

APLICACIÓN DE LOS TARDÍGRADOS EN LA MEDICINA, UNA REVISIÓN

Biól. Yocelin Sánchez Jiménez

Departamento de Biología. Universidad
Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa.

Dra. Alba Dueñas Cedillo

Estancias Posdoctorales por México, Facultad de
Ciencias Forestales, Universidad Autónoma de
Nuevo León.

Dr. Luis M. Guevara Chumacero

Departamento de Biología. Universidad
Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa.

Abstract

Tardigrades are microscopic animals known for their ability to enter cryptobiosis, a state in which they suspend their vital functions to survive extreme conditions. They achieve this state thanks to specialized proteins that provide protection. This article presents a review on the application of tardigrades in medicine, analyzing specialized proteins such as Dsup, which protects the DNA of certain tardigrade species against high levels of radiation. This has sparked interest in medical research. Potential applications are discussed, including the protection of human DNA from radiation and the treatment of human diseases such as cancer, as well as the preservation of biological material, offering new perspectives for medicine.

Keywords: Tardigrades; medicine; cryptobiosis; proteins.

Resumen

Los tardígrados son animales microscópicos conocidos por su capacidad de entrar en criptobiosis, un estado en el que suspenden sus funciones vitales para sobrevivir en condiciones extremas; presentan esta condición, gracias a proteínas especializadas que les confieren protección. En este artículo se hace

una revisión sobre la aplicación de los tardígrados en la medicina analizando proteínas especializadas, como Dsup, que protege el ADN de algunas especies de tardígrados frente a altos niveles de radiación, lo que ha despertado interés en la investigación médica. Se discuten sus aplicaciones potenciales en la protección de ADN humano frente a la radiación y en el tratamiento de enfermedades humanas como el cáncer, así como en la conservación de material biológico, ofreciendo nuevas perspectivas para la medicina.

Palabras clave: Tardígrados; medicina; criptobiosis; proteínas.

Introducción

Los tardígrados (latín *tardus*: lento + *gradus*: paso, paso lento), llamados “osos de agua” (Figura 1), son animales invertebrados, microscópicos (<1mm) con hábitos acuáticos, que fueron descubiertos en 1773 por el naturalista alemán Johann August Ephraim Goeze. El cuerpo de los tardígrados es cilíndrico, segmentado, cubierto de cutícula con quitina que se muda periódicamente, tienen cuatro pares de patas en forma ancha y globosa, con uñas; su boca está adaptada para absorber, por lo que se alimentan de líquidos vegetales y jugos de nemátodos, rotíferos y otros diminutos animales.

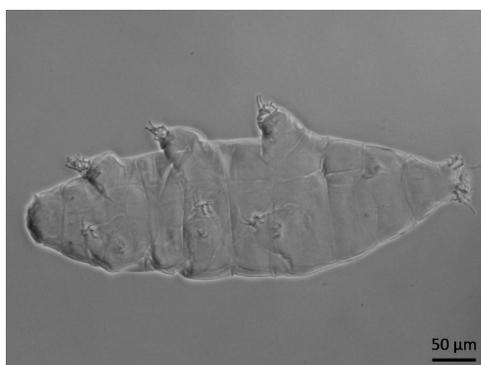


Figura 1: Tardígrado. Foto tomada por Alba Dueñas y Yocelin Sánchez.

Pertenecen al filo Tardigrada que cuenta con 1, 488 especies y se divide en dos principales clases, Heterotardigrada y Eutardigrada. La diferencia entre la clase Heterotardigrada y Eutardigrada radica en que los heterotardigrados tienen clavos y cirros cefálicos, cutícula con placas dorsales y patas retráctiles con cuatro a 13 garras simples terminadas en uñas o en discos adhesivos; mientras que los eutardigrados no poseen placas dorsales, y tienen las patas no retractiles con cuatro garras fusionadas formando diplogarras (término usado en la morfología y taxonomía de tardigrados. Se refiere a la fusión de las garras en su base, formando diplogarras). Existe una tercera clase denominada Mesotardigrada que solo cuenta con una especie descrita en Japón (*Thermozodium esakii*), sin embargo, debido a eventos sísmicos, los ejemplares tipo de la especie desaparecieron y hasta la fecha no han sido encontrados otros individuos de la especie. Los tardigrados se encuentran en los musgos, líquenes, suelos húmedos, cuerpos de agua dulce y de agua salada. Dentro de los ecosistemas actúan como controladores de poblaciones de otros organismos y son bioindicadores ambientales. Lo más extraordinario de estos animales es su capacidad para sobrevivir en condiciones extremas, como altas y bajas temperaturas, alta radiación, altas presiones y desecación completa (Lagos-Tobías *et al.*, 2013).

