

LA MAP QUINASA P38 REGULA EL AVANCE EN EL CICLO CELULAR FOSFORILANDO RB

Los complejos CDK/ciclina son los reguladores canónicos del ciclo celular. Sin embargo, este trabajo supervisado por Guadalupe Sabio del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, y en el que también participan investigadores de otros grupos españoles y extranjeros, demuestra que la MAP quinasa p38 γ también actúa como reguladora del ciclo celular en sustitución o en conjunción con las CDKs. Así, p38 γ muestra similitudes estructurales con CDK1/CDK2 y posee un mecanismo de inhibición semejante al de estas últimas. También igual que CDK1/CDK2, p38 γ es capaz de fosforilar la proteína supresora de tumores de retinoblastoma (Rb) de hígado



de ratón en residuos compartidos con CDK1/2 y, en consecuencia, permitir el avance en el ciclo celular. A nivel fisiológico, el trabajo describe que después de una hepatectomía parcial, la fosforilación

de Rb mediada por p38 γ resulta en proliferación de hepatocitos y regeneración hepática, así como que p38 γ puede actuar en el proceso por sí sola o cooperativamente con las

dos CDKs. Este papel de p38 γ es parcialmente compartido con p38 δ pero no con otros miembros de la misma subfamilia p38. Por último, el estudio también demuestra que en un modelo de tumorigénesis hepática en ratón la falta de p38 γ o bien su inhibición resultan en un menor número de tumores respecto del control y en una extensión del tiempo de supervivencia del animal. En concordancia, en carcinomas hepatocelulares humanos la agresividad del tumor se correlaciona con mayores niveles y mayor actividad de p38 γ . En resumen, el estudio desvela p38 γ como una diana potencial para el tratamiento de carcinomas hepáticos como modulador que es de la actividad de Rb. ■

Tomás-Loba A, Manieri E, González-Terán B, Mora A, Leiva-Vega L, Santamans AM, Romero-Becerra R, Rodríguez E, Pintor-Chocano A, Feixas F, López JA, Caballero B, Trakala M, Blanco Ó, Torres JL, Hernández-Cosido L, Montalvo-Romeral V, Matesanz N, Roche-Molina M, Bernal JA, Mischo H, León M, Caballero A, Miranda-Saavedra D, Ruiz-Cabello J, Nevzorova YA, Cubero FJ, Bravo J, Vázquez J, Malumbres M, Marcos M, Osuna S, Sabio G. 2019. p38 γ is essential for cell cycle progression and liver tumorigenesis. *Nature*. 568: 557-60.

LA DEFICIENCIA DE MITOFUSINA 2 ES CLAVE EN EL DESARROLLO DE NAFLD

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) es un desorden con grados variables de severidad, y muy prevalente por su asociación con la obesidad y la diabetes de tipo 2. La colaboración de diversos grupos coordinados por Antonio Zorzano —IRB Barcelona— publican en *Cell* que la proteína mitocondrial mitofusina 2 (Mfn2) protege contra la enfermedad hepática. Mfn2 disminuye en biopsias de hígado de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH), así como en modelos murinos de NASH. Además, la re-expresión hepática de Mfn2 mejora notablemente el fenotipo de los ratones NASH.

Por otra parte, la pérdida de Mfn2 hepática muestra un fenotipo similar a NASH, y progresa dando lugar a tumores hepáticos con la edad. También se describe una nueva función molecular de Mfn2 en el mantenimiento del

Mfn2 constituye una nueva diana para el tratamiento de NAFLD.

metabolismo de los fosfolípidos puesto que Mfn2 se une a la fosfatidilserina (PS) y participa en la transferencia de PS entre el retículo endoplásmico (ER) y la mitocondria. Como consecuencia, la deficiencia de Mfn2 provoca una menor transferencia de PS de

ER a mitocondria, lo que conduce a una reducción de la síntesis de PS, fosfatidiletanolamina y fosfatidilcolina, lo cual, genera estrés de ER, que a su vez, causa inflamación, y fibrosis. Además, la ausencia de Mfn2 en el hígado, revela que la interrupción de la transferencia de PS entre mitocondria-ER es un nuevo mecanismo involucrado en el desarrollo de NAFLD. En general, los datos presentados sugieren fuertemente que Mfn2 constituye una nueva diana para el tratamiento de NAFLD y apuntan a Mfn2 como una potencial diana terapéutica para contrarrestar el desarrollo de la enfermedad hepática relacionada con NASH y el cáncer de hígado. ■

Hernández-Álvarez MI, Sebastián D, Vives S, Ivanova S, Bartoccioni P, Kakimoto P, Plana N, Veiga SR, Hernández V, Vasconcelos N, Peddinti G, Adrover A, Jové M, Pamplona R, Gordaliza-Alaguero I, Calvo E, Cabré N, Castro R, Kuzmanic A, Boutant M, Sala D, Hyotylainen T, Orešič M, Fort J, Errasti-Murugarren E, Rodríguez CMP, Orozco M, Joven J, Cantó C, Palacin M, Fernández-Veledo S, Vendrell J, Zorzano A. 2019. Deficient Endoplasmic Reticulum-Mitochondrial Phosphatidylserine Transfer Causes Liver Disease. *Cell*. 177:881-895.