

# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



### ¿Replicando hasta envejecer o, replicando *para* envejecer?

**Oscar Fernández-Capetillo**  
Grupo de Inestabilidad Genómica, CNIO

#### **Biografía**    **Resumen**

Oscar Fernández-Capetillo (Bilbao, 1974) se licenció en Bioquímica en la Universidad del País Vasco, para posteriormente doctorarse en la misma Universidad bajo la supervisión de la Dra. Ana Zubiaga investigando la biología de los genes E2F. Entre los años 2001 y 2004 desarrolló su investigación postdoctoral en el laboratorio del Dr. André Nussenzweig, en el National Cancer Institute (EEUU). Es aquí donde Oscar empieza a investigar los mecanismos de reparación del ADN, particularmente el papel de la histona H2AX. En 2005 se incorpora al CNIO para liderar el Grupo de Inestabilidad Genómica, donde aún sigue trabajando a día de hoy. Su trabajo en el CNIO se ha centrado en explorar el papel de un tipo de daño en el ADN conocido como “estrés replicativo” en cáncer y envejecimiento. El trabajo de Oscar ha sido reconocido con varios premios nacionales e internacionales, incluyendo el propio premio Beckman-Coulter de la SEBBM para jóvenes investigadores.

**Una de las teorías más aceptadas sugiere que el daño en el ADN es la causa del envejecimiento. ¿Pero, porqué acumulamos daño en el ADN? Nuestro trabajo ha revelado que un tipo de daño conocido como “estrés replicativo”, y que se genera cada vez que una célula duplica su genoma, podría estar también implicado en este proceso.**

#### **Summary**

**One of the most accepted theories suggests that DNA damage is the cause of ageing. But, why do we accumulate damage in our DNA? Our work has revealed that a type of damage known as “replicative stress”, and which is generated every time a cell duplicates its genome, can also be involved in the ageing process.**

<http://www.sebbm.es/>  
HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/acercate-a-nuestros-cientificos\\_107](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107)

La replicación del genoma implica un ejercicio de gimnasia molecular en la que moléculas de ADN de una sola cadena (single stranded DNA; ssDNA) quedan expuestas momentaneamente hasta que se sintetiza su cadena complementaria. Allí donde la replicación no se completa con rapidez, el ssDNA queda expuesto, lo que la célula interpreta como una situación de estrés. Esto se debe a que el ssDNA es inestable y recombinogénico, además de ser una situación desprotegida donde el ADN es más susceptible de sufrir lesiones. Por ello, los organismos han desarrollado una respuesta a estrés replicativo (RER), que está iniciada por dos quinasas llamadas ATR y su diana Chk1 (1). A nivel molecular, el ssDNA es la señal que –a través de otras proteínas mediadoras- activa a ATR y subsiguientemente a Chk1. Una vez activas, y de maneras que aún desconocemos en gran parte, estas dos quinasas suprimen el estrés replicativo (ER) y limitan la presencia de ssDNA.

Además de activarse por ER, ATR y Chk1 son también activadas por roturas de doble cadena en el ADN, lo que frecuentemente ha llevado a pensar (todavía hoy siendo una idea muy extendida), que su función principal está asociada a la reparación de roturas de doble cadena y a lo que se conoce como la “DNA damage response” (DDR). Sin embargo, ya hay suficientes evidencias que indican que el papel principal de ATR y Chk1 no está ligado a la DDR, sino más bien a facilitar la replicación en condiciones de estrés. Dicho de otro modo, cada vez más se está entendiendo que la RER y la DDR son respuestas completamente independientes, y que el papel principal de ATR y Chk1 no es el que juega en la reparación de roturas sino durante la replicación.

