

## Premios SEBBM 2014

Los premios Fisher Scientific y Joven Investigador SEBBM-BIOTOOLS se entregan en el XXXVII Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular, en Granada, del 9 al 12 de septiembre, de 2014.

Ambos galardones tienen como objetivo y denominador común el incentivo de la actividad investigadora de jóvenes bioquímicos. El primero se concede al mejor trabajo de investigación publicado durante 2014 por un socio de la SEBBM menor de 31 años

y el segundo distingue la labor relevante de un bioquímico menor de 40 años.

En esta convocatoria, la SEBBM ha llegado a un acuerdo con la empresa biotecnológica BIOTOOLS para el patrocinio de este relevante galardón.

Los premiados este año han sido Patricia Rojas-Rios, del Instituto de Genética Humana, en Montpellier, Francia, con el Premio Fisher, y Felipe Cortés Ledesma, ganador del Joven Investigador SEBBM-BIOTOOLS. Por su parte, Jorge de la Rosa, del Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias

(IMOMA), Oviedo, ha obtenido el Accésit Fisher 2014.

Asimismo, durante la celebración de la reunión del grupo científico de la SEBBM «Estructura y función de proteínas» el día 11 de septiembre, June Ereño-Orbea, de la Unidad de Biología Estructural, CIC-BioGune de Vizcaya, imparte una charla como ganador del premio José Tormo en el Área de Biología Estructural, en colaboración con Brucker Española.

### Premio Fisher Scientific 2014

## Análisis de la función de la ruta de señalización de Hedgehog y de los citonemas en el nicho de las células troncales de la línea germinal de la hembra de *Drosophila melanogaster*

Patricia Rojas-Rios

Instituto de Genética Humana, CNRS UPR1142, Montpellier, Francia

Las células troncales, comúnmente conocidas como *células madre*, son células esenciales para el desarrollo y la vida adulta de la gran mayoría de organismos complejos por su capacidad de dar lugar a distintos tipos celulares y de regenerar los tejidos en respuesta a cambios fisiológicos o daño tisular. Las células troncales presentes en los tejidos de los organismos adultos se encuentran en microambientes especializados, denominados *nichos*, formados por células de soporte, componentes de la matriz extracelular y moléculas de señalización. El ovario de la hembra de *Drosophila melanogaster* es un modelo excelente para el estudio de los nichos de células troncales adultas porque en él residen las troncales de la línea germinal (GSC, del inglés *Germline Stem Cells*) en su nicho. Este trabajo describe el papel de la ruta de señalización de Hedgehog (Hh) en el nicho de las GSC de *Drosophila melanogaster*. La ruta de señalización de Hh es una cascada muy conservada que juega un papel esencial en el desarrollo y en la homeostasis de los tejidos. Mutaciones en

los genes que codifican los efectores de esta ruta conlleva el desarrollo de cáncer y la pérdida de células troncales. Nuestro trabajo demuestra que la ruta de señalización de Hh, regulada por la acción de Engrailed, induce la expresión de dos proteínas de secreción, Dpp y Gbb, en el nicho de las GSC esenciales para su mantenimiento. En colaboración con la Dra. Isabel Guerrero Vega (Centro de Biología Molecular, CBM), nuestro trabajo demuestra que el transporte de Hh en el nicho de las GSC está mediado por proyecciones celulares denominadas citonemas. Asimismo, los resultados obtenidos sugieren que las células del nicho son capaces de detectar cambios en la señalización de Hh y responder proyectando citonemas de mayor longitud indicando que el nicho posee cierta plasticidad frente a cambios en las condiciones fisiológicas. Además, nuestro trabajo muestra que los citonemas son fundamentales para la correcta señalización de Hh en el nicho de las GSC afianzando previos trabajos que sugieren que estas estructuras celulares tienen un papel esencial para la se-

ñalización de moléculas de secreción como, por ejemplo, Hh. Finalmente, hemos observado que nichos defectuosos en la producción de citonemas son incapaces de mantener correctamente las GSC demostrando que los citonemas son esenciales para la renovación de las células troncales. Estos hallazgos suponen un gran avance en el entendimiento del dinamismo de los nichos de las células troncales y conlleva el planteamiento de nuevos enfoques en el estudio de los nichos de células troncales de organismos más complejos como, por ejemplo, el nicho de las células troncales hematopoyéticas y neuronales de mamíferos. El componente celular de estos nichos, al igual que el nicho de las GSC de la hembra de *Drosophila*, probablemente tenga la capacidad de responder a cambios fisiológicos *in vivo* con el fin de asegurar la supervivencia de las células troncales. El estudio de estos procesos son de gran interés para el completo entendimiento del funcionamiento de los nichos de las células troncales.