Los tardigrados han sido un foco de estudio dentro de la medicina por su gran capacidad de bajar su tasa metabólica a casi un punto muerto (criptobiosis) para su supervivencia y por sus proteínas especializadas para su protección contra la radiación; su estudio renueva la medicina actual dentro del cuidado del ADN, el envejecimiento, enfermedades malignas como el cáncer, preservación de material biológico para trasplantes o vacunas e incluso aplicaciones para la resistencia espacial. Dada la importancia de los tardigrados en este tópico, el objetivo del presente trabajo fue efectuar una revisión sobre las aplicaciones que tienen estos increíbles animales en el área de la medicina.

PROTECCIÓN Y REPARACIÓN DEL ADN

Como se mencionó anteriormente, los tardigrados tienen la extraordinaria capacidad de resistir a ambientes o condiciones adversas, como los altos niveles de radiación, pero ¿qué les permite resistir a dichas condiciones? De acuerdo con estudios recientes, se sabe que los tardigrados cuentan con proteínas especializadas que le confieren protección. La más renombrada, es la proteína que se encontró en la secuenciación del genoma de la especie *Ramazzottius varieornatus* Bertolani & Kinchin, 1993 denominada Proteína Supresora de Daños (Dsup por sus siglas en inglés). Esta proteína contiene una alta flexibilidad y proporción de aminoácidos mayormente con carga positiva y crea una capa protectora alrededor del ADN del tardigrado reduciendo significativamente el daño que pueda presentar por factores

estresantes (Chavez *et al.*, 2019). Mínguez-Toral *et al.*, (2020) obtuvieron una imagen dinámica de la interacción de Dsup con el ADN mediante experimentos computacionales con modelos moleculares, cálculos de potenciales electrostáticos, campos eléctricos y simulaciones de la dinámica molecular de todos los átomos, concluyendo que la proteína Dsup está intrínsecamente desordenada, aunque Rolsma *et al.*, (2024) al hacer estudios de cristalografía (formas que toman los cuerpos al cristalizarse) de rayos X han encontrado estructuras ordenadas en al menos un solo caso. La estructura intrínsecamente desordenada permite adaptar su estructura para ajustarse al ADN del tardígrado, es decir, se unen a lugares de alta afinidad (alta fuerza de atracción) en los nucleosomas sin importar la secuencia de ADN (Figura 2).

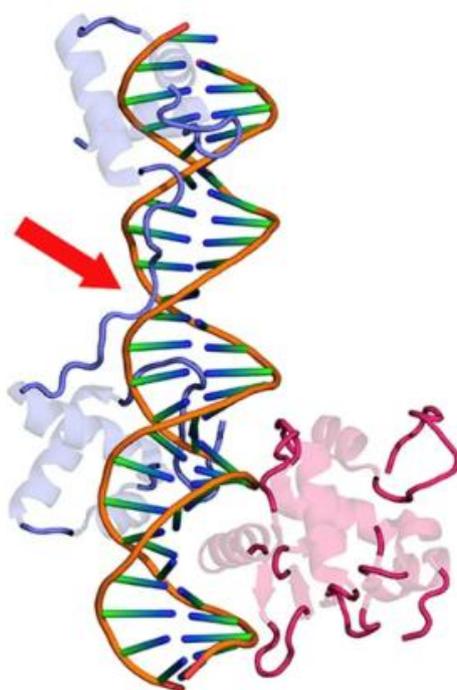


Figura 2: Unión de la proteína Dsup a la secuencia de ADN. La flecha roja señala el segmento desordenado particularmente largo que se adapta a la estructura del ADN (Mínguez-Toral *et al.*, 2020).

