

13 DE SEPTIEMBRE DE 2002

Gen relacionado con el cáncer de mama repara al ADN dañado

Estudios estructurales de la proteína producida por el gen *BRCA2*, que está implicado en el desarrollo de cánceres hereditarios de mama y ovario, revelan que la proteína está involucrada íntimamente en la reparación del ADN dañado.

Las proteínas de reparación del ADN realizan una función vital y nos protegen contra eventos que pueden ser catastróficos, tales como mutaciones causantes de cáncer o reordenamientos cromosómicos, que son característicos de las células tumorales.

El investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Nikola P. Pavletich, y colegas del Centro del Cáncer Memorial Sloan-Kettering utilizaron cristalografía de rayos X para obtener fotos moleculares de la proteína BRCA2. Las imágenes producidas por el equipo de Pavletich muestran que BRCA2 puede unirse al ADN, conclusión que se apoya en experimentos bioquímicos realizados por el grupo. La investigación fue publicada en el número del 13 de septiembre de 2002, de la revista *Science*.

Los científicos estaban investigando la función de BRCA2 en la recombinación homóloga, que es una de las maneras en que las células reparan a los cromosomas fraccionados. En este tipo de reparación del ADN, los cromosomas fraccionados se reparan utilizando la información de un cromosoma hermano como templado y tutor para dirigir la reparación. Este tipo de reparación del ADN es preciso y es la forma óptima de reparación de células en división. Antes de los estudios de Pavletich y de sus colegas, se creía que BRCA2 sólo desempeñaba una función reguladora indirecta en la reparación del ADN.

Previamente se había involucrado a BRCA2 en el control de la recombinación homóloga, aunque se desconocía su función precisa en este proceso, dijo el investigador Stephen J. Elledge del HHMI, que se encuentra en la Facultad de Medicina Baylor. La importancia de los estudios estructurales sobre BRCA2 del grupo de Pavletich es que proporcionan evidencia de una función bioquímica directa e inesperada de BRCA2 en la enzimología de la recombinación homóloga misma. Fue un estudio elegante que cambiará para siempre la forma en la que pensamos sobre BRCA2 y su papel en el cáncer de mama. Elledge fue autor de un artículo paralelo en *Science* que discute las implicancias de los resultados de Pavletich y de sus

colegas.

El equipo de Pavletich encontró varias dificultades técnicas, la primera de las cuales requería la producción de un segmento de la proteína BRCA2 llamado extremo C-terminal. Elegimos este fragmento porque había evidencias basadas en la secuencia de aminoácidos, en el hecho de que está conservado en muchos organismos y en el hecho de que a menudo está mutado en tumores de que llevaba a cabo una función importante en la reparación mediada por recombinación homóloga, dijo Pavletich.

La producción de este gran fragmento de la proteína BRCA2 y la cristalización del mismo para los estudios de cristalografía de rayos X fue un desafío importante. La primera autora Haijuan Yang sintió un gran alivio cuando identificó una proteína acompañante, llamada DSS1, que se une al fragmento de BRCA2 y facilita la cristalización.

Luego, los científicos utilizaron cristalografía de rayos X para determinar la estructura detallada del fragmento de BRCA2. En este proceso, los rayos X se dirigen a través de los cristales purificados de una proteína y se analizan los patrones que resultan de la difracción para deducir la estructura de la proteína.

Una vez que analizamos la estructura y la comparamos con las estructuras conocidas de proteínas, vimos que tenía dominios que parecían familiares, dijo Pavletich. Estos dominios, llamados plegamientos de unión a oligonucleótidos, se encuentran en las proteínas que se sabe se unen al ADN de una sola cadena.

Los científicos entonces realizaron estudios bioquímicos de unión *in vitro*, usando el dominio BRCA2, que revelaron que el fragmento de BRCA2 se unía al ADN de una sola cadena. Este descubrimiento fue confirmado por estudios adicionales en los cuales los investigadores cristalizaron el fragmento de BRCA2 unido al ADN de una sola cadena. Según Pavletich, los experimentos proporcionaron una clara evidencia de que BRCA2 está íntimamente involucrada en la unión al ADN durante el proceso de reparación.

Los investigadores descubrieron que otro dominio en el fragmento de BRCA2 se une al ADN de doble cadena, aunque todavía no han establecido de forma concluyente que el dominio se una por sí mismo al ADN de doble cadena.

El grupo de Pavletich también demostró que BRCA2 estimula la actividad de una enzima llamada recombinasa RAD51, componente dominante de la maquinaria de reparación del ADN. Nuestras observaciones, junto a otros datos, sugieren que BRCA2 es lo que reconoce las roturas en la doble cadena, dijo Pavletich. Cuando una célula encuentra una rotura en la doble cadena, desmenuza ese fragmento para producir ADN de una sola cadena en el extremo del ADN de doble cadena. Y esto es lo que pensamos es reconocido por BRCA2, debido a que se puede unir al ADN monocatenario y bicatenario.

Nos sorprendió esta función directa de BRCA2, porque entre los científicos del área, se pensaba que [BRCA2] era el regulador de RAD51. Esta función de BRCA2 estaba de acuerdo con la de BRCA1, que se piensa es una proteína de señalización en el proceso, dijo Pavletich. Las mutaciones en BRCA1 también han estado implicadas en el desarrollo de cánceres de mama y de otros tipos.

Pavletich agregó que nuestros descubrimientos no revelan ninguna estrategia obvia de tratamiento, pero como ocurre con toda la ciencia básica, el estudio de la función de un proceso, y de su función incorrecta en el cáncer nos ayuda a comprender el proceso de la tumorigénesis. Por lo tanto, dijo, su laboratorio planea realizar estudios detallados sobre cómo actúan conjuntamente el dominio de BRCA2 que se une al ADN y el otro dominio que se une a RAD51, para activar la maquinaria de reparación del ADN.