

ICTUS: ESTABILIZAR EL RECEPTOR TRKB-FL ES NEUROPROTECTOR

El accidente cerebrovascular es la segunda causa de muerte, la causa principal de discapacidad en adultos y la segunda causa de demencia. Las terapias farmacológicas para el accidente cerebrovascular isquémico (85% de los casos) todavía son muy limitadas. Tras un derrame cerebral, las neuronas que inicialmente sobreviven, mueren en las siguientes horas/días por excitotoxicidad. Este mecanismo provoca la disminución de los niveles del receptor del factor neurotrófico BDNF, TrkB-FL, clave para la supervivencia neuronal. Esto ocurre porque el receptor TrkB-FL es degradado por calpaína y secundariamente por proteólisis intramembrana. En este artículo,

publicado en *EMBO Mol. Med.*, el grupo de M. Díaz-Guerra del CSIC-UAM ha desarrollado un péptido (TFL457) permeable a la barrera hematoencefálica que contiene secuencias de TrkB-FL y que previene la degradación del receptor

Un péptido (TFL457) permeable a la barrera hematoencefálica previene la degradación del receptor de la superficie neuronal.

de la superficie neuronal, inducida después de la excitotoxicidad. TFL457 interfiere con la escisión de TrkB-FL por ambos sistemas proteolíticos y aumenta la viabilidad neuronal a través de un mecanismo dependiente de PLC γ . Al preservar las actividades de los promotores

CREB y MEF2, el péptido TFL457 inicia, en las neuronas excitotóxicas, un mecanismo de retroalimentación que aumenta los niveles de ARNm y proteínas claves para la supervivencia. En un modelo de isquemia de ratón, contrarresta la disminución de TrkB-FL en el cerebro infartado, disminuye el tamaño del infarto de manera eficiente y mejora el equilibrio y la coordinación motora en una prueba neurológica. En resumen, la estabilización del receptor TrkB-FL por este péptido neuroprotector tiene un gran potencial no sólo para minimizar los efectos del accidente cerebrovascular isquémico, sino también en otras afecciones neurológicas asociadas con la excitotoxicidad, como ciertas enfermedades neurodegenerativas. ■

Tejada GS, Esteban-Ortega GM, San Antonio E, Vidaurre ÓG, Díaz-Guerra M. 2019. Prevention of excitotoxicity-induced processing of BDNF receptor TrkB-FL leads to stroke neuro protection. *EMBO Mol Med.* 11(7): e9950.

LAS PROTEÍNAS TTL OPTIMIZAN LA TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES EN ARABIDOPSIS

Los genes Tetratricopeptide Thioredoxin-Like (TTL) son específicos de plantas terrestres y las proteínas resultantes (TTL1,2,3,4) se definen por la presencia de seis dominios de repetición de tetratricopéptidos, motivos de interacción proteína-proteína del tipo regiones intrínsecamente desordenadas en el extremo N terminal y por homología con las tiorredoxinas en el extremo C terminal. Los brasinoesteroides (BR) forman un grupo de hormonas esteroideas que son esenciales para el crecimiento de las plantas. Sin embargo, además de su función bien establecida en el crecimiento, ahora se están revelando roles esenciales en la tolerancia a los episodios de estrés biótico y abiótico. El grupo de

la Universidad de Málaga (IHSM-UMA-CSIC) liderado por M.A. Botella, en un artículo publicado en *Plant Cell*, ha puesto de relieve la importancia dicha interacción entre TTL y la respuesta a BR. Basándose en análisis fenotípicos, moleculares y genéticos, el grupo demuestra

Las proteínas TTL funcionan como reguladores positivos de la señalización de brasinoesteroides.

que TTL1, TTL3 y TTL4, además de su papel en la tolerancia al estrés abiótico, son reguladores positivos de la señalización de BR. Los módulos de interacción de las proteínas TTL y su papel en el ensamblaje de complejos multiproteínicos llevaron

a la hipótesis de que estas proteínas podrían funcionar como un andamio para la señalización de BR. De hecho, el grupo muestra que TTL3 interactúa con BRI1, BSU1 y BZR1 (elementos de transducción de señal mediada por BR). También demuestran que TTL3-GFP muestra una localización en la membrana plasmática y citoplásmica dual que depende del contenido de BR endógeno. En este sentido, la disminución del contenido de BR endógeno reduce la localización de la membrana plasmática de TTL3-GFP, mientras que el aumento del contenido de BR causa su relocalización de la membrana plasmática. Por tanto, los autores proponen que las proteínas TTL funcionan como reguladores positivos de la señalización de BR. ■

Amorim-Silva V, Garcia-Moreno A, Castillo AG, Lakhssassi N, Esteban Del Valle A, Perez-Sancho J, Li Y, Pose D, Perez-Rodríguez J, Lin J, Velpuesta V, Borsani O, Zipfel C, Macho AP, Botella MA. 2019. TTL proteins scaffold brassinosteroid signaling components at the plasma membrane to optimize signal transduction in Arabidopsis. *Plant Cell.* Jun 12. doi: 10.1105/tpc.19.00150.