## Accésit Premio Fisher Scientific 2014

### **El sistema Zmpste24/prelamina A en el cáncer y el envejecimiento**

Jorge de la Rosa,<sup>1</sup> José M.P. Freije,<sup>2</sup> Rubén Cabanillas,<sup>1</sup> Fernando G. Osorio,<sup>2</sup> Mario F. Fraga,<sup>3</sup> M. Soledad Fernández-García,<sup>4</sup> Roland Rad,<sup>5,6,7</sup> Víctor Fanjul,<sup>2</sup> Alejandro P. Ugalde,<sup>2</sup> Qi Liang,<sup>7</sup> Haydn M. Prosser,<sup>7</sup> Allan Bradley,<sup>7</sup> Juan Cadiñanos<sup>1,7</sup> y Carlos López-Otín<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias (IMOMA), Oviedo. <sup>2</sup> Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Instituto Universitario de Oncología (IUOPA), Universidad de Oviedo, Oviedo. <sup>3</sup> Unidad de Epigenética del Cáncer, IUOPA, Universidad de Oviedo, Oviedo. <sup>4</sup> Unidad de Histopatología Molecular, IUOPA, Universidad de Oviedo, Oviedo. <sup>5</sup> Department of Medicine II, Klinikum Rechts der Isar; Technische Universität München, Múnich, Alemania. <sup>6</sup> German Cancer Consortium (DKTK), German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Alemania. <sup>7</sup> Wellcome Trust Sanger Institute, Wellcome Trust Genome Campus, Hinxton, Cambridge, Reino Unido

Los avances producidos en los últimos años en torno al envejecimiento han sido favorecidos por el estudio de los denominados *síndromes progeroides humanos*, cuyos pacientes desarrollan de manera prematura y exacerbada múltiples alteraciones características de la edad avanzada. Las conocidas como laminopatías progeroides se engloban dentro de este grupo de patologías y, mayoritariamente, se deben a defectos en el procesamiento de la proteína de la envuelta nuclear, denominada lamina A. Esta proteína es sintetizada como un precursor, la prelamina A, que debe sufrir una serie de modificaciones postraduccionales hasta dar lugar a la proteína madura. En la última etapa de su procesamiento interviene la proteasa Zmpste24, cuya participación se conoce desde hace más de una década gracias al trabajo del laboratorio de Carlos López-Otín, de la Universidad de Oviedo. Entonces, la generación de ratones deficientes en esta proteasa puso de manifiesto la incompatibilidad de los defectos en el sistema

Zmpste24/prelamina A con el desarrollo normal del organismo. Más recientemente, estudios realizados por el mismo grupo con este modelo murino han permitido el desarrollo de nuevas terapias para combatir estas enfermedades. Dado que el envejecimiento y el cáncer son procesos íntimamente relacionados, el sistema Zmpste24/prelamina A podría estar también implicado en el desarrollo tumoral. Sin embargo, la corta esperanza de vida de los ratones deficientes en Zmpste24 en relación al tiempo de desarrollo de los procesos tumorales ha dificultado el abordaje de esta cuestión.

