

## UN EQUIPO DEL CNIO LOGRA DUPLICAR LA VIDA DE RATONES CON ENVEJECIMIENTO PREMATURO

- Un incremento en la capacidad de producir nucleótidos, los ‘ladrillos’ que componen el ADN, reduce la fragilidad del genoma y contrarresta el envejecimiento prematuro de los ratones mutantes para la proteína ATR
- Los experimentos podrían explicar los beneficios del ácido fólico, un precursor de nucleótidos, usado en la clínica para paliar síntomas degenerativos asociados a la edad

**Madrid, 1 de abril, 2014.** El envejecimiento es un proceso intrínseco a la vida, resultado entre otros fenómenos de la acumulación progresiva de daño en el ADN celular. Es así, que investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) liderados por Óscar Fernández-Capetillo describieron ya en 2009 cómo ratones con niveles reducidos de la proteína ATR, involucrada en la reparación del genoma, envejecían más rápido de lo normal. Un trabajo publicado ahora por el mismo equipo en la revista *Genes & Development* ha conseguido duplicar la esperanza de vida de estos ratones, frenando así el envejecimiento prematuro. La estrategia: introducir una mutación capaz de incrementar la capacidad de producir nucleótidos –los *ladrillos* que componen el ADN, o dNTPs– disponibles en las células.

Los autores partieron de trabajos previos realizados en el organismo unicelular *Saccharomyces cerevisiae*, levadura en la cual se había visto que un nivel elevado de nucleótidos era capaz de mejorar la viabilidad de células mutantes para la proteína ATR. “Si bien la levadura no envejece propiamente, nosotros habíamos visto que la mutación de ATR en ratones también era patológica, lo que nos hizo explorar si un incremento en los

nucleótidos también podría aliviar el envejecimiento prematuro observado en estos animales”, dicen los investigadores.

Para saber si los resultados en mamíferos podían estar en sintonía con los de la levadura, crearon un ratón con una doble alteración genética: además de la mutación original en ATR causante del envejecimiento prematuro, los animales contenían también múltiples copias de *Rrm2*, gen clave para la síntesis de nucleótidos. Los resultados mostraron cómo el nuevo ratón revertía en gran parte los defectos en longevidad, incrementando la supervivencia de 24 semanas de media a 50 semanas.

Los ratones mutantes para ATR estaban basados en una enfermedad llamada Síndrome de Seckel, u originariamente “enanismo de cabeza de pájaro”, e independientemente del envejecimiento, los síntomas asociados a esta enfermedad también mejoraron con esta novedosa estrategia.

