

## EL APETITO DE LA CÉLULA METASTÁTICA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata (CaP) es la tercera causa de muerte por cáncer en hombres en Europa. A pesar de su buen pronóstico, existe un grupo de pacientes que no responde al tratamiento y que puede llegar a desarrollar un cáncer metastático. Una rama de la investigación en cáncer postula que las alteraciones del metabolismo del cáncer son un evento causal para la adquisición de propiedades agresivas de la enfermedad. Así, recientemente el grupo de investigación liderado por el Dr. Carracedo ha demostrado que la represión del regulador transcripcional PGC1 $\alpha$  está relacionada con un programa metabólico que promueve la metástasis del CaP. La hipótesis de partida de este trabajo se fundamenta en la existencia de reguladores transcripcionales que definen el estado metabólico de las células tumorales. Como primera aproximación, se utilizaron bases de datos públicas con

datos de expresión génica de muestras de cáncer de próstata o tejido no tumoral. Tras el análisis detallado de una veintena de estos reguladores, se identificó PGC1 $\alpha$  como el candidato con mayor potencial para regular el metabolismo tumoral en CaP. La frecuente reducción de su expresión en

capacidad de diseminación. Mecánicamente, se demostró que PGC1 $\alpha$  actúa mediante la activación del receptor nuclear Estrogen Related Receptor  $\alpha$  (ERR  $\alpha$ ), en concordancia con la actividad metabólica descrita para este complejo. PGC1 $\alpha$ -ERR $\alpha$  inducen un estado catabólico que inhibe la capacidad de las células de CaP de generar biomasa, lo cual limita su capacidad de crecer en tejidos distales. Por último, un exhaustivo estudio bioinformático integrando modelos celulares y biopsias de pacientes permitió definir una firma genética basada en la actividad transcripcional de PGC1 $\alpha$  capaz de discriminar pacientes con alto y bajo riesgo de padecer un cáncer de próstata agresivo. Estos resultados suponen un primer paso para identificar pacientes con CaP agresivo, y definir terapias personalizadas que sean más eficaces para el tratamiento de esta enfermedad. ■

La represión del regulador transcripcional PGC1 $\alpha$  está directamente relacionada con un programa metabólico que promueve la metástasis del CaP.

pacientes con CaP era indicativa de la naturaleza de este gen como supresor de tumores. Este hecho se demostró mediante la manipulación genética de un modelo murino y de líneas celulares de CaP. Mientras que la delección de PGC1A en un modelo genético de CaP resultó en la aparición de lesiones metastáticas; su expresión en células metastáticas de CaP redujo su

Torrano V, Valcárcel-Jimenez L, Cortázar AR, Liu X, Urosevic J, Castillo-Martín M, Fernández-Ruiz S, Morciano G, Caro-Maldonado A, Guiu M, Zúñiga-García P, Graupera M, Bellmunt A, Pandya P, Lorente M, Martín-Martín N, Sutherland JD, Sánchez-Mosquera P, Bozal-Basterra L, Zabala-Letona A, Arruabarrena-Aristorena A, Berenguer A, Embade N, Ugalde-Olano A, Lacasa-Viscasillas I, Loizaga-Iriarte A, Unda-Urzaiz M, Schultz N, Aransay AM, Sanz-Moreno V, Barrio R, Velasco G, Pintón P, Cordon-Cardo C, Locasale JW, Gomis RR, Carracedo A. 2016. The metabolic co-regulator PGC1 suppresses prostate cancer metastasis. 2016. *Nat Cell Biol.* 18(6):645-56. doi: 10.1038/ncb3357. Epub May 23.

## SAGA Y SWI/SNF COOPERAN PARA EL MANTENIMIENTO DE LA INTEGRIDAD CELULAR EN SITUACIONES DE ESTRÉS

La pared celular fúngica es esencial para el mantenimiento de la viabilidad celular. Por ello, en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, la ruta de integridad celular CWI, a través de la MAPK Slt2 y el factor de transcripción Rlm1, regula respuestas transcripcionales de adaptación a situaciones de estrés sobre esta estructura. En este trabajo se describe como el complejo acetilador de histonas SAGA juega, junto con el complejo remodelador de cromatina ATP-dependiente SWI/SNF, un papel fundamental en la regulación de la expresión génica en estas circuns-

tancias. Análisis de expresión génica a gran escala indican que Gcn5 co-regula con Swi3 la mayor parte del programa transcripcional a través de la ruta CWI. En condiciones de estrés, ambos complejos son recluta-

media la acetilación de la histona H3. La actividad HAT de Gcn5 es esencial, en cooperación con la actividad remodeladora de SWI/SNF, para el desplazamiento de histonas y la reorganización de nucleosomas necesaria para un adecuado control de la expresión génica en condiciones de estrés. Así, la delección simultánea de SWI3 y GCN5 induce, no solo un bloqueo en la remodelación de la cromatina en los genes CWI dependientes, sino un efecto sinérgico de hipersensibilidad a compuestos que interfieren con la integridad de la pared celular. ■

En este trabajo se describe como el complejo acetilador de histonas SAGA juega un papel fundamental en la regulación de la expresión génica.

dos a los promotores de estos genes a través de Slt2 y el factor de transcripción Rlm1. A nivel de los genes de la respuesta CWI, el complejo SAGA

Sanz AB, García R, Rodríguez-Peña JM, Nombela C, Arroyo J. 2016. Cooperation between SAGA and SWI/SNF complexes is required for efficient transcriptional responses regulated by the yeast MAPK Slt2. *Nucleic Acids Res.* Apr 25. pii: gkw324.