El presente trabajo, surgido de la colaboración entre los laboratorios de López-Otín y Juan Cadiñanos, del Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias, y enmarcado dentro del proyecto de tesis doctoral de Jorge de la Rosa, ha permitido estudiar la implicación de este enzima y su sustrato en el cáncer. Para ello se generaron ratones mosaico de Zmpste24, en los que aproximadamente la mitad de las células del organismo ca-

recen de esta proteasa y, por tanto, acumulan prelamina A. Sorprendentemente, estos ratones son fértiles y no experimentan síntomas de envejecimiento acelerado, pese a que las células con prelamina A persisten en proporciones similares a las células normales. En consecuencia, resultan prometedores tanto el desarrollo de terapias génicas y celulares como el suplemento de factores sistémicos para el tratamiento de estas enfermedades. Asimismo, la esperanza de vida normal de estos ratones permitió estudiar la relevancia del sistema Zmpste24/prelamina A en el cáncer. La aplicación de distintos protocolos de carcinogénesis en ratones mosaico y ratones control permitió observar que los primeros presentaban un menor número de tumores infiltrantes. Igualmente, el silenciamiento de *ZMPSTE24* en distintas células tumorales humanas redujo significativamente su capacidad invasiva. Estos resultados sugieren por primera vez que la proteasa ZMPSTE24 podría ser una diana antitumoral.

## Premio Joven Investigador SEBBM-BIOTOOLS 2014

### **Roturas de DNA y topoisomerasas: el peligro de jugar con cuchillos**

Felipe Cortés Ledesma

Departamento de Células Troncales, CABIMER, Sevilla

Las topoisomerasas de DNA son enzimas nucleares muy conservados en la evolución que emplean un mecanismo de rotura transitoria y religación para regular la topología de la molécula de DNA, por lo que desempeñan un papel funda-

mental en prácticamente todos los procesos del metabolismo cromosómico, desde la transcripción y la replicación a la condensación y segregación cromosómica. Sin embargo, si su actividad es incompleta las topoisomerasas pueden

generar roturas persistentes con el enzima unido covalentemente a los extremos 3' o 5' del corte, una estructura aberrante que puede comprometer la supervivencia celular y/o la integridad del genoma con las consiguientes implicaciones en tumo-

rigénesis. Esta peculiaridad del mecanismo de acción de las topoisomerasas es además la base de la eficacia antitumoral de los llamados *venenos de topoisomerasas*, que permiten al enzima llevar a cabo la rotura del DNA pero inhiben la reacción de religación, induciendo así roturas en el DNA que afectan preferentemente a las células tumorales, ya sea por su alto índice de proliferación como por carecer frecuentemente de algunos mecanismos de reparación. Además de esta interesante relación con la terapia del cáncer, se ha demostrado que defectos en la reparación de roturas generadas por topoisomerasas pueden ser la causa de ciertas enfermeda-

des neurológicas. De esta forma, las topoisomerasas de DNA tienen una relación dual con el genoma. Por un lado, favorecen su integridad aliviando problemas topológicos, pero al mismo tiempo, su mecanismo de acción las convierte en una fuente importante de roturas en el DNA, y por tanto, de posibles fenómenos de inestabilidad genómica. Además de esta importancia obvia desde el punto de vista de la dinámica del genoma, el estudio de las roturas de DNA inducidas por topoisomerasas presenta el valor añadido de su conexión con enfermedades muy relevantes, como el cáncer y las patologías neurológicas, con posibles implicaciones

en el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. Este doble atractivo de las roturas de DNA producidas por topoisomerasas, tanto desde un punto de vista fundamental como biomédico, ha acaparado el interés de nuestro laboratorio en los últimos años. Nuestra meta es entender la dinámica de las roturas de DNA inducidas por topoisomerasas, desde su formación a su reparación, así como las consecuencias que estos procesos pueden tener para la expresión y estabilidad del genoma, los diferentes factores celulares involucrados, y finalmente, las posibles implicaciones para la salud humana.

## Premio José Tormo en el Área de Biología Estructural 2014

### **Base estructural de la regulación y oligomerización de la cistationina $\beta$ -sintasa humana, enzima central de la vía de transulfuración**

June Ereño-Orbea,<sup>1</sup> Tomas Majtan,<sup>2,3</sup> Iker Oyenarte,<sup>1</sup> Jan P. Kraus<sup>2</sup> y L. Alfonso Martínez-Cruz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Biología Estructural, CIC-bioGUNE, Parque Tecnológico de Bizkaia, Derio, Vizcaya. <sup>2</sup>Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Universidad de Colorado, Aurora, CO, EE UU. <sup>3</sup>Instituto de Biología Molecular, Academia de Ciencias de Eslovaquia, Bratislava, Eslovaquia

