Nature Cell Biology: Un estudio del CNIC desvela que las células tienen 2 mecanismos distintos para responder a diferentes rangos de fuerzas

23/12/2022

Publicado en Nature Cell Biology*, el trabajo aclara que el papel de las caveolas resulta esencial en tejidos que están sometidos a grandes fuerzas mecánicas (como músculo, corazón, vasos y adiposo), mientras que el de las dolinas sería relevante para responder a fuerzas bajas o medias*

Una investigación realizada en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) puede suponer un cambio de paradigma en el campo de la mecanobiología ya que desvela que las células tienen dos mecanismos distintos para responder a diferentes rangos de fuerzas, mediados por diminutos hoyuelos en su superficie (caveolas) o grandes depresiones, las "dolinas".

La investigación que se publica en *Nature Cell Biology*, explica Miguel Ángel del Pozo, coordinador de la investigación y jefe de grupo de Mecanoadaptación y Biología de Caveolas del CNIC, resuelve controversias en este campo, "aclarando que el **papel de las caveolas resulta esencial en tejidos** que están sometidos a grandes fuerzas mecánicas (como músculo, corazón, vasos y adiposo), mientras que el de las dolinas sería relevante para responder a fuerzas bajas o medias".

Esta información puede conducir a reinterpretaciones de procesos patológicos como la aterosclerosis -algo que este grupo de investigadores están investigando actualmente-, progresión tumoral o las enfermedades neurodegenerativas, donde la mecanobiología está ayudando a esclarecer distintos aspectos.

Prueba de ello es el reciente reconocimiento internacional de este campo: premio Nobel de Medicina de 2021, concedido a David Julius y Ardem Patapoutian, por los receptores de temperatura y tacto (mecánicos), o los Premios Lasker de 2022, concedidos a Richard O. Hynes, Erkki Ruoslahti y Timothy A. Springer, por las integrinas, mediadores de la fuerza de adhesión celular a la matriz.

Las células, explican los investigadores, están constantemente sometidas a fuerzas mecánicas de diferente tipo e intensidad procedentes de su microambiente, como el flujo sanguíneo, las contracciones o estiramientos musculares, etc. Para responder y adaptar su funcionamiento a estos estímulos, la evolución las ha dotado de elementos y mecanismos capaces de "sentir" o detectar diferentes formas de fuerzas.

Entre todas las estructuras celulares con esta capacidad, las mejor conocidas, señala Miguel Ángel del Pozo, son las caveolas, 'pequeñas cuevas' en latín. "Son diminutas invaginaciones de la membrana plasmática (la envuelta externa de las células), presentes en muchos tipos celulares, que detectan estímulos mecánicos al modificar su geometría: se aplanan cuando las células se hinchan o se someten a un estiramiento (algo semejante a lo que ocurre con las arrugas en un vestido); y se vuelven a formar y agrupar cuando la membrana celular está relajada".

Estos cambios a su vez, añade el Dr. Del Pozo, "**modulan redes de señales bioquímicas en la célula de tal forma que las caveolas, no sólo son adaptadores mecánicos, sino también transductores de información mecánica**".

Por tanto, explica **Fidel-Nicolás Lolo**, líder de la investigación junto al Dr. del Pozo, "son capaces de 'leer' la física y traducirla en química celular, permitiendo que las células adapten adecuadamente su funcionamiento a las demandas ambientales". Sin embargo, continúa, "antes de este trabajo, no estaba claro si para este proceso es necesaria la invaginación completa o resulta suficiente con alguna de sus piezas, principalmente, caveolina-1 y cavina-1".

Para tratar de comprender mejor esta cuestión, los investigadores del CNIC establecieron inicialmente una colaboración con el biofísico de la Universidad de Barcelona-IBEC, Pere Roca-Cusachs, para mediante el uso de la técnica de pinzas magnéticas, "tratar de dilucidar qué elemento es el sensor mecánico y cuál el transductor de la señal", señala Miguel Ángel del Pozo.

