

## LA CAUSA DE LA NEURODEGENERACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE LAFORA

La enfermedad de Lafora se manifiesta en la adolescencia, es hereditaria y evoluciona con una degeneración progresiva del sistema nervioso hasta provocar la muerte pocos años después de su aparición. Se caracteriza por la acumulación en el cerebro de agregados anormales de glucógeno, llamados cuerpos de Lafora. El proyecto, cuyos resultados se publican en la revista *Brain*, se ha desarrollado en el marco de un consorcio mundial para el estudio de la enfermedad que coordina la Universidad de Kentucky. La creación del consorcio fue promovida por Chelsea's Hope, una asociación de familias afectadas por Lafora en Estados Unidos. El estudio se ha realizado en el laboratorio de Inge-

nería Metabólica del IRB Barcelona, dirigido por Joan Guinovart, responsable de grupo del CIBERDEM, y codirigido por J. Duran. También han participado los laboratorios del Dr. J.A. del Río (IBEC/UB) y Dr. M. Gentry (Universidad de Kentucky).

Si bien durante años se creyó que la enfermedad era causada por la acumulación de los cuerpos de Lafora solo en neuronas, estos cuerpos también se acumulan en astrocitos

Los principales resultados revelan que, si bien durante años se creyó que la enfermedad era causada por la acumulación de los cuerpos de Lafora sólo en neuronas, estos cuerpos también se acumulan en astrocitos, células

de la glía que son esenciales para el funcionamiento del sistema nervioso. Las evidencias se obtuvieron impidiendo la acumulación de cuerpos de Lafora mediante el bloqueo de la síntesis de glucógeno en los astrocitos de un modelo murino de la enfermedad (ratones malinKO). De esta forma, se evitaba el aumento de los marcadores de neurodegeneración, el deterioro de la autofagia y los cambios metabólicos característicos de los mutantes MalinKO. Este descubrimiento tiene importantes implicaciones para el diseño de tratamientos para la enfermedad. La intención futura del grupo es investigar el mecanismo por el que el acúmulo de glucógeno provoca estos daños. ■

Duran J, Hervera A, Markussen KH, Varea O, López-Soldado I, Sun RC, Del Río JA, Gentry MS, Guinovart JJ. 2021. Astrocytic glycogen accumulation drives the pathophysiology of neurodegeneration in Lafora disease. *Brain*. awab110. doi: 10.1093/brain/awab110

## AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LA RESPUESTA CELULAR AL DAÑO EN EL ADN

La reparación del daño en el ADN es un proceso esencial para el correcto funcionamiento de los seres vivos. Durante dicho proceso señalar el daño es clave ya que permite la puesta en marcha de los mecanismos celulares de protección y reparación. La célula posee diversas estrategias para regular dicha señalización, muchas mediadas por fosfatasa, como la enzima PP2A, que es de los principales promotores de la reparación del daño al ADN. Investigadores del Instituto de Investigaciones Químicas del Centro de Investigaciones Científicas Isla de la Cartuja (IIQ-cicCartuja, US-CSIC), en colaboración con investigadores del CABIMER (US-CSIC) y el

BIFI (UniZar-CSIC), analizan las bases moleculares de la regulación de la señalización del daño en el ADN mediada por el citocromo *c* respiratorio, extra-mitocondrial. Estos resultados que se publican en *Redox*

Una cantidad limitada de citocromo *c* es capaz de alcanzar el núcleo celular donde interacciona con la proteína ANP32B

*Biology*, combinan aproximaciones celulares, biofísicas, estructurales y computacionales. En los estadios iniciales de daño, una cantidad limitada de citocromo *c* es capaz de alcanzar el núcleo celular donde interacciona con la proteína ANP32B, una chaperona de histonas que contribuye a

mantener la estructura del ADN y que inhibe la actividad enzimática de PP2A. En concreto, la hemo-proteína reconoce específicamente la región desestructurada y de naturaleza acídica de ANP32B e induce cambios alostéricos a larga distancia en la chaperona de histonas. Con ello, el citocromo *c* "secuestraría" a ANP32B con el fin de activar a PP2A y facilitar la reparación del ADN. Cuando el daño en el material genético es irreparable por los mecanismos celulares, el citocromo *c* "inunda" tanto el citoplasma como el núcleo, conllevando a la muerte irremediable de la célula. "¿Qué sentido tiene seguir construyendo una casa que se va a demoler?" ■

Rivero-Rodríguez F, Díaz-Quintana A, Velázquez-Cruz A, González-Arzola K, Paz Gavilán M, Velázquez-Campoy A, Ríos RM, de la Rosa MA, Díaz-Moreno I. 2021. Inhibition of the PP2A activity by the histone chaperone ANP32B is long-range allosterically regulated by respiratory cytochrome *c*. *Redox Biology* 43:101967. doi: 10.1016/j.redox.2021.101967.