



MEMÒRIA

25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA
CÀNCER

REPROGRAMACIÓ METABÒLICA DEL CÀNCER DE FETGE BASAT EN L'OBESITAT: MECANISMES, FUNCIONS I OPORTUNITATS TERAPÈUTIQUES

Dr. Raúl Méndez de la Iglesia

IRBB Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona

Dra. Mercedes Fernández Lobato

IDIBAPS Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer

1. Resum

El projecte explora els intrincats mecanismes pels quals l'obesitat augmenta la susceptibilitat al càncer de fetge des de les seves primeres etapes, amb un enfocament específic en desxifrar el paper fonamental de CPEB4, una proteïna de unió a l'ARN. A través d'una seqüència meticulosa d'experiments i anàlisis, el projecte ha descobert diverses troballes crucials amb profundes implicacions per al càncer:

Paper de CPEB4 en el càncer de fetge: La deficiència de CPEB4 exacerba la progressió del càncer de fetge relacionat amb la malaltia hepàtica grassa no alcohòlica (EHGNA) en afectar processos cel·lulars crítics com la mort cel·lular ferroptòtica dependent del ferro, la inducció de la glicòlisi, la imitació vascular i l'activació de cèl·lules estrelles hepàtiques. Aquests troballes subratllen la importància de CPEB4 en la fibrosi hepàtica, un important factor de risc per al desenvolupament de càncer de fetge.

Equilibri dinàmic de CPEB4 i TTP: L'estudi destaca un equilibri dinàmic entre CPEB4 i tristetrapolina (TTP) en la regulació d'ARNm rellevants per a la progressió d'EHGNA al càncer de fetge. Això llança llum sobre les intrincades xarxes regulatòries post-transcripcionals que subdueixen en la patogènesi de la malaltia, oferint idees sobre possibles intervencions terapèutiques dirigides a aquest equilibri.

Funcions distintes de les proteïnes CPEB: Els anàlisis comparatius de les proteïnes CPEB de vertebrats revelen dues subfamílies amb funcions coordinades però diferents en la regulació gènica post-transcripcional. Això amplia la nostra comprensió de com aquestes proteïnes integren senyals cel·lulars per regular l'expressió gènica, oferint vies per a intervencions dirigides en les vies del càncer.

Impacte en les respostes immunològiques: La participació de CPEB4 en la modulació de les respostes immunològiques dins del microambient tumoral i la resolució de la inflamació mitjançada per macròfags destaca el seu potencial per donar forma al panorama immunològic en el càncer i les condicions inflamatòries. Comprendre aquests mecanismes podria obrir el camí per a estratègies terapèutiques basades en el sistema immunològic en el tractament del càncer.

Dianes terapèutiques: La identificació de CPEB4 com a possible diana terapèutica en el càncer de fetge, l'obesitat i la malaltia inflamatòria intestinal obre portes per al desenvolupament de nous tractaments i biomarcadors pronòstics. Això subratlla la importància d'adreçar la disfunció de CPEB en la mitigació de la progressió del càncer i la millora dels resultats pels pacients.

Desenvolupament de fàrmacs: Les proves inicials de "small compounds" que apunten a les proteïnes CPEB mostren promesa en la modulació de l'activitat de CPEB, oferint vies potencials per a intervencions terapèutiques en malalties on la disfunció de CPEB juga un paper crític. Això destaca el potencial translacional de les troballes del projecte en entorns clínics.

En general, el projecte avança significativament en la nostra comprensió dels mecanismes moleculars que impulsen la progressió de la malaltia, particularment en el càncer de fetge, i senta les bases per al desenvolupament d'estratègies terapèutiques dirigides destinades a combatre els efectes adversos de la disfunció de CPEB en diverses condicions patològiques.

