



Alberto M. Pendás, investigador del Centro del Cáncer de Salamanca. ENRIQUE CARRASCAL

&gt; SALAMANCA

## Una proteína que protege a las células de los tumores

Investigadores salmantinos comprueban que la separasa facilita la reparación fiel del ADN en seres humanos / Confirman que su disminución predispone a la transformación oncogénica. Por E. L.

Las células de los organismos pluricelulares protegen su integridad genómica para evitar convertirse en cancerígenas. Y lo hacen con un arsenal muy diverso de proteínas que reparan el DNA para evitar el deterioro de la información codificada del genoma. Las células sanas son como miembros de la sociedad que cumplen con sus leyes. Por el contrario, las células tumorales cambian de bando repentinamente *pasando por alto* las normas impuestas y caminando a sus anchas sin seguir el costoso compromiso de la pluricelularidad, en la que se mantiene una estructura rígida, muy jerarquizada y organizada donde sólo se dividen ciertas células –médula ósea o intestino– como compromiso para mantener al organismo vivo y en equilibrio. Excepcionalmente, las células durmientes que reparan ciertas situaciones de estrés como traumas, heridas, etc. recuperan la capacidad proliferativa de una forma muy controlada.

En este sentido, investigadores del Centro del Cáncer de Salamanca han identificado que, además de participar decisivamente en la división del material hereditario durante la mitosis y la meiosis, la separasa –la proteína que lleva a cabo la rotura específica del complejo de cohesinas que permite la separación de las cromátidas en esta fase– también desempeña un papel muy importante en el mantenimiento de la integridad del genoma –material hereditario codificado en el DNA–. «La mayor parte de las células de nuestro cuerpo

no se dividen activamente y sus genomas están sujetos a numerosos cambios o mutaciones generadas por agentes externos e internos que deben repararse para evitar que estas lesiones indeseadas den lugar a enfermedades humanas como el cáncer, el envejecimiento prematuro o enfermedades cognitivas», explica Alberto M. Pendás, investigador principal del estudio que ha sido publicado en la revista científica *The EMBO Journal*.

Para evitar este deterioro de la información codificada en el genoma, las células del organismo disponen de una maquinaria muy compleja que permite llevar a cabo de la manera más fiel posible todas las reparaciones del DNA. «Esta ruta de reparación fiel se denomina recombinación homóloga y es vital para el mantenimiento de la integridad genómica. La recombinación homóloga lleva a cabo la reparación de los daños infligidos en nuestro DNA mediante el empleo de información que se encuentra replicada en la cromática hermana como modelo a copiar»,

manifiesta para, a renglón seguido, aclarar que las cohesinas, a través de su capacidad para mantener unidas las dos moléculas de DNA de las cromátidas hermanas, intervienen de forma decisiva también en los procesos de reparación fiel del DNA.

Precisamente, en ese punto, dice el investigador principal, está el quid de la cuestión. En este proyecto de investigación, este equipo salmantino ha observado que la proteasa separasa humana se recluta en el núcleo de las células a las regiones donde se ha producido la rotura del DNA. «Tras la activación local de la separasa, ésta provoca proteólisis y eliminación controlada de parte de estos complejos de cohesinas de forma independiente de la división celular facilitando la reparación fiel del DNA a través de la ruta de la recombinación homóloga».

Para Pendás, el conocimiento de los actores que participan en las rutas que mantienen la integridad del genoma son «claves» para poder intervenir racionalmente

sobre estos procesos. En especial, afirma que la integridad genómica de las células tumorales recae sobre esta ruta de recombinación homóloga, por lo que se están empleando inhibidores de la recombinación homóloga para potenciar los efectos de otros compuestos que se emplean habitualmente en quimioterapia y que actúan mediante la inducción de roturas en el DNA. «La naturaleza enzimática de la separasa permite el desarrollo y empleo de pequeñas moléculas que inhiben su función», concreta.

De hecho, en esta circunstancia es donde radica la innovación del trabajo. Se desconocía la posible función de la separasa humana o de ningún mamífero en este proceso. Un paso que, tal y como sostiene, puede servir como nueva diana de intervención terapéutica. Y es que esta ruta ya se utiliza para combatir numerosos tumores, si bien ahora mismo se conoce un nuevo actor lo que abre nuevos papiros para poder actuar de manera sinérgica con otras terapias y

tratar de acabar con aquellos cánceres que basan en exceso su supervivencia en esta ruta de reparación del DNA.

Han llegado hasta esta conclusión mediante el empleo de células humanas y ratones modificados genéticamente. Gracias a ellos han descifrado las modificaciones moleculares que la separasa sufre –metilación, fosforilación y sumoiliación– para poder redirigirse desde su lugar de residencia habitual dentro de la célula al núcleo donde se encuentra el DNA dañado.

De igual manera, asegura que han comprobado que la disminución relativa de la proteína separasa en el ratón no sólo reduce la capacidad de sus células para reparar fielmente las lesiones en su DNA sino que además predispone a estas células a transformarse en células tumorales con gran facilidad. De acuerdo con ello, los ratones de menor actividad de separasa tienen mayor susceptibilidad a desarrollar tumores de piel inducidos. «El reclutamiento de separasa al DNA lesionado y la eliminación controlada de los complejos de cohesinas en sus alrededores promueve la reparación del DNA y protege las células del organismo de la transformación oncogénica», resume Alberto M. Pendás.

Sus planes de futuro son seguir profundizando en el entendimiento de los mecanismos que permiten a los organismos crecer y reproducirse para poder entender como la desregulación de estos procesos dan lugar a enfermedades tan diversas como el cáncer, el envejecimiento prematuro o la esterilidad.