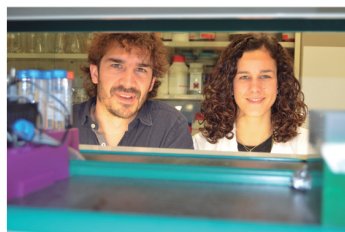


LA INTEGRACIÓN DE MÉTODOS GENÉTICOS, DE MICROSCOPIA DE FLUORESCENCIA Y DE ANÁLISIS COMPUTACIONAL PERMITE RECONSTITUIR LA ARQUITECTURA DEL EXOCISTO *IN VIVO*

El exocisto es un complejo de ocho proteínas diferentes que dirige las vesículas secretoras a la membrana plasmática, como paso previo a la fusión de las dos membranas en el proceso de exocitosis celular. El artículo publicado en *Cell*, del grupo dirigido por el Dr. Gallego, combina estrategias de ingeniería celular, microscopía de fluorescencia cuantitativa y análisis computacionales para determinar la estructura 3D del exocisto en células vivas, con una precisión de nanómetros. Para anclar el exocisto en una plataforma estática plana se diseñaron células de levadura en las que se inhibía la endocitosis mediante latrunculina A, las cuales expresaban en la cara interna de la membrana plasmática la proteína adaptadora de clatrina

Sla2 unida al fluoróforo RFP y a FKBP, de modo que esta reclutase, en un mecanismo inducido por rapamicina, una proteína del exocisto unida al dominio FRB afin a FKBF-rapamicina. Esta segunda proteína actuaba como cebo de otras proteínas del exocisto marcadas con



GFP. Localizando y cuantificando la fluorescencia emitida por RFP y GFP para cada combinación cepo-presa los autores han establecido un

modelo 3D del exocisto. Las ocho proteínas del mismo formarían una estructura a modo de mano con la palma de la misma interaccionando con la membrana plasmática y unos dedos interaccionando con la membrana de las vesículas secretoras, sin que ello interfiriese con el necesario contacto entre las dos membranas previo a su fusión. Aparte del interés intrínseco del trabajo para caracterizar un proceso fundamental como la exocitosis, el trabajo permite suponer que una estrategia experimental integrativa como la empleada en el mismo pueda extenderse al estudio de la anatomía de otros complejos proteicos heteroméricos en condiciones *in vivo*, complementando otras aproximaciones como la microscopía electrónica de alta resolución. ■

Picco A, Irastorza-Azcarate I, Specht T, Böke D, Pazos I, Rivier-Cordey AS, Devos DP, Kaksonen M, Gallego O. 2017. The In Vivo Architecture of the Exocyst Provides Structural Basis for Exocytosis. *Cell*.168:400-12.

EL POLIMORFISMO *ARG72PRO* DE *P53* CONDICIONA LA REPARACIÓN CEREBROVASCULAR Y PRONÓSTICO FUNCIONAL DE LOS PACIENTES DE ICTUS

La hemorragia intracerebral (HIC) es el tipo de ictus más grave, con una mayor tasa de mortalidad y un elevado riesgo de discapacidad en los pacientes afectados. Actualmente no existe un tratamiento eficaz y específico, a lo que se suma la falta de un pronóstico preciso, lo que evidencia el desconocimiento de los mecanismos que regulan los procesos de reparación cerebral tras la HIC, como es la vascularización. El grupo liderado por A. Almeida, en colaboración con otros grupos de la Red de Investigación Neurovascular del ISCIII, ha demostrado que la reparación vascular tras la HIC está regulada el polimorfismo *Arg72Pro* del gen

p53, lo que a su vez condiciona el pronóstico funcional de los pacientes de ictus hemorrágico. En una cohorte de pacientes de HIC

Un marcador genético para determinar la recuperación cerebral y funcional en aquellos pacientes que han sufrido un ictus hemorrágico.

han demostrado que el alelo *Pro* de *p53* está asociado a una mayor liberación de citoquinas (VEGF y SDF-1 α), lo que promueve la movilización de precursores endoteliales (EPC) desde la médula ósea hasta el cerebro dañado y un mejor pronóstico funcional de los pacientes, respecto al genotipo *Arg/Arg*. Mediante el uso de ratones *knock-in* portadores

de las variantes polimórficas humanas *Arg* y *Pro* de *p53* demostraron que, tras la HIC, las células endoteliales cerebrales de los ratones con la variante *Pro* son más resistentes a la apoptosis que las de *Arg*, lo que permite una mayor producción de citoquinas y movilización de las EPC, facilitando así la reparación vascular tras el daño hemorrágico. Por tanto, el polimorfismo *Arg-72Pro* del gen *p53* condiciona la vascularización, reparación cerebral y recuperación neurológica tras la HIC. El estudio demuestra, por primera vez, que el alelo *Pro* de *p53* está asociado a la reparación vascular y capacidad de recuperación funcional tras el ictus. ■

Rodríguez C, Sobrino T, Agulla J, Bobo Jiménez V, Ramos Araque ME, Duarte JJ, Gómez Sánchez JC, Bolaños JP, Castillo J, Almeida A. 2017. Neovascularization and functional recovery after intracerebral hemorrhage is conditioned by the *Tp53 Arg72Pro* single-nucleotide polymorphism. *Cell Death Differ*. 24:144-54.