Asimismo, se demostró que los efectos electrostáticos (transferencia de electrones de un átomo a otro) son fuertes y juegan un papel importante en la unión de la proteína Dsup con el ADN, por lo que esta proteína tiene una asociación de tipo blindaje con el ADN. Klomchitcharoen *et al.*, (2022) mencionan que, en células renales embrionarias humanas se ha comprobado que al añadir Dsup, mejoraron significativamente la viabilidad celular y redujeron las roturas de la cadena de ADN después de la irradiación con rayos X. Esto se debe a que la similitud de las secuencias entre los genes Dsup y el dominio de unión al nucleosoma humano (estructura que se

forma cuando el ADN se enrolla) permite que la proteína Dsup proteja contra el daño al ADN causado por la radiación, evitando la fragmentación del ADN.

La radiación ultravioleta también puede causar daños al ADN, sobre todo cuando se expone a ella durante un largo tiempo. Puede ser responsable de daños moleculares en el ADN, principalmente de la formación de Dímeros de Pirimidina de Ciclobutano (CPD por sus siglas en inglés); este daño se debe a que dos nucleótidos de pirimidinas (ácidos nucleicos, citosina y timina) se unen de forma anormal, formando un anillo de ciclobutano (compuesto orgánico) y es responsable de algunos cánceres de piel y melanoma. Al respecto, Ricci *et al.*, (2021) mencionan que al incluir Dsup en cultivos de células humanas, estas no formaron dímeros de pirimidina de ciclobutano cuando se expusieron a alta radiación de luz ultravioleta, de igual forma se observó una reducción de la muerte celular y un aumento de la supervivencia. De igual manera, Shaba *et al.*, (2023) ha demostrado que la proteína Dsup, en las células humanas transfectadas (incluir material genético de Dsup en células humanas), media la protección celular contra los rayos ultravioleta que dañan los telómeros (extremo del cromosoma), y contribuyen a la inestabilidad genética y aceleran la muerte celular por apoptosis (muerte celular programada); la proteína Dsup protege a la célula contra la radiación

ultravioleta al activar mecanismos más eficientes de reparación de daño del ADN, estabilidad del ARN mensajero, elongación y mantenimiento de los telómeros. Adicionalmente, se ha encontrado que la proteína Dsup del tardígrado *Ramazzottius varieornatus* y el ortólogo (genes homólogos) de Dsup encontrado en el tardígrado *Hypsibius exemplaris* Gąsiorek, Stec, Morek & Michalczyk, 2018, protegen la cromatina (líquido portador de ADN y proteínas) de los radicales hidroxilo. Cabe señalar que los radicales hidroxilo, mejor conocidos como radicales libres, son moléculas de alta reactividad, por lo que tienen efectos severos en los organismos, como la generación de cáncer, diabetes mellitus, psoriasis, aterosclerosis, etc. Lo más interesante y sorprendente de esto, es según Chavez *et al.*, (2019) que una región conservada en las proteínas Dsup de los tardígrados, exhibe una similitud de secuencia con el dominio de unión a nucleosomas de las Proteínas de Unión a Nucleosomas del Grupo de Alta Movilidad (HMGN por sus siglas en inglés) de vertebrados (incluyendo los seres humanos) y es funcionalmente importante para la unión a nucleosomas y la protección de radicales hidroxilo. Esto podría ayudar a los especialistas a desarrollar células animales que puedan vivir más tiempo en condiciones ambientales normales o extremas.

Por otro lado, la proteína Dsup ha sido utilizada en la medicina espacial para proteger las células de la radiación

ionizante. La radiación ionizante es un tipo de energía que comprende los rayos X, los rayos gamma y parte del espectro electromagnético ultravioleta, la cual se ha convertido en el riesgo más peligroso para la salud humana cuando se efectúa exploración espacial a largo plazo, debido a que puede causar pérdida de cabello, quemaduras por radiación, síndrome de radiación aguda, hematopoyesis deteriorada, alteraciones gastrointestinales, síndrome cerebrovascular, cáncer o enfermedad cardiovascular, además de inducir daños cromosómicos y cambios epigenéticos. Considerando la información anterior y con fines de aplicación en la medicina espacial, se encuentra en proceso la misión “MINERVA,” que, de acuerdo a Klomchitcharoen *et al.*, (2022), consiste en transferir proteínas Dsup del tardígrado *Ramazzottius varieornatus* a *Caenorhabditis elegans* Maupas, 1900 (Figura 3), un nematodo perteneciente a la familia Rhabditidae que contiene hasta un 83% de genes homólogos humanos; se optó por la proteína Dsup ya que se ha comprobado que evita la fragmentación del ADN y por su semejanza de las secuencias entre los genes Dsup y el dominio de unión al nucleosoma humano. La transferencia de Dsup se realizará amplificando la secuencia del gen Dsup a través del método de Clonación de Reacción en Cadena Polimerasa (PCR), y se transferirá por microinyección. Una vez modificado el organismo, se planeó enviar un satélite (Figura 4) al espacio

