

FOXO MANTIENE LA HETEROGENEIDAD Y FUNCIONALIDAD DE LAS CÉLULAS MADRE MUSCULARES HASTA LA EDAD GERIÁTRICA

Las células madre del músculo esquelético (células satélite) permanecen en estado de quiescencia la mayor parte de la vida de un organismo. En respuesta a un daño muscular, las células satélite quiescentes se activan, proliferan y adquieren distintos destinos: algunas se diferencian y forman nuevas fibras musculares y otras se renuevan para reconstituir la reserva homeostática de células madre. El estado de quiescencia de las células satélite, a pesar de ser clave para preservar la capacidad regenerativa del músculo, está poco caracterizado a nivel molecular y funcional, aunque se sabe que decae progresivamente con el enve-

jecimiento. El estudio publicado en la revista *Nature Cell Biology* por el grupo liderado por Pura Muñoz (UPF/CNIC), demuestra que las células satélite quiescentes no conforman una población homogénea. Este hallazgo se basa

El factor de transcripción FoxO mantiene el estado de mayor autorenovación de las células satélite quiescentes

en la identificación, aislamiento y caracterización molecular y funcional de distintos estados de células satélite quiescentes a través de la expresión diferencial del marcador de superficie CD34. Las células con alto nivel de CD34 tienen mayor poder de autorenovación, y aquellas

con menor nivel de CD34 son más proclives a la diferenciación miogénica. Mecánicamente, los autores demuestran que la señalización del factor de transcripción FoxO específica y mantiene el estado de mayor autorenovación. Además, este estado se conserva hasta la vejez, sufriendo un fuerte declive funcional solo a edad muy avanzada (edad geriátrica), coincidiendo con la pérdida de señalización de FoxO.

Estos resultados demuestran que el envejecimiento no es un período uniforme de deterioro funcional y que la pérdida de heterogeneidad, especialización y capacidad de reparación de las células madre ocurre a edad muy avanzada. ■

Laura García-Prat, Eusebio Perdiguero, Sonia Alonso-Martín, Stefania Dell'Orso, Srikanth Ravichandran, Stephen R Brooks, Aster H Juan, Silvia Campanario, Kan Jiang, Xiaotong Hong, Laura Ortet, Vanessa Ruiz-Bonilla, Marta Flández, Victoria Moiseeva, Elena Rebollo, Mercè Jardí, Hong-Wei Sun, Antonio Musarò, Marco Sandri, Antonio Del Sol, Vittorio Sartorelli, Pura Muñoz-Cánoves. 2020. FoxO maintains a genuine muscle stem-cell quiescent state until geriatric age. *Nat Cell Biol.* 22(11):1307-1318; doi:10.1038/s41556-020-00593-7.

MODULACIÓN DE LA APOPTOSIS POR PROTEÍNAS VÍRICAS DE LA FAMILIA BCL2

La apoptosis celular está regulada por proteínas de la familia Bcl2, algunas de las cuales tienen un papel antiapoptótico (como la propia Bcl2) mientras que otras son proapoptóticas (como Bax o Bak). Diversos virus también codifican proteínas de dicha familia (vBcl2s) que, al interactuar con las Bcl2 celulares (cBcl2c), modulan la actividad de éstas e inhiben la apoptosis de las células infectadas, asegurando así la proliferación vírica. La homología entre las vBcl2s y las cBcl2s no es tanto de secuencia como estructural y funcional, y ambos grupos poseen un dominio transmembrana (TMD) en la región C-terminal importante para las interacciones proteína-proteína. Este trabajo,

realizado por investigadores de la Universidad de Valencia y del CNB bajo la coordinación de Luis Martínez-Gil, demuestra cómo las vBcl2s de varios Herpesvirus y Poxvirus interactúan con las cBcl2s y afectan la actividad de éstas. Utilizando téc-

Las interacciones intramembrana entre los dominios TMD de vBcl2s y cBcl2cs son capaces de inhibir la muerte celular frente a estímulos apoptóticos

nicas como la complementación bimolecular de fluorescencia (BiFC) el estudio evidencia primero que los TMDs de las vBcl2s son necesarios para la inserción de éstas en las membranas del retículo endoplásmico y mitocondrias y la formación de homodímeros, para luego

demostrar también la formación de heterodímeros intramembranales con las cBcl2s. Analizando diversas combinaciones vBcl2-cBcl2 se observa que no todos los pares analizados son igual de eficientes en la heterodimerización, y que otras regiones fuera de los TMDs desempeñan un papel en esta especificidad diferencial entre las Bcl2s del virus y de la célula. En cualquier caso, las interacciones intramembrana entre los dominios TMD de vBcl2s y cBcl2cs son capaces de inhibir la muerte celular frente a estímulos apoptóticos. El trabajo abre la vía a estrategias que, al inhibir las interacciones vBcl2-cBcl2, favorecerían la apoptosis celular y la inhibición de la multiplicación vírica. ■

Maria Jesús García-Murriá, Gerard Duart, Brayan Grau, Elisabet Diaz-Beneitez, Dolores Rodríguez, Ismael Mingarro, Luis Martínez-Gil. 2020. Viral Bcl2s' transmembrane domain interact with host Bcl2 proteins to control cellular apoptosis. *Nat Commun.* 11: 6056. doi: 10.1038/s41467-020-19881-9.