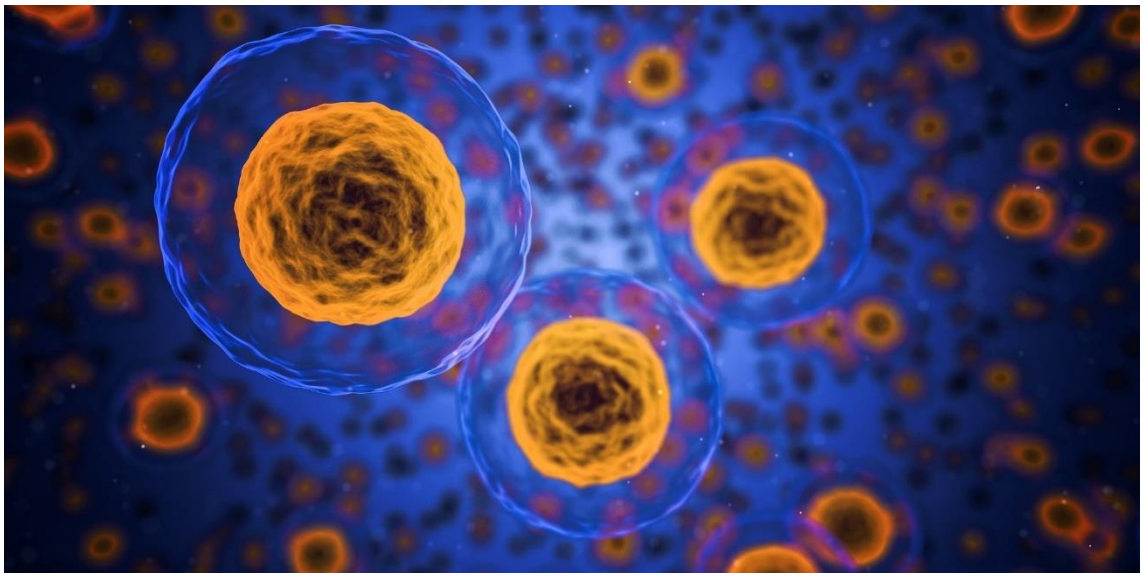
CSIC comunicación
Tel.: 91 568 14 72 / 618 40 95 65
g.prensa@csic.es
www.csic.es

Sevilla, lunes 14 de diciembre de 2020

Descrito un nuevo mecanismo de regulación para eliminar estructuras celulares dañadas por el estrés

- **Científicos del CSIC señalan como componente esencial de esta respuesta celular la familia de factores de transcripción denominada MiT/TFE**

- **Un funcionamiento incorrecto de los mecanismos frente al estrés por ayuno o infección por patógenos puede provocar cáncer y enfermedades autoinmunes**



Las consecuencias del estrés se neutralizan reparando las moléculas dañadas o eliminándolas. / Pixabay

Investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) han descrito un nuevo mecanismo de regulación para eliminar estructuras celulares dañadas por el estrés provocado por el ayuno, la infección por patógenos, la acumulación de proteínas mal plegadas, el choque térmico, el estrés genotóxico o el estrés oxidativo, entre otros. En el trabajo, que se publica en la revista *EMBO Journal*, los científicos señalan como componente esencial de esta respuesta celular la familia de factores de transcripción

CSIC comunicación
Tel.: 91 568 14 77
g.prensa@csic.es
www.csic.es/prensa

denominada MiT/TFE. Un funcionamiento incorrecto de estos mecanismos antiestrés puede dar lugar a patologías como cáncer, enfermedades autoinmunes y alteraciones metabólicas.

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.

"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 Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), centro mixto del Hospital Universitario Virgen del Rocío, el CSIC, la Universidad de Sevilla y la Junta de Andalucía. Esta familia, según especifica el científico, 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. En la mayor parte de las situaciones, las consecuencias del estrés se neutralizan reparando las macromoléculas u organelas dañadas o eliminándolas por un mecanismo degradativo que se denomina autofagia.

"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", apunta **Miranda**. Hasta el momento, el principal mecanismo de regulación posttraduccional descrito para esta familia de factores de transcripción es la fosforilación. Así, en ausencia de estrés, 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. El funcionamiento incorrecto de estos mecanismos antiestrés puede provocar diferentes enfermedades.

"El nuevo mecanismo de regulación posttraduccional que hemos identificado está mediado por el único residuo de cisteína presente en estos factores de transcripción, que 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 la estructura de TFEB que incrementa la estabilidad de la proteína", apunta **Rosa Puertollano**, científica de los National Institute of Health (NIH, Estados Unidos) y una de las investigadoras principales del trabajo. "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", concluye **Miranda**.

CSIC comunicación
Tel.: 91 568 14 77
g.prensa@csic.es
www.csic.es/prensa

En el estudio han participado, además del IBiS y los NIH, el Centro de Investigación Biomédica de la Rioja (CIBIR) y la Universidad de Córdoba.

José A Martina, David Guerrero-Gómez, Eva Góomez-Orte, José Antonio Bárcena, Juan Cabello , Antonio Miranda-Vizuete y Rosa Puertollano. **A conserved cysteine-based redox mechanism sustains TFEB/HLH-30 activity under persistent stress**. *EMBO Journal*. DOI: 10.15252/embj.2020105793

Erika López / CSIC Comunicación Andalucía y Extremadurag