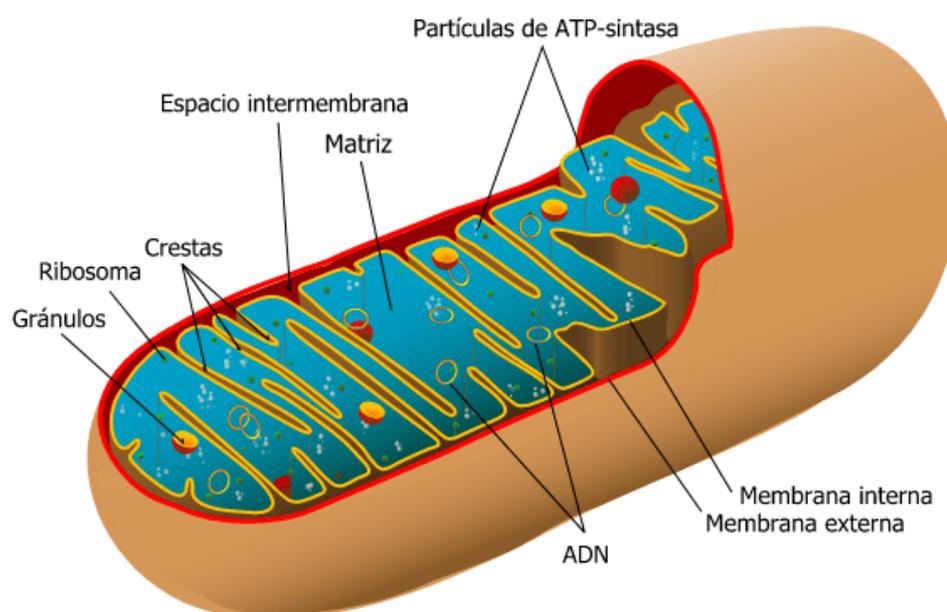


## Las mitocondrias 'enseñan' al intestino a defenderse de la inflamación

La producción de especies reactivas de oxígeno asociada a la actividad mitocondrial propicia la respuesta inmunitaria que protege al intestino frente a estímulos inflamatorios. Así lo han demostrado investigadores de la Universidad Autónoma de Madrid en un trabajo que abre una nueva vía para el tratamiento de las colitis y otras patologías inflamatorias.

SINC

11/5/2017 10:02 CEST



Las especies reactivas de oxígeno que produce la actividad metabólica de las mitocondrias son imprescindibles para generar la primera línea de defensa del sistema inmune que protege al intestino de la inflamación / [Aibdescalzo](#)

Un equipo del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, centro mixto de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), ha puesto de manifiesto que las especies reactivas de oxígeno que produce la actividad metabólica de las mitocondrias ('las centrales energéticas de la célula') son imprescindibles para generar la primera línea de defensa del sistema inmunitario que protege al intestino de la inflamación.

Según los autores, el hallazgo, que ha sido publicado en la revista *Cell Reports*, trasciende la investigación básica, ya que permite suponer que la regulación de la actividad de la enzima ATP sintasa de la mitocondria aporta una nueva diana terapéutica para el tratamiento de enfermedades que involucran la respuesta inmunitaria del tejido.

El grupo de José Manuel Cuezva, catedrático de la UAM y director del estudio, hace años que lidera la investigación básica y traslacional sobre el papel que la mitocondria desempeña en fisiopatología humana. Su grupo generó hace años los ratones transgénicos que han permitido verificar *in vivo* la implicación de ATP sintasa en la señalización intracelular por ROS y en la muerte celular.

La mitocondria es bien conocida por su papel en la síntesis del ATP, que es la moneda energética que utilizan las células para poder llevar a cabo sus actividades. Para esta tarea, utilizan una serie de 'complejos respiratorios' de su membrana interna, cuya misión es transferir los electrones obtenidos en las oxidaciones biológicas hasta el oxígeno molecular.

En suma, el flujo de la respiración mitocondrial está regulado por la ATP sintasa, que es la 'turbina' que sintetiza el ATP. La respiración en determinadas situaciones puede estar impedida, lo que resulta en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), por ejemplo, cuando se bloquea parcialmente la actividad de la ATP sintasa.

Tradicionalmente, los ROS se han considerado 'los malos de la película' por el daño oxidativo que pueden producir en los constituyentes de la célula. Desde hace pocos años, la mitocondria también es conocida como un orgánulo muy importante en la comunicación intracelular y, concretamente, la ATP sintasa es considerada uno de los nodos fundamentales, ya que genera diversos tipos de señales (ATP, ROS, cambios en el potencial de membrana, etc.) que son capaces de orquestar una respuesta en la célula que llega a incluir su propia muerte.

---

La ATP sintasa propicia la generación de ROS a un nivel que no es tóxico para la célula, que propician un estado de pre-condicionamiento del tejido

## frente a la adversidad

### **Pre-condicionamiento frente a la adversidad**

En su trabajo, los investigadores utilizaron ratones que expresan de manera regulada el inhibidor fisiológico de la ATP sintasa en el intestino. Este inhibidor, llamado IF1, es capaz de unirse a la 'turbina' y bloquear parcialmente la síntesis de ATP, lo que conlleva que las células del intestino activen la glucólisis, que es la otra vía de obtención de energía.

IF1, por bloquear parcialmente la ATP sintasa, también impide el flujo normal de los electrones en la respiración, y propicia la generación de ROS a un nivel que no es tóxico para la célula. Todo lo contrario son ROS que promueven la activación de NFκB, el factor de transcripción de la inflamación, que promueve en el núcleo la instauración de programas de supervivencia frente al estrés.

“Es decir, los ROS mitocondriales propician un estado de pre-condicionamiento del tejido frente a la adversidad. Como demostramos en el trabajo, este pre-condicionamiento se manifiesta cuando los ratones son sometidos a tratamientos tóxicos que inducen inflamación”, amplía Laura Formentini.

“En particular –continúa el investigador– los ratones que expresan IF1 humano en el intestino son más resistentes al estímulo tóxico que genera colitis, porque los ROS generados por la mitocondria reclutan las células de la inmunidad que contribuyen a resolver la inflamación, los macrófagos M2. De hecho, si se amortigua la producción de ROS y/o la activación de NFκB, se previene el efecto protector ejercido por la expresión de IF1”.

El trabajo ha sido desarrollado por Laura Formentini, investigadora postdoctoral y contratada Ramón y Cajal de la UAM, en colaboración con Fulvio Santacatterina y la técnico Cristina Núñez de Arenas, del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). También contó con la colaboración de investigadores de la Mitochondrial Biology Unit del Medical Research Council de Cambridge (Reino Unido) y del Erasmus MC-University Medical Center de Rotterdam (Holanda).

**Referencia bibliográfica:**

Laura Formentini, Fulvio Santacatterina, Cristina Núñez de Arenas, Konstantinos Stamatakis, David López-Martínez, Angela Logan, Manuel Fresno, Ron Smits, Michael P. Murphy and José M. Cuezva. Mitochondrial ROS Production Protects the Intestine from Inflammation through Functional M2 Macrophage Polarization. *Cell Reports*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2017.04.036>

Derechos: **Creative Commons**

TAGS

MITOCONDRIA | ATP | RESPUESTA INMUNE | HÍGADO |

**Creative Commons 4.0**

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)