2. Resultats

La reprogramació posttranscripcional impulsada per CPEB en l'expressió gènica és rellevant per a la progressió de la malaltia de fetge gras no alcohòlica (EHGNA) al càncer de fetge (manuscrit en preparació): La malaltia hepàtica grassa no alcohòlica (EHGNA) i la seva manifestació avançada, l'esteatohepatitis no alcohòlica (NASH), són actualment causes predominants de malaltia hepàtica crònica i càncer de fetge a causa de l'epidèmia d'obesitat. Malgrat la seva prominència, els mecanismes subjacents que impulsen aquestes condicions segueixen sense entendre's completament. Aquest estudi dilucida el paper fonamental de la pèrdua de CPEB4 com a mediador i possible objectiu d'intervenció en la progressió de NASH a càncer de fetge. Hem generat un mapeig exhaustiu de la reprogramació gènica hepàtica, incloent transcriptòmica, selecció de codis d'inici alternatius, poliadenilació alternativa, traducció, i mapeig d'elements cis-actants en EHGNA/NASH. Els nostres resultats subratllen que la dieta alta en greixos (HFD) indueix obesitat, la qual cosa provoca alteracions extenses en els nivells totals d'ARNm, impactant gairebé 2000 gens, consistents amb investigacions prèvies.

Intrigantment, el 70% d'aquests canvis transcriptòmics exhibeixen un amortiment traduccional, on els canvis oposats en la incorporació de ribosomes (fragments d'ARNm protegits per ribosoma, RPFs) contraresten els seus efectes, i no reflecteixen amb precisió els nivells d'expressió de proteïnes en el punt final. El 30% restant dels ARNm regulats per la dieta alta en greixos mostren canvis congruents tant en els nivells d'ARNm com de RPF, el que suggereix una regulació a nivell transcripcional o d'estabilitat de l'ARNm. Notablement, aquest subconjunt d'ARNm no es veu afectat per la interrupció de l'estrès crònic del reticle endoplasmàtic (ER) i codifica proteïnes essencials per a l'adaptació metabòlica al metabolisme de lípids i la remodelació de la matriu extracel·lular. En contrast, aproximadament 100 ARNm regulats traduccionalment, dependents de l'estrès crònic del ER per a la seva regulació, codifiquen factors crucials per a la divisió cel·lular, diferenciació cel·lular, i regulació de la matriu/nítxol. Aquest grup més petit de gens és altament rellevant per a la malaltia i pot servir com a objectius terapèutics. Aquest estudi revela que la regulació traduccional per l'estrès crònic del ER governa aspectes crítics de la funció hepàtica, incloent la regeneració, inflamació, fibrosi, resposta immune, i desenvolupament de càncer de fetge. L'estrès crònic del ER, regulat per CPEB4, emergeix com essencial no només per a la recuperació d'hepatòcits estressats o danyats sota una dieta alta en greixos, sinó també per prevenir el càncer de fetge relacionat amb l'EHGNA. Notablement, la pèrdua específica de la proteïna de unió a ARN CPEB4 en hepatòcits de ratolins knockout alimentats amb dieta alta en greixos augmenta l'agressivitat del càncer de fetge relacionat amb la malaltia hepàtica gras. En conseqüència, estratègies centrades en reavivar l'estrès crònic del ER orquestrat per CPEB4 poden presentar vies terapèutiques viables per prevenir la NASH i el càncer de fetge relacionat amb l'EHGNA.

Els ARNm rellevants per a la progressió de l'EHGNA al càncer de fetge estan fortament regulats per un equilibri funcional dinàmic entre les proteïnes de unió a l'ARN CPEB4 i la tristetraprolina (TTP) (manuscrit en preparació): Una altra conclusió important dels nostres estudis és que els ARNm rellevants per a la progressió de l'EHGNA al càncer de fetge estan fortament regulats per un equilibri funcional dinàmic i inestable entre CPEB4 i tristetraprolina (TTP) que permet a les cèl·lules reaccionar en resposta a una agressió. Així, vam trobar que només els ARNm que tenien elements CPE i elements rics en AU a la regió 3'UTR es van traduir en proteïna després de la ingesta d'una dieta alta en greixos.

