

08 DE AGOSTO DE 03

Identifican nueva causa de inestabilidad genómica

Unos investigadores que se encontraban examinando la maquinaria indispensable que detecta y arregla al ADN dañado han descubierto a nuevo culpable que puede inducir inestabilidad genómica y por ello puede allanar el camino para el desarrollo de cáncer.

Estudios realizados en ratones han demostrado que la pérdida de *H2AX*, gen que produce una proteína llamada histona que es parte de la estructura cromosómica, puede alterar el delicado equilibrio de proteínas encargadas de mantener la estabilidad del genoma humano. Cuando *H2AX* deja de funcionar correctamente, se pueden formar linfomas y tumores sólidos, dado que los errores en el código genético no se reparan correctamente en todos los casos, según indica la nueva investigación.

El descubrimiento puede ser importante para comprender el origen de los cánceres humanos porque se sabe que una gran cantidad de tumores humanos contienen alteraciones en la región del cromosoma 11, donde se ubica el gen *H2AX*.

"Cuando se eliminan dos genes que pueden funcionar en forma conjunta para mantener un orden genómico apropiado, se ven cosas mucho más dramáticas."

- Frederick W. Alt

La investigación fue publicada en el número del 8 de agosto de 2003, de la revista *Cell*, por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, [Frederick Alt](#) y sus colegas, quienes se encuentran en el Hospital de Niños, en Boston, y en la Facultad de Medicina de Harvard. Los otros coautores se hallan en la Facultad de Veterinaria de la Universidad Tufts y en el Hospital Brigham and Women's.

Según Alt, estudios anteriores que habían sido realizados por otros investigadores demostraban que H2AX se activaba cuando ocurrían roturas en el ADN. Las proteínas de reparación del ADN arreglan el daño genético, pero también entran en acción durante el reordenamiento genético normal que tiene lugar en las células inmunes cuando éstas se preparan para combatir virus y otras amenazas.

Para explorar las consecuencias de la anulación del gen *H2AX*, el autor principal Craig Bassing creó una línea de ratones que carecía de ambas copias del gen *H2AX*. “Craig, en nuestro laboratorio, y Andre Nussenzweig, quien se encuentra en el Instituto Nacional del Cáncer, produjeron cepas knock-out que presentaban un elevado nivel de inestabilidad genómica”, dijo Alt. Nussenzweig y sus colegas publicaron un artículo en el mismo número de *Cell* sobre estudios realizados con sus ratones knock-out *H2AX*, y encontraron aumentos similares de inestabilidad genómica y de cáncer.

Según Alt, los ratones que carecían únicamente de genes *H2AX* sólo tenían un pequeño aumento de cánceres, “lo que sucede a menudo con muchos genes que producen cáncer, porque funcionan dentro de un sistema de controles y de equilibrios celulares”, dijo. “Pero cuando se eliminan dos genes que pueden funcionar en forma conjunta para mantener un orden genómico apropiado, se ven cosas mucho más dramáticas”.

Por lo tanto, los investigadores crearon un ratón knock-out doble que carecía de *H2AX* y de *p53* -gen que produce un centinela molecular proteico que suprime la proliferación de células que tienen ADN dañado-. En estudios anteriores, Alt y sus colegas habían demostrado que la pérdida de *p53* en las células que carecían del proceso de reparación de ADN conocido como unión de extremos no homólogos (NHEJ, por sus siglas en inglés) resultaba en un aumento dramático de cánceres.

“Cuando eliminamos ambas copias de *H2AX* y ambas copias de *p53*, encontramos un aumento dramático en el índice de tumores que aparecía más allá de lo que se observa con sólo una deficiencia de *H2AX*, y mucho más de lo observado con sólo una deficiencia de *p53*”, dijo Alt. Estos cánceres se desarrollaban tan rápidamente que en unos pocos meses todos los ratones habían muerto, dijo. Los tumores resultantes incluían tanto a linfomas que se presentaban a partir de células inmunes aberrantes -que serían comunes ante la pérdida de la función de reparación de ADN llamada NHEJ- como tumores sólidos, que no se ven normalmente cuando NHEJ está comprometida.

Los investigadores también vieron el surgimiento de cánceres a partir del malfuncionamiento en la reparación de ADN de células inmunes maduras llamadas células B. “La formación de estos tipos de tumores es mucho más semejante a lo que sucede en un gran porcentaje de linfomas de seres humanos y, en particular, en adultos”, dijo Alt.

Alt dijo que se llevaron la mayor sorpresa cuando los investigadores produjeron ratones a los que les faltaba sólo una de las dos copias del gen *H2AX*. Fue a la vez sorprendente y potencialmente muy importante para cánceres humanos el hecho de que los ratones deficientes en *p53* con delección de una de sus dos copias del gen *H2AX* se enfermaran de cáncer mucho más rápido”, dijo. “Mostraron un muy amplio espectro de tumores que, de alguna manera, eran diferentes a los de animales deficientes en *p53* que carecían de ambos genes *H2AX*”.

Además, los estudios demostraron que células que sólo carecían de un gen *H2AX*, y que de otra manera serían normales, sólo tenían la mitad de los niveles de *H2AX* y también presentaban inestabilidad genómica.

La posibilidad de que sólo la mitad de los niveles de la proteína *H2AX* -llamada “haploinsuficiencia”- active inestabilidad genómica y cánceres podría ser muy importante, dijo Alt. Tal tipo de mutación no hubiera sido detectada fácilmente mediante la mayoría de las búsquedas de genes que suprimen tumores en seres humanos. De hecho, Bassing descubrió que los tumores en estos ratones aún tenían un gen funcional *H2AX*.

“El principal interrogante es por qué la haploinsuficiencia de la proteína *H2AX* puede causar inestabilidad genómica y cáncer”, dijo Alt. “Se podría explicar muy fácilmente porque la proteína no es una enzima, es una proteína estructural. Por lo tanto, si al menos la mitad está presente, podría causar problemas en la supervisión de roturas de ADN y en la incorporación de los componentes de la maquinaria de reparación”.

Lo que puede ser particularmente relevante para los cánceres humanos, dijo Alt, es que el gen *H2AX* se encuentra ubicado en una región del cromosoma 11 que se sabe está alterada en mucho tumores humanos. A pesar de que hay otros genes en esa región que pueden causar cáncer, dijo, la evidencia actual del modelo en ratón indica que es muy probable que *H2AX* resulte ser un elemento importante en la inestabilidad genómica que causa cáncer.

Alt y sus colegas ahora están colaborando con los científicos del Instituto para el Cáncer Dana-Farber para analizar el estado de los genes *H2AX* en una amplia gama de cánceres humanos. “Creemos que la pérdida de *H2AX* podría resultar ser una fuente importante de la desenfrenada inestabilidad asociada a la progresión de una variedad de distintos tumores”, dijo.