

## UN MODELO DE MUTAGÉNESIS MEDIADA POR UN ÚNICO TRANSPOSÓN EN RATONES IDENTIFICA GENES SUPRESORES DE TUMORES QUE ACTÚAN EN SINERGIJA CON *PTEN*

*PTEN* es un gen supresor de tumores que está inactivado en muchos tipos de cáncer. Este trabajo encabezado por J. de la Rosa y liderado por J. Cadiñanos, director del Laboratorio de Medicina Molecular del IMOMA, con la colaboración de C. López-Otín, de la Universidad de Oviedo, y de otros grupos de Inglaterra y Alemania, revela y, en algunos casos, caracteriza otros genes supresores de tumores que actúan en sinergia con *PTEN*. A diferencia de trabajos previos con objetivos similares, utiliza una estrategia innovadora (y extrapolable a otras situaciones) que acopla la disrupción inicial de *PTEN* con la inducción de la movilización de una única copia del transposón *Sleeping Beauty* (SB) a otras localizaciones del mismo genoma. Para ello, las repeticiones terminales de SB se insertaron en el genoma del ratón flanqueando un exón esencial del locus *Pten*. Con ello



se consigue que, al movilizarse el transposón, además de *PTEN*, se inactive un único gen adicional en cada célula. Los experimentos en ratones han identificado una extensa lista de genes supresores que aparecen inactivados junto con *PTEN* en tumores inducidos de próstata, mama y piel, bastantes de ellos comunes a los tres tipos de cáncer. El trabajo se centra en los genes asociados a los tumores de próstata, muchos de ellos ligados a funciones de remodelación de la cromatina, metabolismo

del RNA o proteólisis mediada por ubiquitina, y en parte ya conocidos por su efecto supresor pero, en otros casos, identificados por primera vez como supresores tumorales. Entre estos últimos destaca WAC, un factor regulador de la autofagia, para el que la inactivación de una única copia del gen es inductora de tumorigénesis en próstata en ausencia de *Pten*, mientras que la inactivación de ambas copias es inhibidora de la progresión, demostrándose así un fenómeno de oncogénesis por haploinsuficiencia obligada. Estos efectos se confirman a nivel clínico en bases de datos de expresión génica en tumores humanos de próstata, que indican una moderada reducción de la expresión de WAC. El estudio demuestra, pues, que la alteración de la autofagia, junto con la inactivación funcional de *Pten*, juega un papel importante en la progresión de tumores de próstata. ■

De la Rosa J, Weber J, Friedrich MJ, Li Y, Rad L, Pongstingl H, Liang Q, de Quirós SB, Noorani I, Metzakopian E, Strong A, Li MA, Astudillo A, Fernández-García MT, Fernández-García MS, Hoffman GJ, Fuente R, Vassiliou GS, Rad R, López-Otín C, Bradley A, Cadiñanos J. 2017. A single-copy Sleeping Beauty transposon mutagenesis screen identifies new PTEN-cooperating tumor suppressor genes. *Nat Genet.* 49:730-741.

## MEX3A DEFINE UNA SUBPOBLACIÓN DE CÉLULAS INTESTINALES RESISTENTES A QUIMIOTERAPIA

En el intestino delgado, la renovación celular se fundamenta en células madre *Lgr5+*, las cuales residen en el fondo de la cripta y tienen una alta tasa de proliferación. Debido a este hecho, son más susceptibles a daño a DNA y a agentes citostáticos. Dado que las células del intestino tienen una gran capacidad para recuperarse de este daño, se sugirió la existencia de células madre en estado quiescente que actuarían de reserva celular para sobreponerse a estas situaciones. El trabajo publicado en *Cell Stem Cell* liderado por E. Battle, del IRB Barcelona, en colaboración con grupos del CRG de Barcelona y de Cancer Research UK,

Cambridge, demuestran que existe una subpoblación de células *Lgr5+* que se

En tratamientos de quimioterapia o radioterapia estas células sobreviven debido a su lenta tasa de proliferación y contribuyen a la regeneración de células intestinales.

caracterizan por una proliferación lenta y por la expresión de la proteína *Mex3a*. Esta proteína pertenece a la familia *Mex3*, que son proteínas de unión a RNA y con un dominio C-terminal con actividad E3-ubiquitina ligasa. Mediante la obtención de patrones de transcriptómica de una sola célula, revelaron que las células *Lgr5+*

pueden presentarse en dos estados diferentes, uno de ellos caracterizado por la expresión de *Mex3a* y bajos niveles de expresión de genes relacionados con proliferación. En situaciones normales las células *Mex3a+* tienen una baja contribución en la renovación del epitelio intestinal, sin embargo en tratamientos de quimioterapia o radioterapia, estas células sobreviven debido a su lenta tasa de proliferación y contribuyen a la rápida regeneración de las células intestinales. De los resultados obtenidos los autores concluyen que las *Mex3a+* constituyen un reservorio de células *Lgr5+* resistentes a radioterapia y quimioterapia. ■

Barriga FM, Montagni E, Mana M, Mendez-Lago M, Hernando-Momblona X, Sevillano M, Guillaumet-Adkins A, Rodríguez-Esteban G, Buczaeki SJ, Gut M, Heyn H, Winton DJ, Yilmaz OH, Attolini CS, Gut I, Battle E. 2017. *Mex3a* Marks a Slowly Dividing Subpopulation of *Lgr5+* Intestinal Stem Cells. *Cell Stem Cell.* 20: 1-16