

NUEVA VISIÓN DEL FUNCIONAMIENTO DE LAS CHAPERONINAS

Las chaperoninas son una familia de chaperonas moleculares, y como tales desempeñan un papel fundamental en la proteostasis. Son oligómeros formados por dos anillos dispuestos “espalda contra espalda”, separados por una red de residuos desordenados pertenecientes a los dominios N- y C-terminales de las subunidades de ambos anillos. La región principal de interacción con los sustratos se había limitado hasta la fecha a los residuos localizados en la entrada de las dos cavidades, pero el trabajo liderado por J.M. Valpuesta realizado en el Centro

Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), en colaboración con otro de la Universidad americana de Brigham Young, muestra cómo la chaperonina eucariótica CCT puede interactuar con sus sustratos

La chaperonina CCT interactúa con mLST8, un componente de los complejos mTOR.

de una forma muy distinta. Cuéllar y colaboradores han conseguido purificar a partir de células humanas el complejo entre CCT y la proteína mLST8, un componente

de los complejos mTOR, y obtener su estructura tridimensional a 4Å de resolución mediante criomicroscopía electrónica de última generación. La estructura obtenida muestra a mLST8, una proteína del tipo “b-propeller”, interactuando con CCT entre sus dos anillos, a diferencia de lo descrito para el resto de sus sustratos. La interacción se produce además con las regiones desordenadas cuyo papel se pensaba era el de separar físicamente los dos anillos. Este descubrimiento fuerza a cambiar la visión que se tenía del funcionamiento de las chaperoninas. ■

Cuéllar J, Ludlam WG, Tensmeyer NC, Aoba T, Dhavale M, Santiago C, Bueno-Carrasco MT, Mann MJ, Plimpton RL, Makaju A, Franklin S, Willardson BM, Valpuesta JM. 2019. Structural and functional analysis of the role of the chaperonin CCT in mTOR complex assembly. *Nat Commun.* 10 (1):2865.

TRF1 Y LA IMPORTANCIA DE LOS TELÓMEROS EN EL CÁNCER

El grupo liderado por María Blasco, del CNIO, ha descrito en los últimos años que atacar los telómeros de las células tumorales puede ser una estrategia eficaz contra el cáncer. Demostraron que tanto la delección como la inhibición química de TRF1, una proteína presente en los telómeros y esencial para su estabilidad, puede bloquear el inicio y progresión de tumores agresivos en modelos de ratones con cáncer de pulmón y glioblastoma, provocando daño al telómero sin afectar su longitud. El glioblastoma es el tumor cerebral de peor pronóstico, y es frecuente que los pacientes desarrollen resistencias al tratamiento porque posee una población de células madre, ricas

en TRF1, capaces de regenerar el tumor. Con la idea que las terapias combinadas pueden ser la solución, en este trabajo publicado en *EMBO Mol. Med.*, han buscado otros compuestos activos contra TRF1 entre fármacos ya aproba-

La combinación de inhibidores de TRF1 podría ser una estrategia para bloquear eficazmente el crecimiento de tumores.

dos para el tratamiento del cáncer o para ensayos clínicos. Así, la inhibición de varias quinasas de la vía Ras, como ERK y MEK, recapitula los efectos de la eliminación genética de *Trf1*, incluida la inducción de daño al telómero y la

inhibición del cáncer. Las quinasas BRAF y ERK2 fosforilan TRF1 *in vitro*, modificaciones esenciales para su localización telomérica *in vivo*. Con el uso combinado de estos fármacos y los primeros inhibidores de TRF1 desarrollados en el CNIO se obtiene un efecto sinérgico y se evita la aparición de resistencias. Estos hallazgos demuestran que las combinaciones de inhibidores de TRF1 podrían ser una estrategia para bloquear eficazmente el crecimiento de tumores. Ha desvelado también una conexión insospechada entre el gen Ras, implicado en numerosos cánceres, y el mantenimiento de los telómeros en las células, lo que abre nuevas vías de investigación. ■

Bejarano L, Bosso G, Louzame J, Serrano R, Gómez-Casero E, Martínez-Torrecuadrada J, Martínez S, Blanco-Aparicio C, Pastor J, Blasco MA. 2019. Multiple cancer pathways regulate telomere protection. *EMBO Mol Med.* 11(7):e10292.