigador post-doctoral del CNIC. Además del Centro Investigación Cooperativa en Biomateriales (CIC biomaGUNE), en el estudio han colaborado investigadores del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), del Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), del Centro Andaluz de Biología del Desarrollo-Universidad Pablo de Olavide-CSIC (Sevilla), del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), del Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES) y del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV).

Sobre CIC biomaGUNE

El Centro de Investigación en Biomateriales, CIC biomaGUNE, miembro de la Basque Research and Technology Alliance (BRTA), lleva a cabo investigación de vanguardia en la interfaz entre la Química, la Biología y la Física con especial atención en el estudio de las propiedades de las nanoestructuras biológicas a escala molecular y sus aplicaciones biomédicas. Reconocido en 2018 como Unidad de Excelencia "María de Maeztu" por cumplir con requisitos de excelencia, que se caracterizan por un alto impacto y nivel de competitividad en su campo de actividad, en el escenario científico mundial.

Referencias bibliográficas

Jose Enriquez, Pablo Hernansanz-Agustín, Carmen Choya-Foces, Susana Carregal-Romero, Elena Ramos, Tamara Oliva, Tamara Villa-Piña, Laura Moreno, Alicia Izquierdo-Álvarez, Daniel Cabrera-García, Ana Cortes, Ana Lechuga-Vieco, Pooja Jadiya, Elisa Navarro, Esther Parada, Alejandra Palomino-Antolín, Daniel Tello, Rebeca Acin-Perez, Juan Carlos Rodríguez-Aguilera, Placido Navas, Angel Cogolludo, Iván López-Montero, Alvaro Martínez-del-Pozo, Javier Egea, Manuela López, John Elrod, Jesús Ruiz-Cabello, Anna Bogdanova, Antonio Martínez-Ruiz.

Na⁺ controls hypoxic signalling by the mitochondrial respiratory chain

Nature

DOI: [10.1038/s41586-020-2551-y](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2551-y)