

LA HISTONA MACROH2A.1 MODULA EL METABOLISMO MITOCONDRIAL

Las proteínas macroH2A son histonas variantes que pueden modificar la cromatina al sustituir la histona H2A en el nucleosoma. Además del módulo histona poseen un macrodominio globular que une cadenas de ADP-ribosa libres o unidas a proteínas modificadas. Estas cadenas son sintetizadas por polimerasas de ADP-ribosa (PARPs) a partir de NAD. Este trabajo publicado en *Nature Structural Biology*, en el que colaboran varios centros españoles, demuestra inicialmente que la variante macroH2A1.1 de ratón se expresa mayoritariamente en músculo esquelético y que en células miogénicas de la línea C2C12 la expresión de la proteína y su asociación a la cromatina aumenta con la diferenciación

celular a miotubos. La inhibición de la expresión de macroH2A1.1 en células C2C12 no resulta en defectos en la diferenciación ni en alteraciones significativas en el transcriptoma, pero sí en una menor tasa metabólica de los miotubos diferenciados resultado

de una menor actividad mitocondrial. Seguidamente los autores describen que macroH2A1.1 se une e inhibe la actividad de PARP-1 auto ADP-ribosilada y que para ello la histona necesita la integridad del bolsillo de unión a ADP-ribosa. Dado que la inhibición de PARP-1 suprime los defectos mitocondriales de las células sin macroH2A1.1, ello permite diseñar un esquema en que la alta actividad mitocondrial en miotubos requeriría de bajos niveles basales de PARP-1, siendo esta enzima modulada negativamente por macroH2A1.1. Las causas de ello estarían en que PARP-1 es un alto consumidor de NAD, y por tanto de su precursor nicotinamida, de manera que una proteína nuclear como macroH2A1.1 regularía el metabolismo mitocondrial controlando los niveles de nicotinamida (molécula permeable a través de la envuelta mitocondrial) a través de la actividad de PARP-1. El reto siguiente será averiguar si este esquema es extrapolable a organismos *in vivo*. ■

MacroH2A1.1 regularía el metabolismo mitocondrial controlando los niveles de nicotinamida a través de la actividad de PARP-1.

Marjanović MP, Hurtado-Bagès S, Lassi M, Valero V, Malinverni R, Delage H, Navarro M, Corujo D, Guberovic I, Douet J, Gama-Perez P, Garcia-Roves PM, Ahel I, Ladurner AG, Yanes O, Bouvet P, Suelves M, Teperino R, Pospisilik JA, Buschbeck M. 2017. MacroH2A1.1 regulates mitochondrial respiration by limiting nuclear NAD⁺ consumption. *Nat Struct Mol Biol.* 24:902-10.

VAV1 TIENE PROPIEDADES SUPRESORAS DE TUMORES

Los factores intercambiadores de guanina (GEF), que son enzimas que estimulan las RhoGTPasas, se han utilizado como dianas terapéuticas debido a sus características protumorigénicas. Sin embargo, existen variaciones en la función de los GEF. En efecto, el equipo liderado por X. Bustelo del Centro de Investigación del Cáncer (U. de Salamanca-CSIC) en colaboración con otros grupos Barcelona, Madrid y Rosario (Argentina) han publicado en *Cancer Cell* que un determinado tipo de

GEF -GEF Vav1- posee propiedades supresoras de tumores en células T inmaduras. El estudio demuestra que la supresión

de Vav1 promueve el desarrollo de leucemia linfoblástica aguda, a través de la señalización por ICN1 (dominio intracelular de Notch1). Cabe recordar que el dominio ICN1es liberado por proteasas específicas y que es traslocado al núcleo donde activa, entre otros, genes de proliferación celular. Según los autores, Vav1 tendría un papel regulador de la función de ICN1 de tal manera que facilitaría la interacción de este dominio con Cbl-b (E3-ubiquitina ligasa) y, por tanto promoviendo la degradación de ICN1. Por tanto, los datos aportados en este estudio extienden el concepto que se tenía respecto a la función de los GEFs, revela una función trascendente de Vav1 al tiempo que aporta datos para entender mejor la patogénesis de las leucemias linfoblásticas agudas. ■

El conocimiento de la función de Vav1 ayuda a entender mejor la patogénesis de las leucemias linfoblásticas agudas.

Robles-Valero J, Lorenzo-Martín LF, Menacho-Márquez M, Fernández-Pisonero I, Abad A, Camós M, Toribio ML, Espinosa L, Bigas A, Bustelo XR. 2017. A Paradoxical Tumor-Suppressor Role for the Rac1 Exchange Factor Vav1 in T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Cell.* 32(5): 608-623.