

08 DE JUNIO DE 05

Las centrales eléctricas de la célula también detectan niveles bajos de oxígeno

Unos investigadores han generado lo que hasta ahora es la evidencia más contundente de que las mitocondrias -organelas que generan energía para activar a la célula- también supervisan la concentración de oxígeno celular. Si el oxígeno baja por debajo de un umbral crítico, el “sensor” mitocondrial activa respuestas protectoras para promover la supervivencia. La comprensión de la forma en la que la célula detecta la hipoxia (bajo oxígeno) y se protege contra la misma tiene aplicaciones básicas y clínicas importantes para la biología y la medicina, dijo uno de los autores senior del estudio, M. Celeste Simon, investigadora del Instituto Médico Howard Hughes en la Universidad de Pensilvania. “El oxígeno es esencial para la vida, así que los mecanismos biológicos subyacentes a la respuesta a niveles bajos de oxígeno son claves para la célula”, dijo. “Por ejemplo, durante los primeros estadios del desarrollo, el embrión vive en un ambiente naturalmente hipóxico hasta que se conecta con el sistema cardiovascular materno”. “En el adulto, cambios en los niveles de oxígeno ocurren durante la inflamación y la aterosclerosis; e incluso la falta de oxígeno transitoria puede tener un impacto profundo en el cerebro”, dijo Simon. “Por ejemplo, el muy conocido caso de la fallecida Terry Schiavo, en el cual un episodio cardíaco la dejó en estado vegetativo a causa de sólo una breve falta de oxígeno”. Los nuevos estudios pueden sugerir formas de mejorar la respuesta protectora natural del cuerpo a ambientes con bajo oxígeno. Estas estrategias se podrían utilizar para ayudar al cerebro a detener los efectos de la falta de oxígeno transitoria, que puede causar rápidamente daño cerebral irreversible. El equipo de investigación que incluyó a Simon y al autor senior Paul T. Schumacker, de la Universidad de Chicago, así como también a Ulrich Hammerling y a sus colegas del Centro del Cáncer Memorial Sloan-Kettering, informaron sus resultados en dos artículos publicados en el número de junio de 2005, de la revista *Cell Metabolism*. Un tercer artículo del mismo número publicado por Navdeep Chandel y sus colegas en la Universidad Northwestern presentaron evidencia adicional de que las mitocondrias funcionan como sensores de oxígeno. Según Simon, la idea de que las mitocondrias perciben concentraciones de oxígeno celular ha sido controversial. “Ha sido una idea razonable por muchas décadas, porque las mitocondrias son los consumidores primarios de oxígeno de la célula”, dijo. “Sin embargo, la idea fue descartada, porque parece que las mitocondrias funcionan perfectamente bien en una variedad de

concentraciones de oxígeno; concentraciones en las que se sabe que la falta de oxígeno resulta en la acumulación de HIF”. HIF, o factor inducible de hipoxia, es la proteína que activa la amplia respuesta protectora de la célula a condiciones de bajo oxígeno. En estudios anteriores, Simon y sus colegas habían encontrado evidencia que indicaba que las mitocondrias eran sensores de oxígeno. Encontraron que en respuesta a niveles bajos de oxígeno, las mitocondrias producen productos químicos llamados especies reactivas de oxígeno (ERO) -como por ejemplo el peróxido de hidrógeno- que activan la actividad del HIF. Sin embargo, otros investigadores habían realizado experimentos que argumentaban contra una función mitocondrial en la detección de oxígeno. Mostraron que enzimas llamadas prolil hidroxilasas (PHDs), que inhiben normalmente la actividad del HIF, dependen del oxígeno. Por lo tanto, un nivel bajo de oxígeno reduciría la actividad PHD, activando al HIF. “Como resultado de estos descubrimientos, las PHDs pasaron a ser, en la mente de muchas personas, el sensor de oxígeno que había sido buscado por mucho tiempo”, dijo Simon. En sus experimentos más recientes, mediante los que intentaron demostrar de forma más concluyente que las mitocondrias eran sensores de oxígeno, los investigadores utilizaron nuevas técnicas para producir células con una maquinaria mitocondrial defectuosa, o en las cuales podían desactivar transitoriamente a esa maquinaria. También utilizaron una nueva técnica para medir de forma precisa los niveles de ERO en células hipóxicas. “Nuestros estudios de células con deficiencias mitocondriales mostraron que no acumulan HIF en respuesta a hipoxia moderada”, dijo Simon. “También, nuestra sonda para ERO altamente sensible mostró que las células tampoco producen estas especies. Además, encontramos que en estas células, podemos proveer la señal faltante que activa la acumulación del HIF agregando nuevamente ERO”. Una de las observaciones más importantes del grupo, según Simon, fue encontrar que la reducción de los niveles de oxígeno hasta cerca de cero, llamada anoxia, activa una respuesta protectora completamente distinta que es independiente de las mitocondrias. Esta respuesta requiere de la enzima PHD como sensor de oxígeno. “Por lo tanto, ahora pensamos que tenemos algo para todos”, dijo Simon. “En niveles de oxígeno que son moderadamente bajos, las mitocondrias controlan la respuesta protectora al liberar ERO. Pero cuando se llega a un nivel realmente bajo de anoxia, PHD se convierte en el sensor de oxígeno”. Tal mecanismo de modo dual tiene sentido evolutivo, dijo Simon, porque le permite a la célula ajustarse a una amplia variedad de niveles bajos de oxígeno, incluso el de “emergencia” creado por la falta total de oxígeno. Los resultados del grupo también podrían tener aplicaciones para la terapia del cáncer dado que los tumores utilizan esta respuesta protectora para prosperar en un ambiente con oxígeno bajo. Si se pudiera desarrollar drogas para bloquear esa respuesta, se podría eliminar una de las estrategias de supervivencia explotadas por los tumores, dijeron los investigadores. Simon dijo que el crecimiento del tumor parece depender de la habilidad del mismo, mediada por la maquinaria activada por el HIF, de adaptarse a niveles de bajo oxígeno hasta que puede desarrollar su propia fuente de sangre. Por lo tanto, dijo, los resultados de su laboratorio se están utilizando como una guía para desarrollar drogas que inhiban al HIF de tumores, para hacerlos vulnerables a la hipoxia y para impedir su habilidad de generar vasos sanguíneos.

"El oxígeno es esencial para la vida, así que los mecanismos biológicos subyacentes a la respuesta a niveles bajos de oxígeno son claves para la célula."

- M. Celeste Simon