La cistationina  $\beta$ -sintasa (CBS; EC 4.2.1.22) es un enzima hemo- y piridoxal-5'-fosfato (PLP)- dependiente que condensa serina y homocisteína (Hcy) para formar cistationina,<sup>1</sup> controlando así el flujo de azufre desde la metionina a la cisteína. La cisteína, a su vez, es precursora de la síntesis de glutatión, taurina y sulfuro de hidrógeno ( $H_2S$ ). La deficiencia hereditaria de la actividad CBS conlleva la acumulación anormal del metabolito tóxico Hcy, lo que causa homocistinuria,<sup>2</sup> una patología «rara» cuya prevalencia varía internacionalmente y que representa el desorden más frecuente del metabolismo del azufre.

La CBS humana (hCBS) es un enzima homotetramérico en el que cada polipéptido contiene tres dominios funcionales. El dominio N-terminal desempeña funciones estructurales y une el cofactor hemo mediante los residuos C56 y H65. El dominio central contiene la cavidad catalítica, que aloja una molécula de piridoxal fosfato (PLP) unida al residuo K119. Por último, el dominio regulador C-terminal, también conocido como *módulo Bateman*, es responsable de la tetramerización del enzima, y su delección provoca el desensamblaje del homotetramero nativo en un homodímero, cuya estructura cristalina

se resolvió hace más de una década.<sup>3</sup> En contraste con las CBS de organismos inferiores, la CBS humana (hCBS) es activada alostéricamente por S-adenosil-L-metionina (AdoMet),<sup>4,6</sup> que al unirse al dominio regulador promueve un cambio conformacional que hace progresar al enzima desde su estado *basal*, a su estado *activado*. La localización del AdoMet y la base estructural de dicho mecanismo siguen siendo una incógnita actualmente. En 2010, Koutmos *et al.*<sup>7</sup> describieron la estructura cristalina de la CBS de *Drosophila melanogaster* (dCBS), único modelo tridimensional de una CBS *full-length* disponible hasta ahora. Desafortunadamente, el hecho de que dCBS sea un enzima constitutivamente activado que no es regulado por AdoMet, inhabilita a esta estructura como molde tridimensional sobre el que dilucidar las bases estructurales que median la regulación del enzima humano.

El trabajo que presentamos describe la primera estructura cristalina *full-length* de la CBS humana en su estado basal (en ausencia de AdoMet), así como del mutante patogénico *D444N*, que presenta un estado constitutivamente pseudoactivado. Ambas estructuras desvelan la orientación relativa del core catalítico respecto del dominio regulador en el dí-

mero hCBS. A diferencia de dCBS, el dominio regulador de hCBS ocluye la entrada al sitio PLP, determinando la conformación de al menos tres bucles y el libre acceso de pequeñas moléculas a la cavidad catalítica.<sup>8,9</sup> Ello explica la menor actividad basal que presenta el enzima humano respecto a la del insecto. La ausencia de grandes cambios conformacionales en la estructura del mutante *D444N*, limitados al desplazamiento de dos hélices alfa en el módulo Bateman, permite la relajación de los bucles de entrada a la cavidad catalítica en el mutante patogénico, simulando parcialmente el efecto de la unión de AdoMet al dominio regulador.<sup>9</sup> Nuestros datos sugieren, además, el modo más probable de ensamblaje entre dos dímeros para formar el tetramero nativo.<sup>9</sup> Debido a su papel central en la vía de transulfuración, en el estado redox y en la biogénesis de  $H_2S$ , CBS representa una diana terapéutica muy atractiva. La disponibilidad de las estructuras resueltas nos ayudará a entender la patogénicidad de las numerosas mutaciones sin sentido que causan la homocistinuria y permitirá el diseño racional de compuestos que modulen la actividad de CBS.

