



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Análisis comparativo del degradoma de metazoos longevos	Inglés: Comparative analysis of the Degradome of long lived metazoans
2.- Autor	
Nombre: José María González Pérez-Silva	DNI/Pasaporte/NIE: 71675501A
Programa de Doctorado: Oncología y medicina molecular	
Órgano responsable: Universidad de Oviedo	

RESUMEN (en español)

El envejecimiento se puede definir como el declive de la eficacia biológica de un organismo en el tiempo. Este proceso afecta a casi todos los organismos multicelulares, aunque de diversas formas. Las consecuencias del envejecimiento son pleiotrópicas, e incluyen un elevado riesgo de sufrir enfermedades. Se han identificado 9 claves generales (hallmarks) del envejecimiento en animales. La intervención en estos procesos puede llevar a una mejora de la duración y calidad de vida. De entre estos, 4 destacan por ser primarios (inestabilidad genómica, reducción de telómeros, alteraciones epigenéticas y pérdida de proteostasis). Dado que el resto derivan de estos, son el mejor punto para comenzar a comprender el envejecimiento, al mismo tiempo que aportan dianas terapéuticas muy convenientes, ya que su atenuación supone una atenuación de las hallmarks secundarias.

Paralelamente, definimos el degradoma como el conjunto de proteasas de un organismo dado. Este sistema cumple diversas funciones basadas en la rotura regulada de proteínas, siendo de gran relevancia en procesos tan importantes como el envejecimiento y el cáncer. Dada la complejidad bioquímica del degradoma, nuestra primera aproximación para comprender su papel se basa en el estudio de su evolución. Así, la caracterización del degradoma en especies longevas debería mostrar evidencias de selección en aquellos componentes del sistema que estén involucrados en el envejecimiento.

En este contexto, la presente Tesis se propone analizar y comparar los genomas de dos especies longevas, el cachalote y la extinta Tortuga gigante de Pinta (Islas Galápagos), con el fin de extrapolar adaptaciones que puedan contribuir de alguna forma a entender mejor el proceso del envejecimiento en la especie humana. De esta forma se encontraron diversos tipos de alteraciones presumiblemente relevantes, como expansiones génicas, silenciamiento de genes, o alteraciones en sus motivos funcionales. Comparando estas alteraciones entre distintas especies más o menos cercanas a la especie analizada, se puede determinar su historia evolutiva, y gracias a los efectos conocidos de deficiencias en determinadas proteasas (degradomopatías), podemos extrapolar un efecto en determinadas rutas o sistemas, traduciendo así una alteración genética en un posible efecto biológico.

En el genoma del cachalote (*Physeter macrocephalus*) se anotaron un total de 546 proteasas implicadas en sistemas tan distintos como el inmune, la regulación de la presión sanguínea, el mantenimiento de la piel, o el sistema digestivo. En general, una parte significativa de estas mutaciones se corresponden con proteasas con conocidos efectos en el control de la inflamación, sugiriendo un mayor control sobre esta, y por ende un efecto ligeramente mitigado de sus efectos adversos (*inflammaging*). Por otra parte, se anotaron en torno a 600 proteasas en el genoma de la tortuga gigante de las Galápagos (*Chelonoidis abingdonii*), cuyo ensamblaje también se discute en la presente tesis. Entre las diversas adaptaciones identificadas en estas, destacan nuevamente aquellas con una clara vinculación al sistema inmune, sugiriendo en este caso un favorecimiento del sistema innato frente al adquirido. Además, fueron también significativas diversas adaptaciones relacionadas con la sensibilidad a nutrientes (especialmente a la glucosa), o con el desarrollo neurológico. Finalmente, el análisis automático del ensamblaje del genoma, aportó información sobre expansión de familias génicas y sobre presión selectiva de genes. En ambos casos, un número significativo de los genes destacados, guardaba alguna relación con el sistema ERAD, que a su vez guarda estrecha relación con la comunicación intercelular, otro de los *hallmarks* del envejecimiento.



RESUMEN (en Inglés)

Ageing can be defined as the decay of biological fitness of an organism in time. This process affects to almost every multicellular organism, but in different ways. Similarly, the results of ageing are pleiotropic, including a higher sensibility to diseases. In this sense, 9 hallmarks of this process were identified in animals. Its intervention leads to an enhanced vitality and quality of life. Among these, 4 are highlighted as primary hallmarks (genome instability, telomere attrition, epigenetics alterations, and loss of proteostasis). Since the rest derive from these, they are the best point to start understanding ageing, while they also provide convenient therapeutic targets, since their attenuation mean an attenuation of secondary hallmarks.

Parallely, we define the degradome as the set of proteases in a given organism. This system has several functions based on the controlled break of proteins, playing an important part of many biological processes such as ageing or cancer. Given the enormous biochemical complexity of the degradome, our first approach to unveil its role is based in the study of its evolution. Hence, degradome characterization in long lived species should yield evidence of selection in those components involved in ageing.

In this context, the present Thesis pretends to analyse and compare the genomes of two long lived species, the sperm whale and the extinct giant tortoise of Pinta (Galápagos Islands), aiming to deduce the adaptation that may contribute in any way to better understand the ageing process in humans. Thus, many different types of presumably relevant adaptations were found, such as gene families expansion, gene silencing, or alteration of their functional motives. By comparing these alterations among more or less closely related species, one can determine the evolutive history of said adaptions, and thanks to the known pathological effects of these (degradomepathies), we can extrapolate an effect in certain routes or systems, translating, this way, a genetical alteration into a possible biological effect.

In the genome of sperm (*Physeter macrocephalus*) we annotated a total of 546 proteases, implicated in different systems, such as the immune, blood pressure regulation, skin maintenance, or the digestive system. In general, a significant part of these relate to proteases with known effects in the regulation of inflammation, suggesting a greater control over it, which in turn would mitigate some of its antagonistic effects (*inflammaging*). On the other hand, around 600 proteases were annotated in the genome of the Galápagos giant tortoise (*Chelonoidis abingdonii*), whose assembly is also discussed in the present thesis. Among the several identified adaptations, those with a clear bond with the immune system stand out again, suggesting, in this case, a favouring of the innate immune system versus the adaptative one. Additionally, adaptations linked to nutrient sensing (specially those related to glucose) were also significant, similarly with alterations related to neurological development. Finally, the automatic analysis of the genome assembly, yielded information regarding gene family expansions and footprints of selective pressure in a significant number of genes. In both cases a considerable number of results had some relation with the ERAD system, which, in turn, is tightly linked with another hallmark of ageing, the alteration of intercellular communications.

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
EN BIOMEDICINA Y ONCOLOGÍA MOLECULAR**