

DEFECTOS DE RAPARACIÓN VIA NHEJ EN CÉLULAS CON MUTACIONES EN GENES DE ANEMIA DE FANCONI

**José A. Casado, María I. Núñez, José C. Segovia, José M. Ruiz de Almodóvar and
Juan A. Bueren. CIEMAT y Facultad de Medicina. Universidad de Granada.**

Actualmente están descritos dos mecanismos principales para la reparación de las roturas de doble cadena en el DNA: recombinación homóloga (RH) y unión de extremos sin homología (NHEJ).

La mayor parte de las proteínas de Fanconi (FANCA,B,C,E,F,G,L,M) interaccionan formando un complejo nuclear necesario para activar la proteína FANCD2 mediante monoubiquitinización. FANCD2 activada interacciona, asimismo, con proteínas como BRCA2/FANCD1 y BRCA1; dos proteínas implicadas en RH. El papel de las proteínas de Fanconi en los procesos de RH y NHEJ es controvertido.

Así, mientras algunos autores no detectan alteraciones en NHEJ, otros observan defectos en la eficiencia y/o fidelidad de la reparación basada en NHEJ.

Puesto que estas observaciones han sido realizadas utilizando aproximaciones experimentales con DNA plasmídico o extractos nucleares y las dobles roturas generadas con enzimas de restricción, en nuestro laboratorio hemos estudiado el fenómeno de NHEJ en células hematopoyéticas vivas expuestas a radiación ionizante como medio para generar roturas dobles en DNA cromatídico.

La cinética de reparación de dobles roturas – analizada mediante electroforesis de campo pulsado - en células sanas quiescentes, ha puesto de manifiesto la relevancia de NHEJ en la reparación de las dobles roturas generadas por la radiación.

En células FA-A, FA-C y FA-F este fenómeno se ha visto reducido de manera muy significativa, manifestando la relevancia de estas proteínas en la reparación de dobles roturas por NHEJ.

Nuestros resultados también muestran que la supervivencia de progenitores hematopoyéticos y el daño hematológico producido en animales de experimentación FA (ratones *Fanca*^{-/-}) irradiados es similar a la observada en células y ratones sanos, indicando la existencia de mecanismos de reparación o regeneración compensatorios tras la irradiación.

Los defectos de reparación vía NHEJ en células expuestas a daño genotóxico pueden ser críticos para la inestabilidad genética de células deficientes en las rutas de Fanconi.