

**RESUMEN DEL ESTUDIO GANADOR DEL ACCÉSIT
DEL PREMIO PARA JÓVENES CIENTÍFICOS
"FISHER SCIENTIFIC" DE LA CONVOCATORIA 2017.**



Durante la reunión de la Junta Directiva de la SEBBM celebrada el 27 de abril, y mediante votación secreta, el presente estudio firmado por Fernando G. Osorio, se proclamó ganador del Accésit del Premio para Jóvenes Científicos "Fisher Scientific" de la convocatoria 2017.

La pérdida del regulador de la proteostasis AIRAPL causa transformación mieloide

Fernando G. Osorio

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular,
Instituto Universitario de Oncología (IUOPA)- Universidad de Oviedo.

El control de la homeostasis proteica es esencial en la respuesta celular a situaciones de estrés. Con el fin de profundizar en los mecanismos que controlan la proteostasis durante el envejecimiento y el cáncer, nos centramos en el estudio del regulador de la homeostasis proteica AIRAPL. Para caracterizar la función biológica de AIRAPL, generamos ratones deficientes en esta proteína y observamos que desarrollaban un tipo de neoplasia hematológica denominada síndrome mieloproliferativo. Estudios bioquímicos nos permitieron demostrar que AIRAPL ejerce una función supresora tumoral al promover la degradación en el proteasoma del receptor del factor de crecimiento IGF-1 (IGF1R), implicado en procesos de proliferación y transformación celular. En ausencia de AIRAPL, la vía de señalización de IGF-1 se en-

cuentra hiperactivada, mientras que la inhibición de IGF1R en los ratones deficientes en AIRAPL provoca una reversión completa de las alteraciones hematológicas, demostrando la implicación causal de IGF1R en este proceso.

Para evaluar la posible implicación de AIRAPL en los síndromes mieloproliferativos humanos, seleccionamos una cohorte de pacientes afectados por esta patología y analizamos los niveles de AIRAPL en sangre periférica y médula ósea. Así, pudimos comprobar que la expresión de AIRAPL se encuentra suprimida en los pacientes mieloproliferativos, y también una marcada sobreexpresión de IGF1R. Adicionalmente, la caracterización de un modelo murino de síndrome mieloproliferativo humano causado por mutaciones en

el gen JAK2 también mostró niveles reducidos de expresión de AIRAPL, y el tratamiento de estos ratones con el inhibidor de IGF1R conllevó una reversión de las alteraciones hematológicas equivalente a la observada en los ratones deficientes en AIRAPL, demostrando la utilidad de esta terapia para el tratamiento de los síndromes mieloproliferativos. Globalmente, nuestro trabajo pone de manifiesto cómo las alteraciones en el control de la proteostasis celular constituyen un nuevo mecanismo de transformación tumoral, mediado por cambios en la estabilidad de proteínas clave, sin necesidad de alteraciones genéticas adicionales y regulando procesos biológicos implicados en el control de la quiescencia, proliferación y diferenciación de las células progenitoras hematopoyéticas.

Referencia: Osorio FG, Soria-Valles C, Santiago-Fernández O, Bernal T, Mittelbrunn M, Colado E, Rodríguez F, Bonzon-Kulichenko E, Vázquez J, Porta-de-la-Riva M, Cerón J, Fueyo A, Li J, Green AR, Freije JM, López-Otín C. *Loss of the proteostasis factor AIRAPL causes myeloid transformation by deregulating IGF1 signaling.* *Nature Medicine.* doi:10.1038/nm.4013

