

NOTA DE PRENSA

BIOMEDICINA

El IBIS describe un nuevo mecanismo de regulación para eliminar estructuras celulares dañadas

- La publicación en **EMBO Journal** muestra que la familia de factores de transcripción denominada **MiT/TFE** son un componente esencial de la respuesta celular frente al estrés
- Estos factores de transcripción se activan en respuesta a estreses de diversa índole como ayuno, infección por patógenos, acumulación de proteínas mal plegadas o estrés oxidativo entre otros. El nuevo mecanismo de regulación descubierto implica la oligomerización de estos factores de transcripción, mediada por el único residuo de cisteína presente en su molécula.

Sevilla, a 14 de diciembre de 2020. A lo largo de su ciclo vital, todos los organismos están expuestos a diversas situaciones de estrés que comprometen su supervivencia. Para neutralizar o disminuir el impacto negativo de dichos estreses en su fisiología, los organismos han desarrollado una compleja red de mecanismos moleculares que coordinan una respuesta defensiva frente a los diversos estreses a los que se enfrentan.

Investigadores del Instituto de Biomedicina de Sevilla (**IBiS**) han publicado hoy en la revista científica **EMBO Journal** un artículo que describe un nuevo mecanismo de regulación para eliminar estructuras celulares dañadas. El trabajo ha sido desarrollado por el mencionado instituto de investigación –mixto entre Junta de Andalucía, la Universidad de Sevilla y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas-, los National Institute of Health (NIH) y el Centro de Investigación Biomédica de la Rioja (CIBIR), con la colaboración también de la Universidad de Córdoba.

En dicho artículo, explican que “la familia de factores de transcripción denominada MiT/TFE son un componente esencial de la respuesta celular frente al estrés”, según

afirma Antonio Miranda, investigador del IBIS. Esta familia, según especifican, incluye cuatro miembros en mamíferos, MITF, TFEB, TF3 y TFEC mientras que en invertebrados sólo existe un miembro, Mitf en *Drosophila melanogaster* o HLH-30 en *Caenorhabditis elegans*. Estos factores de transcripción se activan en respuesta a estreses de diversa índole como ayuno, infección por patógenos, acumulación de proteínas mal plegadas, choque térmico, estrés genotóxico o estrés oxidativo entre otros. En la mayor parte de las situaciones, las consecuencias del estrés se neutralizan bien reparando las macromoléculas u organelas dañadas o bien eliminándolas por un mecanismo degradativo que se denomina autofagia.

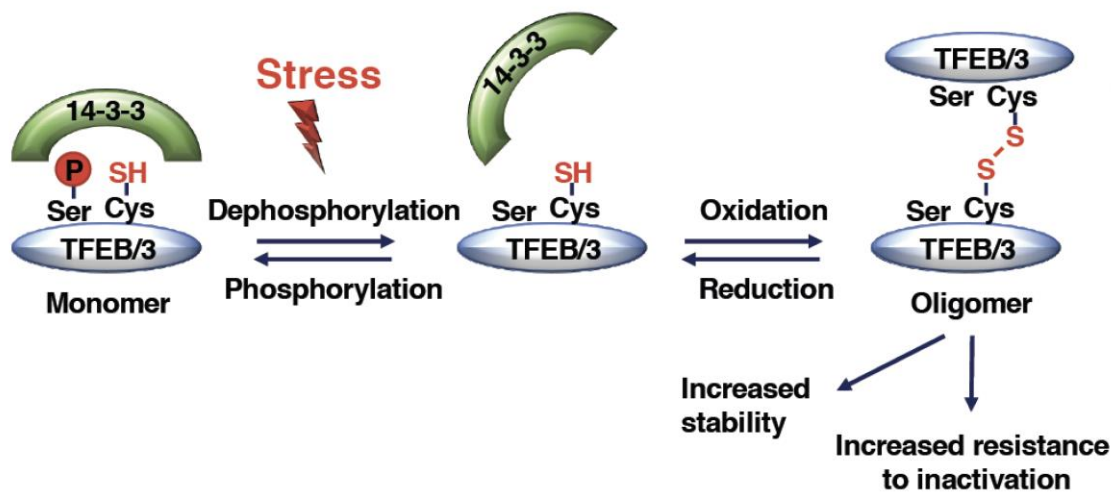


Figura 1: Modelo de activación de TFEB

Dado el papel central de este tipo de factores de transcripción ante la respuesta a estrés, su funcionamiento y activación han de estar exquisitamente regulados. Hasta el momento, el principal mecanismo de regulación posttraduccional descrito para esta familia de factores de transcripción es la fosforilación. Así, en condiciones basales TFEB se encuentra fosforilado en un residuo de serina, y esa fosforilación lo mantiene inactivo y secuestrado en el citoplasma celular. En cambio, en situaciones de estrés, TFEB se desfosforila, oligomeriza y se transloca al núcleo donde dispara la transcripción de genes necesarios para la inducción de la respuesta autofágica y la biogénesis de lisosomas, importantes para la degradación de los componentes celulares dañados por el estrés. Un funcionamiento incorrecto de estos mecanismos antiestrés pueden dar lugar a diversas patologías tales como cáncer, enfermedades autoinmunes y alteraciones metabólicas.