Els anàlisis comparatius de les proteïnes CPEB de vertebrats defineixen dues subfamílies amb funcions coordinades però diferents en la regulació gènica post-transcripcional (publicat a Genome Biology 2022): Basats en anàlisis comparatius dels quatre CPEB de vertebrats, hem determinat la seva regulació diferencial per fosforilació, la composició i propietats dels seus muntatges supramoleculars i els seus ARNm objectius. Mostrem que els quatre CPEB són capaços de reclutar el complex de desadenilació CCR4-NOT per reprimir la traducció. No obstant això, la seva regulació, mecanisme d'acció i ARNm objectius defineixen dues subfamílies. Així, CPEB1 forma complexos ribonucleoproteics que són remodelats després d'un sol esdeveniment de fosforilació i estan associats amb ARNm que contenen CPEs canònics. CPEB2-4 estan regulats per múltiples fosforilacions dirigides per prolina que controlen la seva separació de fase líquid-líquid. Els ARNm objectius de CPEB2-4 inclouen transcrits units a CPEB1, amb CPEs canònics, però també un subconjunt específic d'ARNm amb CPEs no canònics. En conjunt, aquests resultats mostren com, globalment, la família de proteïnes CPEB és capaç d'integrar senyals cel·lulars per generar una resposta adaptativa finament ajustada en la regulació de l'expressió gènica a través de les accions coordinades dels seus quatre membres.

La deficiència de CPEB4 agreuja la progressió i agressivitat del càncer de fetge relacionat amb la NAFLD (manuscrit en preparació): Per determinar l'impacte patològic (causalitat) de la reorganització post-transcripcional en el càncer de fetge relacionat amb l'obesitat, hem utilitzat un model de ratolí ben establert de càncer de fetge (amb HFD durant 1 any i dietilnitrosamina) i models de ratolí amb KO de CPEB4, i hem analitzat la contribució de la regulació traduccional mitjançada per CPEB4 en la iniciació / creixement tumoral i la resposta immune en el càncer. Utilitzant línies cel·lulars de ratolí i humà amb knockout i knockdown de CPEB4, hem dissecat encara més els efectes cel·lulars autònoms de la depleció de CPEB4 en la proliferació tumoral cel·lular, migració, potencial d'ancoratge (assaigs en agar tou) i potencial tumorigènic (xenoinjerts i aloinjerts).

La deficiència de CPEB4 agreuja el càncer de fetge relacionat amb la NAFLD en disminuir la susceptibilitat a la mort cel·lular ferroptòtica dependent del ferro en les cèl·lules canceroses de fetge (manuscrit en preparació): També vam trobar que la deficiència de CPEB4 defectuós no afecta la proliferació cel·lular o la mort cel·lular apoptòtica de les cèl·lules canceroses de fetge, com es va demostrar en estudis in vivo,

in vitro i d'aloinjerts. No obstant això, vam trobar que la deficiència de CPEB4 defectuós disminueix la mort cel·lular ferroptòtica dependent del ferro. Per tant, en estudis in vitro en línies cel·lulars de càncer de fetge de ratolí i humà, vam trobar que la deficiència de CPEB4 disminueix la sensibilitat a la ferroptosi. Aquest efecte va ser previngut per ferrostatina, que és un potent inhibidor de la ferroptosi. D'acord amb aquests resultats, també vam trobar que la deficiència de CPEB4 disminueix l'acumulació intracel·lular de ferro, in vivo i in vitro, en cèl·lules de càncer de fetge de ratolí i humà. I com a conseqüència, la deficiència de CPEB4 també disminueix la peroxidació lipídica. Per entendre els mecanismes subjacents, vam tornar als nostres dades de tot el genoma (mostrats anteriorment en aquest informe) i vam trobar que la deficiència de CPEB4 defectuós disminueix la hepcidina, un regulador mestre de l'homeòstasi del ferro. Per tant, la hepcidina va ser un d'aquests gens que es regulaven a nivell traduccional però no transcripcional. Per tant, en condicions d'alta hepcidina, com veiem en el tipus salvatge-HFD, la hepcidina promou la degradació de la ferroportina, que és un exportador de ferro, i el ferro s'acumula intracel·lularment. Això augmenta la sensibilitat a la mort cel·lular ferroptòtica portant a la prevenció del càncer. Però en condicions de baixa hepcidina, la ferroportina no es degrada i exporta ferro a l'espai extracel·lular. Això disminueix la sensibilitat a la mort cel·lular ferroptòtica i condueix a l'agreujament del càncer.

