

20 DE ABRIL DE 00

Un nuevo vigilante genómico

En cada célula, un grupo de proteínas llamadas vigilantes velan para encontrar signos de daño en el ADN. Si se encuentra algún daño, estas proteínas actúan inmediatamente para reparar el ADN y para preservar la estabilidad del genoma. Aunque son pocas, estas proteínas realizan una función vital y protegen de consecuencias potencialmente catastróficas, tales como mutaciones que causan cáncer o alteraciones cromosómicas, una causa frecuente de leucemias y linfomas.

En el número del 20 de abril de 2000, de la revista *Nature*, el investigador Frederick W. Alt del HHMI y sus colegas en el Hospital de Niños, en Boston, proporcionan evidencias de que XRCC4, un miembro de una familia de proteínas llamadas proteínas no homólogas de unión de los extremos, es un nuevo tipo de vigilante genómico.

En estudios anteriores, Alt y sus colegas encontraron que XRCC4 ayuda a que los extremos rotos de ADN de doble cadena se vuelvan a unir. Estas rupturas en el ADN pueden ocurrir aleatoriamente, como resultado de la exposición a radiaciones ionizantes o durante el curso del desarrollo normal del linfocito. El grupo de Alt encontró que XRCC4 era necesaria para volver a juntar al ADN en los linfocitos que experimentan el intercambio de genes, durante el proceso de crear el extenso repertorio de células que combaten a las infecciones. Curiosamente, los investigadores también encontraron que XRCC4 era necesaria para reparar el ADN dañado en los cerebros en desarrollo de ratones.

"Dado que la translocación es un mecanismo frecuente que subyace a los linfomas humanos, el entendimiento sobre cómo proliferan las células en este sistema de ratón □ donde se presentan los linfomas con tanta frecuencia y reproducibilidad □ debiera darnos una mayor comprensión sobre los mecanismos que causan la generación de tumores."

- Frederick W. Alt

"Habíamos encontrado que los ratones que carecían de *XRCC4* morían embrionariamente", dijo Alt, quien también es profesor en la Facultad de Medicina de Harvard. "Cuando miramos más de cerca, encontramos un defecto previsible en su sistema linfático, que no les mataría, pero también encontramos una extensa muerte celular a lo largo de su sistema nervioso".

Razonaron que dado que p53, el muy conocido guardián del genoma, revisa a la célula en búsqueda de roturas en el ADN, era posible que la función de p53 fuera la de "ver" los extremos rotos de ADN en las neuronas y marcar a esas células para la muerte.

Para probar esta teoría, Alt y sus colegas comenzaron a trabajar con ratones que carecían de sólo una copia de *XRCC4* y, por lo tanto, sobrevivían más allá del nacimiento. Continuaron realizando múltiples cruces, utilizando otros ratones que carecían de una o ambas copias de *p53*, y produjeron cepas de ratón que carecían completamente de *XRCC4* y de ya sea una o ambas copias de *p53*.

"La conjetura que realizamos fue probada totalmente", dijo Alt. "Cuando conseguimos librarnos de *p53* en los ratones con deficiencia en *XRCC4*, los mismos sobrevivieron al desarrollo embrionario. Además, sus sistemas nerviosos parecían intactos, en gran parte, y los ratones presentaron comportamientos normales, tales como la capacidad de caminar y de comer".

Sin embargo, los científicos observaron que los linfocitos presentes en estos ratones no presentaban el reordenamiento normal del gen, llamado recombinación V(D)J, la cual se necesita para crear la variedad de linfocitos necesarios para que los animales se puedan defender de las infecciones.

"Sabíamos que las células inmunitarias B y T en estos ratones mutantes no pueden volver a juntar los segmentos de los genes inmunitarios, y sin tal recombinación las células no pueden desarrollarse más allá de la etapa de su

progenitor", dijo Alt.

Es importante remarcar, dijo, que a pesar de que los ratones que carecían de *XRCC4* y de *p53* sobrevivieron más allá del nacimiento y desarrollaron linfomas a gran escala.

"Una deficiencia en la unión de los extremos del ADN no produce un alto índice de tumores", explicó Alt. "Sin embargo, cuando introdujimos esta deficiencia en la unión de los extremos, en un ratón que carece de *p53*, vimos con frecuencia linfomas de células B. Especulamos que la carencia de *p53* permite que esos linfocitos progenitores primitivos sobrevivan con el ADN roto en los genes inmunitarios, y que den lugar a tumores".

Es particularmente intrigante, dijo Alt, que los tumores de las células B surgieran, en gran parte, de células en las que la maquinaria de recombinación había creado una rotura en el ADN presente en el locus del gen *IgH* y había fusionado al gen *c-myc*, que es un oncogén muy conocido. Como resultado de la fractura y del reordenamiento o translocación de estos genes, ambos genes se amplifican en gran medida, dijo Alt. El mismo tipo de alteración también se observa en el linfoma de Burkitt, un cáncer humano.

"Todavía no conocemos la razón de esta translocación, si es que existe un punto preferencial de fractura o si existe una selección muy fuerte para las células que tienen translocado el *c-myc*", dijo Alt.

De este modo, el descubrimiento de los científicos sobre la interacción entre *p53* y *XRCC4* podría llevar a una mejor comprensión sobre cómo se desarrollan los linfomas de las células B. "Dado que la translocación es un mecanismo frecuente que subyace a los linfomas humanos, el entendimiento de cómo proliferan las células en este sistema de ratón donde se presentan los linfomas con tanta frecuencia y reproducibilidad debiera darnos una mayor comprensión sobre los mecanismos que causan la generación de tumores", dijo.

Los científicos también explorarán cómo afecta la ausencia de *XRCC4* o de otros componentes de la maquinaria de reparación del ADN a las neuronas en desarrollo.

"La deducción es que estos ratones que carecen de *XRCC4* tienen roturas en el ADN presente en sus neuronas que no están reparadas, y *p53* normalmente señala a las neuronas dañadas para que mueran", dijo Alt. "Pero debido a que en ausencia de *p53*, las neuronas deficientes en la unión de los extremos todavía parecen funcionar de una manera razonable, no parece ser que necesiten del proceso de unión de los extremos para juntar esos extremos de ADN nuevamente".

"De este modo, estamos muy interesados en averiguar si existe algún defecto en el sistema nervioso de los ratones que carecen de *p53*, deficientes en la

unión de los extremos, y si las neuronas presentes en estos animales conservan los extremos rotos, lo que podría ayudar a comprender la naturaleza del daño", dijo Alt.