



RESULTATS

25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA
CÀNCER

RESOLUCIÓ DELS PONTS DE DNA I GENERACIÓ D'INESTABILITAT GENÒMICA

Dra. Anna Genescà Garrigosa

Facultat de Biociències - UAB Universitat Autònoma de Barcelona

Dr. Neil Joseph Ganem

School Of Medicine - Boston University, Estats Units

Quin era l'objectiu del projecte?

Investigar la resolució dels ponts cromosòmics, ja que són estructures nuclears atípiques que s'observen freqüentment a les cèl·lules tumorals i que es considera que estan molt lligades amb els processos de tumorigènesi i amb la progressió dels tumors.

Què ha descobert?

L'estudi revela un model per a la resolució dels ponts cromosòmics, destacant processos tant mecànics com bioquímics que operen de manera dependent del cicle cel·lular. Aquesta recerca té implicacions crítiques per entendre la inestabilitat genòmica que apareix en les cèl·lules canceroses, on la presència de ponts cromosòmics pot contribuir a cicles d'alteracions del DNA que condueixen a la inestabilitat cromosòmica.

El nostre estudi revela que, a la sortida de la mitosi, la resolució dels ponts cromosòmics està íntimament vinculada a les forces de tensió exercides pels microtúbuls del fus mitòtic sobre els cinetocors del pont. A la sortida de la mitosi, la longitud de la cromatina del pont en megabases influeix tant en el moment com en la separació mínima entre els cinetocors del pont necessària per a la ruptura del pont. Després de la mitosi, l'endonucleasa ANKLE1 contribueix a la resolució dels ponts

cromosòmics, ja que la seva inhibició va provocar un augment de la freqüència de ponts cromosòmics que arriben a la interfase del cicle cel·lular. Destaquem que ANKLE1 també pot resoldre ponts durant la interfase primerenca sense necessitat de col·lapse de l'embolcall nuclear. Per contra, un mecanisme addicional que opera durant la interfase es basa en la ruptura de l'embolcall nuclear. Les adhesions focals que ancoren el pont al substrat combinades amb la migració cel·lular resulten en la ruptura del DNA i de l'embolcall nuclear, cosa que permet l'accés a exonucleases citoplasmàtiques, com TREX1, que podran resoldre ponts en aquesta etapa del cicle cel·lular.

En conjunt, els descobriments fets en aquest projecte de recerca demostren que els ponts cromosòmics poden patir ruptures en diferents etapes del cicle cel·lular, i això revelant un conjunt divers i distintiu de mecanismes que governen la ruptura dels ponts cromosòmics.

Quina aplicació pràctica tindrà aquest resultat?

Pot semblar una paradoxa, però, tot i que el trencament dels ponts cromosòmics promou l'inici i la progressió del càncer a través de la generació d'instabilitat genòmica, també pot representar una debilitat particular de les cèl·lules i una oportunitat per desenvolupar fàrmacs dirigits específicament contra elles. Per exemple, molècules que puguin inhibir la reparació de l'embolcall nuclear després de la ruptura del pont de cromatina per induir l'apoptosi (mort cel·lular programada) de les cèl·lules afectades. En altres paraules, la presència de ponts a les cèl·lules pot esdevenir una oportunitat per al desenvolupament de molècules específicament dirigides contra les cèl·lules que els presenten, suavitzant d'aquesta manera la instabilitat genòmica.