

LA ORGANIZACIÓN DE LA MEMBRANA CITOPASMÁTICA EN MICRODOMINIOS SE RELACIONA CON LA MULTIRRESISTENCIA BACTERIANA A ANTIBIÓTICOS

Las balsas lipídicas son regiones ricas en esfingolípidos que desempeñan un papel esencial en la organización y función de las proteínas en las membranas eucariotas. Recientemente se ha desvelado que las bacterias poseen regiones equivalentes denominadas microdominios funcionales de membrana (FMMs) en su membrana citoplasmática. El trabajo del laboratorio de Daniel López en el Centro Nacional de Biotecnología, utiliza bacterias resistentes a meticilina y otros antibióticos β -lactámicos de la especie patógena *Staphylococcus aureus* (MRSA) para estudiar la composición y organización de los FMMs y su relación con la resistencia a antibióticos. Utilizando una variedad

de estrategias experimentales que van desde estudios cromatográficos hasta proteómica y lipidómica y diversas técnicas microscópicas, el trabajo demuestra que las regiones FMM están enriquecidas



en lípidos isoprenoides (particularmente en estafiloxantina) y que se requiere la proteína flotilina, también necesaria en las balsas lipídicas eucariotas, para la formación de los complejos proteicos en las FMM. Una de las proteínas localizadas preferentemente en

los FMM de las cepas MRSA es PBP2a, que participa en la síntesis del peptidoglucano de la pared de las bacterias y que a diferencia de otras PBPs tiene poca afinidad por las moléculas de β -lactámicos, siendo por ello responsable de la multiresistencia de las MRSA. De manera remarcable, estatinas inhibidoras de la síntesis de isoprenoides desestructuran los FMMs, liberan las moléculas de PBP2a de los mismos y tanto en análisis *in vitro* como en modelos de infección en ratón suprimen la resistencia de las cepas MRSA al tratamiento con β -lactámicos. El estudio, pues, abre nuevas vías para contrarrestar un problema clínico tan importante como son las infecciones por cepas MRSA. ■

García-Fernández E, Koch G, Wagner RM, Fekete A, Stengel ST, Schneider J, Mielich-Süss B, Geibel S, Markert SM, Stigloher C, Lopez D. 2017. Membrane Microdomain Disassembly Inhibits MRSA Antibiotic Resistance. *Cell*. 171:1354-1367.e20. doi: 10.1016/j.cell.2017.10.012.

UNA LISIL OXIDASA LOCALIZADA EN EL NÚCLEO INTERVIENE EN LA ESTABILIDAD GENÓMICA DE CÉLULAS DE MELANOMA

Loxl3 es un miembro de la familia de las lisil oxidasas, enzimas con varias localizaciones y cuyas formas secretadas participan en procesos como la maduración de la matriz extracelular y la transición epitelio-mesénquima. Este trabajo, desarrollado por el grupo de Amparo Cano en el Instituto de Investigaciones Biomédicas 'Alberto Sols'/UAM con la participación de investigadores de otros centros españoles, parte de unos primeros análisis *in silico* de bases de datos que demuestran altos niveles de expresión de LOXL3 en células de melanomas primarios y secundarios (altos niveles que experimentos posteriores confirman tener en parte un origen

epigenético). A partir de la observación inicial, el estudio indica que el silenciamiento de LOXL3 es deletéreo en células de melanoma a través de un proceso apoptótico, independientemente de la mutación causante del melanoma

La Lisil Oxidasa 3 facilita el progreso de células de melanoma y su supervivencia.

y del estadio de este. En concordancia, la sobreexpresión ectópica de LOXL3 en melanocitos inmortalizados induce marcadores de tumorigénesis. Estudios proteómicos demuestran la interacción física de Loxl3 con proteínas implicadas en mitosis y en reparación de daño en el DNA, aislán-

dose Loxl3 en fracciones nucleares. Es más, en las primeras fases del silenciamiento de LOXL3 en líneas de melanoma se producen defectos en la progresión de la mitosis, acumulación de daños de doble cadena en el DNA y alteraciones en la segregación cromosómica. En concreto, la interacción de Loxl3 con proteínas como BRCA2, NUMA1 o SM-C1A permite el progreso de las células de melanoma a través de mitosis y la reparación de los daños acumulados en el DNA, y por tanto la supervivencia de las mismas. El estudio añade, pues, un actor inesperado a las funciones celulares involucradas en un cáncer de elevada malignidad como es el melanoma. ■

Santamaría PG, Floristán A, Fontanals-Cirera B, Vázquez-Naharro A, Santos V, Morales S, Yuste L, Peinado H, García-Gómez A, Portillo F, Hernando E, Cano A. 2017. Lysyl oxidase-like 3 is required for melanoma cell survival by maintaining genomic stability. *Cell Death Differ*. doi: 10.1038/s41418-017-0030-2.