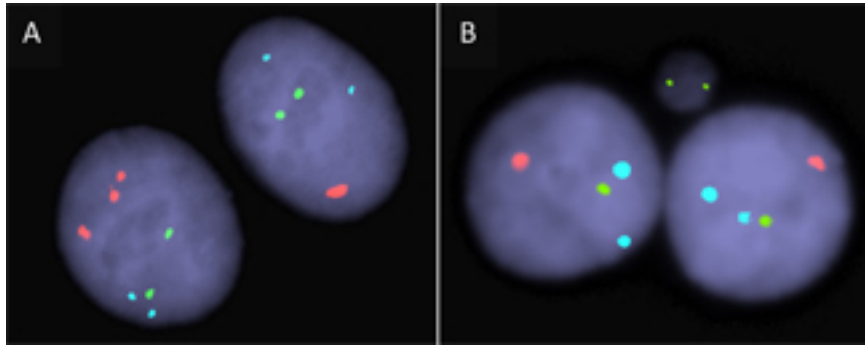


La disfunció telomèrica promou la pèrdua de cromosomes sencers en cèl·lules primàries

05/2011 - **Biologia**. Les cèl·lules de la majoria de tumors sòlids pateixen canvis en el genoma cada cop que es divideixen. És l'anomenada inestabilitat cromosòmica. Aquests canvis poden ser guanys o pèrdues de cromosomes sencers i/o de fragments cromosòmics. S'ha establert la inestabilitat cromosòmica com a causa que les cèl·lules tumorals esdevinguin malignes. Així doncs, és important conèixer les causes i conseqüències de la seva aparició. Els telòmers (sèries de seqüències d'ADN repetides al final dels cromosomes) disfuncionals, presents en estadis incipients de la carcinogènesi humana, són una font coneguda de canvis estructurals en els cromosomes. Aquest treball demostra la capacitat de la disfunció telomèrica de generar, també, canvis en el número de cromosomes.



Microfotografies d'HMECs binucleades amb segregacions anòmales. Centròmers dels cromosomes 1, 4 i 22, en vermell, blau i verd, respectivament. (A) No-disjunció del cromosoma 1 (tres senyals vermells en un nucli i un en l'altre); Els dos senyals verds i blaus a cada nucli indiquen segregació correcta. (B) Micronucli amb dos senyals verds, i dos nuclis amb una cadascun. Cèl·lula amb aneuploidia de base: cada nucli només presenta un senyal vermell. El cromosoma 4 ha segregat correctament.

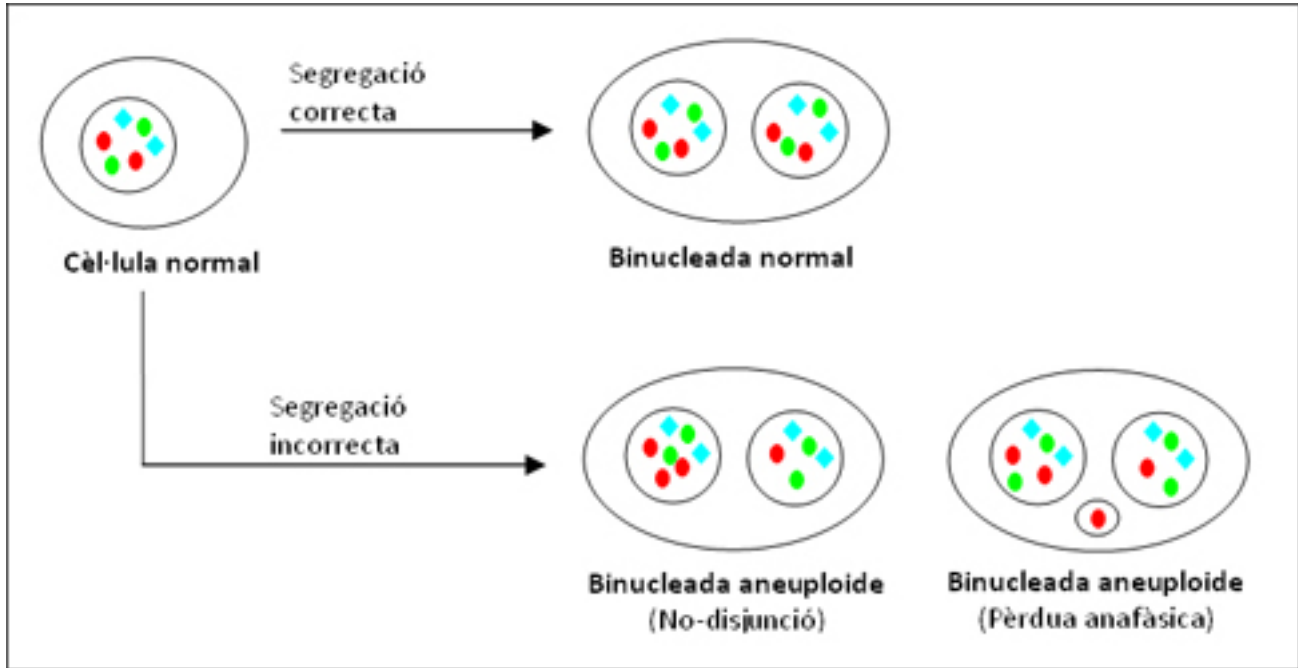
La presència d'inestabilitat cromosòmica en les cèl·lules reflecteix la presència de defectes en els processos cel·lulars que mantenen l'estabilitat del genoma. En aquest sentit, el manteniment de la longitud dels telòmers juga un paper molt important en la protecció del genoma enfront a processos de recombinació i/o degradació.