CPEB4 augmenta l'expressió de PFKFB3 per induir la glicòlisi i activar les cèl·lules estrellades hepàtiques de ratolí i humà, promocionant la fibrosi hepàtica, un factor de risc important per al càncer de fetge (publicat a Gastroenterology 2020): En aquest projecte, també hem revelat un circuit regulador post-transcripcional prèviament no reconegut en les cèl·lules estrellades hepàtiques activades, que compren la enzimàtica glicolítica crítica PFKFB3 i la proteïna de unió a l'ARN CPEB4, la qual manté les cèl·lules estrellades en hígats fibròtics amb una activitat glicolítica més alta que les cèl·lules estrellades normals en hígats sans. Aquesta reprogramació glicolítica anormal predisposa a les cèl·lules estrellades hepàtiques a l'activació, transdiferenciació a miofibroblasts, proliferació cel·lular i producció i acumulació de matriu extracel·lular, la qual cosa resulta en l'exacerbació de la fibrosi hepàtica. La suma d'aquests descobriments posa l'eix dependent de CPEB4-PFKFB3 en el centre d'atenció com a objectiu potencial per a estratègies antifibròtiques. Això és rellevant perquè hi ha una necessitat urgent de desenvolupament de nous agents antifibròtics.

CPEB4 està altament expressat en la greix visceral d'éssers humans i rosegadors obesos però no magres, on orquestra una reprogramació post-transcripcional crítica per a l'exacerbació de l'obesitat induïda per una dieta alta en greixos i la disbiosi del microbioma (publicat a Molecular Metabolism 2021): Un altre descobriment rellevant d'aquest projecte és que CPEB4 orquestra una reprogramació traduccional que és necessària per a l'expansió del teixit adipós i la inflamació sota condicions d'obesitat, i modula el microbioma cap a un perfil més patogènic. En conseqüència, la depleció de CPEB4 sota una dieta alta en greixos redueix l'adipogènesi i el perfil proinflamatori tant dels dipòsits de greix visceral com del microbioma. Aquest estudi promou un canvi de paradigma cap al control traduccional, el que podria expandir enormement aquesta àrea de recerca i crear noves oportunitats per desenvolupar millors tractaments per combatre l'obesitat. De fet, els nostres descobriments posen a CPEB4 en el centre d'atenció com a objectiu potencial per a estratègies antiobesitat.

La deficiència de CPEB4 indueix una imitació vascular i un fenotip mesenquimatge en cèl·lules canceroses de fetge humanes i de ratolí (en curs): Aquest estudi es centra en la caracterització de les anormalitats vasculars del càncer de fetge i el paper que juga el control traduccional de l'expressió gènica en el desenvolupament d'aquests canvis vasculars. Això és important perquè el càncer de fetge és un tumor altament vascularitzat que depèn de neovasos per al seu creixement. S'estan avaluant els efectes sobre la neovascularització associada al càncer de fetge, amb un enfocament en l'angiogènesi patològica, la promoció de la imitació vascular, la transició epitelial a mesenquimatge i la transformació endotelial de les cèl·lules tumorals.

La deficiència de CPEB4 en les cèl·lules canceroses de fetge té un impacte en el microambient immunològic del tumor (manuscrit en preparació): Per aconseguir una major comprensió del paper de CPEB4 en el càncer de fetge, examinem la possibilitat que la pèrdua de CPEB4 en els hepatòcits no només redueixi la seva susceptibilitat a la ferroptosi de manera autònoma, sinó que també creï un microambient hepàtic pro-tumorigènic i anti-ferroptòtic. De fet, hem identificat un segon mecanisme supressor de la ferroptosi dependent de CPEB4, que actua en paral·lel al mecanisme autònom cel·lular i que fa que les cèl·lules canceroses de fetge siguin refractàries a la ferroptosi després de la depleció de CPEB4. Així, la deficiència de CPEB4 en les cèl·lules canceroses de fetge disminueix l'activitat fagocítica dels macròfags i també la

producció d'IFN γ per part dels macròfags, que és un factor immunològic antitumoral i proferroptòtic.

[La funció de les cèl·lules T antitumorals requereix l'adaptació mediada per CPEB4 a l'estrès crònic del reticle endoplasmàtic](#) (publicat a EMBO Journal 2023): El creixement tumoral està influenciat per una xarxa complexa d'interaccions entre múltiples tipus cel·lulars en el microambient tumoral (TME) hipòxic i privat de nutrients. Aquestes dures condicions desencadenen la resposta integrada a l'estrès (ISR), que reprograma extensivament la traducció de l'ARNm. En aquest estudi, abordem la contribució de CPEB4 a les respostes immunològiques en el TME.

