

## L'activitat genètica en els micronuclis: es pot considerar realment perdut el DNA micronuclear?

03/2011 - **Biologia**. Els micronuclis es produeixen per irregularitats en el procés de divisió cel·lular, generant-se aquestes estructures derivades del nucli, més petites i que poden contenir o bé cromosomes sencers o bé fragments cromosòmics derivats de trencaments no reparats. Aquesta recerca ha estudiat la naturalesa dels micronuclis. Els resultats indiquen que la seva pròpia naturalesa és la responsable de la destinació que pateixen, el què suposa un avenç important en el coneixement d'aquestes estructures utilitzades per detectar inestabilitats cromosòmiques.

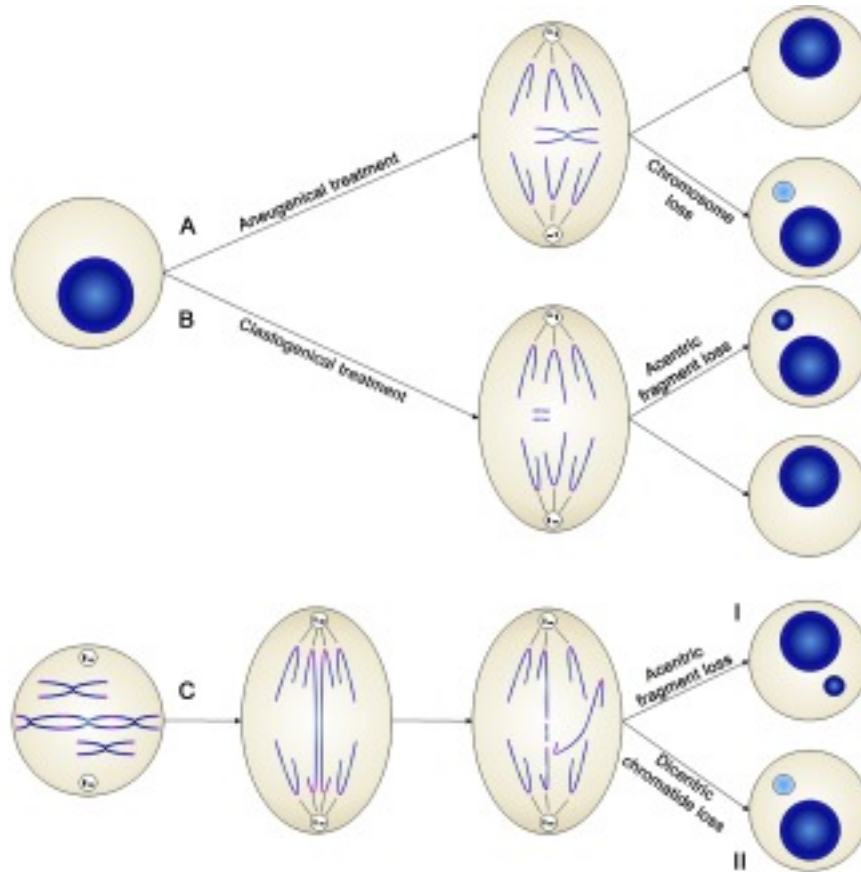


Figura 1.- Mecanismes de formació de micronuclis.

Els micronuclis són estructures derivades del nucli de les cèl·lules però, com el seu nom indica, són més petits que aquest. Això es deu al seu origen. En aquest sentit, el primer mecanisme descrit sobre la formació de micronuclis es va desprendre d'un experiment realitzat l'any 1977 per Heddle i Carrano. Aquests investigadors varen observar que després de l'exposició de les cèl·lules a radiacions ionitzants, i després d'un cicle de divisió, les cèl·lules presentaven micronuclis. Tenint en compte que la radiació ionitzant genera trencaments al DNA, es va poder determinar que els micronuclis originats contenen fragments cromosòmics de tipus acentric derivats de trencaments no reparats (Figura 1B). Uns anys més tard, Ford i col·laboradors van observar que els micronuclis contenen cromosomes sencers derivats d'una mala segregació durant la mitosi (Figura 1A). Finalment, els micronuclis també poden contenir dobles minuts (DM). Els DM són petits fragments cromosòmics circulars als que els manca un centròmer actiu i els telòmers. Però la seva característica principal és que contenen gens altament amplificats, que sovint estan relacionats amb fenotips cancerígens (Figura 1C). Anys més tard, Gisselsson i col·laboradors, varen suggerir que la presència de micronuclis i altres anomalies nuclears de tipus morfològic estan estretament lligades a les aberracions mitòtiques generades com a conseqüència dels cicles de trencament, fusió i pont (BFB, breakage-fusion-bridge). Aquests cicles es van descriure per primera vegada l'any 1941 (McClintock) i comencen quan, davant la presència de trencaments de la cadena de l'ADN i/o de l'escurçament dels extrems cromosòmics (telòmers), els mecanismes de reparació del DNA fallen i es produeixen fusions incorrectes entre cromosomes. Aquestes fusions afavoreixen l'aparició, durant la divisió cel·lular, d'unes estructures anomenades ponts anafàsics. Aquests ponts es poden trencar i generar altres trencaments que, de nou, poden desembocar en la formació de ponts. D'aquesta manera la cèl·lula entra en un cicle persistent de BFB, el qual actualment està considerat com una de les causes principals d'inestabilitat cromosòmica en càncer. D'altra banda, al trencar-se, els ponts també poden donar lloc a fragments acentrics i sovint, degut a la tensió generada durant la migració dels cromosomes, aquests ponts es poden desengançar. En ambdós casos, es poden acabar generant micronuclis (Figura 1D). Davant d'aquestes evidències, no és d'estranyar que els micronuclis s'utilitzin de manera rutinària per detectar la inestabilitat cromosòmica.