Los resultados de estos experimentos, junto con otras muchas medidas biofísicas, realizadas en colaboración con numerosos laboratorios nacionales e internacionales dirigidos por Jochen Guck

(Max Planc I., Erlangen,), Daniel Navajas y Xavier Trepat (IBEC, Barcelona) y Christophe Lamaze (Curie I, París), entre otros, permitieron demostrar que células que sólo expresaban caveolina-1 -en ausencia de cavina-1- eran capaces de permitir una respuesta mecánica semejante a las células con caveolas.

Sorprendidos por este descubrimiento que desafiaba el papel protagónico de las caveolas en la mecanobiología, los investigadores del CNIC trataron de determinar la diferencia funcional entre caveolas y el papel aislado de caveolina-1, “lo cual no resultó una tarea fácil”, comenta el Dr. Fidel Lolo.

El Dr. del Pozo reconoce que “a veces en ciencia, el momento Eureka surge de probar algo diferente a lo convencional… Así, emprendimos una estimulante colaboración intelectual con los matemáticos Marino Arroyo y Nikhil Walani, que mediante simulaciones de ordenador predijeron una respuesta diferencial al ‘tensado’ de la membrana: mientras que las caveolas sólo responden a partir de un determinado umbral de fuerzas relativamente alto, la caveolina-1 es capaz de formar invaginaciones con una geometría diferente y capaces de ‘sentir’ y aplanarse al recibir fuerzas bajas y medias”.

Alentados por estos resultados teóricos, comenta el Dr. Lolo “colaboramos con **Britta Qualmann, Michael Kessels y Eric Seemann**, pioneros en una novedosa técnica de microscopía electrónica en **Jena University Hospital – Friedrich Schiller University Jena** (Alemania), quienes lograron por fin hallar las conjeturadas invaginaciones formadas por caveolina-1 en ausencia de caveolas”.

Los investigadores del CNIC acuñaron el término “dolina” para denominar a estas nuevas invaginaciones, dado su parecido con las depresiones de los fenómenos kársticos, la famosa **Gran Dolina de Atapuerca**, la tumba del *Homo Antecessor* al norte de Burgos.

La respuesta caveolar es on-off (interruptor), que únicamente se activa a partir de un umbral de fuerza alto, y requiere minutos. Sin embargo, las nuevas estructuras responden gradual, continua e inmediatamente (segundos) a rangos de fuerza menores in crescendo.

Por otro lado, el Dr. Lolo sugiere que “las dolinas podrían ser especialmente importantes en células que no tienen caveolas (como linfocitos o neuronas), pero que sí expresan ciertos niveles de caveolina-1, de forma que su fisiología estaría adaptada a responder a fuerzas más sutiles propias del microambiente en el que viven estos tipos celulares”.

El Dr. del Pozo concluye que este hallazgo hubiera sido impensable sin un **abordaje multidisciplinar**: “a veces cuando estás perdido en una investigación, modelizar el fenómeno en cuestión con ayuda de un matemático, por ejemplo, te puede conducir al momento Eureka!”.

La investigación ha contado con las ayudas del Programa de Innovación Unión Europea Horizonte 2020 Investigación a través de la acción estratégica ITN Marie Sklodowska-Curie, del Ministerio de Ciencia e Innovación de España (incluido el Programa Severo Ochoa), Fundación ”la Caixa” (AtheroConvergence); la Asociación Española Contra el Cáncer, la Fundació La Marató de TV3 y de la Comunidad de Madrid (proyecto ‘Tec4Bio’).

- Lolo, FN., Walani, N., Seemann, E. et al **del Pozo, Miguel A**. Caveolin-1 dolines form a distinct and rapid caveolae-independent mechanoadaptation system. Nat Cell Biol (2022). https://doi.org/10.1038/s41556-022-01034-3

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/nature-cell-biology-un-estudio-cnic-desvela-que-celulas-tienen-2-mecanismos-distintos-para