con biosensores capaces de sustentar y cultivar *C. elegans* en condiciones ambientales espaciales durante cuatro meses. Esta misión tiene el objetivo de utilizar tecnología espacial para poner a prueba la efectividad de la proteína Dsup de tardígrados para inhibir el daño del ADN contra la exposición a la radiación del espacio profundo mediante el uso de modificación genética. Y de esta manera, propiciar que sea utilizada en el ser humano para que resista mayor tiempo en el espacio sin dañar su salud e incluso considerar la posible colonización de Marte.

TARDÍGRADOS Y PADECIMIENTOS HUMANOS

La regeneración de los tejidos ha sido un reto en la medicina, tópico dentro del cual los tardígrados ocupan un papel importante dado que mantienen sus tejidos vivos mientras están en criptobiosis. En humanos, la medicina regenerativa ha utilizado a las células madre derivadas de tejido adiposo (ASC por sus siglas en inglés) en tejidos enfermos, dañados, avasculares y envejecidos, dado que son fáciles de extraer del tejido adiposo. Sin embargo, su potencial regenerativo ha sido afectado por condiciones estresantes durante su aplicación, por ejemplo, para su crio preservación se ha utilizado el enfriamiento lento, lo que ha causado deshidratación celular; mientras que el uso del Crioprotector Dimetilsulfóxido (DMSO por sus siglas en inglés) (compuesto químico ampliamente



Figura 3: Nematodo *Caenorhabditis elegans* (tomado de Mayoral-Peña *et al.*, 2017).



Figura 4: Diseño de satélite para la misión Minerva (tomado de Klomchitcharoen *et al.*, 2022).

utilizado como crioprotector), ha causado convulsiones, hipertensión cardíaca y reacciones alérgicas graves en pacientes que reciben terapias con células madre.

Por otro lado, el injerto de células madre por inyección es un método de tratamiento común para la regeneración de tejidos, pero se ha comprobado que este método disminuye la viabilidad celular debido al esfuerzo cortante, lo que provoca daño a la membrana, lisis

celular, cambios en la morfología y apoptosis (muerte celular programada) (Rolsma *et al.*, 2024).

Considerando estos ejemplos de condiciones estresantes para las células madre humanas, la modificación genética de proteínas derivadas de tardígrados en estas células permitiría una solución para volverlas más resistentes al estrés en su aplicación, además de que es un campo en

crecimiento para la regeneración de tejidos. Contemplando esta solución, recientemente se realizó una experimentación por Rolsma *et al.*, (2024) con la Proteína Mitocondrial Soluble en calor (MAHS) (encargada de proteger las mitocondrias del tardígrado en condiciones de sequía), para mejorar la resistencia de las células madre en humanos, dando como resultado que las células madre a las que se le añadió MAHS demostraron tener el 61% más de supervivencia celular después de 72 horas de incubación. Además, se mejoró la viabilidad celular hasta un 39%. Estos resultados revelan una gran oportunidad de la mejora de las células madre dentro de la medicina regenerativa.

De igual forma, Hashimoto *et al.*, (2016) mencionó que al exponer células humanas a las que se le añadió la proteína Dsup presente en el tardígrado *Ramazzottius variornatus*, a altos niveles de radiación, conservaban su morfología normal, gracias a que Dsup generaba la sobreexpresión de genes reparadores de ADN (XRCC6, ERCC6, ATR y BRCA1). Por otro lado, al cultivar células humanas y añadir la proteína Dsup, y posteriormente irradiarlas con rayos X, las células humanas, redujeron a la mitad la ruptura del material genético (comparadas con células no tratadas con Dsup), lo cual tiene gran potencial en el combate de algunas enfermedades como el cáncer. Por estas razones, Dsup podría ser una opción para ser utilizada en personas con cáncer que tienen que ser sometidas a quimioterapia; además, también podría emplearse para radiografías o cualquier tratamiento que tenga que ver con la aplicación de radiaciones. Por último, las células humanas cultivadas con adición de la proteína Dsup también fueron expuestas a peróxido

