

## NUEVO MECANISMO DE ACTIVACIÓN DE SUMO E3 LIGASA

La integridad de nuestro genoma está continuamente bajo vigilancia, ya que defectos en la reparación del daño en el ADN pueden conducir a la muerte celular o a la adquisición de inestabilidad genética, una de las principales características de las células cancerosas. La regulación de proteínas de reparación de ADN por conjugación con SUMO (SUMOilación) es un paso clave para hacer frente a lesiones en el ADN y mantener así la integridad del genoma. La localización de las SUMO E3 ligasas en la cromatina representa un mecanismo importante de control de la SUMOilación. Sin embargo, actualmente se desconoce si las células regulan la ac-

tividad SUMO E3 ligasa, después de su reclutamiento a cromatina. Un trabajo realizado por los grupos de David Reverter (IBB-UAB) y de Jordi Torres-Rosell (IRBLleida-UdL) han identificado un nuevo mecanismo de regulación de la actividad SUMO E3 ligasa de Nse2, una proteína que participa activa-

estimula directamente por la unión a ADN. La activación de la SUMOilación requiere la interacción electrostática entre el ADN y una región cargada positivamente de la subunidad Smc5, que actúa como sensor de ADN capaz de estimular la actividad SUMO ligasa. La interrupción de la interacción entre Smc5 y el ADN sensibiliza a las células al daño en el ADN, revelando la importancia de este mecanismo en la reparación de las lesiones. Estos resultados demuestran la existencia de un mecanismo hasta ahora desconocido de regulación de la actividad SUMO E3 ligasa, por unión directa al ADN, para así confinar la SUMOilación a proteínas de reparación físicamente próximas al complejo Smc5/6.

SUMO E3 ligasa, por unión directa al ADN, confina la SUMOilación a proteínas de reparación próximas al complejo Smc5/6.

Varejão N, Ibars E, Lascorz J, Colomina N, Torres-Rosell J, Reverter D. 2018. DNA activates the Nse2/Mms21 SUMO E3 ligase in the Smc5/6 complex. *EMBO J.* 37. e98306.

## TERAPIA GÉNICA CON FGF21 PARA LA OBESIDAD Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA

La prevalencia de la diabetes tipo 2 (T2D) y su principal factor de riesgo, la obesidad, aumenta de forma alarmante a nivel mundial. Un equipo de investigación de la Universitat Autònoma de Barcelona, liderado por Fátima Bosch, ha conseguido contrarrestar en ratones, la obesidad y la resistencia a la insulina a largo plazo con la introducción, en una sola inyección, de un vector viral adenoasociado (AAV) que transporta el gen *FGF21* (Fibroblast Growth Factor 21). FGF21 es una hormona peptídica secretada de forma natural por varios órganos que regula la homeostasis del metabolismo energético. A ratones alimentados con una dieta rica en grasa o ratones genéti-

camente obesos (ob/ob) se les inducía su producción mediante terapia génica en hígado, en tejido adiposo o músculo esquelético, lográndose en los tres casos, un aumento de FGF21 en el sistema circulatorio. Durante más de un año de segui-

dario. Además, en ratones control, la terapia protege del sobrepeso y de la resistencia a la insulina asociados con la edad. Aunque existen análogos de FGF21 -con mejor farmacocinética que FGF21 nativa- en fases clínicas, estos requieren de administración periódica. Por tanto, el tratamiento con AAV-FGF21 se presenta como una alternativa terapéutica prometedora a la obesidad, resistencia a la insulina y la T2D, especialmente teniendo en cuenta que los vectores AAV (derivados de virus no patógenos y mayormente no integrativos), persisten durante años en el núcleo y presentan altas eficiencias para transferencia génica *in vivo* y excelentes perfiles de seguridad.

FGF21 se perfila como una terapia para la obesidad y la resistencia a la insulina.

miento los ratones i) disminuyen de peso y reducen la hipertrofia y la inflamación en tejido adiposo; ii) se contrarresta la esteatosis, la inflamación y la fibrosis hepática; y iii) se incrementa la sensibilidad a la insulina, sin observarse ningún efecto secun-

Jimenez V, Jambriña C, Casana E, Sacristan V, Muñoz S, Darriba S, Rodó J, Molló C, García M, León X, Marcó S, Ribera A, Elias I, Casellas A, Grass I, Elias G, Ferré T, Motas S, Franckhauser S, Mulero F, Navarro M, Haurigot V, Ruberte J, Bosch F. FGF21 gene therapy as treatment for obesity and insulin resistance. *EMBO Mol Med.* 2018 Jul 9. pii: e8791.