

EL CITOCROMO C, PROTEÍNA PLEIOTRÓPICA EN RESPUESTA AL DAÑO EN EL ADN

En respuesta al daño en el ADN, el citocromo *c* permite que la mitocondria, interactúe con el núcleo, ya sea reparando el ácido nucleico, ya sea provocando la muerte de la célula, según la gravedad de la lesión. Así lo demuestran los estudios publicados en *Nature Structural and Molecular Biology* por el equipo liderado por I. Díaz-Moreno y M. A. De la Rosa (Universidad de Sevilla), en colaboración con otros grupos del CSIC y universidad en Barcelona, Madrid, Sevilla y Zaragoza. El citocromo *c* es una hemoproteína que en condiciones normales se localiza en la mitocondria pero que se libera al fluido intracelular e inicia el proceso de apoptosis cuando se produce un

daño prolongado e intenso. Sin embargo, los autores demuestran que el citocromo *c* se encuentra en el núcleo inmediatamente después de producirse el daño en el ADN y, antes de que



se localice en el citoplasma e inicie la apoptosis, aparece integrado en el nucleolo —un orgánulo sin membrana lipídica formado por separación de fase líquida (LLPS, del inglés *liquid-liquid phase separation*) que es esencial en procesos transcripcionales y reparación del material genético— tras

unirse a la nucleofosmina (NPM), una de las principales proteínas nucleolares. Hasta ahora, las proteínas con secuencias ricas en arginina eran los componentes típicos de los orgánulos libres de membrana. Sin embargo el artículo pone de manifiesto que las regiones ricas en lisina del citocromo *c* le permiten controlar el tráfico y disponibilidad de las proteínas nucleolares. El citocromo *c* emerge como una proteína pleiotrópica en respuesta a daño en el ADN que, si es leve y limitado en el tiempo, activa rutas de reparación del ADN dependientes de p53 en el nucleolo; si el daño es intenso y duradero, el citocromo *c* se traslada masivamente al citosol y conduce a la célula irremediablemente a su muerte. ■

González Arzola K, Díaz Quintana A, Bernardo García N, Martínez-Fábregas J, Rivero-Rodríguez F, Casado Combreras MA, Elena Real CA, Velázquez Cruz A, Gil Caballero S, Velázquez Campoy A, Szulc E, Gavilán MP, Ayala I, Arranz R, Ríos RM, Salvatella X, Valpuesta JM, Hermoso JA, De la Rosa MA, DíazMoreno I, 2022. Nucleus-translocated mitochondrial cytochrome c liberates nucleophosmin-sequestered ARF tumor suppressor by changing nucleolar liquid-liquid phase separation. *Nat Struct Mol Biol* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41594-022-00842-3>.

NOX4 Y SU PAPEL PROTECTOR EN EL DESARROLLO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

El cáncer de hígado es el sexto más frecuente en el mundo y el tercero con peor pronóstico. Aunque se han producido grandes progresos en los últimos años, aún se necesita avanzar en el conocimiento de los mecanismos moleculares de esta enfermedad y en el diseño de nuevas opciones terapéuticas. Un estudio realizado por el equipo de Isabel Fabregat, IDIBELL (Barcelona), publicado en la revista *Hepatology*, subraya la importancia de la NADPH Oxidasa NOX4 en el desarrollo del carcinoma hepatocelular. Utilizando cultivos celulares, ratones modificados genéticamente y muestras de tumores humanos, se ha conseguido identificar los

mecanismos moleculares regulados por NOX4 y su papel protector en la progresión tumoral. El trabajo se ha realizado en el contexto del consorcio CIBER, en colaboración con grupos de investigación del CIC bioGUNE (Bizkaia), CBM



Severo Ochoa/UAM (Madrid), IRB/UB (Barcelona) y University College Dublin (Irlanda). Cuando la expresión de NOX4 es baja, lo que se observa en un relevante número de pacientes, se reprograma el

metabolismo celular, aumentando la capacidad energética de la célula y favoreciendo su capacidad proliferativa e invasiva. En ausencia de NOX4 se aumenta la expresión de otros miembros de la familia, como NOX1 o NOX2, lo que provoca alteraciones en el equilibrio redox con aumento en la actividad de NRF2 y MYC, que son responsables de los cambios en la plasticidad mitocondrial y en la reprogramación del metabolismo oxidativo. El estudio abre nuevas oportunidades terapéuticas para la cohorte de pacientes con baja expresión de NOX4, que podrían ser tratados con fármacos dirigidos al metabolismo mitocondrial o inhibidores de NOX1/NOX2. ■

Peñuelas Haro I, Espinosa Sotelo R, Crosas Molist E, Herranz Iturbide M, Caballero Díaz D, Alay A, Solé X, Ramos E, Serrano T, Martínez Chantar ML, Knäus UG, Cuezva JM, Zorzano A, Bertran E, Fabregat I. The NADPH oxidase NOX4 regulates redox and metabolic homeostasis preventing HCC progression. *Hepatology*; 2022, Aug 3. doi: 10.1002/hep.32702.