de hidrógeno, un tipo de Especies Reactivas de Oxígeno (ROS por sus siglas en inglés), que se definen como moléculas con oxígeno que se producen en el metabolismo celular; los ROS son moléculas inestables y reaccionan fácilmente con otras moléculas. Por esta razón los ROS son peligrosos ya que su acumulación en la célula puede dañar el ADN, ARN y proteínas, causando muerte celular, también son responsables de enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson y Huntington. Las células humanas con Dsup al ser expuestas a peróxido de hidrógeno redujeron de manera significativa la fragmentación del ADN, por lo que se concluyó que Dsup tiene la capacidad de proteger a las células contra los ROS.

Considerando la información anterior, el “estrés oxidante” que se produce cuando hay un desequilibrio entre la producción de radicales libres y los mecanismos antioxidantes, causando diferentes enfermedades humanas como la diabetes, trastornos neurológicos, enfermedades cardiovasculares y el cáncer, podrían reducirse con la transfección de Dsup en células humanas, y, por ende, ayudaría a disminuir el desarrollo de las enfermedades mencionadas.

PRESERVACIÓN DE MATERIAL BIOLÓGICO

La capacidad de los tardígrados de preservarse durante condiciones ambientales no favorables como la sequía, radiación extrema, falta de oxígeno, etc. ha sido un foco relevante de investigación dentro de la ciencia. Esta capacidad llamada Criptobiosis fue definida en 1959 por el naturalista y bioquímico David Keilin como el estado de un organismo cuando no tiene signos de vida visibles y cuando su actividad metabólica es difícilmente mensurable

o viene reversible de un punto muerto. Esto ocurre gracias a la síntesis de dos azúcares, la trehalosa y la sacarosa que, durante las condiciones ambientales adversas, se transforman en cristales amorfos que protegen a la célula y detienen sus procesos metabólicos. También es importante señalar que los tardígrados tienen diferentes tipos de criptobiosis, anhidrobiosis (deseccación), criobiosis (congelación), anoxibiosis (falta de oxígeno) y osmobiosis (alta concentración osmótica) (Lagos-Tobías *et al.*, 2013).

Se han descubierto ciertas familias de proteínas en tardígrados, que están asociadas con los diferentes tipos de criptobiosis en tardígrados. Se denominan “Proteínas Desordenadas de Tardígrados” (TDP, por sus siglas en inglés), que incluyen a las proteínas solubles en calor abundantes en el citoplasma (CAHS), secretadas (SAHS) y mitocondriales (MAHS). Por la importancia de estas proteínas en la criptobiosis, se están implementando en la conservación de vacunas, como la de ARNm que necesita temperaturas muy bajas para su almacenamiento. Además, considerando que la conservación de fármacos y el trasplante de órganos

requieren de temperaturas frías constantes, y que los métodos que se utilizan actualmente conllevan un gasto económico y una infraestructura considerable, mediante las proteínas TDP se está buscando almacenar y transportar dichos compuestos biológicos de forma segura (Packebush *et al.*, 2023).

Particularmente, la anhidrobiosis (Figura 5) ha sido motivo de estudio como punto de partida en el desarrollo de una tecnología de almacenamiento en seco, donde actualmente el método más utilizado es el almacenamiento en frío conocido como cadena de frío, el cual es un sistema de refrigeradores que se utiliza durante la producción, el transporte y el almacenamiento de los productos biológicos. En este procedimiento, se busca reducir el movimiento molecular y minimizar la cristalización durante esta cadena de frío, y congruente a esta lógica la anhidrobiosis es un modelo ideal para permitir el mantenimiento de los productos biológicos en un estado desecado no solo a temperatura ambiente sino también a temperaturas elevadas, que evitaría daños en los productos biológicos.

