

UNA NUEVA FOSFORILACIÓN DE RB EVITA SU INACTIVACIÓN POR CDKS Y PREVIENE LA PROLIFERACIÓN EN CÉLULAS CANCEROSAS

Una de las funciones principales de retinoblastoma (RB) es inhibir la progresión del ciclo celular para que las células no entren en división hasta que no se den las condiciones adecuadas. RB actúa como un represor transcripcional evitando la expresión de los genes de ciclo necesarios para la replicación celular. La activación coordinada de los complejos CDK-Ciclina de fase G1 y S conlleva la fosforilación de múltiples sitios de los dominios pocket y C-term de RB para inactivarlo, permitiendo así la división celular y la proliferación. En este artículo publicado en *Mol. Cell*, el grupo de F. Posas y

E. Nadal de la Universidad Pompeu Fabra, describen un nuevo mecanismo de control del regulador de la proliferación celular RB (Retinoblastoma). La quinasa p38 fosforila RB en su región N-term activando RB. Es relevante que esta fosforilación, o bien un mutante fosfomimético de la

la fosforilación N-term de RB podría anular la inactivación por CDKs de este supresor. De hecho, el mutante fosfomimético reduce el crecimiento de células tumorales en un modelo de ratón. La inactivación de RB es uno de los eventos más fundamentales en el cáncer. Este nuevo mecanismo

Se describe en el estudio un nuevo mecanismo de regulación por fosforilación de la proteína retinoblastoma por la proteína quinasa p38.

misma, conlleva la activación de RB incluso en presencia de una alta actividad de CDKs. Ésta es una observación sin precedentes que sugiere que

regulador abre la puerta al desarrollo de un nuevo tipo de drogas anti-cancerígenas capaces de mimetizar el efecto de la fosforilación N-term de RB. Muchos tumores humanos con altos niveles de CDK-Ciclina todavía tienen un gen RB funcional y por tanto podrían beneficiarse de dichos compuestos. ■

Gubern A, Joaquín M, Marqués M, Maseres P, García-García J, Amat R, González-Núñez D, Oliva B, Real FX, de Nadal E and Posas F. The N-terminal phosphorylation of RB by p38 bypasses its inactivation by CDKs and prevents proliferation in cancer cells. *Mol Cell*. 2016 Oct 6;64(1):25-36. doi: 10.1016/j.molcel.2016.08.015.

ADAPTACIONES DE LA CADENA RESPIRATORIA CONTRIBUYEN A LA DEFENSA ANTIBACTERIANA EN MACRÓFAGOS

Los macrófagos constituyen una primera línea de defensa contra microorganismos invasores, para lo cual utilizan receptores de superficie capaces de discriminar entre microorganismos y el estado fisiológico de éstos. La interacción entre macrófago y agente invasor supone una reprogramación metabólica del primero, incluyendo las fuentes de carbono y energía así como las vías catabólicas utilizadas. En esta reprogramación las cadenas de transporte electrónico (CTE) mitocondriales, constituidas por los complejos CI a CIV, a su vez estructurados en supracomplejos, desempeñan un papel central. En este trabajo han participado tres grupos españoles liderados por investigadores del CNIC con el objetivo de caracterizar posibles modificaciones

cuantitativas y funcionales en los complejos de las CTE mitocondriales en macrófagos derivados de médula ósea expuestos a las bacterias patógenas *Escherichia coli* o *Salmonella entérica*. El grupo de D. Sancho (CNIC), en colaboración con grupos de la Univ.

actividad del complejo CII de la mitocondria, en un proceso mediado por la NAPH oxidasa del fagosoma y en el que también interviene como transmisor de la señal la tirosina quinasa Fgr inducible por especies reactivas del oxígeno. Sorprendentemente, esta señal solo es

La remodelación de los supracomplejos de las CTE del macrófago en la respuesta antibacteriana abre el camino hacia el diseño de vacunas.

de Navarra y del IMIB de Murcia, publican en *Nature Immunol.* que en respuesta a la interacción del patógeno con receptores de tipo Toll del macrófago se produce una inactivación y desestructuración de supracomplejos que contienen el complejo CI y un aumento de la

activada por bacterias vivas, probablemente por moléculas de RNA bacteriano, y no por bacterias muertas por calor. El hecho de que inhibidores de CII reduzcan la respuesta antibacteriana en ratones corrobora la relevancia biológica de la remodelación de los supracomplejos de las CTE del macrófago en la respuesta antibacteriana de éste, y abre el camino hacia el diseño de vacunas y de nuevas estrategias farmacológicas antibacterianas. ■

Garaude J, Acín-Pérez R, Martínez-Cano S, Enamorado M, Ugolini M, Nistal-Villán E, Hervás-Stubbs S, Pelegrín P, Sander LE, Enríquez JA, Sancho D, 2016. Mitochondrial respiratory-chain adaptations in macrophages contribute to antibacterial host defense. *Nat Immunol*. 17:1037-1045.