

## EL RECEPTOR DEL FRESCOR TRPM8 PROTEGE AL SEXO MASCULINO DEL DOLOR ASOCIADO A LA MIGRAÑA

La migraña es un dolor recurrente e incapacitante, más severo y frecuente en mujeres que en hombres. TRPA1 y TRPM8 son canales iónicos termosensibles relacionados con la fisiopatología de la migraña que se expresan en las neuronas que inervan las meninges. El equipo liderado por Antonio Ferrer Montiel (IDIBE, Universidad Miguel Hernández) ha publicado en *Nature Communications* un estudio sobre la implicación de TRPA1 y TRPM8 en un modelo de migraña en el ratón que presenta un dimorfismo sexual similar al humano. En el modelo, un tratamiento con nitroglicerina provoca una hipersensibilidad mecánica que es duradera en

hembras, pero desaparece rápidamente en machos. La delección de TRPA1 en ratones previene la sensibilización y la liberación neuronal de CGRP, un neurotransmisor



crucial en la migraña. Sin embargo, esta función primordial de TRPA1 ocurre en machos y hembras y no explica la diferencia entre sexos. En cambio, la delección de TRPM8 sí provoca un efecto dispar: los machos pierden la capacidad de recuperar la sensibilidad normal y se comportan

como hembras en ese aspecto, mientras que las hembras no varían su hipersensibilidad. La suplementación con testosterona exógena alivia la sensibilización en hembras y machos castrados wild-type pero no en ratones TRPM8 *knockout*. Experimentos posteriores de imagen de calcio y electrofisiología en células que expresan TRPM8 murino y humano confirman una interacción entre testosterona y TRPM8 que es independiente del receptor de andrógenos. Este trabajo sugiere una función protectora de TRPM8 que acorta la duración de la sensibilización y abre posibilidades terapéuticas adaptadas al sexo que mimeticen la acción de la testosterona sobre TRPM8. ■

Alarcón Alarcón D, Cabañero D, de Andrés López J, Nikolaeva Koleva M, Giorgi S, Fernández Ballester G, Fernández Carvajal A, Ferrer-Montiel A; 2022. TRPM8 contributes to sex dimorphism by promoting recovery of normal sensitivity in a mouse model of chronic migraine. *Nat Commun* .13(1):6304. doi: 10.1038/s41467-022-33835-3.

## LA HISTONA H1 PROTEGE AL GENOMA DE LA ACUMULACIÓN EXCESIVA DE RNAs NO CODIFICANTES EN CROMATINA

La histona H1 o histona linker es, después de las histonas que forman los nucleosomas, la proteína más abundante en la cromatina de células de mamíferos y su función estructural en la compactación de arrays de nucleosomas es conocida desde hace décadas. Además, la histona H1 es un versátil regulador transcripcional que puede reclutar tanto a activadores como a represores dependiendo del contexto genómico y tipo celular. En un trabajo reciente publicado en la revista *Cell Reports*, el equipo liderado por la Dra. María Gómez del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC/UAM), ha desvelado una inesperada función adicional de la histona H1: impedir la acumulación de

RNAs no codificantes en cromatina y su potencial toxicidad al generar conflictos con las horquillas de replicación que duplican el genoma. Cuando se reducen los niveles de



histona H1 en cromatina se recluta un mayor número de complejos de RNA polimerasa II activos que generan miles de RNAs no codificantes. Además, este exceso de RNAs no codificantes transcritos en presencia de niveles bajos de histona

H1 presentan menores niveles de la modificación posttranscripcional N(6)-metiladenosina (m6A), lo que incrementa su estabilidad y su acumulación en la cromatina, generando así estrés replicativo. Este trabajo pone de manifiesto una relación insospechada entre un componente estructural de la cromatina y las modificaciones post-transcripcionales de los RNAs, con importantes implicaciones tanto para la regulación génica como para el mantenimiento del genoma. Descifrar los mecanismos moleculares de esta vía reguladora podría ser relevante en escenarios patológicos de alteraciones de los niveles de histona H1, como ocurre en linfomas de células B y otros cánceres o en algunos síndromes del desarrollo. ■

Fernández Justel JM, Santa María C, Martín Virgala S, Ramesh S, Ferrera Lagoa A, Salinas Pena M, Isolser Alcaraz J, Maslon MM, Jordan A, Cáceres JF, Gómez M; 2022. Histone H1 regulates non-coding RNA turnover on chromatin in a m6A-dependent manner. *Cell Rep* 40, 111329. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111329>.