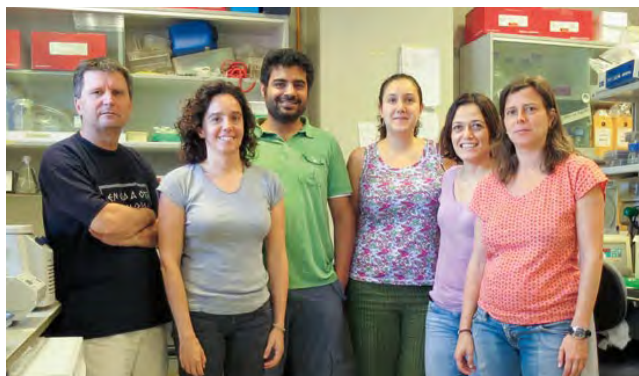


El cáncer de mama y el de próstata son dos de más frecuentes entre mujeres y hombres (respectivamente), por lo que resulta de enorme interés poder descifrar los factores y mecanismos que los controlan. Este es el objetivo de los grupos coordinados por Andrés Aguilera en el Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (Cabimer) en Sevilla. En concreto, estudian los problemas asociados a la inestabilidad genómica en organismos modelo *S. cerevisiae* y *C. elegans*, y en células humanas y murinas en cul-

## A Fondo



tivo. Durante la proliferación celular, una serie de procesos deben estar estrechamente coordinados para promover una propagación del genoma sin fallos, ya que si bien los errores promueven la diversidad genética, son también dañinos y se asocian a menudo con la enfermedad y el envejecimiento prematuro. Los principales intereses de este grupo consisten en identificar y comprender las causas y mecanismos de la inestabilidad genómica, a la vez que identificar potenciales fármacos antitumorales que tengan efecto en ellos.

### BRCA2 ayuda a eliminar híbridos de RNA-DNA o *R-loops*

El trabajo describe una nueva función para la proteína supresora de tumores BRCA2, y de forma colateral para BRCA1, en evitar la acumulación de híbridos de RNA-DNA (*R-loops*). Explora el papel en la estabilidad de los genomas de un factor de la biogénesis y transporte de los mRNA, TREX-2, entre cuyas subunidades están las proteínas PCID2 y DSS1, la cual se asocia a BRCA2. Muestra que BRCA2 y PCID2 interactúan *in vivo* y demuestra que las células HeLa silenciadas para PCID2 acumulan roturas cromosómicas al igual que las silenciadas para DSS1 o BRCA2. Sorprendentemente, las células BRCA2<sup>-/-</sup>, pero no las PCID2<sup>-/-</sup>, acumulan *R-loops* que son en parte responsables de su inestabilidad genética tanto en células que replican como en las que no. Esto se demuestra mediante la supresión parcial de las roturas por sobreexpresión de la ribonucleasa RNH1, que elimina el RNA de los *R-loops*, así como mediante la detección de los *R-loops* con un anticuer-

po específico y con una nueva herramienta en la que el dominio de RNH1 de unión al híbrido RNA-DNA de RNH1 se ha fusionado con GFP. Esta fusión detecta los *R-loops in vivo* y potencia la inestabilidad en células BRCA2<sup>-/-</sup> y BRCA2<sup>+/+</sup>. El trabajo concluye que BRCA2 ayuda a eliminar *R-loops*, posiblemente uniéndose a la cadena sencilla de DNA desplazada o a las horquillas de replicación atascadas frente a los mismos y que, por tanto, los *R-loops* constituyen una fuente importante del estrés replicativo ligado al origen de los tumores.

Bhatia V., Barroso S.I., García-Rubio M.L., Tumini E., Herrera-Moyano E., Aguilera A.: «BRCA2 PREVENTS R-LOOP ACCUMULATION AND ASSOCIATES WITH TREX-2 mRNA EXPORT FACTOR PCID2». *Nature* 2014; Jun 1. doi: 10.1038/nature13374. [Epub ahead of print]

Los BRCA (*breast cancer*) 1 y 2 son genes humanos supresores de tumores cuyas mutaciones aumentan el riesgo de padecer cánceres de mama y ovario. En su forma no mutada evitan la proliferación incontrolada, y aunque las estructuras de ambos genes son diferentes, se sabe que sus funciones estaban interrelacionadas, al menos las que tienen que ver con la reparación del DNA. Como resultado de la acción de las proteínas supresoras de tumores que codifican, se suprimen los procesos tumorales relacionados con los dos tipos de cáncer mencionados. De hecho, las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 suman entre el 20 y el 25 % de los cánceres de mama hereditarios, del 5 al 10 % de todos los cánceres de mama y casi el 15 % de los cánceres de ovarios. El Cabimer avanza en el conocimiento de las funciones de estos genes, ya que sugiere que

BRCA2 procesa y elimina los híbridos DNA-RNA, cuya acumulación provoca daño y estrés durante la replicación celular.

Son comunes estos híbridos, que impiden que los cromosomas se repliquen correctamente, provocando mutaciones. El fenómeno ha sido observado en levaduras, nematodos y células humanas, por lo que es muy relevante la asociación de este proceso causante de inestabilidad genómica con BRCA1 y, sobre todo, con BRCA2, que contribuyen a mantener la estabilidad del genoma. Es interesante avanzar en el conocimiento, además, de dos genes utilizados en la clínica como marcadores génicos para valorar el riesgo de sufrir alguno de los cánceres indicados.