

Hallazgo clave en la reacción al estrés

Biología molecular.

**Según dos trabajos de científicos argentinos
En situaciones adversas, en las células se activa un
mecanismo que les permite ahorrar energía para defenderse**

(Agencia CyTA-Instituto Leloir).-Cuando las células de los seres vivos enfrentan súbitamente condiciones adversas, tales como un aumento de la temperatura, la radiación ultravioleta o la presencia de sustancias químicas nocivas, despliegan acciones defensivas para lograr la supervivencia celular. Esas reacciones se conocen como respuesta al estrés.

Dos estudios de un equipo de investigadores argentinos describen **dos características cruciales de la formación de estructuras celulares, llamadas gránulos de estrés, que son clave en la respuesta defensiva.**

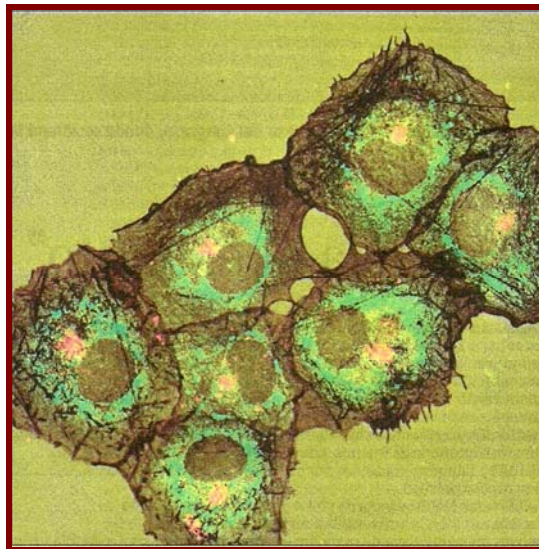


Imagen de un grupo celular con gránulos de estrés (verde)

El más reciente de los trabajos, que recibieron una mención especial de los editores de The Journal of Cell Science, aparece en la portada de la última edición de esa revista.

"Ante una situación adversa, las células tienen que tomar decisiones muy cruciales, como, por ejemplo, dejar de fabricar las proteínas que normalmente sintetizan, no perder el tiempo con sutilezas, bajar la llave maestra, apagar todo y utilizar la energía para fabricar las proteínas especializadas en la contención y en la reparación del daño físico o químico.

En pocas palabras, la célula silencia todo lo que tiene que ver con la vida normal y activa lo que necesita para sobrevivir", explicó la doctora Graciela Boccaccio, **jefa del Laboratorio de Biología Celular de la Mielina, del Instituto Leloir.**

Y agrega: **"Ese mecanismo de respuesta universal ocurre tanto en las células de los mamíferos como en las de los insectos y las plantas".**

Hace menos de una década, **un equipo de investigadores de la Universidad de Harvard descubrió que, durante la respuesta al estrés, la maquinaria de síntesis de proteínas que se encuentra transitoriamente inhabilitada es almacenada en el citoplasma celular en los gránulos de estrés.**

"Hemos comenzado a entender la relevancia de esa estructura en la respuesta defensiva de las células", indicó Boccaccio, investigadora del Conicet y profesora del Departamento de Fisiología y Biología Molecular de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la UBA.

En ambos estudios, **los investigadores trabajaron con distintos modelos de estrés celular que son considerados paradigmas de condiciones patológicas. Mimetizaron las características del estrés oxidativo y de las proteínas mal plegadas** en células humanas y de ratón.

"El estrés oxidativo ocurre en procesos inflamatorios y está presente también en trastornos circulatorios, como la isquemia.

Las proteínas mal plegadas, similares a una pieza defectuosa de origami, son frecuentes en muchas enfermedades neurodegenerativas, que afectan a las neuronas o las células mielinizantes. Como están mal plegadas, no cumplen su función y su acumulación interfiere con el normal funcionamiento celular, lo que las hace un factor importante de estrés", dijo Boccaccio.

Una vez obtenidos los gránulos de estrés en las células estudiadas, la doctora María Gabriela Thomas y otros investigadores del laboratorio del Instituto Leloir manipularon los niveles de una proteína (Staufen 1). **Al bloquear o sobreexpresar el gen que codifica esa proteína, elevaron o disminuyeron sus concentraciones y descubrieron que inhibe la formación de los gránulos de estrés.**

La importancia del hallazgo reside en que es **el primer regulador negativo descubierto. "Paradójicamente, Staufen 1 es reclutada por los gránulos de estrés, lo que provoca su desestabilización."**

Moléculas en pugna

Los científicos **se preguntaron qué es lo que hace que miles de moléculas de ARN mensajero (derivadas del ADN con instrucciones para fabricar proteínas) y de proteínas se concentren en menos de 10 minutos en ciertos sitios de la célula para que se ensamblen los gránulos de estrés.**

Tras varios experimentos, **el equipo identificó cuatro «motores» que transportaban las moléculas a esos sitios en las células. "El motor dineína 1, un adaptador de la dineína y dos subunidades de la kinesina dirigen el movimiento necesario para la agregación y dispersión de los gránulos de estrés",** explicó Boccaccio.

Los motores moleculares son moléculas que desplazan estructuras macromoleculares dentro de las células. "Lo hacen a través del citoesqueleto, que está formado por fibras de distinto grosor y longitud, que sirven como vías de transporte: los microtúbulos son una suerte de autopistas y los microfilamentos son como caminos secundarios."

Para identificar esos motores, la coinvestigadora Mariela Loschi realizó una serie de experimentos con células de mamífero en los que **fue «encendiendo» y «apagando» genes que codifican distintos tipos de motores moleculares. "De ese modo, pudimos identificar las moléculas que eran responsables del armado y desarmado de esas novedosas estructuras",** puntualizó Boccaccio.

Los investigadores descubrieron con sorpresa que **esos motores no actúan secuencialmente, sino que ambos están encendidos en todo el proceso, oponiendo sus fuerzas en una pugna molecular que la célula debe mediar en función de la situación.** Tal como lo esperaban, observaron que ese mecanismo está conservado en células de *Drosophila*, insecto que se usa como modelo de estudio.

Para entender la competencia entre motores, Loschi realiza una investigación que es fruto de **una colaboración con la Universidad de Harvard**, con equipamiento que no está disponible en el país. Se espera que ese trabajo responda a esos interrogantes.

Con estos descubrimientos en la formación de los gránulos de estrés, se podría interferir en la respuesta al estrés celular.

"En el futuro, el manejo de estos factores permitiría controlar la vida o la muerte celular en diversas patologías.

• Para evitar que las células cancerosas sobrevivan al estrés por terapias antineoplásicas, por ejemplo, se podría interferir su capacidad de defensa.

• En enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer, o auto-inmunes, como la esclerosis múltiple, se podría optimizar la respuesta defensiva para mejorar la sobrevivencia de las neuronas."

Pero, para lograrlo, aún es necesario investigar más.

Instituto Leloir

Publicado en La Nación de Buenos Aires el 14 de diciembre de 2009