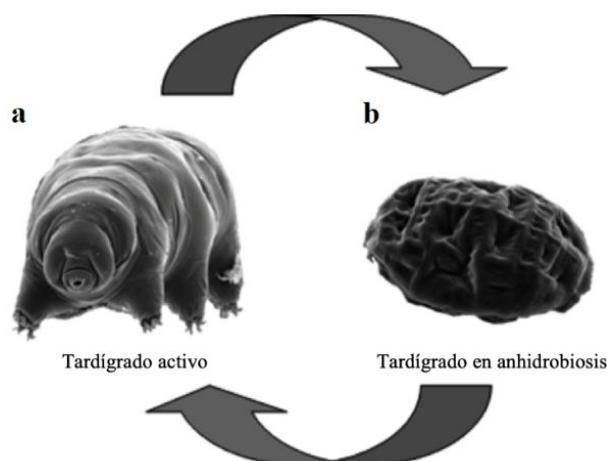


Figura 5: Cambio de estado entre un tardígrado activo y uno en estado anhidrobiótico.

Para la aplicación de la anhidrobiosis en preservación de productos biológicos, Packebush *et al.*, (2023) están recurriendo a las llamadas “Proteínas Solubles en Calor Abundantes en el Citoplasma” (CAHS por sus siglas en inglés) del tardígrado *Hypsibius exemplaris*, para aumentar la vida útil del factor VIII de coagulación sanguínea humana (proteína que ayuda a la sangre a coagular y se produce en el hígado, conocido como factor antihemofílico A). El factor VIII es importante porque aparte de que es un componente esencial en la coagulación sanguínea, además tiene aplicaciones terapéuticas en el tratamiento de enfermedades genéticas (por ejemplo, hemofilia A, que afecta a 1 de cada 5000 hombres), hasta casos de trauma físico extremo. Actualmente uno de los métodos para la conservación de productos biológicos como el factor VIII es el estado en seco, consiste en eliminar toda la humedad con altas temperaturas. La integración de CAHS como nuevo método de conservación para FVIII puede permitir el almacenamiento no solo a temperatura ambiente sino también a temperaturas elevadas, ya que las proteínas CAHS formen geles que ralentizan la difusión, evitando que las proteínas sensibles a la desecación sean no funcionales durante la desecación y tras la rehidratación. A medida que estos geles protectores se deshidratan, permanecen amorfos, formando una matriz solidificada no cristalina en la que las proteínas sensibles a la desecación están

incrustadas y protegidas de los efectos nocivos del criptobiosecado. Esto ayudará al despliegue del factor VIII que salva vidas en entornos remotos (por ejemplo, misiones espaciales), subdesarrollados (por ejemplo, clínicas que carecen de electricidad) y austeros (por ejemplo, campos de batalla o áreas que experimentan desastres naturales), así como también brindar a los usuarios domésticos en regiones más desarrolladas una opción alternativa para un almacenamiento más seguro y confiable, incluso a temperaturas superiores a 30 °C.

Por último, los tardígrados cuentan con otras proteínas especializadas llamadas “Proteínas Abundantes en la Embriogénesis Tardía” (LEA por sus siglas en inglés), que les ayudan a soportar la desecación. Estas proteínas también pueden ser utilizada para conservar materiales biológicos, ya que la unión de las proteínas LEA con la membrana celular es reversible, lo cual ayuda a proteger la membrana en estados secos sin influir en sus funciones y ayuda a las células a restablecer su estructura y función después de ser hidratadas. Por lo tanto, estas proteínas podrían ayudar a la conservación de células.

CONCLUSIONES

Los tardígrados cuentan con características sorprendentes, que les confiere ser una fuente de inspiración en el campo de la medicina. Sus mecanismos de tolerancia al estrés,

especialmente la criptobiosis, ofrecen oportunidades para el desarrollo de terapias innovadoras en tratamientos de enfermedades como el cáncer, así como para la conservación de material biológico como vacunas, medicamentos y órganos para trasplantes. La proteína Dsup es un gran elemento, con un gran potencial para la protección celular, que podría abrir caminos para aplicaciones en oncología y biotecnología.

Es importante mencionar que el estudio de la aplicación de los tardígrados en la medicina está en etapas iniciales y falta mucho camino por recorrer; por esta razón, es crucial fomentar estudios interdisciplinarios que permitan explorar a aspectos básicos de la biología de estos organismos y traducir el conocimiento del grupo en avances médicos tangibles. Con esto, los tardígrados serían clave para el progreso científico y el bienestar humano.