[L'expressió de CPEB4 en els macròfags és necessària per a la resolució de la inflamació](#) (publicat a eLife 2022): El control temporal de la inflamació és crític per evitar desenvolupaments patològics, i es defineix en gran mesura a través de les diferències en l'estabilitat dels ARNm. Tot i que es sap que la desadenilació de l'ARNm dirigida per la proteïna de unió a l'ARE tristetraprolina (TTP) desestabilitza els ARNm que contenen ARE, aquest mecanisme només no pot explicar la varietat de cinètiques d'expressió de l'ARNm observades durant la resolució de la inflamació. Aquí mostrem que la resolució de la inflamació requereix l'expressió de CPEB4, in vitro i in vivo. Els nostres resultats identifiquen que la poliadenilació dirigida per CPEB4 i la desadenilació mediada per TTP competeixen durant la fase resolutiva de la resposta al LPS per desacoplar la degradació dels ARNm proinflamatoris de l'expressió sostenida dels ARNm antiinflamatoris. El resultat d'aquest equilibri està definit quantitativament pel nombre relatiu de CPEs i AREs en cada ARNm, i a més està modelat per la regulació coordinada per la via de senyalització MAPK dels nivells i activitats dels seus factors transactivadors, CPEB4 i TTP. En conjunt, descrivim una xarxa reguladora temporal i específica de l'ARNm que controla l'abast de la resposta inflamatòria.

Les diferents eines derivades d'aquest projecte ens estan permetent augmentar la nostra comprensió científica i aprendre noves lliçons sobre la regulació de CPEB en la resposta immune i el control traduccional dependent de CPEB en altres càncers i malalties, incloent el càncer colorectal, malalties neurodegeneratives i el creixement cardíac patològic, com es descriu a continuació. Aquests estudis han estat publicats recentment i reconeixen la nostra beca de la Marató.

CPEB4 regula la resolució de la inflamació intestinal i el desenvolupament del càncer colorectal (publicat a iScience 2022): Fins a la data, la majoria dels estudis sobre càncer colorectal i malaltia inflamatòria intestinal s'han centrat en la desregulació de l'expressió gènica a nivell de la transcripció, deixant mecanismes post-transcripcionals poc estudiats. En aquest estudi, abordem el paper de la reprogramació post-transcripcional impulsada per CPEB4 en la homeòstasi immune, la malaltia inflamatòria intestinal i el càncer colorectal. Amb aquesta finalitat, realitzem anàlisis d'associació i correlació en mostres intestinals de pacients amb càncer colorectal i malaltia inflamatòria intestinal utilitzant conjunts de dades transcriptòmiques públics de GEO. També es van dur a terme estudis en models animals de càncer colorectal associat a colitis i colitis aguda en ratolins amb delecions totals del cos, epitelials i específiques de limfòcits T de CPEB4. Vam trobar que en pacients amb càncer colorectal i malaltia inflamatòria intestinal, CPEB4 està sobreexpressat, no en les cèl·lules tumorals com es pensava anteriorment, sinó en les cèl·lules immunes intestinals. Els ratolins deficient en CPEB4 són menys sensibles a la tumorigènesi del còlon associada a la inflamació crònica, però més susceptibles a la colitis aguda i els defectes de la homeòstasi. Aquests fenotips aparentment contradictoris s'expliquen per un programa post-transcripcional en les cèl·lules immunes intestinals necessari per mantenir i restaurar la homeòstasi immune durant la inflamació aguda, a través de la síntesi regulada per CPEB4 d'IL22 per cèl·lules limfoides innates. Però CPEB4 també contribueix a la progressió i agreujament de la inflamació crònica i la generació de càncer colorectal, a través de la desregulació de les respostes immunes adaptatives i la producció d'IL22 en nivells / moments perjudicials. Aquests resultats demostren que la desregulació del circuit CPEB4-IL22 contribueix al càncer colorectal i pot representar un nou objectiu terapèutic i biomarcador pronòstic.

CPEB4 és un regulador crític del creixement cardíac patològic (publicat a Cell Reports 2021): En col·laboració amb altres investigadors, s'han identificat noves proteïnes de unió a l'ARN (RBPs) en cardiomiòcits, incloent CPEB4. Es va demostrar que CPEB4 regula l'expressió de gens relacionats amb el creixement cardíac, com els factors de transcripció Zeb1 i Zbtb20. Aquests treballs destaquen el paper de CPEB4 en la funció cardiomiocítica i suggereixen la seva importància en la resposta al creixement cardíac patològic.

