

10 DE MARZO DE 00

## Un "freno" para el cáncer mantiene controlado el crecimiento

Los investigadores han identificado una proteína que activa al ampliamente conocido gen supresor tumoral *p53*, para prevenir la división de las células que tienen dañado el ADN. Cuando la enzima *Chk2* está ausente o es anormal, se liberan los "frenos" de la proliferación de las células cancerígenas, con ADN defectuoso, y las mismas quedan libres para multiplicarse y posiblemente formar tumores.

Dado que *Chk2* activa normalmente a *p53*, un gen que se encuentra mutado en más de la mitad de los cánceres humanos, los investigadores especulan que las mutaciones en *Chk2* también podrían causar cáncer. "Estos descubrimientos de que las mutaciones en *Chk2* se comportan como las mutaciones en *p53* en lo que se refiere a causar cánceres, son muy importantes", dijo Stephen Elledge, investigador del HHMI en la Facultad de Medicina de Baylor. "*Chk2* ahora es un firme candidato para la mutación génica responsable de la mitad de los cánceres que no tienen mutaciones en *p53*".

Un equipo de investigación que incluye a Atashi Hirao y a Tak Mak de la Universidad de Toronto y a Elledge, informó el descubrimiento en el número del 10 de marzo de 2000, de la revista *Science*.

---

**"Chk2 ahora es un firme candidato para la mutación génica responsable de la mitad de los cánceres que no tienen mutaciones en *p53* ."**

**- Stephen J. Elledge**

---

El descubrimiento de que *Chk2* es un supresor tumoral comenzó con estudios en el laboratorio de Elledge, en donde los investigadores estaban examinando la vía de "control" en levaduras. La vía de control es un sistema crucial de vigilancia que les permite a las células en división suspender la misma para reparar el ADN dañado. Las células que se dividen antes de que el ADN dañado sea reparado pueden formar tumores. "Habíamos descubierto una enzima de levadura encargada del control, llamada Rad53, y posteriormente

clonamos un homólogo humano que llamamos Chk2", dijo Elledge. "Inferimos que Chk2 podría desempeñar el mismo papel en seres humanos".

Elledge contactó a Mak para iniciar una colaboración con el fin de avanzar en la exploración del papel de Chk2 en la reparación del ADN dañado. Los investigadores en el laboratorio de Mak generaron células embrionarias de ratón deficientes en Chk2 y las expusieron a radiación gamma para dañar su ADN. Mientras examinaban las células irradiadas, los científicos descubrieron que estas células no podían mantener el estado de detención, normal y necesario, para reparar el ADN dañado.

Los científicos también deseaban saber si Chk2 afectaba directamente a p53. Para poner a prueba esta hipótesis utilizaron una versión, deficiente en Chk2, de otra clase de célula inmune de ratón, llamada timocito. En los timocitos normales, p53 induce una respuesta suicida, llamada apoptosis, cuando las células se exponen a la radiación o a drogas que dañan el ADN. Los timocitos de ratón, que carecían de Chk2, sobrevivieron a dosis de radiación gamma que normalmente serían suficientes para accionar el mecanismo de apoptosis inducido por p53.

Los científicos encontraron que las drogas o la radiación aumentaron la cantidad de p53 presente en células normales, pero no en las células de deficientes en Chk2. La reintroducción del gen de Chk2, sin embargo, aumentó los niveles de p53 en estas células.

En estudios de tubos de ensayo, los científicos también demostraron cómo la enzima Chk2 podía mantener la activación de p53 uniendo un fosfato a un área particular en la proteína p53. La adición de este fosfato protege a p53 contra la destrucción causada por otra enzima reguladora, manteniendo de tal modo el ciclo celular interrumpido, dijo Elledge. Chk2 es una clase de enzima conocida como quinasa, que activa la acción de otras proteínas agregándoles grupos fosfatos.

"Estos estudios demostraron que Chk2 es un potente regulador de p53 y que está entre sus reguladores más importantes", dijo Elledge. "También existen evidencias clínicas de que juega un papel en el cáncer porque recientemente se ha encontrado que dos familias propensas al cáncer presentan una mutación familiar en el gen *Chk2*. El cáncer de esas familias se asemeja mucho a los cánceres causados por mutaciones en p53".

Mientras que la pérdida de la función de Chk2 contribuye probablemente a una amplia gama de cánceres, dijo Elledge, no es probable que los promueva de una manera tan potente como la pérdida de p53.

"Mientras que ambas proteínas son igualmente eficaces como supresoras tumorales, las características genéticas de p53 hacen que su pérdida probablemente genere más tumores", dijo Elledge. "Existen ciertos tipos de mutaciones *p53* en una de las dos copias del gen, que harán que el gen

mutante interfiera con el gen normal y que promueva la formación de tumores. *Chk2* se comporta más como un supresor tumoral clásico.

"De este modo, *Chk2* puede desempeñar un papel importante en los cánceres hereditarios en los que ambos genes están mutados, mientras que *p53* también será particularmente importante en los tumores espontáneos, en los cuales la pérdida de un gen interfiere con el gen normal y causa el crecimiento agresivo del tumor", dijo Elledge.

Pero, agregó Elledge, el papel de *Chk2* en la respuesta al daño del ADN no se limita a controlar a *p53*. "Las células de los tumores que presentan la pérdida de *Chk2* pueden tener nuevos puntos vulnerables, que no están presentes en las células de los tumores que tienen mutaciones en *p53*", dijo. "Debemos poder aprovechar esos puntos vulnerables para matar selectivamente a esos cánceres".