

Madrid, jueves 7 de julio de 2022

Identificada una molécula capaz de estimular la reparación del daño oxidativo del ADN

- El trabajo, con participación del CSIC, podría suponer una nueva diana terapéutica para tratar las lesiones genéticas asociadas al envejecimiento, el alzhéimer o el cáncer
- La molécula le otorga a la proteína reparadora del daño genético una función enzimática que la hace más eficiente

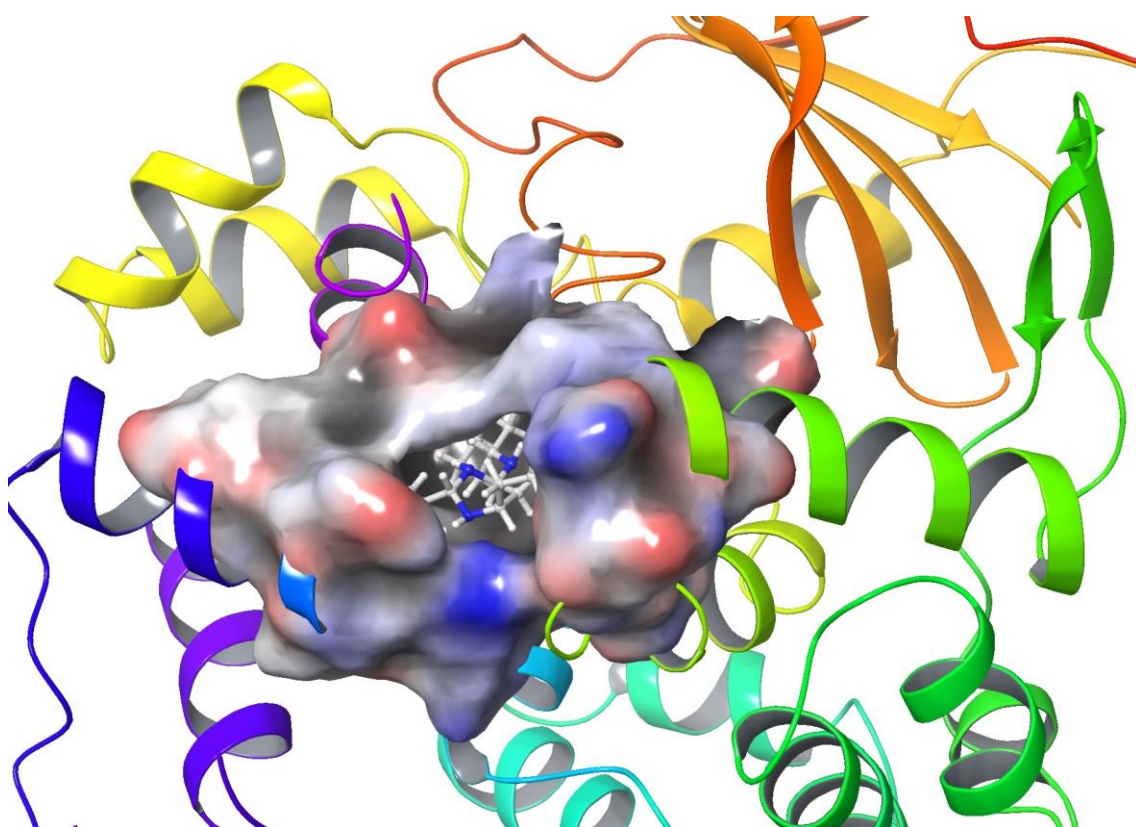


Imagen de cristalografía en la que se muestra la molécula activadora (bastones grises y azules de la parte central) unida al centro activo de la enzima de reparación OGG1 humana. / Maurice Michel

Investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), en colaboración con científicos del Instituto Karolinska (Suecia), han participado en la

identificación de una molécula capaz de estimular la reparación del daño oxidativo del ADN, un avance que podría llegar a emplearse en prevenir lesiones asociadas a procesos naturales, como el envejecimiento, o patológicos, como el alzhéimer, el cáncer, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, autoinmunes y pulmonares.

El trabajo, [publicado en la revista *Science*](#), muestra que la molécula identificada permite a la proteína que se encarga de reparar este tipo de lesiones genéticas cumplir su función de una forma distinta y más eficiente. En concreto, cuando está presente, esta molécula es capaz de otorgarle a la proteína OGG1 una nueva función enzimática.

Cuando el ADN de las células se ve dañado por procesos oxidativos entra en acción OGG1, la cual reconoce, se une, y elimina del ADN una de las lesiones mutagénicas más comunes: 8-oxoG. “Estas acciones son de vital importancia para que se complete el proceso de reparación de 8-oxoG en pasos posteriores”, indica **Carlos Benítez-Buelga**, investigador del Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (IIBM-CSIC-UAM) y primer firmante de la investigación.

“La utilización de una pequeña molécula, denominada TH10785, aumenta la actividad de la enzima diez veces y genera una función nueva. Esto se consigue gracias a las interacciones que se producen entre la molécula y dos aminoácidos clave del centro activo de OGG1. Así pues, esta molécula funcionaría como un catalizador de la enzima”, añade el investigador del CSIC.

Una enzima mejorada

La importancia de esta investigación es doble. Por un lado, esta nueva molécula podría utilizarse para prevenir las lesiones que se acumulan en el ADN como consecuencia del estrés oxidativo asociado al envejecimiento o procesos patológicos. Por otro lado, este es el primer ejemplo de una molécula con la que se consigue *enseñar* una función nueva a un enzima de reparación del ADN, con la cual se vuelve más eficiente.

Este segundo concepto podría abrir una nueva rama en la investigación enfocada al desarrollo de fármacos, donde el uso de pequeñas moléculas no estaría solo restringido a la búsqueda de moléculas inhibitoras o activadoras de una determinada función enzimática, sino también a la adquisición de nuevas funciones que conviertan a una enzima de reparación convencional en una versión mejorada de la misma.

Este trabajo es el resultado de un esfuerzo colaborativo en el que han participado varios investigadores españoles de diversos organismos, entre ellos, **Rosario Perona**, actual subdirectora del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y científica del CIBER de Enfermedades Raras; **Miguel de Vega**, investigador del CSIC en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO-CSIC-UAM); y **Ana Sastre-Perona**, del Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPaz).

Michel M, Benítez-Buelga C, Calvo PA, Hanna BMF, Mortusewicz O, Masuyer G, Davies J, Wallner O, Sanjiv K, Albers JJ, Castañeda-Zegarra S, Jemth AS, Visnes T, Sastre-Perona A, Danda AN, Homan EJ, Marimuthu K, Zhenjun Z, Chi CN, Sarno A, Wiita E, von Nicolai C, Komor AJ, Rajagopal V, Müller S, Hank EC, Varga M, Scaletti ER, Pandey M, Karsten S, Haslene-Hox H, Loevenich S, Marttila P, Rasti A,

Mamonov K, Ortis F, Schömborg F, Loseva O, Stewart J, D'Arcy-Evans N, Koolmeister T, Henriksson M, Michel D, de Ory A, Acero L, Calvete O, Scobie M, Hertweck C, Vilotijevic I, Kalderén C, Osorio A, **Perona R**, Stolz A, Stenmark P, Berglund UW, de Vega M, Helleday. *Science*. **Small-molecule activation of OGG1 increases oxidative DNA damage repair by gaining a new function**. DOI: [10.1126/science.abf8980](https://doi.org/10.1126/science.abf8980).

CSIC Comunicación