

LA ESTRUCTURA DE UNA PROTEÍNA AMILOIDE FUNCIONAL APORTA NUEVAS CLAVES SOBRE EL ORIGEN DE UNA ENFERMEDAD RARA

La distrofia muscular de cinturas (LGMD D3) es una enfermedad rara que provoca debilidad muscular progresiva causada por mutaciones en la proteína hnRNPDL-2. Esta proteína pertenece a la familia de las ribonucleoproteínas humanas y que tiene la capacidad de formar fibras amiloides. Este tipo de macroestructuras proteicas se ha asociado tradicionalmente con enfermedades neurodegenerativas, pero, sorprendentemente, también es utilizada con fines funcionales por algunos organismos. Investigadores del grupo del Dr. Salvador Ventura del Instituto de Biotecnología y Biomedicina de la Universidad Autónoma de Barcelona han utilizado técnicas de criomicroscopía electrónica para determinar la estructura de las fibras amiloides formadas por hnRNPDL-2. Esta es la primera vez que se ha resuelto la estructura completa de un amiloide funcional humano mediante esta técnica y la primera fibra amiloide determinada a alta resolución por un grupo español. Las fibras amiloides formadas por hnRNPDL-2 son estables, monomórficas y no tóxicas, siendo capaces

de unir ácidos nucleicos. Se trata por tanto de estructuras funcionales, que a diferencia de los amiloides patológicos se sostienen gracias a un núcleo altamente hidrofílico. Los resultados sugieren que LGMD D3 es causada por la incapacidad de la proteína mutada de formar estructuras amiloides funcionales, descartando que su agregación sea la causante de la patología, como se creía hasta el momento. Esta observación tiene importantes implicaciones para su tratamiento. A partir de este trabajo, el objetivo será determinar los estados fibrilares de otros amiloides funcionales y el impacto de su mutación con el fin de comprender las implicaciones de estas estructuras en la salud y la enfermedad. ■



García Pardo J, Bartolomé A, Chaves Sanjuan A, Gil García M, Visentin C, Bolognesi M, Ricagno S and Ventura S. Cryo EM structure of hnRNPDL 2 fibrils, a functional amyloid associated with limb girdle muscular dystrophy D3. 2023. *Nat Commun* 14, 239. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-35854-0>

MEX3A, UNA PROTEÍNA NECESARIA PARA MANTENER EL RESERVORIO DE CÉLULAS MADRE

La generación de nuevas neuronas en el cerebro de la mayor parte de los mamíferos continúa a lo largo de la vida adulta gracias a la presencia de células madre neurales en microambientes específicos. El mantenimiento y funcionamiento de estas células madre requiere de un control molecular muy complejo y estricto que coordine su proliferación con la correcta toma de decisiones para su diferenciación en progenie neural. En un estudio publicado en la revista *Nature Communications*, el equipo liderado por la Dra. Isabel Fariñas, Instituto Universitario de Biotecnología y Biomedicina

(BIOTECMED) de la Universitat de València, demuestra la importancia de MEX3A en el control de la activación de las células madre y el proceso de neurogénesis adulta.



MEX3A es una proteína de unión a ARN (RBP: RNA binding protein) que actúa a nivel postranscripcional como regulador molecular maestro, capaz de influir en la traducción de grandes grupos de

ARN mensajeros de forma simultánea y producir cambios globales en la identidad y el funcionamiento de distintas células. El control por MEX3A de una firma de ARNs asociados a quiescencia en células madre neurales activadas es necesario para el mantenimiento a largo plazo del reservorio de células madre, así como para la correcta diferenciación en nuevas neuronas en un modelo de ratón. El trabajo se ha realizado en el contexto del consorcio CIBERNED, en colaboración con grupos de la Universitat de València, la Universidad Complutense de Madrid y el Institut de Recerca Biomèdica (IRB, Barcelona). ■

Domingo Muelas A, Duart Abadía P, Morante Redolat JM, Jordán Pla A, Belenguer G, Fabra Beser J, PaniaguaHerranz L, Pérez Villalba A, Álvarez Varela A, Barrigá FM, Gil Sanz C, Ortega F, Batlle E, Fariñas I. Post transcriptional control of a stemness signature by RNA binding protein MEX3A regulates murine adult neurogenesis. 2023. *Nature Communications* 14(1):373. doi: 10.1038/s41467-023-36054-6.