

## Un estudio internacional con participación del ISCIII identifica una nueva diana para frenar el daño oxidativo en las células

24/06/2022



*Rosario Perona, subdirectora del ISCIII, investigadora del CIBERER y una de las autoras de la investigación.*

El ISCIII ha participado en una investigación internacional, **que acaba de publicarse en la revista *Science***, que ha descubierto una molécula capaz de optimizar la reparación del daño oxidativo que sufre el ADN, un proceso que se relaciona con el envejecimiento y un mayor riesgo de diversas enfermedades. Se trata de una investigación básica, llevada a cabo con experimentos in vitro en laboratorio y aún alejada de posibles ensayos clínicos con personas, pero que puede abrir la puerta a nuevos hallazgos en torno a los mecanismos de reparación del daño oxidativo

en las células, que se relaciona con enfermedades inflamatorias, neurodegenerativas y oncológicas entre otras

- **Consulta el artículo completo**

Entre los firmantes del artículo, que está liderado por el Dr. **Thomas Helleday** del Instituto Karolinska de Estocolmo (Suecia), hay investigadores de varios centros españoles y del ISCIII, que además ha financiado parte de la investigación llevada a cabo en España. **Rosario Perona**, subdirectora del ISCIII y científica del CIBER de Enfermedades Raras, es una de las autoras, mientras que Carlos Benítez-Buelga, del grupo de Rosario Perona y Ana Sastre-Perona (IdiPaz), también firman la investigación, junto a científicos del CSIC y el CNIO.

El estudio ha profundizado en varios de los mecanismos celulares y genéticos implicados en la aparición de daños oxidativos en las células, que afectan a su material genético y que suponen un mayor riesgo de envejecimiento y de desarrollar numerosas enfermedades. Cuando el ADN de las células se ve dañado por procesos oxidativos entra en acción una enzima codificada por el gen OGG1, denominada 8-oxoguanina glicosilasa, que facilita la actividad de la proteína endonucleasaapurínica/apirimidínica (APE1), encargada de reparar ese daño celular.

El artículo publicado en Science ha descubierto que una pequeña molécula, llamada TH10785, interactúa con dos aminoácidos del gen OGG1, fenilalanina-319 y glicina-42, provocando una mayor actividad de OGG1 y, en definitiva, una mayor capacidad para reparar el daño oxidativo en el ADN celular gracias a la adquisición de una nueva función enzimática debido a la acción de la molécula. La actividad consigue que el proceso de reparación de este daño oxidativo no necesite tanta implicación de la proteína APE1, haciendo que entre en juego el gen polinucleótido quinasa fosfatasa (PNKP1), conocido por su capacidad de reparación del daño genético.

Los autores concluyen que utilizar la molécula TH10785 como diana farmacológica para aumentar la capacidad de reparación del daño oxidativo que pueden sufrir las células en su ADN puede generar nuevas oportunidades para frenar el envejecimiento celular y prevenir la aparición de enfermedades inflamatorias, neurodegenerativas y el cáncer.

• **Referencia del artículo:** Maurice Michel, Carlos Benítez-Buelga , Patricia A. Calvo, Bishoy M. F. Hanna, Oliver Mortusewicz, Geoffrey Masuyer, Jonathan Davies<sup>5</sup>, Olov Wallner, Kumar Sanjiv, Julian J. Albers, Sergio Castañeda-Zegarra, Ann-Sofie Jemth, Torkild Visnes, Ana Sastre-Perona, Akhilesh N. Danda, Evert J. Homan, Karthick Marimuthu, Zhao Zhenjun, Celestine N. Chi, Antonio Sarno, Elisée Wiita, Catharina von Nicolai, Anna J. Komor, Varshni Rajagopal, Sarah Müller, Emily C. Hank, Marek Varga, Emma R. Scaletti, Monica Pandey, Stella Karsten, Hanne Haslene-Hox, Simon Loevenich, Petra Marttila, Azita Rasti, Kirill Mamonov, Florian Ortis, Fritz Schömberg, Olga Loseva, Josephine Stewart, Nicholas D'Arcy-Evans, Tobias Koolmeister, Martin Henriksson, Dana Michel, Ana de Ory, Lucia Acero, Oriol Calvete, Martin Scobi, Christian Hertweck, Ivan Vilotijevic, Christina Kalderén, Ana Osorio, Rosario Perona, Alexandra Stolz, Pål Stenmark, Ulrika Warpman Berglund, Miguel de Vega, Thomas Helleday. (2022) Small-molecule activation of OGG1 increases oxidative DNA damage repair by gaining a new function. 23 Jun 2022, Vol 376, Issue 6600, pp. 1471-1476. DOI: 10.1126/science.abf8980.