Mentre que el mecanisme de formació dels micronuclis està bastant ben definit, el destí d'aquestes estructures és un tema bastant controvertit. Segons Leach i Jackson (2004), existeixen tres possibles destins. Un seria l'expulsió del micronucli de la cèl·lula, fet que portaria a la pèrdua del material genètic contingut en el micronucli. Un altre podria ser la reincorporació de la cromatina micronuclear al nucli principal de la cèl·lula. La darrera possibilitat, i de fet la més observada, és la retenció del micronucli dins la cèl·lula fins a la següent divisió cel·lular. En aquest sentit, i suposant que el material genètic micronuclear pogués segregar-se correctament a un o ambdós nuclis (sempre que el seu DNA es repliqués) de les dues cèl·lules filles al final de la divisió cel·lular, és molt important que durant la interfase, aquest material es mantingui intacte. Aquest fet, ens va portar a recollir tota la informació existent sobre les activitats genètiques en els micronuclis, és a dir, replicació, transcripció i reparació del DNA micronuclear. Tot i que aquesta informació és escassa i a vegades contradictòria, varem intentar analitzar-la i trobar una explicació d'acord amb tot el mosaic de resultats existents.

En relació a la replicació del DNA micronuclear, es varen trobar molt pocs estudis que tractessin aquest tema. Tanmateix, es va poder concloure que tot i ésser poc freqüent, quan té lloc, la replicació del DNA micronuclear es produeix al mateix moment en què té lloc la del DNA nuclear, és a dir, durant la fase S del cicle cel·lular (Figura 2).

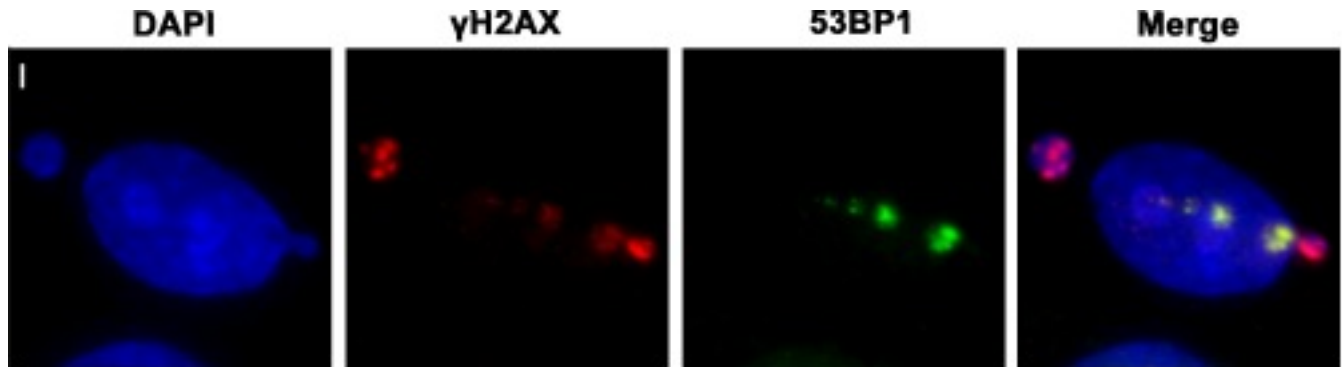


Figura 2.- Cèl·lula micronucleada amb lesions al nucli i als micronuclis (determinat per la presència de #H2AX). Mentre que les lesions dels nuclis presenten el factor de reparació 53BP1, les del micronucli no.