La desregulació de CPEB4 juga un paper crític en les malalties neurodegeneratives (publicat a Brain 2020): Hem identificat, en col·laboració amb José Lucas (CBMSO, Madrid) i Tobias Engel (Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin), un paper important de la poliadenilació d'ARNm citoplasmàtics dependents de CPEB4 en el desenvolupament de malalties neurodegeneratives com l'autisme i l'epilèpsia. Aquests treballs tenen implicacions rellevants per entendre la bioquímica bàsica de la reprogramació post-transcripcional en el càncer.

Proves primerenques d'inhibidors de CPEB (en curs): Recentment hem demostrat que la funció de CPEB4 és contrarestada per CPEB1. Donat que tant CPEB1 com CPEB4 comparteixen la majoria dels seus ARNm diana, aprofitarem aquest nou coneixement per augmentar l'activitat de CPEB4 mitjançant la inhibició de CPEB1. Hem utilitzat un assaig d'interacció ARN-proteïna basat en tecnologia automatitzada de alpha-screen (plataforma de cribratge de l'IRB i biblioteca de compostos) per provar 50,000 "small compounds" i identificar >50 compostos que bloquegen la interacció de CPEB amb el CPE però no amb altres proteïnes de unió a l'ARN amb els seus llocs cognitiu (HuR/AREs). Els compostos específics actualment s'estan provant en un assaig cel·lular amb sistema de reporter de luciferasa dual secretada.

3. Rellevància i implicacions futures

La rellevància i les possibles implicacions clíniques dels resultats finals obtinguts en aquesta investigació són substancials. La identificació de mecanismes que vinculen l'estrès induït per una dieta alta en greixos amb el dany hepàtic crònic i el posterior càncer de fetge obre camins per a intervencions terapèutiques dirigides. El descobriment del paper fonamental jugat per la proteïna CPEB4 en mediar el canvi d'una resposta d'estrès crònic a una resposta aguda, promovent el desenvolupament del càncer, proporciona una diana molecular específica per al tractament.

Aquests descobriments tenen implicacions significatives per a aplicacions clíniques. La capacitat de dissenyar una teràpia combinada utilitzant fàrmacs existents per modular tant la resposta d'estrès crònic com l'agut és un enfocament prometedori. Per exemple, combinar GSK2606414 o KIRA6 (inhibidors de la fosforilació de eIF2 α) amb dosis baixes d'anàlegs de rapamicina (inhibidors de mTOR) podria ser una estratègia

potencial. A més, el progrés realitzat en el desenvolupament de compostos dirigits a proteïnes CPEB afegeix un altre nivell a les possibles intervencions terapèutiques.

4. Bibliografia científica generada

Publicacions en revistes científiques internacionals

*autors o coautors de correspondència

- Fernández-Alfara M, Sibilio A, Martin J, Tusquets Uxó E, Malumbres M, Alcalde V, Chanes V, Cañellas-Socias A, Palomo-Ponce S, Batlle E, Méndez R. Antitumor T-cell function requires CPEB4-mediated adaptation to chronic endoplasmic reticulum stress. *EMBO Journal* 2023;42:e111494.
- Huang YS, Mendez R, Fernandez M, Richter JD. CPEB and translational control by cytoplasmic polyadenylation: Impact on synaptic plasticity, learning, and memory. *Molecular Psychiatry* 2023;28:2728-2736
- Sibilio A, Suñer C, Fernandez-Alfara M, Martin J, Berenguer A, Calon A, Chanes V, Millanes-Romero A, Fernandez-Miranda G, Batlle E, Fernandez M, Mendez R*. Immune translational control by CPEB4 regulates intestinal inflammation resolution and colorectal cancer development. *iScience* 2022;25:103790
- Duran-Arque B, Cañete M, Castellazzi CL, Bartomeu A, Ferrer-Caelles A, Reina O, Caballe A, Gay M, Arauz-Garofalo G, Belloc E, Mendez R. Comparative analyses of vertebrate CPEB proteins define two subfamilies with coordinated yet distinct functions in post-transcriptional gene regulation. *Genome Biology* 2022;23:192
- Suñer C, Sibilio A, Martin J, Castellazzi CL, Reina O, Dotu I, Caballé A, Rivas E, Calderone V, Díez J, Nebreda AR, Méndez R*. Macrophage inflammation resolution requires CPEB4-directed offsetting of mRNA degradation. *eLife* 2022;11:e75873
- Balvey A, Fernandez M*. Translational control in liver diseases. In: Portal Hypertension in Cirrhosis: From Pathogenesis to Novel Treatments. Herath CB, Angus P, Trebicka J, editors. Lausanne: Frontiers Media SA. doi:10.3389/978-2-88974-898-3; 2022 (Book chapter).