Uno de los problemas para el estudio de la RER es que tanto ATR como Chk1 son proteínas esenciales en mamíferos, lo que ha limitado mucho los estudios genéticos en este campo. La razón de este problema es la de que no existe replicación sin cierto grado de ER, y la ausencia de ATR o Chk1 hace que se acumule ER hasta niveles tóxicos en cada fase S. Con objeto de sortear esta problemática, en los últimos años hemos desarrollado 3 aproximaciones independientes para el estudio de ATR

SEBBM  
SEBBM

Sociedad Española  
de Bioquímica y  
Biología Molecular

en mamíferos: (1) Desarrollamos un sistema celular en dónde podemos activar a ATR, cuando queremos, y en ausencia de ningún tipo de daño genómico. (2) Posteriormente, optimizamos este sistema celular para ensayos de microscopía automatizada de alto rendimiento lo que nos ha servido para descubrir inhibidores selectivos de ATR. Estas moléculas tienen interesantes propiedades antineoplásticas, lo que nos está llevando en la actualidad a explorar la posibilidad de inhibir la RER como una estrategia antitumoral dirigida al tratamiento de tumores con altos niveles de ER. (3) Finalmente, desarrollamos un modelo de ratón con niveles muy bajos de ATR, que si bien son suficientes para permitir su viabilidad, hacen que estos animales acumulen niveles muy altos de ER (4). El modelo se basa en una enfermedad hereditaria conocida como el Síndrome de Seckel, asociada a enanismo y a una forma muy particular de la cabeza de los pacientes. El modelo animal recapitula estos fenotipos en bastante medida.

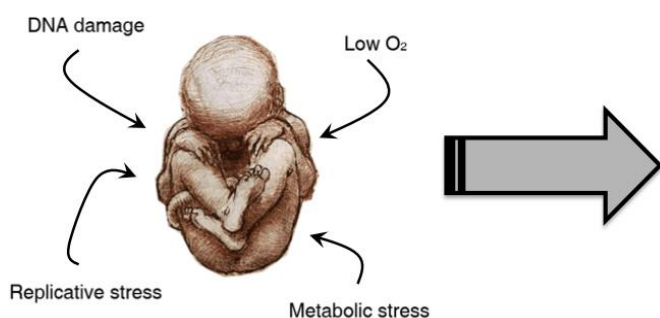
Además del resto de los fenotipos, los ratones ATR-Seckel envejecen prematuramente. Esto demostró por primera vez que una acumulación de ER puede también acelerar el envejecimiento, como ya había sido mostrado anteriormente para otros tipos de daño en el ADN tales como los telómeros erosionados o las roturas de doble cadena. Una de las observaciones más interesantes de este trabajo es que la gran mayoría del ER presente en estos animales se acumula principalmente durante la embriogénesis (etapa en dónde la replicación es particularmente rápida). Sin embargo, a pesar de que el estrés sea principalmente fetal, los animales envejecen prematuramente en su vida adulta. Eso nos llevó a proponer el concepto de “programación intrauterina del envejecimiento” (5), por el cual la velocidad a la que

envejecemos podría ya estar influenciada por el estrés que sufrimos durante el desarrollo embrionario (Fig. 1).

Estos trabajos nos han revelado que una acumulación patológica de ER puede acelerar el envejecimiento. Sin embargo, la cautela obliga a decir que estos experimentos no demuestran que el ER tenga ninguna relevancia en el envejecimiento que ocurre de forma natural, en la que este daño podría jugar un papel marginal. La única manera de demostrar esto es hacer un modelo animal que esté selectivamente protegido de ER, y ver si este animal vive más tiempo que sus hermanos silvestres. ¿Vivirán más? Como se dice en inglés: “Stay tuned...” ;)

## Referencias

1. Lopez-Contreras, A. J. & Fernandez-Capetillo, O. The ATR barrier to replication-born DNA damage. *DNA Repair (Amst)* 9, 1249-1255 (2010).
2. Toledo, L. I., Murga, M., Gutierrez-Martinez, P., Soria, R. & Fernandez-Capetillo, O. ATR signaling can drive cells into senescence in the absence of DNA breaks. *Genes Dev* 22, 297-302 (2008).
3. Toledo, L. I. et al. A cell-based screen identifies ATR inhibitors with synthetic lethal properties for cancer associated mutations. *Nat Struct & Mol Biol* (en prensa) (2011).
4. Murga, M. et al. A mouse model of ATR-Seckel shows embryonic replicative stress and accelerated aging. *Nat Genet* 41, 891-898 (2009).
5. Fernandez-Capetillo, O. Intrauterine programming of ageing. *EMBO Rep* 11, 32-36 (2010).



**Figura. El estrés durante el desarrollo puede condicionar el envejecimiento futuro.**