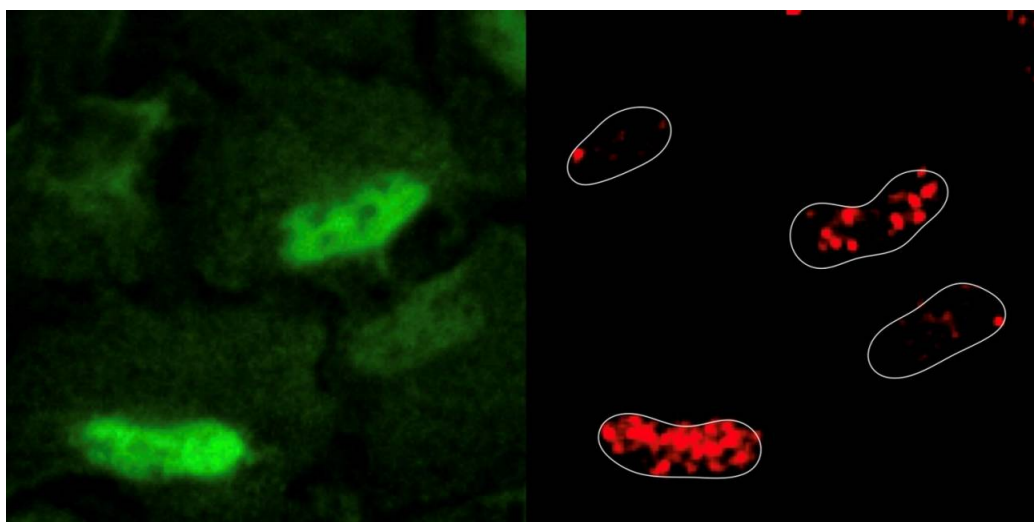


Las enzimas antioxidantes pueden reparar el daño en el ADN

En situación de crisis, el núcleo celular llama a las enzimas antioxidantes al rescate, según un estudio liderado por el Centro de Regulación Genómica. El hecho de que el núcleo sea metabólicamente activo es un profundo cambio de paradigma con implicaciones para la investigación del cáncer.

SINC

2/6/2023 10:53 CEST



La imagen ilustra la localización del daño en el ADN (en el núcleo de cuatro células, en verde) y la observación de la enzima PRDX1 (en rojo, en el mismo lugar). / Sara Sdelci, CRG

Una célula humana típica es **metabólicamente activa**, con un bullicio de reacciones químicas que convierten los nutrientes en energía y productos útiles que sustentan la vida. Estas reacciones también crean especies reactivas de oxígeno, subproductos peligrosos como el **peróxido de hidrógeno** que dañan los bloques de construcción del ADN de la misma manera que el oxígeno y el agua corroen el metal y forman óxido. Así como los edificios colapsan por el efecto acumulativo de la oxidación, las especies reactivas de oxígeno **amenazan la integridad de un genoma**.

Se cree que las células equilibran delicadamente sus necesidades energéticas y **evitan dañar el ADN** al contener la actividad metabólica fuera del núcleo y dentro del citoplasma y las mitocondrias.

Las enzimas antioxidantes se despliegan para limpiar las especies reactivas de oxígeno en su origen antes de que lleguen al ADN

Las **enzimas antioxidantes** se despliegan para **limpiar las especies reactivas** de oxígeno en su origen antes de que lleguen al ADN, una estrategia defensiva que protege a los aproximadamente tres mil millones de nucleótidos de sufrir mutaciones potencialmente catastróficas. Si el daño genético ocurre de todos modos, las células se detienen momentáneamente y llevan a cabo reparaciones, sintetizando nuevos bloques de construcción y llenando los vacíos.

A pesar del papel central del metabolismo celular en el mantenimiento de **la integridad del genoma**, no ha habido ningún estudio sistemático e imparcial sobre cómo las perturbaciones metabólicas afectan el daño del ADN y el proceso de reparación. Esto es particularmente importante para enfermedades como el cáncer, caracterizadas por su capacidad para apropiarse de procesos metabólicos y **proliferar sin restricciones**.

Las especies reactivas de oxígeno amenazan la integridad de un genoma

Un equipo de investigación dirigido por **Sara Sdelci** del Centro de Regulación Genómica (CRG), en Barcelona, y **Joanna Loizou** en el Centro de Investigación de Medicina Molecular (CeMM), de la Academia Austriaca de Ciencias, llevaron a cabo varios experimentos para identificar qué enzimas y procesos metabólicos son esenciales para **la respuesta al daño del ADN de una célula**. Los hallazgos se han publicado este miércoles en la revista ***Molecular Systems Biology***.

