

## mTORC1 INDUCE LA SÍNTESIS DE POLIAMINAS EN CÁNCER DE PRÓSTATA

Aunque se conocía que la activación de la vía PTEN-PI3K-mTORC1 consolida el cambio metabólico que sostiene la proliferación tumoral, se desconocía totalmente su mecanismo de acción. En este artículo publicado en *Nature*, un extenso grupo de investigadores liderados por el investigador Ikerbasque Arkaitz Carracedo de CIC BioGUNE/Universidad del País Vasco, utilizando técnicas metabolómicas y aproximaciones genéticas y farmacológicas, describen mTORC1 como un activador del metabolismo de las poliaminas (putrescina, espermidina, espermina) y sus derivados, importantes en oncogenicidad. El mecanismo implica el aumento de estabilidad de la enzima S-adenosil metionina descarboxilasa (AMD1), que convierte S-adenosil

metionina (SAM) en SAM descarboxilada (dcSAM), un precursor de las poliaminas. Tanto AMD1 como dcSAM y la producción de poliaminas están aumentadas en ratones condicionales *knockout* para Pten en el epitelio prostático (Pten<sup>pc-/-</sup>) y biopsias humanas de cáncer de próstata. Además, la manipulación genética o farmacológica de AMD1 determina la agresividad de las células tumorales, aumentándola (al sobreexpresarla) o reduciéndola (al silenciar o inhibirla). La regulación de la actividad de AMD1 está regulada por mTORC1. Así, la activación de mTORC1 en ratones Pten<sup>pc-/-</sup>, o en biopsias de pacientes con cáncer de próstata se asocia a mayor abundancia y actividad de AMD1. De modo coherente, el tratamiento de células, ratones o pa-



cientes con cáncer con rapamicina o análogos (inhibidores de mTORC1), se asocia a la reducción de la actividad y/o niveles de AMD1. Por tanto, este estudio proporciona una visión más comprensiva de cómo las alteraciones oncogénicas coordinan un programa metabólico que sustenta el crecimiento tumoral, y sugiere que AMD1 podría ser una interesante diana terapéutica en estos tumores. ■

Zabala Letona A, Arruabarrena Aristorena A, Martín Martín N, Fernández Ruiz S, et al. mTORC1-dependent AMD1 regulation sustains polyamine metabolism in prostate cancer. *Nature*. 2017 Jul 6; 547(7661):109-113.

## LA INESTABILIDAD GENÓMICA Y LOS R LOOPS

Los *R loops* (bucles R), formados por híbridos de DNA-RNA y la hebra sencilla de DNA desplazada, se forman esporádicamente en muchas zonas de los genomas y en algunos casos han adquirido funciones fisiológicas, pero son también una fuente de estrés replicativo e inestabilidad genética. Por ello, las células disponen de diferentes mecanismos para evitar que se acumulen *R loops*. Para entender en qué se diferencian los *R loops* benignos de los malignos, el grupo liderado por A. Aguilera (CABIMER-Sevilla), ha cribado dos colecciones de mutantes de *Saccharomyces* de las histonas H3 y H4 y ha identificado mutantes que acumulan

altas tasas de *R loops* sin producir inestabilidad. Solo cuando las células expresan la desaminasa de citidina humana AID, que ataca la cadena sencilla de DNA de los *R loops*, se produce inestabilidad. Curiosamente, el tamaño de los *R*

El estudio aporta una nueva visión sobre el origen de la inestabilidad genética y abre nuevas líneas para entender el papel de la cromatina en la estabilidad de los RNAs.

*loops* en estos mutantes de histonas es similar al de los mutantes del complejo THO y del gen homólogo de la senataxina humana, Sen1, ambos con una fuerte inestabilidad genética asociada a *R loops*. Sin embargo, a diferencia de

estos, en los mutantes de histonas no hay hiper-fosforilación de la serina 10 de H3, una característica observada previamente por este grupo en los mutantes de THO y senataxina. En cambio, las mutaciones de las histonas H3 y H4 identificadas suprimen la inestabilidad de los mutantes de THO y Sen1. Los autores concluyen que los *R loops* por sí solos no son malignos, sino que requieren un segundo paso, que incluye la fosforilación de la Ser10 histona H3. El estudio aporta una nueva visión sobre el origen de la inestabilidad genética y abre nuevas líneas de investigación para entender el papel de la cromatina en la estabilidad de los RNAs. ■

García Pichardo D, Cañas JC, García Rubio ML, Gómez González B, Rondón AG, Aguilera A. 2017. Histone Mutants Separate R Loop Formation from Genome Instability Induction. *Mol Cell*. 66:597-609.