

LOS ORÍGENES DEL TRANSPORTE DE CALCIO EN LAS MITOCONDRIAS

Los niveles de calcio regulan múltiples procesos celulares, desde el metabolismo hasta la división celular. Las células eucariotas mantienen la homeostasis del calcio gracias a distintos transportadores que regulan su entrada o salida de diferentes compartimentos, como las mitocondrias. El estudio de los transportadores mitocondriales de calcio tiene gran interés desde el punto de vista biomédico y es un tema recurrente de estudio en organismos modelo, como algunos hongos. Estudios anteriores habían encontrado que el transportador de calcio en los hongos parecía actuar de manera diferente que en los animales, y se podía encontrar en organismos que no transportan calcio a las mitocondrias, lo cual se consideraba

una paradoja. Esta paradoja se ha resuelto en un artículo publicado en *Nature Communications*, liderado por T. Gabaldón (*Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona y Barcelona Supercomputing Centre*), donde se han analizado más de



1000 genomas eucarióticos y se ha reconstruido la evolución de las principales proteínas implicadas en el transporte mitocondrial de calcio. Estos análisis han desvelado que el transportador que regula los niveles celulares de calcio se

duplicó hace unos mil millones de años —antes de la separación de hongos y animales— dando lugar a dos subtipos de transportadores. De estos dos subtipos, solo uno se conserva en animales, mientras que la mayoría de los hongos conservan el otro subtipo. La única familia, dentro del reino de los hongos que mantiene el mismo subtipo de transportador que los animales son los quítridos, unos organismos acuáticos y microscópicos. Este descubrimiento explica las profundas diferencias estructurales y funcionales entre los transportadores animales y el de los hongos usados en anteriores experimentos, permite corregir conclusiones erróneas, y apunta hacia modelos experimentales más adecuados. ■

Pittis AA, Goh V, Cebrian-Serrano A, Wettmarshausen J, Perocchi F, Gabaldón T. Discovery of EMRE in fungi resolves the true evolutionary history of the mitochondrial calcium uniporter *Nature Communications* (2020) Aug 12;11(1):4031 DOI: 10.1038/s41467-020-17705-4.

miR-203 MEJORA LA CAPACIDAD DE DIFERENCIACIÓN DE PSCs

En medicina regenerativa existen grandes expectativas respecto la capacidad de autorenovación y de diferenciación en múltiples linajes de las células madre pluripotentes (PSCs). Desgraciadamente, dicha capacidad disminuye con la expansión de las PSCs *in vitro*, lo que ha llevado a dedicar grandes esfuerzos para aumentarla y mejorar las propiedades de maduración en tipos celulares específicos. En un artículo publicado en *EMBO J*, el grupo dirigido por Marcos Malumbres del CNIO, en colaboración con otros grupos nacionales e internacionales, demuestran como la exposición transitoria a un único microRNA (miR-203), que se expresa normalmente en

los primeros estadios del desarrollo (fase de mórula 2C), mejora la capacidad de diferenciación de PSCs murinas y humanas ya establecidas. Mediante una gran variedad de experimentos, tanto *in vitro* como *in vivo*,

miR-203 reprime las DNA metiltransferasas de novo Dnmt3a y Dnmt3b

muestran como una breve exposición a miR-203 en PSC conduce a la expresión de marcadores 2C, lo que aumenta la potencia de diferenciación y mejora la eficiencia en ensayos de complementación tetraploide y de quimerismo interespecies (humanoración). El mecanismo de acción se basa, al menos parcialmente, en la

represión que ejerce miR-203 sobre las DNA metiltransferasas *de novo* Dnmt3a y Dnmt3b. A diferencia de otros tratamientos conocidos, que inducen una desmetilación irreversible del centro regulador de la impronta (Imprinting Control Region o ICR) con efectos negativos, el tratamiento con miR-203 provoca un efecto moderado y reversible de hipometilación, que contribuye a su eficiencia. En conjunto, los resultados presentan un especial interés en medicina regenerativa ya que establecen el uso transitorio de miR-203, como un método fácil y versátil para resetear la memoria epigenética en PSCs, mejorando su efectividad en diferenciación y maduración. ■

Salazar-Roa M, Trakala M, Álvarez-Fernández M, Valdés-Mora F, Zhong C, Muñoz J, Yu Y, Peters TJ, Graña-Castro O, Serrano R, Zapatero-Solana E, Abad M, Bueno J, Gómez de Cedrón M, Fernández-Piqueras J, Serrano M, Blasco MA, Wang DZ, Clark SJ, Izpisua-Belmonte JC, Ortega S, Malumbres M. Transient exposure to miR-203 enhances the differentiation capacity of established pluripotent stem cells. *The EMBO Journal* (2020) 39: e104324. DOI 10.15252/embj.2019104324.