

LA ACTIVACIÓN DE LA VÍA AKT TIENE EFECTO PROTECTOR EN MELANOCITOS

El melanoma, el cáncer de piel más letal, suele originarse por mutaciones inducidas por la radiación solar, bien directamente o a través de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). El gen del receptor de melanocortinas 1 (*MC1R*) juega un papel protector al estimular la producción de melaninas fotoprotectoras, inducir enzimas antioxidantes y activar mecanismos de reparación de ADN. Hasta ahora se ha considerado que estas acciones requieren un genotipo *MC1R wild-type* (WT) capaz de activar la vía del AMPc. Por contra, variantes hipomórficas de *MC1R* con capacidad disminuida de activar la vía del AMPc se asocian a mayor riesgo de melanoma.

El grupo de J.C. García Borrón de la Univ. de Murcia, ha comparado la inducción de enzimas antioxidantes y la reparación de daño oxidativo en ADN en células de genotipo *MC1R* definido. La inducción de los genes *CAT* y *SOD* tras activación de *MC1R*

MC1R repara daño oxidativo vía AMPc o AKT.

dependió de AMPc y requirió un genotipo *MC1R* WT. El pretratamiento de células melanocíticas con un agonista del *MC1R* previo a un estímulo oxidativo disminuyó la acumulación de 8-oxo-7,8-dihidro-2'-deoxiguanina (marcador de daño oxidativo

en ADN), la fosforilación de histona H2AX (marcador de rotura de doble cadena de ADN) y la fragmentación de ADN tanto en células de genotipo *MC1R* WT o variante. En células con *MC1R* variante, la protección frente al daño oxidativo fue mediada por AKT. Por el contrario, en células de genotipo *MC1R* WT, la producción de altos niveles de AMPc aguas abajo del *MC1R* bloqueó la activación de AKT y fue responsable de la inducción de la reparación del ADN. Así, *MC1R* promueve la reparación del daño oxidativo en ADN por una vía dependiente de AMPc aguas abajo del receptor WT, o vía AKT en células de genotipo *MC1R* variante. ■

Castejón Griñán M, Herraiz C, Olivares C, Jiménez Cervantes C, García Borrón JC. 2018. AMP-independent non-pigmentary actions of variant melanocortin 1 receptor: AKT-mediated activation of protective responses to oxidative DNA damage. *Oncogene*. doi: 10.1038/s41388-018-0216-1.

CARACTERÍSTICAS EPIGENÉTICAS DE LOS TELÓMEROS HUMANOS

Para que las diferentes células humanas se dividan indefinidamente es necesario que mantengan la longitud de los telómeros y la integridad de la cromatina telomérica. En este trabajo publicado en *Nucleic Acids Research* por el grupo de M. Vega-Palas del IBVF en Sevilla, se muestra que la mayoría de las líneas celulares humanas tienen telómeros eucromatínicos.

En contraposición, se sabe que las regiones subtelo méricas son heterocromatínicas. Puesto que la heterocromatina es necesaria para el correcto funcionamiento de los telómeros, los autores del trabajo concluyen que la heterocromatina subtelo mérica juega

un papel importante en la biología de los telómeros. Las células cancerosas pueden mantener sus telómeros mediante la acción de la enzima telomerasa o mediante un mecanismo de recombinación alternativo denomi-

La heterocromatina subtelo mérica juega un papel importante en la biología de los telómeros.

nado ALT. A diferencia de lo que ocurre en distintas líneas celulares cancerosas que tienen telomerasa, el trabajo muestra que una línea celular derivada de un cáncer óseo que presenta ALT tiene telómeros heterocromatínicos. Esto es relevante porque un porcentaje

considerable de los cánceres humanos mantiene sus telómeros mediante ALT. Actualmente se están usando fármacos que desorganizan la heterocromatina para tratar distintos tipos de cáncer. Estos medicamentos pueden modificar significativamente la expresión de oncogenes y de genes supresores de tumores. No obstante, también podrían limitar la proliferación del cáncer modificando la heterocromatina de las regiones teloméricas. Debido a que distintos tipos de cáncer tienen distinta cromatina telomérica, se podrían diseñar distintas terapias oncológicas específicas basadas en el uso de fármacos que alteren la heterocromatina. ■

Cubiles M, Barroso S, Enguix A, Vaquero-Sedas M, Aguilera A, Vega-Palas M. Epigenetic features of human telomeres. *Nucleic Acids Research* 2018, 46(5):2347-55.