

BMLA1 REGULA LOS RELOJES CIRCADIANOS CELULARES POR UN DOBLE MECANISMO

Bmla1 es un factor transcripcional que modula la respuesta rítmica de un conjunto de genes con una periodicidad de 24 h para establecer los ritmos circadianos celulares, a su vez integrados en los tejidos y en la respuesta oscilante del organismo a lo largo del día. En este trabajo liderado por S.A. Benitah, del Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona, se utiliza una cepa de ratones transgénicos que permite expresar Bmla1 exclusivamente en células epidérmicas para determinar si existe una integración global en el organismo de la respuesta mediada por Bmla1 o si alternativamente cada tejido funciona como un reloj circadiano independiente de los demás. Los resultados del estudio demuestran la existencia de una

doble respuesta reguladora de los relojes tisulares periféricos (un trabajo paralelo en el mismo número de la revista enfocado a tejido hepático llega a conclusiones similares). Por un lado, existe una ‘respuesta



inmediata’ autónoma de cada tejido inducida por la luz, pero no por otros factores como la alimentación o la actividad metabólica, y que es independiente de que funcionen o

no relojes regulados por Bmla1 en otros tejidos periféricos. Por otro lado, existe una ‘rama de memoria’ que actúa tanto en presencia como en ausencia de luz y que integra las respuestas de los diferentes tejidos para establecer una respuesta circadiana robusta en el conjunto del organismo. Queda por establecer la mecánica de cómo actúa el estímulo lumínico para activar los osciladores mediados por Bmla1. Dados los condicionantes que las actividades sociales humanas establecen sobre nuestra exposición oscilante a la luz, el trabajo permite inferir que estas alteraciones en la exposición influyen sobre los relojes circadianos celulares en diferentes tejidos y ayudan a explicar las consecuencias patológicas resultantes. ■

Welz PS, Zinna VM, Symeonidi A, Koronowski KB, Kinouchi K, Smith JG, Guillén IM, Castellanos A, Crainiciuc G, Prats N, Caballero JM, Hidalgo A, Sassone-Corsi P, Benitah SA. BMAL1-Driven Tissue Clocks Respond Independently to Light to Maintain Homeostasis. *Cell*. 2019. 177:1436-1447.e12.

UNA GLUTATIÓN TRANSFERASA HUMANA POTENCIA LA ALERGENICIDAD DE DER P 1 DE ÁCAROS

Los ácaros son la mayor fuente de alérgenos domésticos. Entre éstos últimos está la cisteína proteasa Der p 1, el principal alérgeno producido por dichos organismos. Der p 1 actúa, entre otras vías, alterando la permeabilidad de la barrera epitelial de los bronquios e induciendo la secreción de mediadores proinflamatorios. Como otras proteasas, Der p 1 debe ser modificada para activarse. Este trabajo, liderado por Antonio Martínez-Ruiz (Instituto de Investigación Sanitaria Princesa) y Eva Batanero (Universidad Complutense), aborda los mecanismos de activación de Der p 1. Estudios *in vitro* descritos en el artículo mostraron que la glutatión transferasa

humana GSTpi (pero no la isoenzima equivalente del ácaro, GSTmu) junto con el glutatión reducido y en menor medida la L-cisteína como agentes reductores estimulan la actividad proteasa de Der p 1, y que esta

Los efectos patológicos del alérgeno Der p 1 en las vías respiratorias vienen inducidos por una glutatión transferasa del hospedador humano.

activación implica la modificación del estado redox de determinados residuos de cisteína de Der p 1 con el consiguiente cambio conformacional de la molécula. Además, el papel activador de GST sobre Der p 1 no depende ni de la actividad glutatióniladora ni de la transferidora

de glutatión de la GST, sino quizá ocurre por una interacción directa proteína/proteína. Para validar el significado fisiológico de estas observaciones, y dado que GSTpi es la glutatión transferasa predominante en el epitelio pulmonar, el estudio se continuó con la demostración de que células epiteliales bronquiales humanas en cultivo secretan GSTpi y que esta es capaz de incrementar la actividad proteasa de Der p 1. En resumen, los efectos patológicos del alérgeno Der p 1 en las vías respiratorias vienen inducidos por una glutatión transferasa del hospedador humano y están controlados por el estado redox del microambiente pulmonar. ■

López-Rodríguez JC1, Manosalva J1, Cabrera-García JD2, Escribese MM3, Villalba M1, Barber D3, Martínez-Ruiz A4, Batanero E5. 2019. Human glutathione-S-transferase pi potentiates the cysteine-protease activity of the Der p 1 allergen from house dust mite through a cysteine redox mechanism. *Redox Biol*. 26:101256.