

EFFECTO DE LA SUMOILACIÓN DE SMC5 EN LAS HORQUILLAS DE REPLICACIÓN

La mayor parte de mecanismos de reparación de ADN no pueden operar sobre las horquillas de replicación, ya que podrían provocar roturas perjudiciales en el ADN. Como solución, las células usan distintas estrategias para tolerar las lesiones en el ADN durante la replicación, posponiendo así su reparación. Estos mecanismos de tolerancia se clasifican en función de si inducen errores (es decir, mutaciones) o no. Los primeros promueven el uso de polimerasas translesión, capaces de copiar un molde dañado a costa de una mayor frecuencia de mutación; los segundos estimulan el intercambio de cadenas de ADN con la cromátida hermana, para evitar el uso de un

molde dañado. Estos mecanismos han sido ampliamente descritos en la levadura de gemación y se activan por modificación de PCNA. Un estudio reciente liderado por el grupo de Jordi Torres-Rosell (UdL-IRBLLEIDA), en colaboración

La modificación por SUMO actúa positivamente sobre la actividad de Mph1, el homólogo funcional del gen humano FANCM.

con investigadores del CABIMER y del MRC, demuestra que la modificación de la proteína Smc5 por SUMO también promueve la tolerancia a lesiones en el ADN a través de un mecanismo libre de errores e independiente de PCNA. El estudio

muestra que la sumoilación de Smc5 ocurre específicamente en respuesta a lesiones en la horquilla de replicación. Tras identificar los residuos aceptores de SUMO en la proteína Smc5, los autores generan versiones mutantes no sumoilables, para mostrar que la modificación por SUMO actúa positivamente sobre la actividad de Mph1, el homólogo funcional del gen humano FANCM. Mph1 y FANCM pueden remodelar estructuras de replicación en un proceso conocido como regresión de horquillas, que apareja las cadenas recién sintetizadas de ADN. Ello permite cambiar el molde utilizado por las ADN polimerasas, promoviendo así un bypass de la lesión en un proceso libre de errores.

Zapatka M, Pociño-Merino I, Heluani-Gahete H, Bermúdez-López M, Tarrés M, Ibars E, Solé-Soler R, Gutiérrez-Escribano P, Apostolova S, Casas C, Aragon L, Wellinger R, Colomina N, Torres-Rosell J, 2019. Sumoylation of Smc5 Promotes Error-free Bypass at Damaged Replication Forks. *Cell Rep.* 29:3160-72; doi: 10.1016/j.celrep.2019.10.123.

LAS SIRTUINAS 1 Y 2, METILACIÓN DEL DNA Y PROCESOS INFLAMATORIOS

Las sirtuinas 1 y 2 (SIRT1/2) pertenecen a la familia de la clase III de histona deacetilasas son conocidas por su actividad desacetiladora con repercusión en procesos metabólicos y de envejecimiento. Sin embargo también juegan un papel importante en procesos de inflamación, especialmente SIRT1. Así, SIRT1 se induce en macrófagos maduros por condiciones antiinflamatorias, como, por ejemplo, exposición a glucocorticoides. Por otra parte, la metilación del DNA también juega un papel trascendente en la diferenciación de macrófagos. En un artículo publicado en *Nucleic Acids Research*, el grupo de

E. Ballestar del *Epigenetics and Immune Disease Group, Josep Carreras Leukaemia Research Institute (IJC)*, en colaboración con grupos de IDIBELL, han estudiado la relación entre SIRT1/2

La inhibición específica de las DNA metiltransferasas sería suficiente para incrementar la expresión de genes inflamatorios cuyo silenciamiento se debe a SIRT1 y 2.

y la regulación de la metilación de DNA en la diferenciación de macrófagos y respuesta inflamatoria. Los resultados obtenidos indican que se observa un rápido incremento de la expresión de

SIRT1/2 en respuesta a estímulos de diferenciación de macrófagos y que, por otra parte, la inhibición de dichas histonas conlleva una hipermetilación de un gran número de genes. La clave de dicha interrelación entre desacetilación y metilación radica, según los autores, en la interacción de Sirt1/2 con DNMT3B, que a su vez interacciona con DNMT3A (ambas son DNA-metil transferasas), que en conjunto serían responsables de mantener la represión de genes proinflamatorios. De hecho, la inhibición específica de las DNA metiltransferasas sería suficiente para incrementar la expresión de genes inflamatorios cuyo silenciamiento se debe a SIRT1 y 2.

Li T, Garcia-Gomez A, Morante-Palacios O, Ciudad L, Özkaramahmet S, Van Dijk E, Rodríguez-Ubrea J, Vaquero A, Ballestar E. 2020. SIRT1/2 orchestrate acquisition of DNA methylation and loss of histone H3 activating marks to prevent premature activation of inflammatory genes in macrophages. *Nucleic Acids Res.* 48:665-81; doi: 10.1093/nar/gkz1127.