

CON EL ENVEJECIMIENTO LOS FIBROBLASTOS PIERDEN SU IDENTIDAD Y ADQUIEREN RASGOS ADIPOGÉNICOS

El progresivo deterioro funcional de las células estromales durante el envejecimiento contribuye significativamente a la incapacidad de los tejidos para mantener la homeostasis y responder adecuadamente a las lesiones. Estos cambios son especialmente claros en la dermis: se reduce la turgencia, aumentan las arrugas y contribuyen a la mayor propensión de la piel envejecida a las infecciones, la tumorigénesis y la cicatrización ineficiente de las heridas. No obstante, existe un gran desconocimiento sobre las bases moleculares de este proceso. Este artículo, publicado en *Cell* y liderado por el grupo de Salvador Aznar-Benitah (IRB Barcelona) demuestra que, en ratones, la heterogeneidad de los fibroblastos

dérmicos adultos se difumina progresivamente con la edad, presentando una pérdida de identidad en ratones de 18 meses. Mediante secuenciación unicelular del RNA y análisis de componentes princi-



Grupo S. Aznar-Benitah

pales (PCA) a partir de los genes que presentan mayor variabilidad, se observa que los fibroblastos de ratones jóvenes y viejos se agrupan por edad y que los fibroblastos

viejos expresan aproximadamente 1.000 transcritos que difieren de sus controles jóvenes. En conjunto, reducen la expresión de genes implicados en la producción y secreción de componentes de la matriz extracelular y adquieren rasgos adipogénicos, regulando la expresión de genes implicados en la inflamación, metabolismo lipídico y adipogénesis. Estos cambios se previenen parcialmente si a los ratones se les somete a una restricción calórica. Por el contrario, una dieta rica en grasas promueve estos cambios. Por tanto, se abren posibilidades terapéuticas bien para retrasar el envejecimiento de la piel, como destinadas a una mejor cicatrización después de una operación o herida en personas mayores. ■

Salzer MC, Lafzi A, Berenguer Llergo A, Youssif C, Castellanos A, Solanas G, Peixoto FO, Stephan Otto Attolini C, Prats N, Aguilera M, Martín-Caballero J, Heyn H, Aznar Benitah SA. Identity noise and adipogenic traits characterize dermal fibroblast aging. *Cell*. 2018. 175:1575-90.

NUEVO MECANISMO DE REGULACION DE LA ACTIVIDAD DEUBIQUITINASA

El control del tiempo de vida de las proteínas es un mecanismo esencial de regulación de su actividad en la célula. A lo largo de la vida celular diferentes proteínas tienen que ser eliminadas de una manera ordenada. Este mecanismo celular para marcar proteínas que deben ser eliminadas se denomina ubiquitinación, y la marca consiste en la formación de cadenas poli-ubiquitina. Las proteínas marcadas con poli-ubiquitina son reconocidas y eliminadas por una gran máquina de reciclaje proteico llamada proteasoma. La regulación de este proceso es esencial y su malfuncionamiento conlleva alteraciones en la prolifera-

ción celular que podrían conducir a procesos cancerígenos. Un trabajo realizado por el grupo de David Reverter (IBB-UAB), en colaboración con el grupo de Virginia Amador (IDIBAPS) presentan la caracterización

La alternancia dímero y tetrámero es un nuevo mecanismo de regulación de la deubiquitinasa.

estructural y el descubrimiento de un nuevo mecanismo de regulación de una enzima que corta cadenas poli-ubiquitina, llamada USP25. Esta enzima elimina las cadenas de ubiquitina de las proteínas marcadas y tiene un impacto importante en su función al estabilizarlas y

evitar que sean degradadas por el proteasoma. La estructura tridimensional de USP25, obtenida gracias a la cristalografía de proteínas y a la luz del sincrotrón ALBA, ha permitido observar la presencia de un nuevo dominio estructural que permite el ensamblaje de dos tipos de estructura cuaternaria: tetrámero y dímero. Y lo que es más importante, el tetrámero es inactivo y el dímero es activo. Esta alternancia entre dímero-tetrámero desvela un nuevo mecanismo de regulación de la actividad deubiquitinasa hasta ahora desconocido que tiene una especial relevancia en la estabilidad de importantes proteínas celulares. ■

Liu B, Sureda Gómez M, Zhen Y, Amador V, Reverter D (2018). A quaternary tetramer assembly inhibits the deubiquitinating activity of USP25. *Nature Communications*, 9: 4973.