

CONSECUENCIAS DE LA INHIBICIÓN DE CDK4/6 EN CÉLULAS TUMORALES

El metabolismo, visto como un nivel integrador de gran parte de las vías de transducción de señales, puede servir no sólo para entender cómo se producen las alteraciones que llevan a la adquisición de un fenotipo tumoral maligno, sino que puede ofrecer biomarcadores para el diagnóstico tumoral y dianas terapéuticas cuya inhibición impida la adaptación específica de la célula tumoral a los cambios durante el proceso de malignidad o frente a tratamientos antitumorales. En este trabajo, el grupo de Marta Cascante en la Universidad de Barcelona, ha utilizado modelos celulares de cáncer de colon para el estudio de las alteraciones moleculares y metabóli-

cas asociadas a la inhibición de las quinasas dependientes de ciclina 4 y 6 (CDK4/6), las cuales son reguladores de la transición G1/S del ciclo celular. El análisis de la reprogramación metabólica debida a la inhibición de CDK4/6 ha

be que CDK4/6 pueden fosforilar la oncoproteína MYC y promover así su degradación, de modo que la reprogramación asociada a la inhibición de CDK4/6 está dirigida por la acumulación de MYC, causando la sobreactivación del metabolismo de la glutamina, de la vía de señalización regulada por mTOR y contrarrestando la respuesta a hipoxia mediada por HIF-1 α . En resumen, el conocimiento detallado de los efectos a nivel molecular y metabólico de fármacos como los inhibidores de CDK4/6 es de gran utilidad a la hora de diseñar terapias combinadas para potenciar sinergias entre fármacos y evitar que se generen adaptaciones metabólicas que faciliten la aparición de resistencia terapéutica. ■

El conocimiento detallado de los efectos a nivel molecular y metabólico de fármacos es de gran utilidad a la hora de diseñar terapias combinadas.

desvelado una larga lista de adaptaciones metabólicas que pueden ser consideradas como vulnerabilidades y, en consecuencia, tratadas como dianas terapéuticas en combinación con inhibidores de CDK4/6. En este estudio se descri-

Tarrado-Castellarnau M, de Atauri P, Tarragó-Celada J, Perarnau J, Yuneva M, Thomson TM, Cascante M. 2017. De novo MYC addiction as an adaptive response of cancer cells to CDK4/6 inhibition. *Mol Syst Biol.* 13(10):940. doi: 10.15252/msb.2016732.

CON LA EDAD, EL RITMO CIRCADIANO DE LAS CÉLULAS MADRE SE REPROGRAMA, PROPICIANDO EL ENVEJECIMIENTO

Una hipótesis ampliamente aceptada sostenía que con el tiempo las células madre perdían el ritmo circadiano, lo que promovía el envejecimiento. Sin embargo, el estudio liderado por Pura Muñoz-Cánovas (UPF) y Salvador Aznar Benitah (IRB Barcelona), demuestra que las células madre envejecidas siguen trabajando rítmicamente, pero reprograman las funciones circadianas que llevan a cabo. En las células madre de ratones jóvenes, los ritmos circadianos controlan funciones esenciales; en el caso del músculo, el reciclaje de proteínas y diferentes moléculas, en el de la piel, la división necesaria para la renovación del tejido. Con el envejecimiento, esas funciones dejan de ser rítmicas

cas y las funciones circadianas pasan a controlar actividades que tienen que ver con el estrés celular, como el daño al DNA, la inflamación o una autofagia ineficiente. Con la edad, el abandono de las antiguas funciones rítmicas contribuye a que

que significa que la reprogramación más que la arritmia, está asociada al envejecimiento fisiológico. Esta reconfiguración transcripcional tampoco ocurre en animales con una dieta rica en grasa. Sin embargo, el cambio en las funciones reguladas por los ritmos luz-oscuridad se puede retrasar mediante una restricción calórica prolongada, que como se sabe retrasa el envejecimiento. El estudio también demuestra que la reprogramación circadiana es específica y distinta para cada tejido en función de su contexto metabólico. Queda por explorar la identificación de los componentes responsables y su posible utilidad en el envejecimiento humano y sus patologías asociadas. ■

Los ritmos circadianos del transcriptoma de células madre envejecidas cambian de genes implicados en la homeostasis a aquellos involucrados en estreses específicos de tejido.

se acumule más daño y haya más envejecimiento. La eliminación del factor transcripcional Bmal1, clave en la maquinaria circadiana y que reduce la vida media y aumenta las patologías asociadas a la edad, no reproduce este cambio rítmico, lo

Solanas G, Peixoto FO, Perdiguero E, Jardí M, Ruiz-Bonilla V, Datta D, Symeonidi A, Castellanos A, Welz PS, Caballero JM, Sassone-Corsi P, Muñoz-Cánovas P, Benitah SA. Aged Stem Cells Reprogram Their Daily Rhythmic Functions to Adapt to Stress. *Cell.* 2017 Aug 10;170(4):678-692.e20. doi: 10.1016/j.cell.2017.07.035.