

PÉRDIDA DE PLASTICIDAD METABÓLICA Y POTENCIAL ONCOGÉNICO EN CÉLULAS INMORTALIZADAS

Las células tumorales son típicamente menos oxidativas que las normales y sus mitocondrias presentan numerosas alteraciones funcionales que se han relacionado con el grado de agresividad del tumor. Sin embargo, está ya muy bien establecido que la actividad mitocondrial puede ser muy importante para las células tumorales. Por ello, los científicos y la industria farmacéutica intentan discernir hasta qué punto activar, o inhibir la mitocondria puede ayudar a controlar el cáncer. En el artículo publicado en *Redox Biology*, el grupo de la Dra. María Monsalve da respuesta a esta pregunta usando un modelo genético deficiente en PGC-1 α , un regulador maestro de la plasticidad metabólica (mitohormesis). Estos trabajos permiten demostrar que la pérdida de la mitohormesis es suficiente para inducir el conjunto de adaptaciones metabólicas

El estudio demuestra que la pérdida de mitohormesis es suficiente para inducir el conjunto de adaptaciones metabólicas asociadas a agresividad tumoral.

que se asocian a estadios avanzados de agresividad tumoral, lo que impacta fuerte y negativamente, en el proceso de immortalización, en el crecimiento del tumor primario y, muy especialmente, en la formación de metástasis. Los fibroblastos embrionarios primarios deficientes

típicamente oncogénicas en estudios *in vitro*, como son la falta de inhibición por contacto, el crecimiento en ausencia de sustrato, y la mayor capacidad migratoria. Cuando se inyectan en ratones, generan tumores primarios y aumentan la formación de metástasis. El análisis metabólico de estas células muestra que, no solo son células menos oxidativas, sino también tienen ralentizado el ciclo de los ácidos tricarboxílicos, por lo que activan toda una serie de reacciones compensatorias citosólicas (anapleróticas), que las hace más dependientes del aminoácido glutamina. Todos estos cambios son características distintivas de tumores muy agresivos que generalmente acompañan a la activación de los oncogenes c-myc y β -catenina, que también están fuertemente aumentados en las células deficientes en PGC-1 α .

en PGC-1 α , tienen mitocondrias que producen grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno, acumulan mayores niveles de daño oxidativo en el DNA y, aunque son capaces de activar la maquinaria de respuesta al daño en el DNA, responden mal a la inducción de senescencia e immortalizan de manera temprana. Una vez immortalizadas, estas células presentan caracterís-

Prieto I, Alarcón CR, García-Gómez R, Berdún R, Urgel T, Portero M, Pamplona R, Martínez-Ruiz A, Ruiz-Sanz JI, Ruiz-Larrea MB, Jove M, Cerdán S, Monsalve M, 2020. Metabolic adaptations in spontaneously immortalized PGC-1 α knock-out mouse embryonic fibroblasts increase their oncogenic potential. *Redox Biol.* 101396; doi: 10.1016/j.redox.2019.101396

NITRACIÓN DE CISTATIONINA BETA-SINTASA EN LA PANCREATITIS AGUDA

La pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio agudo de la glándula pancreática que conduce frecuentemente a complicaciones locales y sistémicas. En la actualidad, es la principal causa de admisión hospitalaria por enfermedad gastrointestinal en países occidentales y su incidencia ha aumentado enormemente durante la última década. En la pancreatitis aguda existían evidencias de la vía de la transulfuración, ruta metabólica que conduce a la formación de cisteína a partir de metionina. En este artículo, el grupo de Gastroenterología Experimental de la Universidad de Valencia, liderado por Juan Sastre, ha identificado como causa principal del bloqueo de la vía

Los resultados muestran por primera vez los efectos adversos del estrés nitrosativo sobre la vía de la transulfuración en inflamación aguda.

de transulfuración la nitración de la cistationina beta-sintasa (CBS), una enzima clave en la regulación de esta ruta metabólica, debida al marcado aumento de óxido nítrico sintasa inducible. En este estudio, los autores

administración de S-adenosilhomocisteína causó un aumento de los niveles de histona H3 trimetilada en la lisina 4, marcador epigenético de transcripción activa, en los promotores de *Tnf- α* , *Il-6* y *Nos2*. Como consecuencia, la expresión génica de estas citoquinas proinflamatorias aumentó lo que condujo a una mayor severidad de la pancreatitis aguda. Estos resultados muestran por primera vez los efectos adversos del estrés nitrosativo sobre la vía de la transulfuración en la inflamación aguda. Asimismo, contribuyen a esclarecer los mecanismos subyacentes al aumento de los niveles de homocisteína en los procesos inflamatorios.

comprobaron que, como resultado de esta modificación inducida por estrés nitrosativo, el tratamiento con S-adenosilhomocisteína resultó ineficaz en la pancreatitis aguda experimental e incluso provocó acumulación de homocisteína en el tejido pancreático. Además, la

Rius-Pérez S, Pérez S, Torres-Cuevas I, Martí-Andrés P, Taléns-Visconti R, Paradelo A, Guerrero L, Franco L, López-Rodas G, Torres L, Corrales F, Sastre J, 2020. Blockade of the trans-sulfuration pathway in acute pancreatitis due to nitration of cystathionine β -synthase. *Redox Biol.*28:101324; doi: 10.1016/j.redox.2019.101324.