

***Nature* aldizkarian argitaratutako hipoxiaren mekanismo gako baten ikerketan hartu du parte CIC biomaGUNEK**

CNICeko eta IIS Princesako ikertzaileak buru izan dituen ikerketa batek frogatu du sodioak kontrolatzen duela hipoxiaren seinaleztapena mitokondriako arnas katearen bidez

Informazioa funtsezkoa da fisiologia zelularren arlorako, eta litekeena da erabilgarria izatea hipoxiarekin lotutako patologiak tratatzeko etorkizuneko terapiatan

Donostian, 2020ko uztailaren 29an. *Nature* aldizkariak argitaratu berri duen diziplina anitzeko ikerketa batean hartu du parte Jesús Ruiz Cabello Ikerbasque irakaslea —biriketako gaitz baskularren ikerketan espezialista— buru duen CIC biomaGUNEko Biomarkatzaile Molekular eta Funtzionalen laborategiak. Ikerketa horren bidez, neurri handi batean, argitu dute zer mekanismoren bidez handitzen da oxigeno-espezie errektiboen (ROS) ekoizpena hipoxiaren —oxigeno-murrizketa akutuaren— hasierako etapetan. Fisiologia zelularren ezagutzan aurrera egiteko informazio gakoa da hori, eta litekeena da erabilgarria izatea hipoxia tartean dagoen zenbait patologia, hala nola iktusa edo bihotz-gelditzea, tratatzeko etorkizuneko terapiatan.

Mitokondrietako fosforilazio oxidatiboko sistemaren bidez egiten den oxigeno-kontsumoaren arabera ekoizten dute energia zelula eukarioto gehienek. Sistema horrek oxigeno-espezie errektiboak (ROS) ekoizten ditu, oxigenotik abiatuta; eta, duela gutxi arte, metabolismoarentzako substantzia toxikotzat jotzen ziren entitate molekular horiek. Baina, proportzio baxuetan, espezie errektibo horiek zelula-egokitzapenak bultzatzeko seinale gisa jokatzen dute. Hala, lehen minutuetan, oxigeno-kontzentrazioak gutxitu ondoren, seinale-emaile gisa jokatzen dute ROSeK, zelula oxigeno-gabeziara egokitu dadin erantzuten hasteko.

2019an, Medikuntza edo Fisiologiako Nobel Saria eman zieten denboran iraunkorra den hipoxiari zer mekanismoren bidez erantzuten zaion aurkitu zuten ikertzaileei; zehazki, hipoxiari erantzuteko faktoreen (HIF) bidezkoa da mekanismoa. Hala ere, organismoak baditu hipoxiari aurre egiteko beste erantzun azkarrago batzuk, HIFaren mendekoak ez direnak, zeinetan ROSeK hartzen baitute parte. Oraindik ezezaguna da zehazki zer mekanismoren bidez handitzen den ROSeK ekoizpena hipoxiaren hasierako etapetan, baina, lan berri honi esker, orain gaiari buruzko ezagutza hobea da. Ikerketan ebatzi dute mitokondrietan sartzen den sodioak (Na⁺) bigarren mezulari gisa jokatzen duela, mitokondriaren funtzioa erregulatuz —zehazki, mitokondrietako elektroigarrarioaren katean (CTM)— eta ROSeK ekoizpen kontrolatua eraginez. ROSeK ekoizpen bidezko mekanismo hori funtsezkoa da biriketako odol-zirkulazioa hipoxia-egoeretara egokitzeko, odol-fluxua aireztapen gutxiagoko eremuetara birbanatuz.

Ikerketa honetako zenbait alderdi gakoak dira fisiologia zelularrerako. Batetik, mitokondrietako sodioa gai da zeluletako mintzen jariakortasuna erregulatzeko, sodioa mintzeko lipidoetara espezifiki adsorbatuz; alderdi hori ezezaguna zen orain arte, eta CIC biomaGUNEko zientzialariek lagundu zuten argitzen. Alderdi horrek eragin handia izan lezake prozesu zelular askoren erregulazioan. Bestetik, prozesu honetan oso garrantzitsuak dira mitokondrietako superkonplexuak; izan ere, sodioarekiko egitura sentikorrek edo sentikortasunik gabeak sortzen dira mitokondriako elektroien garraio-katearen barnean, eta horrek ahalbidetzen du sodioaren ekintza toxikoa ez izatea. Gainera, sodioa mitokondrian sartu aurretik, mitokondrien barneko egitura batzuetan jalkita dagoen kaltzioa disolbatu egiten da. Egitura horiek duela 50 urte baino gehiago deskribatu ziren baina, artean, ezezaguna zen zer funtzio fisiologiko zuten.

Azkenik, ikerlanak frogatu du sodio/kaltzio trukatzaille mitokondrialaren inhibizioa (NCLX) nahikoa dela bide hori blokeatzeko, eta hipoxiara egokitzea eragozten duela. Alderdi hori erabilgarria izan daiteke hipoxiarekin lotutako zenbait patologiarren terapia gisa. Ikertzaileek ondorioztatu dute lortutako emaitzek adierazten dutela sodioak kontrolatzen dituela OXPPOS funtzioa eta hipoxiako seinale-emate zelularra, mitokondriako mintzaren fosfolipidoekin gertatzen den ustekabeko interakzio espezifiko baten bidez, eta horrek ondorio handiak dituela zelulen metabolismoan.

Ikerketa bi ikerketa-talderen lankidetzaren ondorioa da: Princesa Ikerketa Sanitarioko Institutuko (IIS Princesa) Antonio Martínez Ruiz doktorearen taldea eta Ikerketa Kardiobaskularren Zentro Nazionaleko (CNIC) José Antonio Enríquez doktorearen taldea. Eta CNICeko doktoretza osteko ikertzaile Pablo Hernansanz-Agustín doktorea izan dute buru. Ikerketan beste zentro batzuetako ikertzaileek ere hartu dute parte, CIC biomaGUNE Biomaterialen Ikerketa Kooperatiboko Zentroaz gainera: Arnas Gaixotasunen Sareko Ikerketa Biomedikoaren Zentroa (CIBERES), Gregorio Marañón Ikerketa Sanitarioko Institutua (IISGM), Garapeneko Biologiako Andaluziako Zentroa - Pablo Olavide Unibertsitatea - CSIC (Sevilla), Gaixotasun Arraroen Sareko Ikerketa Biomedikoaren Zentroa (CIBERER), Hauskortasun eta Zahartze Osasuntsuaren Ikerketa Biomedikoaren Zentroa (CIBERFES) eta Gaixotasun Kardiobaskularren Sareko Ikerketa Biomedikoaren Zentroa (CIBERCV).

CIC biomaGUNEri buruz

CIC biomaGUNE biomaterialen alorreko ikerketa-zentroak, zeina Basque Research and Technology Allianceko (BRTA) kide baita, punta-puntako ikerkuntza egiten du Kimikaren, Biologiaren eta Fisikaren arteko eremuan, eta arreta berezia jartzen du nanoegitura biologikoen eskala molekularreko propietateetan, bai eta haien aplikazio biomedikoetan ere. 2018an, "María de Maeztu" Bikaintasun Unitate izaera aitortu zioten bikaintasun-baldintzak betetzeagatik, zeintzuen bereizgarri baita dagokion jarduera-esparruan inpaktu handia eragitea eta lehiakortasun-maila handia izatea mundu mailako zientzian.

Erreferentzia bibliografikoak

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)