

**FENOTIPO DE RATONES CON MUTACIONES HIPOMÓRFICAS EN EL GEN
*BRCA2***

Susana Navarro, Nestor W. Meza, Oscar Quintana-Bustamante, Ariana Jacomé, José A. Casado, Kimberly McAllister, Silvia Puerto, Jordi Surrallés, José C. Segovia and Juan A. Bueren. CIEMAT. Madrid. Spain; NIH. USA; Universidad Autónoma de Barcelona

Los modelos murinos constituyen una herramienta de gran utilidad para el estudio de la anemia de Fanconi (AF). Sin embargo, el hecho de que los modelos desarrollados hasta ahora no consigan reproducir el fallo hematopoyético característico de los pacientes con AF, ha hecho que no se puedan abordar ciertos aspectos del estudio de esta enfermedad.

El hecho de que pacientes con mutaciones en el gen *FANCD1/BRCA2* presenten una patología más severa que la mostrada por otros enfermos AF, y que la falta de expresión de este gen en ratón sea incompatible con la vida, nos llevó a estudiar el fenotipo hematopoyético de ratones con mutaciones hipomórficas en el gen *FancD1/Brca2*. Los ratones *Brca2^{A27}/Brca2^{A27}* carecen del exón 27 donde se localiza uno de los dominios de interacción para Rad51.

La deficiencia de esta única región permite que los ratones sean viables aunque presenten una alta incidencia de distintos tipos de tumores como los carcinomas de células escamosas. Nuestros resultados demostraron que en contraste a los otros modelos de AF, el fenotipo hematopoyético de estos animales está seriamente afectado, encontrándose el número de progenitores mieloides y megacarcócitos estadísticamente disminuido, no sólo en los ratones viejos sino también en los muy jóvenes.

Las células de médula ósea de estos ratones presentan una gran inestabilidad genética de manera espontánea, comparada a la observada en ratones deficientes en *Fanca*. La sensibilidad a la irradiación, característica de los enfermos de AF, también resultó ser mayor en animales *Brca2^{A27}/Brca2^{A27}* en comparación a la observada en ratones *Fanca^{-/-}*. Particularmente significativo ha sido la observación, por primera vez en un modelo de AF, e incluso de otras enfermedades causadas por defectos en reparación del DNA, la existencia de un fallo regenerativo en las células madre hematopoyéticas de estos animales.

Esto se ha demostrado no sólo en modelos de trasplante competitivo de médula ósea en animales irradiados, sino también en ratones *Brca2^{A27}/Brca2^{A27}* no acondicionados y trasplantados con células sanas. Estos resultados muestran un modelo de mosaicismo somático, análogo al observado en pacientes AF mosaico.

Nuestros resultados indican que los ratones *Brca2^{A27}/Brca2^{A27}* constituyen el mejor modelo desarrollado hasta ahora para el estudio de la AF, lo cual puede ser particularmente relevante para el desarrollo de nuevos abordajes terapéuticos.