

## LA HOMODIMERIZACION DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS ES CLAVE PARA SU FUNCIÓN TRANSCRIPCIONAL

El receptor de andrógenos (AR) es una proteína perteneciente a la subfamilia de receptores de esteroides que, una vez unidos a su ligando, se traslocan del citosol al núcleo para ejercer las funciones de activador transcripcional. Dado que estos receptores están involucrados en patologías endocrinas, son considerados importantes dianas de fármacos. Se han descrito una gran cantidad de mutaciones que alteran su función como por ejemplo en el síndrome de insensibilidad a andrógenos (AIS) o el cáncer de próstata (PCa). Desde el punto de vista estructural, AR presenta, en la región N-terminal, un dominio intrínsecamente desordenado (NTD), seguido de un dominio

de unión a DNA (DBD), y, en el extremo C-terminal, un dominio de unión a ligando (LBD) en el que se encuentra la superficie responsable de la unión a coreguladores. El grupo liderado por la Dra. Estébanez-Perpiñá del Instituto de Biomedicina de la

Universidad de Barcelona –IBUB– en colaboración con el grupo del Dr. Pablo Fuentes-Prior del Instituto de Investigaciones Biomédicas del Hospital de Sant Pau han demostrado que los agonistas del receptor, pero no sus antagonistas, promueven una dimerización del AR a través del LBD que es crucial para su función a nivel transcripcional. En su publicación en *Nature Commun.* presentan la estructura del homodímero de AR-LBD unido a dihidrotestosterona (DHT), su agonista natural. Estos datos se correlacionan con unas 40 mutaciones

Los datos obtenidos ponen de manifiesto que una de las mutaciones descritas (P767A) en una forma de AIS impide la dimerización para llevar a cabo su función.

describas en esta zona de dimerización y que conllevarían a la desregulación de las funciones clave del AR, corroborando así el significado fisiológico de esta interacción a través del LBD. Además, los datos obtenidos ponen de manifiesto que una de las mutaciones (P767A) descritas en una forma de AIS, impide la dimerización indispensable para llevar a cabo su función, a pesar de que la DHT se une correctamente al dominio LBD. ■

Universidad de Barcelona –IBUB– en colaboración con el grupo del Dr. Pablo Fuentes-Prior del Instituto de Investigaciones Biomédicas del Hospital de Sant Pau han demostrado que los agonistas del receptor, pero no sus antagonistas, promueven una dimerización del AR a través del LBD que es crucial para su función a nivel transcripcional. En su publicación en *Nature Commun.* presentan la estructura del homodímero de AR-LBD unido a dihidrotestosterona (DHT), su agonista natural. Estos datos se correlacionan con unas 40 mutaciones

describas en esta zona de dimerización y que conllevarían a la desregulación de las funciones clave del AR, corroborando así el significado fisiológico de esta interacción a través del LBD. Además, los datos obtenidos ponen de manifiesto que una de las mutaciones (P767A) descritas en una forma de AIS, impide la dimerización indispensable para llevar a cabo su función, a pesar de que la DHT se une correctamente al dominio LBD. ■

Nadal M, Prekovic S, Gallastegui N, Helsen C, Abella M, Zielinska K, Gay M, Vilaseca M, Taulès M, Houtsmuller AB, van Royen ME, Claessens F, Fuentes-Prior P, Estébanez-Perpiñá E. 2017. Structure of the homodimeric androgen receptor ligand-binding domain. *Nat Commun.* 8:14388.

## TERAPIAS VÍRICAS ONCOLÓGICAS CON CARÁCTER SELECTIVO

Las proteínas CPEBs son una familia de proteínas de unión a elementos de poliadenilación citoplasmáticos. Estas proteínas se unen de manera específica a aquellos transcritos que contienen en el 3'UTR secuencias CPE y en función de las modificaciones post-traduccionales que incorporen actuarán reprimiendo o promoviendo la elongación de las colas polyA, confiriendo una función represora o activadora de la traducción. Entre ellas, CPEB4 es una proteína muy expresada en células tumorales y que contribuye al crecimiento tumoral, mientras que CPEB1 se pierde en tumores. Investigadores del

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Suñer (IDIBAPS) y del Institut de Recerca Biomèdica (IRB) en Barcelona han propuesto un nuevo mecanismo de oncoselectividad para restringir la expresión tumor-especí-

Mediante esta estrategia los autores demuestran la capacidad de restringir la replicación de los adenovirus a las células tumorales.

expresión de acuerdo a un código de elementos CPE, que responde a la activación por CPEB4, dando lugar a una elevada expresión de E1A en el tumor y mínima en tejido sano. Como consecuencia de ello la replicación del adenovirus y consiguiente lisis y eliminación de las células tiene lugar de manera tumor-específica. Por tanto, mediante esta estrategia los autores demuestran la capacidad de restringir la replicación de los adenovirus a las células tumorales. Ello representa un avance en el campo de la viroterapia oncolítica y ofrece una vía para mejorar la seguridad de estos tratamientos. ■

fica de transgenes aprovechando la desregulación en la expresión tumoral de las proteínas CEPB4 y CEPB1. En este artículo publicado en *Nature Commun.* los autores modifican el gen E1A del adenovirus para que se

Villanueva E, Navarro P, Rovira-Rigau M, Sibilio A, Méndez R, Fillat C. 2017. Translational reprogramming in tumour cells can generate oncoselectivity in viral therapies. *Nat Commun.* 8:14833.