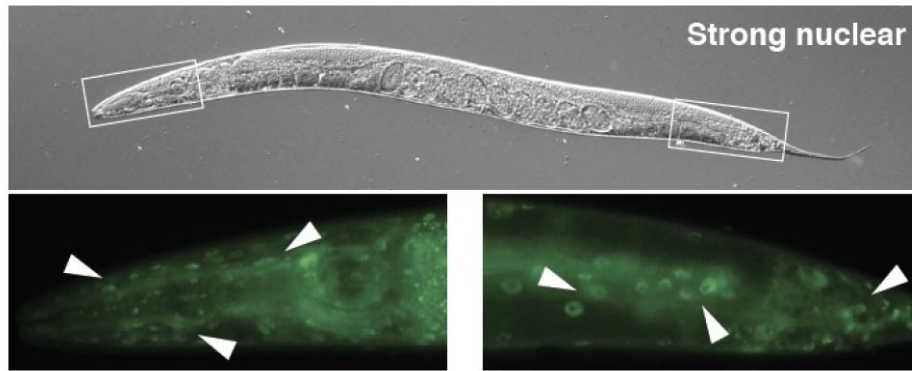


Figura 2: Translocación nuclear de HLH-30 en *C. elegans*

“Nuestro trabajo ha identificado un nuevo mecanismo de regulación posttraduccional mediado por el único residuo de cisteína presente en estos factores de transcripción y que, interesantemente, se localiza en la posición adyacente al residuo de serina fosforilable. Este residuo de cisteína se encuentra reducido en la forma inactiva de TFEB pero en situaciones de estrés media la formación de puentes disulfuro, induciendo un cambio en estructura cuaternaria de TFEB que incrementa la estabilidad de la proteína. La substitución del residuo conservado de cisteína por otro aminoácido que no puede formar puentes disulfuro resulta en una forma de TFEB incapaz de formar oligómeros y con actividad transcripcional reducida. Este nuevo mecanismo de regulación está conservado desde invertebrados como *C. elegans* hasta humanos”, concluyen los investigadores principales, Rosa Puertollano (NIH) y Antonio Miranda (IBiS).

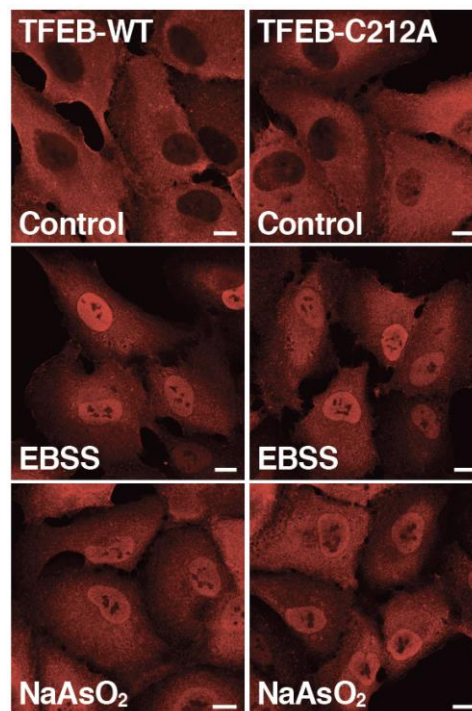


Figura 3: Translocación nuclear de TFEB en células

Además de Antonio Miranda (**IBiS**) y Rosa Puertollano (NIH), el resto de los autores de esta publicación son José Martina (NIH), David Guerrero Gómez (**IBiS**), Eva Gómez Orte y Juan Cabello (CIBIR), y José Antonio Bárcena (UCO).

Acerca del IBiS

El Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS) es un centro multidisciplinar cuyo objetivo es llevar a cabo investigación fundamental sobre las causas y mecanismos de las patologías más prevalentes en la población y el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento para las mismas. El IBiS lo forman 42 grupos consolidados y 37 grupos adscritos dirigidos por investigadores de la Universidad de Sevilla, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas y los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío y Virgen Macarena organizados en torno a cinco áreas temáticas: Enfermedades Infecciosas y del Sistema Inmunitario, Neurociencias, Oncohematología y Genética, Patología Cardiovascular, Respiratoria/Otras Patologías Sistémicas; y Enfermedades Hepáticas, Digestivas e Inflamatorias. El IBiS depende institucionalmente de la Consejería de Salud y Familias, el Servicio Andaluz de Salud, la Consejería de Transformación Económica, Industria, Conocimiento y Universidades, la Universidad de Sevilla y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

Referencia del artículo:

DOI: 10.15252/embj.2020105793

Enlace:

www.embopress.org/doi/10.15252/embj.2020105793

Área de Comunicación y Relaciones Institucionales Delegación del CSIC Andalucía

Consejo Superior de Investigaciones Científicas

Pabellón de Perú

Avda. María Luisa, s/n

41013 – Sevilla

954 23 23 49 / 690045854

comunicacion.andalucia@csic.es