

LA ACTIVIDAD EXONUCLEASA DE POLE CONTRIBUYE A LOS DAÑOS EN EL DNA POR ESTRÉS REPLICATIVO

La replicación del DNA implica la actuación de la DNA polimerasa ϵ (Pol ϵ) para elongar la cadena conductora naciente y de la DNA polimerasa δ (Pol δ) para extender los fragmentos de Okazaki durante la síntesis discontinua de la cadena retardada. La subunidad catalítica Pol2 de Pol ϵ posee actividades polimerasa 5'-3' y exonucleasa 3'-5', localizadas en centros activos diferentes de la molécula y siendo la segunda la encargada de la función correctora de errores durante la replicación del DNA. En condiciones normales el equilibrio entre ambas actividades de Pol2 está desplazado hacia la actividad polimerasa. Durante un estrés replicativo (por ejemplo cuando hay déficit de nucleótidos) el equilibrio puede despla-

zarse hacia la actividad exonucleasa y producirse una recesión de la cadena naciente con formación de una región de cadena simple de DNA a nivel de la horquilla replicativa de-



tenida. Este artículo, desarrollado por el grupo de Rodrigo Bermejo en el CIB (CSIC) en colaboración con grupos extranjeros, desvela el papel del mecanismo de control de daño en el DNA en condiciones de estrés replicativo para minimizar

los daños causados por el desequilibrio en las actividades de Pol2. Se demuestra que Rad53 fosforila el residuo Ser430 de Pol2, inhibiendo la transferencia de la cadena naciente de DNA desde el centro activo de la polimerasa al centro activo de la exonucleasa. En consecuencia, se inhibe la degradación del extremo 3' de la cadena naciente y la consiguiente extensión de la región de DNA de cadena simple en la horquilla de replicación. Para minimizar los daños por el estrés replicativo Rad53 fosforila e inhibe también a Exo1, responsable de la acción exonucleolítica sobre los fragmentos de Okazaki en la cadena retardada del DNA y corresponsable junto con Pol2 de las estructuras aberrantes formadas en la horquilla replicativa en tales condiciones. ■

Pellicanò G, Al Mämun M, Jurado-Santiago D, Villa-Hernández S, Yin X, Giannattasio M, Lanz MC, Smolka MB, Yeeles J, Shirahige K, García-Díaz M, Bermejo R. 2021. Checkpoint-mediated DNA polymerase ϵ exonuclease activity curbing counteracts resection-driven fork collapse. *Mol Cell*; S1097-2765 (21)00311-7. doi: 10.1016/j.molcel.2021.04.006.

LA DELECIÓN DE LA NADPH OXIDASA NOX4 EN RATONES ACELERA LA REGENERACIÓN DEL HÍGADO

El hígado es un órgano que presenta la capacidad de regenerarse tras un daño, ya que sus células pueden proliferar y recuperar el tejido perdido o afectado. Un artículo publicado por investigadores del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), de la Universidad de Barcelona y del CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), liderado por la Dra. Isabel Fabregat, ha demostrado que la delección de la proteína NADPH oxidasa 4 (Nox4) mejora y acelera la regeneración del tejido hepático. En el trabajo se ha contado con la relevante colaboración a nivel internacional de los grupos

de Natalie Török (Stanford University en California, USA) y Vincent Jaquet (University of Geneva, Switzerland). Los resultados, publicados en la revista *Redox Biology*, muestran que los ratones donde la

En ratones donde se ha silenciado Nox4 muestran menor expresión y actividad de TGF- β 1, un relevante inhibidor de crecimiento de los hepatocitos

expresión de Nox4 se ha silenciado recuperan antes la masa y la estructura histológica del hígado tras una resección de 2/3 de la masa hepática, lo que contribuye a un aumento de la tasa de supervivencia. La ausencia de Nox4 favorece la proliferación

de los hepatocitos, hecho que va acompañado de relevantes cambios a nivel transcriptómico en genes que codifican para factores de transcripción, como Myc, y genes implicados en vías de señalización, como Src. Además, en ratones donde se ha silenciado Nox4 muestran menor expresión y actividad de TGF- β 1, un relevante inhibidor de crecimiento de los hepatocitos. No obstante, la respuesta al TGF- β se recupera más tarde y se produce correctamente la terminación del proceso. Este descubrimiento sitúa a NOX4 en el foco como diana terapéutica para estimular la regeneración en los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas. ■

Herranz-Iturbide M, López-Luque J, González-Sánchez E, Caballero-Díaz D, Crosas-Molist E, Martín-Mur B, Gut M, Esteve-Codina A, Jaquet V, Jiang JX, Török NJ, Fabregat I. 2021. NADPH oxidase 4 (Nox4) deletion accelerates liver regeneration in mice. *Redox Biol.*; 40:101841. doi: 10.1016/j.redox.2020.101841.