

NUEVOS EFECTOS SUPRESORES DE LA PROTEÍNA NOX4 EN EL CÁNCER DE HÍGADO

La diseminación de las células tumorales, necesaria para que un tumor metastatice, es frecuentemente explicada por fenómenos de transición epitelio-mesénquima que confieren a la célula mayor capacidad migratoria. Sin embargo, no es el único mecanismo que puede facilitar la migración de una célula tumoral. Los fenómenos de transición epitelio-ameboide, menos explorados, alcanzan cada vez mas relevancia. El movimiento ameboide, relacionado con la contractilidad de las células, está regulado por la familia de proteínas Rho. En este trabajo, codirigido por los grupos de Victoria Sanz-

Moreno en el King's College de Londres e Isabel Fabregat en el IDIBELL, Barcelona, se describe la transición epitelio-ameboide como uno de los mecanismos utilizados por células de carcinoma hepatocellular (HCC) para

Este trabajo describe la transición epitelio-ameboide como un mecanismo de migración y diseminación de células tumorales hepáticas y propone una nueva función para NOX4 en el hígado.

metastatizar. Se proporciona evidencia de que un miembro de la familia de las NADPH oxidasas, NOX4, regula negativamente este proceso, a través de su capacidad de regular la expresión de *Rho* y

Cdc42 y con ello la contractilidad de la actomiosina. El trabajo tiene interés traslacional, ya que se ha observado que un porcentaje significativo de pacientes de HCC muestran deleciones en *NOX4*. Además, una baja expresión de *NOX4*, combinada con alta expresión de *RhoC* o *Cdc42*, se asocia a peor pronóstico. En resumen, este trabajo describe, por primera vez, la transición epitelio-ameboide como un mecanismo de migración y diseminación de células tumorales hepáticas y propone una nueva función para NOX4 en el hígado, como un supresor de la metástasis tumoral a través de sus efectos inhibidores de dicha transición. ■

Crosas Molist E, Bertrán E, Rodríguez-Hernández I, Herraiz C, Cantelli G, Fabra A, Sanz Moreno V, Fabregat I, 2017. The NADPH oxidase NOX4 represses epithelial to amoeboid transition and efficient tumour dissemination. *Oncogene* 36:3002-14.

UN DÉFICIT DE GLUCOGENINA CAUSA UNA ACUMULACIÓN DE GLUCÓGENO

Se considera que la síntesis de glucógeno está mediada por la acción de dos enzimas, la glucogenina y la glucógeno sintasa (GS). La glucogenina es una glucosiltransferasa que cataliza la adición de 10-20 residuos de glucosa a sí misma. El subsiguiente alargamiento de la cadena lo realiza la GS. La interacción entre la GS y la glucogenina se considera esencial para la síntesis de glucógeno. Los investigadores del IRB Barcelona del grupo de Joan Guinovart han generado un modelo de ratón knockout de glucogenina (Gyg KO) esperando que no pudiera sintetizar glucógeno. Sin embargo, los animales Gyg KO presentaban niveles normales de glucógeno en el

hígado e incluso cantidades superiores a los ratones control en músculo estriado. Además el glucógeno sintetizado en ausencia de glucogenina no poseía ninguna proteína unida covalentemente y tenía el mismo nivel de ramificación del

La excesiva acumulación de glucógeno determina un cambio metabólico con una reducción del gasto energético y una alteración de la respiración mitocondrial.

glucógeno normal, al contrario de otras patologías con acúmulo excesivo de glucógeno, por ejemplo la enfermedad de Lafora. Además, en ausencia de glucogenina, las partículas de glucógeno tienen un tamaño unas 3 veces superior al

polisacárido ordinario. Las conclusiones importantes de este trabajo son: 1) la excesiva acumulación de glucógeno determina un cambio metabólico con una reducción del gasto energético y una alteración de la respiración mitocondrial en las fibras musculares oxidativas (tipo I), que se vuelven más glucolíticas; 2) a pesar de los niveles más altos de glucógeno muscular los animales Gyg KO presentan menor resistencia al ejercicio. Es interesante destacar que este es un fenotipo similar al de los pacientes de la recientemente descrita glucogenosis tipo XV (GSD XV) resultante de la pérdida del gen de la glucogenina-1 y presentan acumulación de glucógeno y debilidad muscular. ■

Testoni G, Durán J, García Rocha M, Vilaplana F, Serrano AL, Sebastián D, López Soldado I, Sullivan MA, Slebe F, Vilaseca M, Muñoz Cánoves P, Guinovart JJ. 2017. Lack of Glycogenin Causes Glycogen Accumulation and Muscle Function Impairment. *Cell Metab.* 26: 256-266.