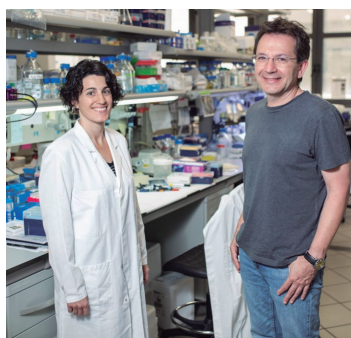
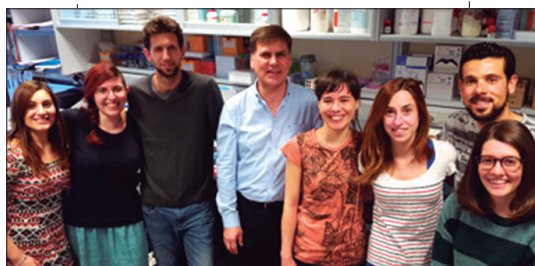


## CPEB4 MODULA LA POLIADENILACIÓN Y EXPRESIÓN DE GENES ASOCIADOS A TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

La mayoría de casos de trastornos del espectro autista (TEA) son idiopáticos, resultando de la suma de variaciones individuales en múltiples genes de riesgo. Este artículo describe el estudio de varios grupos españoles y extranjeros, liderados por José J. Lucas (CBMSO) y Raúl Méndez (IRBB). Los autores partieron de la observación que en ratones los mRNA de la mayoría de genes de riesgo de TEA unen la proteína CPEB4, un miembro de la familia CPEB previamente asociada al aprendizaje y memoria por su capacidad de modular la plasticidad sináptica. En un siguiente paso demostraron que los cerebros de personas con TEA idiopática muestran un procesamiento aberrante del mRNA de CPEB4 que afecta al exón 4 y resulta en bajos niveles de la proteína, una menor longitud de las colas poliA de los mRNA de muchos genes de riesgo de TEA



y la consiguiente reducción de los niveles de las respectivas proteínas. Estos efectos fueron reproducidos en ratones transgénicos que expresan en sus cerebros el mRNA aberrante de la isoforma de CPEB4

sin el exón 4. Dichos ratones poseen menor peso cerebral, así como alteraciones electrofisiológicas neuronales y en pruebas de comportamiento, entre ellas disfunciones en sociabilidad, efectos que se asemejan al comportamiento de tipo autista. La expresión condicional de la isoforma aberrante en diversas fases del desarrollo indica que los fenotipos anteriores se originan durante el desarrollo embrionario. Es más, el hecho de que dichos efectos también se observen en ratones heterocigotos con niveles normales de la proteína CPEB4 pero con la forma aberrante del mRNA de CPEB4 demuestra que es la presencia de ésta última la causa de los efectos sobre la poliadenilación y expresión de genes asociados a TEA. Ello abre la puerta a posibles pruebas preclínicas para medir los niveles de estos transcritos aberrantes durante el desarrollo embrionario.

Parras A, Anta H, Santos Galindo M, Swarup V, Elorza A, Nieto González JL, Picó S, Hernández IH, Díaz Hernández JI, Belloc E, Rodolose A, Parikshak NN, Peñagarikano O, Fernández Chacón R, Irimia M, Navarro P, Geschwind DH, Méndez R, Lucas JJ; 2018. Autism-like phenotype and risk gene mRNA deadenylation by CPEB4 mis-splicing. *Nature*. 560:441-6.

## EL CITOCROMO C FOSFORILADO COMO AGENTE NEUROPROTECTOR

La disfunción mitocondrial se relaciona con enfermedades neurodegenerativas y patologías cardiovasculares, así como con diversos tipos de cáncer. Recientemente, se ha descrito que el citocromo c se fosforila en la tirosina 97 durante la respuesta de neuroprotección inducida por insulina tras isquemia cerebral. Investigadores del Instituto de Investigaciones Químicas (IIQ), centro mixto de la Universidad de Sevilla y el CSIC en el Centro de Investigaciones Científicas Isla de la Cartuja (cicCartuja), analizan las bases moleculares del efec-

to neuroprotector del citocromo c fosforilado en un estudio publicado en la revista de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos (*PNAS*). Utilizando un mutante puntual fosfomimético del citocromo c fosforilado en la posición 97, en el que incorporan el aminoácido no canónico p-carboximetil-L-fenilalanina (*p*CMF), los autores concluyen que la disminución en la muerte neuronal pos-isquemia se debe a cambios sustanciales en el metabolismo mitocondrial, incluyendo mayor eficiencia de la cadena respiratoria, menor producción de

especies reactivas de oxígeno (ROS) y menor capacidad de activación de la muerte celular programada dependiente de caspasas. Asimismo describen la interacción del citocromo c con la proteína HIGD1A (hypoglycemia/hypoxia inducible mitochondrial protein1-a), factor implicado en la formación del respirasoma y otros supercomplejos respiratorios. Estos resultados sientan las bases para testar el eventual uso de especies fosfomiméticas de citocromo c en terapias más eficientes contra patologías inducidas por hipoxia aguda.

Guerra Castellano A, Díaz Quintana A, Pérez Mejías G, Elena Real CA, González Arzola K, García Mauriño SM, De la Rosa MA, Díaz Moreno I. Oxidative Stress is Tightly Regulated by Cytochrome c Phosphorylation and Respirasome Factors in Mitochondria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 115 (2018) 7955-60. doi: 10.1073/pnas.1806833115.