

## EL MEDIADOR DE LA AUTOFAGIA ATG16L1 PARTICIPA EN LA SEÑALIZACIÓN POR CITOQUINAS

La autofagia es un proceso esencial para la homeostasis celular. La proteína ATG16L1 es un factor central en este proceso al encargarse de reclutar la maquinaria enzimática para la lipidación de LC3 en la vía canónica de la autofagia. Mientras que la mitad N-terminal de ATG16L1 es necesaria en dicho reclutamiento, esta proteína posee un dominio WDD en su región C-terminal cuya función no estaba caracterizada hasta el momento, aun existiendo evidencias preliminares de su capacidad de interacción con proteínas blanco y de participar en procesos diferentes a la autofagia convencional. A partir de aquí, el estudio (realizado en buena medida por investigadores del Centro de Investigación del Cán-

cer de Salamanca bajo la dirección de Felipe Pimentel-Muiños) desarrolla en primer lugar una estrategia *in vitro* con microordenamientos peptídicos para caracterizar moléculas interactuantes con péptidos degenerados de WDD. Se detectan así dos recepto-

demuestran que la interacción de la interleuquina IL-10 con su receptor promueve a su vez la interacción de éste con ATG16L1 a través del dominio WDD, la lipidación de LC3 y la consiguiente formación de endosomas con el cargo IL-10/IL-10RB, como un proceso esencial en la señalización por IL-10 que implica tráfico intracelular de vesículas. En consonancia, macrófagos derivados de médula ósea de ratones transgénicos sin el dominio WDD de ATG16L1 exhiben alteraciones en la respuesta antiinflamatoria promovida por IL-10. Los autores abren la posibilidad a que este dominio WDD desempeñe papeles similares en la señalización promovida por otras citoquinas. ■

La interacción de la interleuquina IL-10 con su receptor promueve a su vez la interacción de éste con ATG16L1 a través del dominio WDD

res de interleuquinas, IL-10RB e IL-2Rg, como interactores de ATG16L1 a través del dominio WDD, observación que es validada mediante coinunoprecipitación a partir de líneas celulares. Sucesivos experimentos con líneas celulares y ratones, centrados especialmente en IL-10RB,

Inmaculada Serramito-Gómez, Emilio Boada-Romero, Raquel Villamuera, Álvaro Fernández-Cabrera, José Luis Cedillo, Ángela Martín-Regalado, Simon Carding, Uli Mayer, Penny P Powell, Thomas Wileman, Irene García-Higuera, Felipe X Pimentel-Muiños. 2020. Regulation of cytokine signaling through direct interaction between cytokine receptors and the ATG16L1 WD40 domain. *Nature Communications*. 11: 5919. doi: 10.1038/s41467-020-19670-4.

## EL CONTACTO MITOCONDRIA-LISOSOMA EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LAS NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) es una neuropatía sensitivo-motora de origen genético causada por mutaciones en más de 80 genes, y una prevalencia de 1 cada 2.500 personas. Las mutaciones en *GDAP1* causan la forma axonal más frecuente. *GDAP1* es una glutatión S-transferasa atípica localizada en la membrana mitocondrial externa y en los contactos entre la mitocondria y el retículo endoplásmico (MAM). Sus funciones mejor descritas son la fisión mitocondrial y el manejo del calcio celular. La revista *Human Molecular Genetics* ha publicado una nueva función de *GDAP1* y sus implicaciones en CMT. El trabajo ha sido realizado en el Institut de Recerca

Sant Joan de Déu y CIBERER por el grupo de Francesc Palau y Janet Hoenicka. En este estudio se demuestra que *GDAP1* participa en la autofagia basal y que su déficit

*GDAP1*—*LAMP-1* es el primer tether descrito entre mitocondrias y lisosomas, y participa en la axonopatía de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

afecta la biogénesis de los autofagosomas desde las MAM. *GDAP1* contribuye a la maduración del lisosoma interactuando con el regulador lisosomal *PYKfyve*. El déficit de *GDAP1* causa lisosomas gigantes con actividad hidrolítica. La relación de *GDAP1* con las membranas lisosomales implica, además, los

contactos mitocondria—lisosoma, siendo *GDAP1*—*LAMP-1* el primer “tether pair” de estos contactos. En modelos neurales deficientes en *GDAP1* se reducen estos contactos en el soma y axones. Además, la falta de *GDAP1* reduce los niveles de glutatión. El suplemento con este antioxidante rescata el fenotipo lisosomal y la red mitocondrial, no así los contactos mitocondria—lisosoma ni los eventos autofágicos tempranos. Por tanto, *GDAP1* permite la función de los contactos de membrana mitocondrial en vías degradativas y no degradativas. Estos contactos constituyen una diana terapéutica para la CMT, pero también para otros trastornos donde intervienen las mitocondrias y los lisosomas. ■

Lara Cantarero, Elena Juárez-Escoto, Azahara Civera-Tregón, María Rodríguez-Sanz, Mónica Roldán, Raúl Benítez, Janet Hoenicka, Francesc Palau, Mitochondria-lysosome membrane contacts are defective in *GDAP1*-related Charcot-Marie-Tooth disease, 2020. *Human Molecular Genetics*, 29:3589–3605, doi.org/10.1093/hmg/ddaa243