

05 DE NOVIEMBRE DE 99

Identificación del activador de una proteína clave en el cáncer de mama

En la investigación del cáncer de mama, el gen *BRCAl* ha recibido la mayor parte de la atención debido a que cerca del tres por ciento de todos los cánceres de mama son causados por mutaciones en el mismo. Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), en el Colegio de Medicina Baylor, han identificado una proteína que activa la versión en ratón de la proteína *Brcal* para iniciar la reparación del ADN dañado. Ellos dicen que mutaciones en el gen humano que produce esta proteína activadora, son probablemente las responsables de más casos de cáncer que los producidos por mutaciones en *BRCAl*.

El descubrimiento de la proteína activadora, quien es codificada por un gen llamado *ATM*, sugiere que mal funcionamientos en *Brcal* y *ATM* combinadas pueden ser responsables de cerca del 10 por ciento de todos los cánceres de mama. *Brcal* y *ATM* son parte de la maquinaria celular encargada de reparar el daño genético causado por las radiaciones.

El descubrimiento del papel de *ATM* activando a *Brcal* fue informado por el investigador del HHMI Stephen Elledge y sus colegas en el departamento de Bioquímica en el Colegio Baylor de Medicina, en el número del 5 de noviembre de 1999, de la revista *Science*. Son coautores del trabajo David Cortez, Yi Wang y Jun Qin.

El gen *ATM*, abreviatura de "ataxia telangiectasia mutated", es llamado así por la enfermedad genética en la cual personas con dos copias que no funcionan correctamente de este gen pierden células cerebrales y el control sobre los músculos, tienen una alta probabilidad de contraer cáncer y una sensibilidad incrementada a la radiación. La proteína *ATM* es una "quinasa", un tipo de enzima que activa a otras proteínas agregándoles fosfatos en un proceso llamado fosforilación.

En sus experimentos Elledge y sus colegas encontraron que células normales expuestas a radiación gama contenían *Brcal* fosforilada; mientras que células irradiadas de pacientes con ataxia telangiectasia (AT)-quienes no tienen genes funcionales *ATM*-no presentaban la proteína fosforilada. Cuando los científicos insertaron un gen *ATM* funcional en las células de los pacientes con AT, la proteína *Brcal* presentó fosforilación.

Estudios detallados de la proteína Brca1 revelaron que hay muchos sitios en la molécula donde la fosforilación se puede llevar a cabo. Cuando los científicos mutaron la proteína y bloquearon muchos de estos sitios encontraron que la proteína ATM ya no podía controlar más a la proteína Brca1.

"Creemos que estos estudios muestran que ATM es el sensor y el instructor para Brca1", dijo Elledge. "Indica a Brca1 que hay una ruptura cromosómica debida a la radiación y Brca1 está involucrada en la preparación del proceso de reparación para corregir el daño".

"De esta forma, hemos establecido una vía que conecta dos principales supresores de tumores involucrados en el cáncer de mama".

Elledge enfatiza que ATM y Brca1 son intermediarios en el proceso de reparación del ADN y que futuras investigaciones probablemente revelen que hay muchos más genes involucrados en la vía de reparación del ADN, que puede ser importante en el cáncer de mama.

"Estudios en levaduras han mostrado que existen muchos otros genes en esta vía", dice Elledge. "Todavía no conocemos todos los genes humanos y probablemente terminemos con una sola vía principal que sea la responsable de una importante porción de todos los cánceres de mama".

Mutaciones en *ATM* pueden causar un porcentaje significativamente mayor de casos de cáncer de mama que el uno al tres por ciento atribuido a mutaciones en *BRCA1*, dijo Elledge.

"Este trabajo puede ofrecer una explicación molecular a otros estudios que indican que mujeres que son heterocigotas para *ATM*-esto es, que tienen una forma mutante del gen-tienen de tres a cuatro veces más predisposición de contraer cáncer de mama".

Elledge y sus colegas también señalan que estudios en ratones han demostrado que un gen mutante de *ATM* vuelve a los animales más sensibles al daño genético por radiaciones. Dado que muchas mujeres también tienen un gen *ATM* mutante, los investigadores escriben en la revista *Science* que sus resultados "pueden tener relevancia en la problemática de los beneficios relativos del generalizado uso de rayos x para la detección precoz del cáncer de mama, una pregunta a ser resuelta sólo por estudios epidemiológicos".

De acuerdo con Elledge, estudios previos también sugieren que *ATM* no es una mutación rara. "Si los números publicados son correctos, existe un millón de mujeres que son heterocigotas para *ATM*, lo que significa que en realidad *ATM* puede ser responsable de un mayor porcentaje de cáncer de mama que *BRCA1*", dijo Elledge.