

Raúl Méndez, investigador ICREA, lidera el grupo de Control Traduccional del Ciclo Celular y Diferenciación en el Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRB Barcelona). Su grupo estudia la relación entre los procesos que regulan la producción de proteínas y varias enfermedades humanas como el cáncer. Méndez es experto en la familia de CPBE, un tipo de proteínas de unión a RNA que tienen un papel positivo y fundamental en el desarrollo embrionario temprano.

El primer firmante del artículo comentado es Alessio Bava, investigador posdoctoral del Programa internacional de Becas de “la Caixa”.

No es la primera vez que el grupo de Méndez señala la potencialidad terapéutica de las CPEB: en 2011 describió el

## A Fondo



papel de la CPEB 4 en la activación de cientos de genes vinculados al crecimiento tumoral. Este laboratorio ha desarrollado un rastreo de moléculas para abrir una nueva ventana terapéutica: fármacos inhibidores de la

acción de la CPEB en tumores con el mínimo efecto secundario sobre células sanas. Han colaborado en el estudio los grupos de Juan Valcárcel y Roderic Guigó, ambos del Centro de Regulación Genómica (CRG) de Barcelona. El primero es experto en procesamiento nuclear del RNA, y el segundo es autor del trabajo bioinformático. El trabajo se ha finan-

ciado con fondos del consorcio Consolider RNAreg del Ministerio de Economía y Competitividad y de la Generalitat de Catalunya.

### Mecanismo de regulación general de promoción del cáncer

El procesamiento alternativo de las regiones 3' no traducidas del mRNA se da de manera más o menos coordinada dentro de una población de mensajeros, generando isoformas que difieren en las secuencias reguladoras. El mecanismo es poco conocido, pero se sabe que estas distintas formas pueden generarse por corte y empalme alternativo de los exones terminales o por poliadenilación alternativa, siendo este último el mecanismo más frecuente. En el citoplasma celular, este interesante mecanismo, relacionado con enfermedades proliferativas como el cáncer, está catalizado por la proteína de unión al elemento de poliadenilación citoplasmático (CPE), la CPEB1.

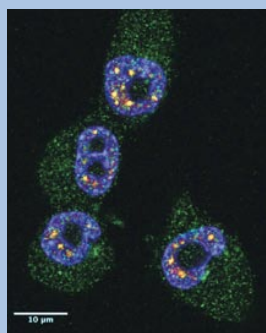
El desconocimiento del proceso y su relación con el cáncer ha llevado a los científicos del IRB Barcelona que firman este artículo a intentar aclarar si dicha proteína participa también en el empalme alternativo. Una pista para tal posibilidad era que, a pesar de la localización variable del

CPEB1 en el núcleo y el citoplasma, esta proteína es básicamente nuclear, donde se colocaliza con factores de empalme como SFRS2.

Los autores publican en *Nature* que..., efectivamente, la CPEB1 se traslada al núcleo y media el acortamiento de centenares de mRNA 3' UTR, lo cual modula la eficiencia de su traducción en el citoplasma. Los autores describen así una nueva función para CPEB1 y revelan que se realiza el cambio de un tipo al otro de procesado alternativo de los 3'-UTR (función dual nuclear y citoplasmática) de manera coordinada con la regulación de la traducción del mRNA.

Bava F.A., Eliscovich C., Ferreira P.G., Miñana B., Ben-Dov C., Guigó R., Valcárcel J., Méndez R.: «CPEB1 COORDINATES ALTERNATIVE 3'-UTR FORMATION WITH TRANSLATIONAL REGULATION». *Nature* 2013; 495 (7439): 121-5. doi: 10.1038/nature11901.

Es vital llegar a conocer los mecanismos que controlan la expresión de los genes que favorecen el crecimiento celular descontrolado –característico del cáncer– ya que cada proceso desvelado puede proporcionar nuevas y prometedoras dianas terapéuticas. *Nature* publicó en marzo de este año la descripción de un mecanismo dirigido por la proteína CPEB1 que afecta a más de 200 genes relacionados con proliferación celular y promoción tumoral. El mecanismo de regulación, descrito en células tumorales del linfoma de Hodgkin, podría ser general en los procesos de promoción del cáncer. Las CPEB, o proteínas de unión al elemento de poliadenilación citoplasmático, son proteínas de unión a RNA altamente conservadas, que promueven la elongación de la



En verde, localización de CPEB1 en cuatro células tumorales.

© Bava, IRB Barcelona

cola de poliadenilación del RNA mensajero, pero pueden actuar también como represores en función de su estado de fosforilación. La familia CPEB tiene cuatro miembros capaces de compensarse entre ellos en su función normal, si bien poseen funciones específicas en condiciones patológicas. Así, si se elimina la proteína 1 en células sanas, otra CPEB puede ejercer su función, mientras que su eliminación de células tumorales sugiere interesantes estrategias terapéuticas. El trabajo comenta, además, por qué CPEB4 se sobreexpresa en tumores, hecho descrito por este grupo en *Nature Medicine* en 2011, y es debido a la acción de CPEB1. El panorama terapéutico que abre el reciente conocimiento de esta interregulación dentro de las CPEB es también prometedor.