

CALCIFICACIÓN VASCULAR EN ENFERMEDADES DE ENVEJECIMIENTO PREMATURO

El síndrome de progeria Hutchinson-Gilford (HGPS, por sus siglas en inglés) es una condición genética autosómica dominante fatal extremadamente rara de envejecimiento acelerado en niños que produce el fallecimiento a una edad media de 14 años. Entre los síntomas y los signos se encuentran baja estatura, calvicie prematura, osteoporosis y enfermedad cardiovascular, incluyendo calcificación vascular. La calcificación vascular, es decir el depósito de cristales de calcio y fósforo en las arterias, es característico del envejecimiento, enfermedad crónica renal y diabetes y constituye una de las causas más importantes

de mortalidad y morbilidad en nuestra sociedad. En este artículo, publicado en *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, el grupo del Dr. Ricardo Villa Bellosta han mostrado que la calcificación vascular asociada

siva en el tiempo que produce un déficit en la síntesis de ATP así como una disminución del ATP extracelular (eATP), el principal precursor del pirofosfato. Además, la actividad fosfatasa alcalina, enzima responsable de la hidrólisis del pirofosfato, está incrementada. Tanto en aortas como en sangre, menos del 10% del eATP que se hidroliza produce ePPi, debido a una alta expresión y actividad en la enzima eNTPD1, la cual hidroliza eATP liberando fosfato. La administración de ATP en combinación con inhibidores de fosfatasa alcalina y eNTPD1, previene la calcificación vascular y mejora la esperanza de vida del ratón HGPS. ■

La administración de ATP junto con inhibidores de fosfatasa alcalina y eNTPD1, previene la calcificación vascular.

a HGPS podría explicarse por la pérdida en la síntesis de pirofosfato extracelular (ePPi), que es el principal inhibidor endógeno de la calcificación. Ratones con HGPS se caracterizan por una disfunción mitocondrial progre-

Villa-Bellosta R. 2019. ATP-based therapy prevents vascular calcification and extends longevity in a mouse model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *PNAS*. <https://doi.org/10.1073/pnas.1910972116>

MIP6, UN NUEVO REGULADOR DE LA HOMEOSTASIS DE LOS ARNm

El metabolismo de los ARNm es fundamental para la supervivencia de las células eucariotas. Muchos factores actúan coordinadamente en diferentes etapas regulando la homeostasis del ARN, y las proteínas de unión al ARN (RBP) son elementos cruciales en este proceso. El grupo liderado por Susana Rodríguez-Navarro del Instituto de Biomedicina de Valencia, en colaboración con grupos de Madrid y de EEUU, ha caracterizado en *S. cerevisiae*, la interacción física y funcional entre Mip6, una RBP con 4 motivos de unión al RNA (RRM) y Mex67, un factor exportador de ARN. Mediante un

enfoque multidisciplinar que combina técnicas biofísicas, bioquímicas, moleculares y de microscopía, han demostrado que un loop en los RRM4 de Mip6 se une al dominio asociado a ubiquitina de Mex67,

no-estrés. Mip6 se desplaza entre el núcleo y el citoplasma de una manera dependiente de Mex67 e interactúa también con otros factores implicados en el metabolismo del ARN como Rpb1, Sgf73, Rrp6 y Xrn1 durante la expresión génica. El estudio demuestra que Mip6 es un nuevo regulador de las respuestas a estrés y abre futuras investigaciones para entender como atenúa la expresión de estos genes en condiciones no estresantes tanto en levadura como en humanos, Ello se debe a que han encontrado que las proteínas PABPCs presentan elevada similitud con Mip6 en los dominios RRM. ■

El estudio demuestra que Mip6 es un nuevo regulador de las respuestas a estrés.

atenuando la exportación nuclear de los ARNm regulados por los factores transcripcionales de respuesta a estrés Msn2/4. Mip6 se une a los transcritos regulados por Msn2/4 reduciendo su expresión y salida del núcleo en condiciones de

Martín-Expósito M, Gas ME, Mohamad N, Nuño-Cabanes C, Tejada-Colón A, Pascual-García P, de la Fuente L, Chaves-Arquero B, Merran J, Corden J, Conesa A, Pérez-Cañadillas JM, Bravo J, Rodríguez-Navarro S. 2019. Mip6 binds directly to the Mex67 UBA domain to maintain low levels of Msn2/4 stress-dependent mRNAs. *EMBO Rep*. e47964. doi: 10.15252/embr.201947964.