En presència de telòmers disfuncionals, els cromosomes es fusionen els uns amb els altres formant cromosomes amb dos o més centròmers (seqüències d'ADN, amb un paper important en la divisió cel·lular, per on s'uneixen les dues parts o cromàtides d'un cromosoma). Aquests cromosomes dicèntrics desencadenen inestabilitat cromosòmica de tipus estructural, ja que poden trencar-se i reorganitzant-se de nou durant l'anafase (etapa de la divisió cel·lular en què se separen les dues cromàtides que componen els cromosomes) i, al llarg de successives divisions.

Aquest fet conegut com a cicle BFB (de l'anglès breakage-fusion-bridge) va ser descrit per Barbara McClintock als anys 40. Aquesta situació apareix quan els dos centròmers d'una mateixa cromàtide dicèntrica són tibats alhora cap a pols oposats de la cèl·lula, fet que resulta en l'aparició d'un pont de cromatina. La tensió constant exercida sobre el pont desencadena finalment el trencament d'aquesta estructura, i genera uns extrems cromosòmics trencats capaços de reorganitzar-se de nou durant el següent cicle cel·lular.

Les cèl·lules que presenten inestabilitat cromosòmica -com ara les tumorals- a banda de presentar anomalies en l'estructura dels cromosomes també presenten nombres anormals de cromosomes, estat conegut com aneuploidia. Mentre que la generació d'anomalies estructurals s'ha relacionat amb la presència de disfunció telomèrica, una relació clara entre l'aneuploidia i la desprotecció dels telòmers encara no s'ha establert. Per tal d'establir una possible connexió entre ambdós paràmetres, es va analitzar el guany i la pèrdua de cromosomes en cèl·lules epitelials mamàries humanes (HMECs), les quals exhibeixen nivells creixents de disfunció telomèrica a mesura que són cultivades in vitro.

S'aplicaren tècniques d'hibridació in situ amb fluorescència (FISH) amb sondes centromèriques -tècnica que permet avaluar, a través d'un microscopi de fluorescència, l'aneuploidia de cromosomes d'interès- en HMECs binucleades on s'havia impedit artificialment la divisió citoplasmàtica de la cèl·lula. Aquesta estratègia permet avaluar la correcta repartició (segregació) dels cromosomes homòlegs entre els dos nuclis germans després de la divisió cel·lular (veure esquema adjunt). Mentre que segregacions normals resulten en dos senyals centromèrics a cada nucli, segregacions anòmales ocasionen variacions en el patró de senyals centromèriques per nucli. Concretament, poden distingir-se reparticions desiguals dels cromosomes entre els dos nuclis germans (no-disjunció) o la pèrdua d'un cromosoma en forma de micronucli -estructura similar al nucli però de menor mida (pèrdua anafàsica).