- Pell N, Garcia-Pras, Gallego J, Naranjo-Suarez S, Balvey A, Suñer C, Fernandez-Alfara M, Chanes V, Carbo J, Ramirez-Pedraza M, Reina O, Thingholm L, Bang C, Ruhlemann M, Franke A, Schierwagen R, Rheinwalt KP, Trebicka J, Mendez R, Fernandez M*. Targeting the cytoplasmic polyadenylation element-binding protein CPEB4 protects against diet-induced obesity and microbiome dysbiosis. *Molecular Metabolism* 2021;54:101388

- Riechert E, Kmietczyk V, Stein F, Schwarzl T, Sekaran T, Jürgensen L, Kamuf-Schenk V, Varma E, Hofmann C, Rettel M, Doroudgar S, Gür K, Ölschläger J, Kühl F, Martin J, Ramirez-Pedraza M, Fernandez M, Mendez R, Katus HA, Hentze MW, Völkers M*. Identification of dynamic RNA-binding proteins uncovers a Cpeb4-controlled regulatory cascade during pathological cell growth of cardiomyocytes. *Cell Reports* 2021;35:109100

- Balvey A, Fernandez M*. Translational control in liver disease. *Frontiers in Physiology* 2021; 12:795298

- Delgado ME, Cardenas BI, Farran N, Fernandez M*. Metabolic reprogramming of liver fibrosis. *Cells* 2021;10:3604

- Mejias M, Gallego J, Naranjo-Suarez S, Ramirez M, Pell N, Manzano A, Suñer C, Bartrons R, Mendez R, Fernandez M*. CPEB4 increases expression of PFKFB3 to induce glycolysis and activate mouse and human hepatic stellate cells, promoting liver fibrosis. *Gastroenterology* 2020;159:273-288 [This paper has been highlighted in the Covering the Cover section of *Gastroenterology*: CPEB4-induced expression of PFKFB3 promotes liver fibrosis. *Gastroenterology* 159:5 (2020)]

- Parras A, de Diego-Garcia L, Alves M, Beamer E, Conte G, Jimenez-Mateos EM, Morgan J, Ollà I, Hernandez-Santana Y, Delanty N, Farrell MA, O'Brien DF, Ocampo A, Henshall DC, Méndez R, Lucas JJ, Engel T*. Polyadenylation of mRNA as a novel regulatory mechanism of gene expression in temporal lobe epilepsy. *Brain* 2020;143:2139-2153

- Mejias M, Balvey A, Fernandez M*. Crosstalk between angiogenesis and fibrogenesis in liver disease. *Current Tissue Microenvironment Reports* (Springer Nature) 2020;1:121-129
- Ramirez-Pedraza M, Fernandez M*. Interplay between macrophages and angiogenesis: A double-edged sword in liver disease. *Frontiers in Immunology* 2019;10:2882

Publicacions de tesis doctorals

- Marcos Fernández Alfara, Post-transcriptional control of anti-tumor immune responses, University of Barcelona (2022)
- Berta Duran Arqué, Combinatorial perspective on the gene expression circuits established by the CPEB family of RNA-binding proteins, University of Barcelona (2020)
- Manuel Cañete, Composition, remodeling, and dynamics of the CPEB RNP, University of Barcelona (2020)
- Marta Ramírez Pedraza, Role and therapeutic potential of CPEB4 in obesity-related liver cancer, University of Barcelona (2020)
- Núria Pell Vidal, CPEB4-driven adipocyte reprogramming is required for adipogenesis and pathological inflammation, University of Barcelona (2020)