

Restricted diet delays accelerated ageing and genomic stress in DNA-repair-deficient mice

Una dieta restringida retrasa el envejecimiento acelerado y el estrés genómico en ratones reparación del ADN deficiente.

Ratones deficientes en el gen *Ercc1* de reparación por escisión de ADN por (*Ercc1 Δ /-*) tienen varias características de envejecimiento acelerado que limitan su expectativa de vida a 4-6 meses. Ellos también establecen una “respuesta de sobrevida”, que suprime el crecimiento e intensifica el mantenimiento celular. Esa respuesta se parece a la respuesta anti envejecimiento inducida por restricción dietética (también conocida como restricción calórica).

Reportamos que una restricción dietética de 30% triplica la expectativa de vida media y máxima remanente de ratones progeroides, retrasando fuertemente numerosos aspectos del envejecimiento acelerado. Ratones con restricción dietética tuvieron un 50% más de neuronas y mantuvieron una función motora normal incluso a edades superiores de ratones progeroides con alimentación normal. En otro ratón progeroide deficiente en el gen de reparación de ADN *Xpg*^{-/-} (también conocido como *Ercc5*^{-/-}), un modelo del síndrome Cockayne, se encontró un resultado similar.

La respuesta a restricción dietética en ratones *Ercc1 Δ /-* se parece mucho a la respuesta en animales silvestres. Interesantemente el hígado de *Ercc1 Δ /-* con alimentación normal muestra una disminución en la expresión de genes largos, algo que se ha observado también en varios tejidos en envejecimiento normal. Esto es consistente con que la acumulación aleatoria de lesiones que bloquean la transcripción afecta preferencialmente a genes largos comparados con genes cortos.

La restricción dietética previene de manera importante esa disminución en la actividad transcripcional de genes largos y reduce el número de focos γ H2AX que son marcadores de daño en el ADN. Estos resultados indican que la restricción dietética preserva la función del genoma al disminuir el daño en el ADN. Nuestros hallazgos permiten validar al ratón *Ercc1 Δ /-* como un organismo modelo útil para evaluar intervenciones que reduzcan el daño endógeno en el ADN y para permitir una mejor comprensión de los mecanismos moleculares de la restricción dietética. Además sirven para proponer el papel no esperado de una terapia similar a la restricción dietética para síndromes progeroides por inestabilidad genómica y posiblemente para neurodegeneración en general.