Pel que fa a la transcripció del DNA micronuclear, els resultats existents variaven molt en funció del tipus de micronucli estudiat en cada cas. Mentre que els micronuclis que contenen cromosomes sencers presenten una elevada activitat transcripcional, els que contenen fragments acèntrics quasi no en presenten, excepte aquells que contenen DMs. Aquests resultats podrien estar molt lligats a l'estructura de l'embolcall nuclear del micronucli, ja que s'ha observat que aquest és diferent segons el tipus de micronucli. En el nucli principal, l'embolcall nuclear està format per dues membranes lipídiques que s'uneixen entre elles en uns punts anomenats porus nuclears. Aquests porus permeten el transport de molècules entre el nucli i el citoplasma. Pel que fa als micronuclis, mentre que aquells que contenen cromosomes sencers presenten un embolcall molt semblant al del nucli principal, els que contenen fragments acèntrics presenten un embolcall incomplet. Una possible explicació podria raure en el moment de la formació d'aquest embolcall. Alguns autors han especulat que la formació dels porus nuclears depèn de la unió d'algunes de les seves proteïnes estructurals amb seqüències específiques del DNA (Sukegawa i Blobel). Així doncs, el fet que un micronucli contingui aquestes seqüències, afavoriria la correcta formació del seu embolcall. Tenint en compte que els micronuclis amb cromosomes sencers contenen més material genètic que aquells que només contenen fragments cromosòmics, les possibilitats que dins el micronucli es puguin trobar aquestes seqüències són més elevades i, en conseqüència, la probabilitat de que l'embolcall sigui complet també. Tanmateix, aquest raonament no permetria explicar perquè els micronuclis que contenen DMs poden transcriure el seu DNA amb més facilitat que els que contenen fragments acèntrics no circulars. En aquest sentit, cal remarcar que els micronuclis de tipus DM estan subjectes a una alta pressió selectiva ja que la presència de les amplificacions gèniques contingudes en aquests micronuclis són decisives per a la supervivència de les cèl·lules que les contenen. Per tant, caldrien més estudis per poder explicar perquè els micronuclis de tipus DM es comporten de manera diferent als micronuclis que contenen fragments acèntrics convencionals.

Finalment, moltes publicacions presenten resultats fent referència a la presència de factors reparació del DNA en micronuclis radio-induïts. Com ja s'ha dit, aquest tipus de micronuclis es generen bàsicament degut a la no reparació dels dobles trencaments de cadena. Per aquest motiu, aquests estudis es centren bàsicament en l'estudi dels factors de reparació de les vies que reparen els dobles trencaments de cadena (Haaf, Medvedeva, Yoshikawa). Els factors d'estudi varien en funció del treball, però l'observació més rellevant és l'absència de proteïnes de reparació en llocs on hi ha trencaments. D'altra banda i, de manera no menys important, mentre que alguns estudis clamen la presència de certs factors, d'altres en ressalten la seva absència. Tenint en compte l'experiència del nostre grup en aquest tema (Terradas i col·laboradors, 2009), creiem que la causa d'aquest batibull de resultats podria ser un defecte en el transport dels factors de reparació cap al micronucli. En aquest sentit, ja hem comentat que l'embolcall nuclear dels micronuclis amb fragments acèntrics no era del tot complet (Hoffelder). A més, els treballs realitzats al nostre laboratori, ens varen permetre observar que una part d'aquests micronuclis presenten marcadors de degradació del DNA. L'augment de la fracció de micronuclis en vies de degradació es produïa en detriment de la disminució dels micronuclis que presentaven marcadors de dany. Per aquest motiu, creiem que aquells micronuclis on el seu DNA no s'ha pogut reparar podrien acabar degradant-se.

En conclusió, la naturalesa dels micronuclis està altament relacionada amb la seva destinació final. En aquells micronuclis on l'estructura del seu embolcall sigui idèntica a la del nucli principal, les activitats genètiques aquí revisades s'hi podran produir.

D'aquesta manera, s'afavorirà el manteniment d'aquestes estructures fins a la següent divisió cel·lular. En canvi, aquells micronuclis amb un embolcall incomplet seran més sensibles a la pèrdua d'integritat durant la vida cel·lular, incrementant encara més la inestabilitat genòmica de les cèl·lules micronucleades, en aquest cas, en termes de dosi gènica.

Mariona Terradas

Departament de Biologia Cel·lular, de Fisiologia i d'Immunologia

"Genetic activities in micronuclei: Is the DNA entrapped in micronuclei lost for the cell?". Terradas, Mariona; Martin, Marta; Tusell, Laura; Genesca, Anna. MUTATION RESEARCH, 705 (1): 60-67 (2010).