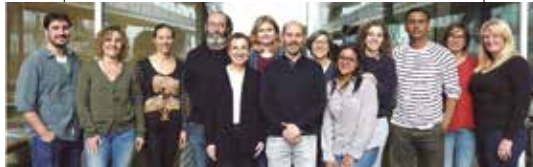


LAS CÉLULAS SENESCENTES ACUMULADAS EN TEJIDOS DAÑADOS RETARDAN LA REGENERACIÓN

Las células senescentes se caracterizan por un fenotipo de detención irreversible del ciclo celular y de acumulación de lesiones en su DNA. Aunque puedan tener efectos beneficiosos como supresoras de tumores, entre otros, la acumulación de células senescentes con la edad puede relacionarse con el envejecimiento y con anomalías acompañantes tales como la menor capacidad regenerativa de los tejidos. El estudio en detalle de su función ha estado limitado por su bajo número, incluso en tejidos viejos. Esta limitación ha estado soslayada en el presente estudio, realizado por grupos de varias instituciones, con especial protagonismo del de Pura Muñoz-Cánoves y Eusebio

Perdiguero, de la Universitat Pompeu Fabra. El trabajo utiliza una betagalactosidasa expresada específicamente en células senescentes para, mediante técnicas de separa-



ción de células fluorescentes, cuantificar y enriquecer las poblaciones de células senescentes en un modelo de ratón en el que se induce la acumulación de las mismas por daño en el músculo esquelético. Con estas herramientas, los autores trazan un mapa de células senescentes en músculo dañado en regeneración en base al patrón transcriptómico y a análisis

de cromatina, revelando tres tipos de células senescentes que comparten la sobreexpresión de genes para factores proinflamatorios y profibróticos. La secreción de estos factores frena la regeneración de los tejidos al dificultar la función de las células madre vecinas. El estudio también demuestra que la reducción farmacológica de células senescentes acelera la regeneración del tejido dañado en ratones tanto viejos como jóvenes, mientras que el trasplante de células senescentes a tejidos dañados enlentece su regeneración. Dado que las células senescentes también se acumulan en tejido muscular humano dañado, el estudio va a tener claras aplicaciones en medicina regenerativa. ■

Moiseeva V, Cisneros A, Sica V, Deryagin O, Lai Y, Jung S, Andrés E, An J, Segalés J, Ortet L, Lukesova V, Volpe G, Benguria A, Dopazo A, Aznar Benitah S, Urano Y, Del Sol A, Esteban MA, Ohkawa Y, Serrano L, Perdiguero E, Muñoz Cánoves P, 2023. Senescence atlas reveals an aged like inflamed niche that blunts muscle regeneration. *Nature*. 613(7942):169-178. doi: 10.1038/s41586-022-05535-x.

ARQUITECTURA MOLECULAR DE Cdc13, UNA PROTEÍNA CENTRAL EN LA REPLICACIÓN TELOMÉRICA DE LEVADURAS

El complejo CST es una pieza clave en la replicación de los telómeros y la regulación de la longitud de estas estructuras. Dos de sus componentes, Stn1 y Ten1, están muy conservados en todas las especies. Sin embargo, la subunidad de mayor tamaño, denominada CTC1 en humanos y Cdc13 en levaduras, presenta grandes diferencias a nivel de secuencia. Se ha descrito la estructura del complejo CST humano, pero no la de su homólogo en levaduras. Además, la información disponible de fragmentos de proteínas Cdc13 de distintas especies de levaduras es limitada y en algunos casos contradictoria. Una colaboración entre los grupos de Oscar Llorca (CNIO) y Fernando

Moreno (CNB) financiada por los proyectos *NanoBioCancer* y *Tec4Bio* de la Comunidad Autónoma de Madrid ha logrado determinar la arquitectura molecular y el modo de oligomerización de la proteína Cdc13 de la levadura *Candida*



glabrata. El estudio, publicado en la revista *Nucleic Acid Research*, ha utilizado una amplia combinación de técnicas de biología molecular y biofísica para investigar la oligomerización de Cdc13 y su influencia en la interacción con el DNA telomé-

rico. La proteína Cdc13 está formada por cuatro dominios "OB-fold" y un dominio de reclutamiento. Empleando numerosas proteínas mutantes en las que se han delecionado 1, 2 o 3 de los dominios "OB-fold" para su posterior análisis biofísico, se ha determinado que la proteína forma dímeros que a su vez forman oligómeros de alto peso molecular. Para la correcta interacción con el DNA se ha observado que todos los dominios son indispensables. El estudio ha permitido además proponer un modelo de la función de Cdc13 en los telómeros y sugiere que las distintas especies de levaduras comparten principios comunes en la arquitectura de sus proteínas Cdc13. ■

Coloma J Gonzalez Rodriguez N, Balaguer FA, Gmurczyk K, Aicart Ramos C, Nuero ÓM, Luque Ortega JR, Calugaru K, Lue NF, Moreno Herrero F, Llorca O. Molecular architecture and oligomerization of *Candida glabrata* Cdc13 underpin its telomeric DNA binding and unfolding activity. 2023. *Nucleic Acids Res*. 51(2):668-86. doi: 10.1093/nar/gkac1261.