## **PRIMER MAMÍFERO CON MENOR FRAGILIDAD EN SU GENOMA**

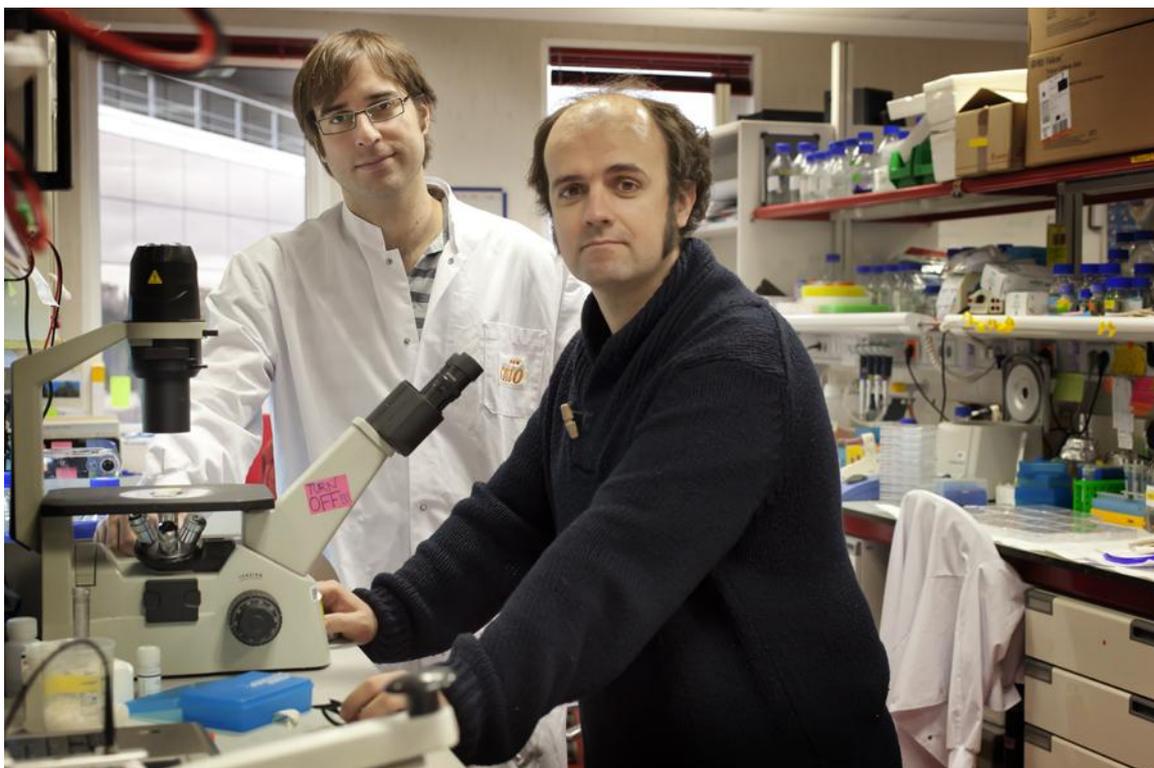
El genoma de todo ser vivo contiene ciertas zonas *frágiles*, que se definen así por su tendencia a romperse espontáneamente, y que pueden ser fuente de alteraciones en el funcionamiento de las células, e incluso de enfermedad. Los estudios descritos en este trabajo demostraron que aquellos ratones con copias adicionales de *Rrm2* sufrían menos roturas en estas zonas frágiles, siendo este el primer mamífero descrito que presenta un genoma con menor fragilidad que el de un ratón normal.

Si estos resultados tienen relevancia en el contexto del envejecimiento normal, en vez del prematuro, está por descubrir. En cualquier caso, los autores apuntan que una práctica estándar en medicina es la de dar suplementos de ácido fólico (o vitamina B12) en personas de avanzada edad para retrasar o paliar patologías degenerativas asociadas a la vejez. Teniendo en cuenta que el ácido fólico es, entre otras cosas, una molécula precursora en la síntesis de nucleótidos, los resultados indican que la escasez de nucleótidos podría contribuir al proceso de envejecimiento en humanos.

“La pregunta que nos hacemos ahora es si un incremento en la capacidad de producir nucleótidos podría también incrementar la esperanza de vida en animales normales, sin envejecimiento prematuro”, dice Fernández-Capetillo. Encontrar la respuesta está ahora en manos de Andrés López-Contreras, primer firmante del artículo y que continuará sus

investigaciones liderando su propio laboratorio en la Universidad de Copenhague.

El trabajo ha contado con financiación del Ministerio de Economía y Competitividad, la Unión Europea, el *Howard Hughes Medical Institute*, la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y la Fundación Botín y Banco Santander, a través de Santander Universidades.



Andrés López-Contreras (izquierda) y Óscar Fernández-Capetillo (derecha). /CNIO

**Artículo de referencia:**

***Increased Rrm2 gene dosage reduces fragile site breakage and prolongs survival of ATR mutant mice.*** Andrés J. López-Contreras, Julia Specks, Jacqueline H. Barlow, Chiara Ambrogio, Claus Desler, Svante Vikingsson, Sara Rodrigo-Pérez, Henrik Green, Lene Juel Rasmussen, Matilde Murga, André Nussenzweig, Óscar Fernández-Capetillo. *Genes & Development* (2015) <http://www.genesdev.org/cgi/doi/10.1101/gad.256958>.

Más información: [comunicacion@cni.es](mailto:comunicacion@cni.es)