

Sty1 INHIBE TEMPORALMENTE A LA GTPasa Cdc42 DESEQUILIBRANDO SU REGULACIÓN POR GEFs Y GAPs

La familia de proteínas GTPasas Rho interviene en el establecimiento y mantenimiento de zonas de crecimiento polarizado en células eucariotas. Mediante redes bioquímicas complejas, esta familia de proteínas controla procesos fundamentales de la biología celular, como el crecimiento, el movimiento y la división celular. La proteína más relevante de esta familia es Cdc42. Por otro lado, las células están dotadas de mecanismos para hacer frente a posibles situaciones de estrés. Estos mecanismos son controlados por rutas de MAP quinasa. Cuando las condiciones ambientales no son favorables, las células tienden a disminuir o parar su crecimiento.

Utilizando *Schizosaccharomyces pombe* como sistema modelo, el grupo dirigido por Elena Hidalgo y José Ayté de la Universitat Pompeu Fabra, en colaboración con el grupo de Pilar Pérez en la Universidad de Salaman-

el equilibrio entre los activadores e inhibidores de Cdc42, una proteína cuya actividad depende de su unión a GTP. Sty1 no solo afecta a un regulador de Cdc42 sino que impacta sobre varios de ellos, inactivando una GEF y activando una GAP, lo que fomenta que la inhibición del crecimiento sea robusta. Los resultados también sugieren que Sty1 regula la actividad Cdc42 incluso en ausencia de estrés, condicionando el tamaño celular. Estas proteínas están conservadas desde las levaduras a los mamíferos, sugiriendo que los mecanismos básicos de inhibición del crecimiento polarizado en respuesta a condiciones de estrés puedan haberse mantenido a lo largo de la evolución. ■

En condiciones de estrés Sty1 altera el equilibrio entre los activadores e inhibidores de Cdc42, una proteína cuya actividad depende de su unión a GTP

ca, ha determinado los mecanismos moleculares por los que una vez activada la MAP quinasa Sty1 por estrés oxidativo, inhibe a Cdc42 en los polos de las células. Concretamente, los investigadores describen cómo en condiciones de estrés Sty1 altera

Salat-Canela C, Carmona M, Martín-García R, Pérez P, Ayté J, Hidalgo E. (2021). Stress-dependent inhibition of polarized cell growth through unbalancing the GEF/GAP regulation of Cdc42. *Cell Reports*. 37:109951. DOI 10.1016/j.celrep.2021.109951.

EL FACTOR HIF1α DETERMINA LA INFLAMACIÓN MEDIADA POR MACRÓFAGOS EN EL TEJIDO ADIPOSO PARDO

La inflamación mediada por macrófagos desempeña un importante papel en la disfunción del metabolismo de la glucosa en condiciones de obesidad y en la diabetes de tipo 2. El presente estudio, realizado mayoritariamente en el Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols bajo la dirección de Ángela Valverde, aborda el rol del factor inducido por hipoxia HIF1α en la respuesta proinflamatoria por macrófagos en el tejido adiposo pardo (cuya relevancia fisiológica en personas adultas está evidenciada), así como el papel del fármaco antidiabético metformina en la reducción de dicha inflamación. El trabajo correlaciona estudios in vi-

tro y en ratones obesos para demostrar que la activación de macrófagos induce una respuesta proinflamatoria en el tejido adiposo pardo que resulta a su vez en la activación de HIF1α

ma en los macrófagos activados, debido a la inhibición del complejo mitocondrial I y la consiguiente reducción en el consumo mitocondrial de oxígeno, en un mecanismo que es independiente de la generación de ROS en mitocondrias. La reducción de los niveles de HIF1α en los macrófagos resulta en la restauración de la señalización por insulina y del transporte de glucosa en los adipocitos, en el contexto del tejido adiposo pardo infiltrado por macrófagos activados. En resumen, el trabajo evidencia la interrelación entre la activación de macrófagos en la respuesta proinflamatoria y el tejido adiposo pardo, así como arroja luz sobre el mecanismo terapéutico de la metformina. ■

La activación de macrófagos induce una respuesta proinflamatoria en el tejido adiposo pardo que resulta a su vez en la activación de HIF1α

incluso en condiciones de normoxia. Ello provoca defectos en la señalización por insulina y en el transporte de glucosa en adipocitos pardos, así como defectos en la respuesta β-adrenérgica. La metformina es capaz de revertir tales efectos, al inducir la degradación de HIF1α vía proteaso-

Nuria Pescador, Vera Francisco, Patricia Vázquez, Eva María Esquinas, Cristina González-Páramos, M Pilar Valdecantos, Irma García-Martínez, Andrés A Urrutia, Laura Ruiz, Carmen Escalona-Garrido, Marc Foretz, Benoit Viollet, Miguel Ángel Fernández-Moreno, Alfonso L Calle-Pascual, María Jesús Obregón, Julián Aragonés, Ángela M Valverde. 2021. Metformin reduces macrophage HIF1α-dependent proinflammatory signaling to restore brown adipocyte function in vitro. *Redox Biology*. 48, 102171. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102171.