Los investigadores indujeron experimentalmente daño en el ADN en

líneas celulares humanas utilizando **un fármaco de quimioterapia** común conocido como **etopósido**. Este funciona rompiendo las hebras de ADN y bloqueando una enzima que ayuda a reparar el daño.

Sorprendentemente, la inducción de daño en el ADN resultó en la generación de **especies reactivas de oxígeno** y la acumulación dentro del núcleo. Los investigadores observaron que las enzimas respiratorias celulares, una fuente importante de especies reactivas de oxígeno, se trasladaron de las mitocondrias al núcleo en respuesta al daño del ADN. Los hallazgos representan un cambio de paradigma en la biología celular porque sugiere que el núcleo es metabólicamente activo.

"Donde hay humo hay fuego, y donde hay especies reactivas de oxígeno hay enzimas metabólicas en funcionamiento", declara Sdelci, y añade: "Históricamente, hemos pensado en el núcleo como **un orgánulo metabólicamente inerte** que importa todas sus necesidades del citoplasma, pero nuestro estudio demuestra que existe otro tipo de metabolismo en las células y se encuentra en el núcleo".

“ *Donde hay especies reactivas de oxígeno hay enzimas metabólicas en funcionamiento*

Sara Sdelci (CRG)

”

Los investigadores también utilizaron **CRISPR-Cas9** para identificar todos los genes metabólicos que eran importantes para la supervivencia celular en este escenario. Estos experimentos revelaron que las células ordenan a **la enzima PRDX1**, una enzima antioxidante que también se encuentra normalmente en las mitocondrias, que viaje al núcleo y elimine las especies reactivas de oxígeno presentes para evitar daños mayores.

También se encontró que PRDX1 repara el daño al regular **la disponibilidad celular** de aspartato, una materia prima que es crítica para la síntesis de nucleótidos, los bloques de construcción del ADN.

"PRDX1 es como un robot limpiador de piscinas. Se sabe que las células lo usan para mantener su interior 'limpio' y evitar la acumulación de **especies reactivas de oxígeno**, pero nunca antes a nivel nuclear. Esto prueba que, en un estado de crisis, el núcleo responde apropiándose de

la maquinaria mitocondrial y establece una política de rápida industrialización de emergencia", afirma Sdelci.

Los hallazgos pueden guiar futuras líneas de investigación del cáncer. Algunos fármacos contra el cáncer, como el etopósido utilizado en este estudio, **matan las células tumorales** al dañar su ADN e inhibir el proceso de reparación. Si se acumula suficiente daño, la célula cancerosa inicia un proceso en el que se autodestruye.

Algunos fármacos usados en
quimioterapia matan las células
tumorales dañando su ADN

Durante sus experimentos, los investigadores encontraron que la eliminación de genes metabólicos críticos para la respiración celular, el proceso que genera energía a partir de oxígeno y nutrientes, hizo que las células sanas normales se volvieran resistentes al etopósido.

El hallazgo es importante porque **muchas células cancerosas son glicolíticas**, lo que significa que incluso en presencia de oxígeno generan energía sin producir respiración celular. Esto significa que es probable que el etopósido, y otras quimioterapias con un mecanismo similar, tengan un efecto limitado en el tratamiento de tumores glicolíticos.

Los autores del estudio hacen un llamamiento para la **exploración de nuevas estrategias**, como el tratamiento dual que combina etopósido con fármacos que también aumentan la generación de especies reactivas de oxígeno para superar **la resistencia a los fármacos** y matar las células cancerosas más rápido.

También plantean la hipótesis de que la combinación de etopósido con inhibidores de los procesos de síntesis de nucleótidos podría **potenciar el efecto del fármaco** al prevenir la reparación del daño del ADN y garantizar que las células cancerosas se autodestruyan correctamente.

Joanna Loizou destaca el valor de adoptar enfoques basados en datos para descubrir nuevos procesos biológicos. "Mediante el uso de tecnologías imparciales como la detección de CRISPR-Cas9 y la metabolómica, hemos aprendido cómo se entrelazan los dos procesos celulares fundamentales de **la reparación del ADN** y el metabolismo", señala.

"Nuestros hallazgos arrojan luz sobre cómo abordar estas dos vías en el cáncer podría mejorar los resultados terapéuticos para los pacientes", concluye la investigadora.

Referencia:

Moretton et al. "A metabolic map of the DNA damage response identifies PRDX1 in the control of nuclear ROS scavenging and aspartate availability", *Molecular Systems Biology* (2023)

Derechos: **Creative Commons**.

TAGS

CÁNCER | ADN | GENES | CÉLULAS |

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)