

LA DESUBIQUITINASA USP7 REGULA LA ACTIVIDAD DE CDK1 EN EL CICLO CELULAR MEDIANTE PP2A

La quinasa CDK1 es esencial para la entrada en la fase mitótica del ciclo celular, mientras que el mantenimiento de niveles bajos de su actividad en otros momentos del ciclo es imprescindible para mantener la integridad del DNA y la viabilidad celular. Este trabajo, desarrollado mayoritariamente por investigadores del CNIO coordinados por Oscar Fernández-Capetillo y Emilio Lecona, sitúa la desubiquitinasa USP7 como un regulador central de CDK1, limitando la actividad de la quinasa y por ello evitando la genotoxicidad en las fases premitóticas de la célula y la consiguiente muerte celular. Usando una variedad de aproximaciones experi-

mentales tanto en líneas celulares tumorales como no tumorales, los autores demuestran que USP7 regula la actividad de CDK1 a través de la fosfatasa PP2A, con la cual interacciona física y funcionalmente, determinando la localización cito-

en el DNA en células en interfase. De acuerdo con lo anterior, la limitación de la actividad de CDK1 tanto por métodos genéticos como químicos, así como el uso de activadores químicos de PP2A, suprimen la genotoxicidad de los inhibidores de USP7. Aunque PP2A no es el único regulador del ciclo que actúa como diana de USP7 (P53 o Rb entre otros también lo son), el estudio descrito aquí remarca que la genotoxicidad de inhibidores de USP7 puede ser empleada en terapia antitumoral, sugiriendo además que, al actuar USP7 también por mecanismos independientes de P53, dichos inhibidores serán así mismo efectivos sobre células tumorales deficientes en P53. ■

La genotoxicidad de inhibidores de USP7 puede ser empleada en terapia antitumoral

sólica de PP2A. Por contra, diversos inhibidores de USP7 causan la localización nuclear de PP2A, provocando la activación de CDK1 a lo largo de todo el ciclo celular y la fosforilación de distintos sustratos de CDK1, con el consiguiente daño

Gallarreta A, Valledor P, Ubieto-Capella P, Lafarga V, Zarzuela E, Muñoz J, Malumbres M, Lecona E, Fernandez-Capetillo O, 2021. USP7 limits CDK1 activity throughout the cell cycle. *EMBO J.* 40:e99692. doi: 10.15252/embj.201899692. Epub 2021 Apr 15.

SIRT3 CONTROLA EL BALANCE ENERGÉTICO EN NEURONAS POMC. EFECTO DEL SEXO Y LA DIETA

Las sirtuínas son una familia de enzimas que desacetilan residuos de lisina en proteínas específicas. En tejidos periféricos, SIRT3 está implicada en la actividad antioxidante de las mitocondrias, la biogénesis mitocondrial y la oxidación de ácidos grasos. Sin embargo, a pesar del papel fundamental del hipotálamo en la regulación del equilibrio energético, el rol de SIRT3 en las neuronas hipotalámicas sigue siendo desconocido. El núcleo arqueado hipotalámico (ARC) está compuesto principalmente por dos poblaciones neuronales antagonistas, neuronas NPY/AgRP que inducen un balance energético positivo y neuronas POMC que inducen un balance energético negativo. Ambos

tipos regulan la ingesta de alimentos, el gasto de energía y reparto de nutrientes. Usando como modelos ratas y ratones POMC-IRES-Cre y AgRP-IRES-Cre, a los que se inhibe genéticamente SIRT3 mediante la inyección de lentivirus shSIRT3 en

Estos efectos son específicos de las neuronas POMC, ya que la ablación de SIRT3 en POMC, pero no en las neuronas AgRP, disminuye el peso corporal y la adiposidad, aumenta el gasto de energía, la actividad del tejido adiposo marrón e induce el pardeamiento del tejido adiposo blanco. Sorprendentemente, la depleción de SIRT3 en las neuronas POMC causa estos efectos en ratones machos alimentados con una dieta control, pero no afecta el equilibrio energético de los machos con una dieta alta en grasas y tampoco a las hembras con ambos tipos de dieta. Estudios futuros dilucidarán las vías moleculares implicadas en el dimorfismo sexual y la resistencia inducida por la dieta. ■

El estudio describe, por primera vez, el papel de Sirt3 hipotalámico en la regulación del equilibrio energético

el ARC, el grupo liderado por Mar Quiñones y Rubén Nogueiras del CIM-Universidad de Santiago de Compostela y por Omar Al-Massadi del Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela, describe como SIRT3 controla el balance energético en el ARC.

Quiñones M, Hernández-Bautista R, Beiroa D, Heras V, Torres-Leal FL, Lam BYH, Senra A, Fernø J, Gómez-Valadés AG, Schwanger M, Prevot V, Yeo G, Claret M, López M, Diéguez C, Al-Massadi O, Nogueiras R, (2021). Sirt3 in POMC neurons controls energy balance in a sex- and diet-dependent manner. *Redox Biol.* May;41:101945-101953. doi: 10.1016/j.redox.2021.101945.