Logran reproducir por primera vez en células humanas las translocaciones cromosómicas propias de algunos tipos de cáncer

03/06/2014

Nature Communications - 3 de junio de 2014

Científicos del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) y el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) han conseguido reproducir por primera vez en células humanas las translocaciones cromosómicas propias de dos tipos de cáncer: la leucemia mieloide aguda y el sarcoma de Ewing. El hallazgo, que se publica hoy en la revista Nature Communications, abre la puerta al desarrollo de nuevas dianas terapéuticas frente a estos tipos de cáncer.

El trabajo ha sido liderado por Juan Carlos Ramírez y Raúl Torres, de la Unidad Técnica de Vectores Virales del CNIC y por Sandra Rodríguez – Perales, del grupo de Citogenética Molecular del CNIO –dirigido por Juan Cruz Cigudosa. Los investigadores han demostrado que es posible producir modificaciones en los cromosomas de células humanas idénticas a las observadas en leucemias y otros tipos de cáncer.

Dos son las ventajas principales que ofrece esta nueva tecnología, basada en el empleo de herramientas moleculares para la manipulación del genoma: en primer lugar, se generan modelos de trabajo inexistentes hasta hoy para el estudio de la biología de los tumores y, en segundo, su aplicación permitirá con el tiempo el estudio de nuevas dianas terapéuticas y terapias.

Las alteraciones que conducen al desarrollo de tumores obedecen a múltiples cambios en la fisiología celular y en particular en el genoma de la célula. En leucemias y otros tumores denominados sarcomas, se producen intercambios de grandes fragmentos de ADN entre cromosomas distintos, un fenómeno conocido como translocación cromosómica. Según explican los autores de la investigación, estas translocaciones son necesarias tanto para la generación como para la progresión de numerosos procesos neoplásicos.

“Investigar este tipo de tumores se ha visto obstaculizado hasta la fecha por la falta de modelos celulares y animales adecuados”, señala el investigador del CNIC Juan Carlos Ramírez, que añade que la dificultad de generar las mencionadas translocaciones cromosómicas ha impedido disponer de células alteradas únicamente en lo que es una “marca” de la enfermedad: la presencia de translocaciones cromosómicas específicas.

Mediante una tecnología denominada RGEN (siglas en inglés de Endonucleasas guiadas por ARN) o CRISPR/Cas9, los investigadores del CNIC y del CNIO han demostrado que sí es posible obtener tales translocaciones cromosómicas. Así, han logrado reproducir en células madre humanas de sangre y de tejido mesenquimal translocaciones cromosómicas idénticas a las observadas en pacientes con leucemia mieloide aguda (un cáncer de la sangre y la médula ósea) o con sarcoma de Ewing (un tipo de tumor óseo que afecta a niños y adolescentes).

“Con este avance es posible generar modelos celulares con las mismas alteraciones observadas en las células tumorales de los pacientes, lo que permitirá estudiar su papel en el desarrollo del tumor”, subraya Sandra Rodríguez – Perales, investigadora del CNIO. “Así, sería posible recapitular experimentalmente los procesos subsiguientes necesarios para que las células se transformen en tumorales”, añade.

Los investigadores han utilizado la poderosa herramienta RGEN, desarrollada a principios de 2013, para la manipulación génica en células eucariotas, incluidas las humanas. Se base en un pequeño ARN (ARNsg) diseñado para que sea complementario y específico a una región de 20 nucleótidos del

ADN. La unión del ARNsg al ADN marca a este como si se tratara de una baliza y la enzima Cas9 produce un corte en el borde del ADN “marcado”. El sistema es muy específico y eficaz y permite introducir cortes en la doble hebra del ADN en la región que los investigadores deseen.

Torres, Rodríguez – Perales y Ramírez han demostrado que transfiriendo a células primarias humanas los componentes de RGEN se pueden marcar las regiones de los cromosomas intercambiados en algunos tumores, generándose cortes en dichos cromosomas.

“Al intentar reparar esos cortes, la maquinaria de reparación del ADN de la célula propicia la generación de una translocación entre dos cromosomas diferentes, en muchos casos de forma recíproca entre los dos implicados”, comenta el investigador del CNIC Raúl Torres.

Los autores del trabajo concluyen afirmando que el empleo de esta tecnología permitirá además esclarecer cómo y por qué ocurre la translocación cromosómica, lo que sin duda permitirá abordar nuevas estrategias terapéutica frente al cáncer.

Engineering human tumor associated chromosomal translocations with the RNA-guided CRISPR-Cas9 system. Raúl Torres, Maria C. Martin, Aida Garcia, Juan C. Cigudosa, Juan C. Ramirez y Sandra Rodriguez-Perales. Nature Communications

Source URL:https://www.cnic.es/en/noticias/logran-reproducir-por-primera-vez-celulas-humanas-translocaciones-cromosomicas-propias