

RELEVANCIA DE LA PROTEÍNA P73 EN LA APOPTOSIS DE CÉLULAS FA.

Carlos Pipaón y José Luis Fernández Luna

Unidad de Genética Molecular, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Las células deficientes en alguno de los genes *Fanc* puestas en cultivo se caracterizan por su menor ritmo de crecimiento y sus elevados niveles de apoptosis. Se ha postulado que la ruta FA-BRCA juega un importante papel en la respuesta a agentes genotóxicos, coordinando las rutas de detección y reparación del DNA con las de regulación del ciclo celular y muerte celular programada. Cuando se rompe la correcta coordinación de estas rutas se da lugar a una inadecuada proliferación celular, inestabilidad cromosómica y alteraciones de la respuesta apoptótica. Nuestro laboratorio está interesado en descubrir qué genes median el efecto que la ruta FA-BRCA tiene sobre todos estos procesos.

Varios grupos, incluido el nuestro, han descrito la elevada expresión en células FA del gen inhibidor de ciclinas p21, involucrado en la regulación del ciclo celular, lo que explicaría en parte el retraso en el crecimiento de células FA en cultivo. p53 es el regulador mejor conocido de la expresión de p21, y es un gen supresor de tumores con un conocidísimo papel en el mantenimiento de la integridad del genoma. La reciente descripción de nuevos miembros de la familia p53 ha añadido complejidad a nuestro conocimiento de la respuesta celular al daño en el DNA. Uno de estos miembros, p73, comparte una alta homología con p53 en su región de unión al DNA, lo que le permite activar algunos de los genes diana de p53. Además, p73 también es inducido en respuesta a agentes genotóxicos y es capaz de mediar la degradación de p53 a través de la activación de su gen diana Hdm2.

Los niveles de p73 y sus genes diana se hallan elevados en líneas celulares derivadas de pacientes FA del grupo de complementación A (FA-A). Estos niveles elevados pueden parcialmente reducirse mediante la introducción en estas células del gen *Fanc-A* corrector de su fenotipo. Por el contrario, p53 se acumula menos en células FA-A, presumiblemente debido a la degradación inducida por p73 a través de su gen diana Hdm2. Los elevados niveles de p73 justificarían a un tiempo el alargamiento del ciclo celular en células FA, a través de la inducción de p21, y su mayor propensión a la apoptosis, por la acumulación de sus genes diana Bax y Puma.

El primer intrón del gen p73 alberga varios sitios de unión para el represor transcripcional ZEB. En concordancia con datos de otros grupos que describen la metilación de islas CpG como un mecanismo de regulación transcripcional en FA, hemos observado que el primer intrón del gen p73 se halla metilado en fibroblastos FA-A. Esta metilación viene acompañada de una disminución de la unión de ZEB a dicha región *in vivo*. Más aún, el tratamiento de fibroblastos FA-A con un inhibidor de la actividad DNA metiltransferasa da lugar a una reducción en la expresión de p73 dependiente de la dosis.

Tomados en conjunto, nuestros datos sugieren que p73 puede estar jugando un importante papel en el desarrollo del fenotipo celular de FA y abre las puertas al estudio de agentes demetilantes para la corrección del mismo.