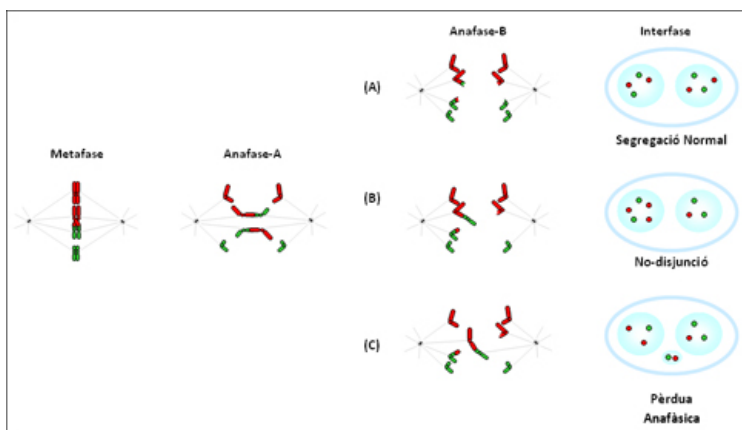


Esquema que il·lustra segregacions correctes (fila superior) i errònies (fila inferior) de tres cromosomes concrets. La distribució correcta de cada cromosoma resulta en la presència de dos senyals centromèrics en cada nucli germà (distribució 2:2). Per contra, repartiments erronis com els que resulten de processos de no-disjunció o pèrdua anafàsica originen cèl·lules binucleades aneuploides amb distribucions 3:1 o 1:2, respectivament.

En les HMECs als estadis primerencs del cultiu, només uns determinats cromosomes exhibeixen disfunció telomèrica, fet que permet comparar l'evolució de cromosomes amb disfunció telomèrica amb cromosomes de longitud telomèrica no disfuncional a mesura que les cèl·lules proliferen. En el nostre treball es va comparar les anomalies cromosòmiques numèriques de dos cromosomes amb disfunció telomèrica (cromosomes 1 i 22) amb la mostrada per un cromosoma amb telòmers no disfuncionals (cromosoma 4).

Els resultats demostraren que, en un ambient amb nivells creixents de disfunció telomèrica, els cromosomes amb telòmers disfuncionals segreguen erròniament amb una probabilitat major que els altres cromosomes. En el nostre estudi, la no-disjunció va prevaldre envers la pèrdua anafàsica. Tot plegat demostra que la disfunció telomèrica no només es capaç de generar anomalies cromosòmiques estructurals sinó que també promou l'aparició d'aneuploidies.

La disfunció telomèrica pot donar lloc a la segregació errònia de cromosomes dicèntrics quan la tensió exercida sobre el pont anafàsic provoca que aquest, en comptes de trencar-se, s'alliberi de la seva unió als microtúbuls d'un o tots dos pols del fus (veure esquema a continuació). Llavors, el pont intacte, pot quedar englobat en un dels dos nuclis de les cèl·lules filles, fet que resulta en no-disjunció, o pot formar un micronucli.



Possibles errors de segregació dels cromosomes dicèntrics durant la mitosi. Quan la regió intercentromèrica d'un cromosoma dicèntric es doblega, es formarà un pont de cromatina durant l'anafase. Aquest pont cromatínic format (A) pot trencar-se. Aquest fet resulta en anomalies cromosòmiques estructurals. (B) Quan la cromàtide dicèntrica s'allibera d'un dels pols, la tensió exercida pels microtúbuls del pol oposat arrossegueu tot el cromosoma cap al pol oposat originant una no-disjunció. En aquest cas, una de les cèl·lules filles rebrà un cromosoma sencer que mancarà a l'altra cèl·lula germana. (C) Per últim, si el cromosoma dicèntric s'allibera dels microtúbuls d'ambdós pols i resta a l'equador de la cèl·lula, mentre tots els altres cromosomes es mouen en direcció als pols, pot quedar finalment exclòs dels nuclis principals i ser finalment incorporat en un micronucli.

Judit Pampalona

Unitat de Biologia Cel·lular

"Whole chromosome loss is promoted by telomere dysfunction in primary cells". Pampalona J, Soler D, Genescà A, Tusell L. Genes Chromosomes Cancer. 2010 Apr;49(4):368-78.