

UN INHIBIDOR DE PFKFB3 MEJORA LOS SÍNTOMAS DE LA LIPOFUSCINOSIS

La lipofuscinosis neuronal ceroida (NCL o enfermedad de Batten) es un grupo de trastornos neurodegenerativos monogénicos que afecta a niños y adultos que cursa con crisis epilépticas, ceguera, deterioro psicomotor progresivo y acumulación de lipofuscina en las neuronas. Estos síntomas conducen a la muerte prematura de los pacientes en la adolescencia o en la veintena. En el tipo CLN7 de esta enfermedad, en el contexto del proyecto europeo H2020 BATCure, el grupo de J. P. Bolaños encontró que las mitocondrias se acumulan dañadas en los autofagosomas de las neuronas del ratón knockout de CLN7. Es más, estas neuronas

reactivan la glucólisis a través de un mecanismo que implica la reorganización de la cadena respiratoria mitocondrial y el incremento de especies reactivas de oxígeno



(ROS), las cuales activan una vía de señalización que termina por acumular aberrantemente la enzima glucolítica PFKFB3. Como consecuencia, las neuronas sufren una reprogramación metabólica que es responsable de su degeneración. Con objeto de intentar revertir los principales síntomas de

la enfermedad, se administró un potente inhibidor altamente selectivo de PFKFB3 (el compuesto AZ67) en los ratones CLN7-KO mediante inyección diaria por vía intracerebroventricular durante dos meses. Con este tratamiento se observó que una buena parte de los biomarcadores bioquímicos, patológicos y comportamentales de esta enfermedad se revirtieron. El trabajo se realizó en la Universidad de Salamanca (Instituto de Biología Funcional y Genómica), y participaron con idéntica contribución las Dras. Irene Lopez-Fabuel (actualmente en la Universidad de Valencia) y Marina García-Macia (Instituto de Biomedicina de Salamanca). ■

Lopez-Fabuel I*, Garcia-Macia M*, Buondelmonte C, Burmistrova O, Bonora N, Alonso-Batan P, Morant-Ferrando B, Vicente-Gutierrez C, Jimenez-Blasco D, Quintana-Cabrera R, Fernandez E, Llop J, Ramos-Cabrer P, Sharaireh A, Guevara-Ferrer M, Fitzpatrick L, Thompson CD, McKay TR, Storch S, Medina DL, Mole SE, Fedichev PO, Almeida A, Bolaños JP Aberrant upregulation of the glycolytic enzyme PFKFB3 in CLN7 neuronal ceroid lipofuscinosis. *Nature Communications* (2022) doi: 10.1038/s41467-022-28191-1

FORMACIÓN DEL ESTIGMA EN EL GINECEO DE LA PLANTA

En el gineceo u órgano femenino de la flor el estigma es la estructura especializada en recoger los granos de polen e iniciar su germinación. En *Arabidopsis* la formación del estigma requiere de la función de diversas familias de factores transcripcionales: NGA, SHI/STY y bHLH, esta última con miembros como HEC, IND y SPT. Dichos factores también participan en la formación de otros tejidos del propio gineceo y de otros órganos de la planta, y los miembros de cada una de dichas familias y subfamilias pueden tener funciones redundantes. El trabajo, realizado por el grupo del IBMCP de Valencia dirigido por Cristina Ferrándiz, aborda las interacciones entre varios de estos facto-

res en sus funciones morfogenéticas. Para ello los autores estudian el desarrollo morfológico (como la formación de estigmas) en plantas combinando mutaciones por pérdida de función y/o por sobreexpresión ectópica de genes de los mencionados



factores, acompañado de estudios de para analizar interacciones proteína/proteína y DNA/proteína. En base a la demostración original de que los factores NGA y HEC se requieren mutuamente en sus funciones en el

desarrollo del estigma, además de interactuar físicamente entre ellos, así como de subsiguientes observaciones, se propone un modelo en el que el heterodímero inicial NGA/HEC es necesario para la expresión de IND y la adición de este factor al complejo multimérico, al cual se añadiría finalmente SPT. La dinámica en la composición del complejo transcripcional formado por varios factores modularía la expresión temporal de genes durante el desarrollo apical del gineceo de la flor, además de determinar la especificidad espacial en el desarrollo del órgano. Este tipo de modelo involucrando complejos multifactoriales podría extenderse al desarrollo de otros órganos de la planta. ■

Patricia Ballester, María A. Martínez-Godoy, Miguel Ezquerro, Marisa Navarrete-Gómez, Marina Trigueros, Manuel Rodríguez-Concepción, Cristina Ferrándiz. 2021. A transcriptional complex of NGATHA and bHLH transcription factors directs stigma development in *Arabidopsis*. *Plant Cell*. 33(12):3645-3657. doi: 10.1093/plcell/koab236.