Consulte la bibliografía disponible en [www.sebbm.com/revista](http://www.sebbm.com/revista)

## Granada 2014 Otros premios

Durante la celebración del Congreso de la SEBBM en Granada, se dan a conocer los nombres de los galardonados con el resto de premios que la Sociedad convoca en colaboración con importantes entidades del sector biotecnológico. En el acto de clausura del viernes 12 de septiembre, en el Auditorio del Palacio de Eventos y Congresos de Granada, se entregan el premio Roche a la mejor comunicación; el premio a la «Mejor imagen científica del año», patrocinado por Eppendorf, correspondiente a la cuarta edición de Pinacoteca SEBBM, y el premio científico Margarita Lorenzo, convocado y patrocinado por SEBBM y la Fundación Lilly. #

## Distinciones

▽ JULI PERETÓ, ELEGIDO FELLOW DE LA ISSOL

Juli Peretó, profesor del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y miembro del Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva de la Universidad de Valencia, ha sido elegido *Fellow* de la International Society for the Study of the Origin of Life (ISSOL). El anuncio se hizo durante el congreso trienal de la sociedad celebrado a principios de julio en Nara (Japón). Según dictan los Estatutos, la distinción se otorga a aquellos miembros que han demostrado «unas contribuciones excepcionales y sostenidas en la investigación en el origen de la vida, las actividades educativas o de servicio a la Sociedad y a la comunidad científica». En su trayectoria académica, el Dr. Peretó ha realizado trabajos en el ámbito del origen y evolución primitiva de la vida y ha desarrollado también, una amplia actividad como divulgador de la ciencia en general y de la evolución biológica en particular.

## La SEBBM participa en la Semana de la Ciencia de Madrid

La Dirección General de Universidades e Investigación de la Comunidad de Madrid a través de la Fundación para el Conocimiento madri+d, organiza la decimocuarta edición de la Semana de la Ciencia de Madrid, del 3 al 16 de noviembre, con el objetivo de involucrar a los ciudadanos en la ciencia y la tecnología. La Semana de la Ciencia de Madrid se convierte un año más en el gran evento de la ciencia y de la participación ciudadana, ofreciendo al público la oportunidad de conocer de cerca el trabajo que realizan los científicos, sus investigaciones, sus motivaciones y esfuerzos.

La SEBBM y el Museo Nacional de Ciencias Naturales (MNCN) se unen con este motivo para presentar una serie de actividades centradas en la visión y la audición. Se tratarán temas relacionados con el oído y la vista, cómo son, cómo funcionan y cuáles son las diferencias de audición y visión entre especies. También se hará énfasis en el tema de la sordera y

los implantes, y en la deficiencia visual y la ceguera. Se realizarán aproximaciones a los temas a través de diferentes experiencias prácticas sensoriales y de sensibilización, y se tratará de mostrar el trabajo que realizan los científicos tanto del MNCN como de la SEBBM en estos campos.

Hemos elaborado un amplio programa de actividades, entre las que se incluyen talleres, conferencias, mesas redondas, jornadas de puertas abiertas, representaciones teatrales, etc. Las actividades se desarrollarán entre el 3 y el 16 de noviembre en el Museo Nacional de Ciencias Naturales, y están pensadas para distintos tipos de público (general, escolar, etc.).

Para consultar información más detallada sobre el programa de actividades, podéis entrar en el portal web del Museo: [www.mncn.csic.es](http://www.mncn.csic.es), o bien en la página web oficial de la Semana de la Ciencia: <http://www.madrimasd.org/cienciaysociedad/semana-ciencia/>

## Young Scientist Program (YSP) 2015 en Brasil

En 2015, la IUBMB celebra su 23ª reunión anual en Brasil (del 24-28 de agosto 2015 en Foz do Iguazú) en coincidencia con el 44º Congreso de la Sociedad Brasileña de Bioquímica y Biología Molecular (SBBq).

En este contexto y como es habitual, la IUBMB convoca a los jóvenes científicos del mundo a participar en el encuentro previo, el Young Scientist Program (YSP) 2015, que tendrá lugar en São Paulo, del 19 al 21 de agosto. Este programa está

dirigido específicamente a estudiantes y PhD recientes, una oportunidad única para que los científicos jóvenes de diversos países se reúnan para discutir resultados e ideas en torno a cómo se desarrolla su carrera científica.

La IUBMB selecciona candidatos de todo el mundo. Los socios jóvenes de la SEBBM pueden optar a estas becas, abiertas hasta mediados de octubre. Consulta el programa detallado, los requisitos y cómo presentarte en

<http://www.sbbq.org.br/iubmb2015/>.

