

LA RIBOTOXINA α -SARCINA ACTÚA EN LOS ESTADIOS FINALES DE LA BIOGÉNESIS DE LOS RIBOSOMAS

Las ribotoxinas son RNAsas de origen fúngico que atacan endonucleolíticamente el rRNA de la subunidad ribosómica grande, inhibiendo la traducción proteica en procariotas y eucariotas. Entre ellas, la α -sarcina actúa sobre un dominio SRL universalmente conservado en el rRNA 23S/25S/28S. La biogénesis de los ribosomas es un proceso complejo que se inicia y desarrolla mayoritariamente en el nucléolo/núcleo y se completa en el citoplasma con el ensamblaje de las dos subunidades y la maduración final de las moléculas de rRNA. En este trabajo, con la participación de dos grupos de las Universidades Complutense y de Sevilla además de un

grupo suizo, se caracteriza el estadio del proceso de maduración ribosómica en el cual actúa la α -sarcina. Para ello se utiliza un sistema de expresión condicional de la α -sarcina en la levadura, lo que permite realizar el estudio *in vivo*, complementen-

La α -sarcina no interfiere con el procesamiento del rRNA precursor 35S sino sobre las moléculas maduras de rRNA 25S.

tado por algunos experimentos *in vitro*. Así, la α -sarcina no interfiere con el procesamiento y maduración del rRNA precursor 35S en el nucléolo ni con el ensamblaje nuclear de proteínas ribosómicas, como tampoco con el transporte de los

pre-ribosomas al citoplasma. Por el contrario, la acción sobre la región SRL se produce ya sobre las moléculas maduras de rRNA 25S en los pre-ribosomas citoplasmáticos, esto es, en los estadios finales de la maduración de las partículas ribosómicas, resultando no tanto en la inhibición de la formación de los complejos de inhibición de la elongación polipeptídica, sino en el progreso de esta última. La aproximación experimental empleada aquí mediante la expresión regulada de la toxina en el modelo de la levadura sería extrapolable al estudio de la acción de otras proteínas citotóxicas de origen bacteriano o eucariota que tienen como blanco la inhibición de la síntesis proteica en eucariotas.

Olombrada M, Peña C, Rodríguez-Galán O, Klingauf-Nerurkar P, Portugal-Calisto D, Oborská-Oplová M, Altvater M, Gavilanes JG, Martínez-Del-Pozo A, de la Cruz J, García-Ortega L, Govind Panse V. 2020. The Ribotoxin α -sarcin Can Cleave the sarcin/ricin Loop on Late 60S Pre-Ribosomes. *Nucleic Acids Res.* 48:6210-6222. doi: 10.1093/nar/gkaa315.

SORAFENIB DISMINUYE LA ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE MEDIADA POR NRF2

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa el 80% de las neoplasias hepáticas primarias. El estado redox celular, y la ruta de señalización dependiente de Nrf2 se encuentran alterados en CHC (12%). Sorafenib es el fármaco de primera línea para el tratamiento de los pacientes con CHC. En un artículo publicado en *Redox Biology*, investigadores del *Liver Research Unit*, liderado por J. Muntané (Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBiS), ha puesto de manifiesto el papel antioxidante de Sorafenib que se relaciona con el descenso de la actividad transactivadora de Nrf2, y de los genes que están bajo su regulación transcripcional, entre los que

destaca tiorredoxina-1 (Trx1) en células tumorales hepáticas. Mediante estrategias de reducción de la expresión por siRNA o de sobreexpresión se demuestra que Trx1 participa en la S-nitrosilación y activación de

En el carcinoma hepatocelular, la tiorredoxina-1 tendría un papel prooncogénico.

la óxido nítrico sintasa endotelial (NOS3) y CD95 que conduce a un aumento de la actividad caspasa-8 y la proliferación celular, así como reducción de la actividad caspasa-3 en células de cáncer de hígado. Además, Sorafenib aumenta transitoriamente

la expresión de la S-nitrosoglutation reductasa (GSNOR) en células HepG2. Diferentes modelos experimentales de hepatocarcinogenesis basados en la implantación subcutánea de células HepG2 en ratones inmunodeprimidos, así como la inducción de CHC por dietilnitrosamina (DEN) confirmaron la relevancia del descenso de Trx1 y SNO de CD95 durante la inducción de apoptosis y descenso del tamaño tumoral por Sorafenib. Este trabajo apoya el papel prooncogénico de Trx1 en el cáncer hepático como regulador de las vías de muerte y proliferación celular, y abre las puertas al uso de terapias de combinación en las que los inhibidores de redoxinas pueden jugar un papel relevante.

González R, Rodríguez-Hernández MA, Negrete M, Rangelova K, Rossin A, Choya-Foces C, de la Cruz-Ojeda P, Miranda-Vizuette A, Martínez-Ruiz A, Rius-Pérez S, Sastre J, Bárcena JA, Hueber A-O, Padilla CA, Muntané J. Downregulation of Thioredoxin-1-dependent CD95 S-nitrosation by Sorafenib reduces liver cancer. *Redox Biol* 2020;34:101528. doi: 10.1016/j.redox.2020.101528.