Referencias

- [1] Chavez, C., Cruz-Becerra, G., Fei, J., Kassavetis, G.A. y Kadonaga, J.T., The tardigrade damage suppressor protein binds to nucleosomes and protects DNA from hydroxyl radicals, *eLife*, 8:e47682, 2019. <https://doi.org/10.7554/eLife.47682>
- [2] Hashimoto, T., Horikawa, D. D., Saito, Y., Kuwahara, H., Kozuka-Hata, H., Shin-i, T., Minakuchi, Y., Ohishi, K., Motoyama, A., Aizu, T., Enomoto, A., Kondo, K., Tanaka, S., Hara, Y., Koshikawa, S., Sagara, H., Miura, T., Yokobori, S., Miyagawa, K., Suzuki, Y., Kubo, T., Oyama, M., Kohara, Y., Fujiyama, A., Arakawa, K., Katayama, T., Toyoda, A. y Kunieda, T., Extremotolerant tardigrade genome and improved radiotolerance of human cultured cells by tardigrade-unique protein. *Nat. Commun.*, 7[1]:12808, 2016. <https://doi.org/10.1038/ncomms12808>
- [3] Klomchitcharoen, S., Tangwattanasirikun, T., Gallup, S., Smerwong, N., Arunwiriyaakit, P., Tachavises, P., Tangkijngamwong, J., Phatthanaanukun, P., Jirapanyalerd, B., Chattanupakorn, S., Rungpongvanich, V., Nangsue, N., Meemon, K., Wongtrakoonkate, P., Hongeng, S. y Wongsawat, Y., MINERVA: A CubeSat for demonstrating DNA damage mitigation against space radiation in *C. elegans* by using genetic modification., *Heliyon*, 8[8]:e10267, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10267>
- [4] Lagos-Tobías, A. M., Daza, A., Sánchez, C., León, M. V., Caicedo, M., Londoño, M. y Quiroga, S. Ositos de agua: Phylum tardigrada, *Infozoa, Bol. de Zool.*, [2], pp. 1-16, 2013.
- [5] Mayoral-Peña, Z., Piña-Vazquez, D. M., Gómez-Sánchez, M., Salazar-Olivo, L. A., Aguilar-Tipacamú, G., y Arellano-Carbajal, F., El nematodo *Caenorhabditis elegans* como modelo para evaluar el potencial antihelmíntico de extractos de plantas. *Rev. Mex. de Cienc. Pec.*, 8[3], pp. 279-289, 2017.
- [6] Mínguez-Toral, M., Cuevas-Zuviría, B., Garrido-Arandia, M. y Pacios, L.F., A computational structural study on the DNA-protecting role of the tardigrade-unique Dsup protein, *Sci. Rep.*, 10[1]:13424, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70431-1>
- [7] Packebush, M.H. Sanchez-Martinez, S., Biswas,

- S., KC, S., Nguyen, K.H., Ramírez, J. F., Nicholson, V. y Boothby, T. C., Natural and engineered mediators of desiccation tolerance stabilize Human Blood Clotting Factor VIII in a dry state, *Sci. Rep.*, 13[1]:4542, 2023. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31586-9>
- [8] Ricci, C., Riolo, G., Marzocchi, C., Brunetti, J., Pini, A., y Cantara, S., The tardigrade damage suppressor protein modulates transcription factor and DNA repair genes in human cells treated with hydroxyl radicals and UV-C, *Biol.*, 10[10]:970, 2021. <https://doi.org/10.3390/biology10100970>
- [9] Rolsma, J.L., Darch, W., Higgins, N.C. y Morgan, J. T., The tardigrade-derived mitochondrial abundant heat soluble protein improves adipose-derived stem cell survival against representative stressors, *Sci. Rep.*, 14:11834, 2024. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62693-w>
- [10] Shaba, E., Landi, C., Marzocchi, C., Vantaggiato, L., Bini, L., Ricci, C. y Cantara, S., Proteomics Reveals How the Tardigrade Damage Suppressor Protein Teaches Transfected Human Cells to SurvV-C Stress, *Int. J. Mol. Sci.*, 24[14]:11463, 2023. <https://doi.org/10.3390/ijms241411463>