



La Química Básica debe ser entendida

Con la reciente asignación del premio Nobel a los Drs. Furchgott, Ignarro, y Murad, el descubrimiento de que el óxido nítrico (NO) es una molécula de señal vascular alcanzó aprecio global. La situación pone al NO en la alta categoría de la hemoglobina (Hb), la cual tiene su propio premio Nobel en Química, Max Perutz, en 1962. Pero, parafraseando a Hamlet, podemos decir que hay problemas en el paraíso. En la intersección de la bioquímica de la Hb y el NO, ocurre un abismo en nuestro entendimiento, tan fundamental que parece posible retar la función biológica percibida de las dos moléculas. Este problema ha sido ignorado, hasta ahora que aparece en escena un grupo de investigadores, Gow et al. (1). Nuestro conocimiento dogmático de las interacciones químicas de NO y Hb, predice dos cosas. i. NO no tiene por qué alcanzar, en la pared vascular, una concentración que sea suficiente para que induzca vasorelajación y ii. Nitrosilación de Hb debería resultar en que aumenta la concentración de un complejo, que interfiere con la oxigenación de los tejidos. NO endógeno es biológicamente activo y la Hb entrega oxígeno; estos dos hechos indican que la química de las reacciones necesita una revisión importante. Esta química ha sido definida in vitro usando concentraciones suprafisiológicas de NO, bajo condiciones no biológicas, y no describe la situación a niveles fisiológicos, en los cuales ocurriría interacción con una sola subunidad de la globina, del tetrámero de Hb saturado de oxígeno. La respuesta al dilema puede estar en el alosterismo. La reac-

ción con Hb es el mecanismo principal para desarmar la actividad biológica de NO. Se consideran importantes dos reacciones clásicas entre Hb y NO: Oxidación (NO reacciona con oxi-Hb para dar met-Hb y nitrato) y Adición (NO reacciona con Fe(II)-Hb, para dar NO-Fe(II)-Hb). Gow et al (1) informan que la reacción oxi-Hb puede ser poco importante in vivo. Argumentan los autores que a concentraciones fisiológicas de NO, la reacción de oxidación es dominada por la reacción de adición. Los neumólogos de unidades de cuidados intensivos administran NO inhalado para tratar pacientes con síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), pues asumen que el uso de NO por medio de oxi-Hb prevendría cualquier toxicidad sistémica. Los hallazgos de Gow et al (1) retan tal noción y además explican los informes de que NO inhalado puede dar origen a acciones sistémicas que se manifiestan en forma de flujo sanguíneo aumentado a tejidos isquémicos, filtración glomerular aumentada, presión sanguínea sistémica disminuída y acumulación elevada de cGMP en la aorta. Es claro que la química básica de las reacciones entre las dos moléculas (NO y Hb) tiene que ser profundamente reestudiada.

1. Gow, A. J., Luchsinger, B. P., Pawloski, J. R., Singel, D. J. & Stamler, J. S. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 1999: 9027-9032

*Tobías Mojica Ph.D.
Instituto de Genética*

Agentes Metilantes son Hipermutantes

El cáncer colorrectal hereditario no polipoide (HNPCC) tiene mutaciones de línea germinal en varios genes homólogos de mut S y mut L (genes de reparación de malos apareamientos de bacterias). El gen más frecuentemente involucrado en HNPCC es el hMSH2 que codifica un componente requerido para el reconocimiento del mal apareamiento en células eucariotas.

La heterocigosidad para hMSH2 +/- en humanos confiere un alto riesgo de neoplasia de colon, endometrio y malignidades en otros órganos tales como: estómago, ovario y tracto urinario, posiblemente por mutaciones somáticas que inactivan el alelo normal.

Algunos alelos de genes involucrados en el metabolismo del DNA presentan un fenotipo mutador, que se evidencia por un aumento en la tasa de mutación, hasta de cinco órdenes de magnitud en comparación con un alelo normal. Estas tasas de mutación resultan de una combinación de errores de la polimerasa y deficiencias del Sistema de Reparación de Malos Apareamientos (MMR), esto facilita la aparición de mutaciones en los genes de control del crecimiento celular, lo que conlleva al desarrollo de neoplasias.

Los agentes alquilantes tienen un papel importante en la génesis de los tumores de colon, en individuos con HNPCC, ya que estos se producen normalmente en colon proximal cuando las bacterias (flora normal) degradan los nitratos. De igual forma se ha comprobado la producción de agentes alquilantes del DNA como resultado del catabolismo proteico.

Se investigaron los efectos de agentes alquilantes del DNA, clase SN1 en animales deficientes en MSH2, tales compuestos reaccionan con el DNA para generar varias lesiones de las cuales O6-alquil guanina (O6-alkylG) parece ser el producto más mutagénico.

Estudios en *Escherichia coli* y líneas de células mamíferas expuestas a agentes metilantes muestran que, malos apareamientos de O6-metilguanina (O6-meG) con timina pueden resultar en transiciones de G:C a A:T.

Las proteínas de MMR reconocen O6-meG:T e inician la reparación de la lesión. Sin embargo, ciclos repetidos de reparación después del mal apareamiento generado por la DNA polimerasa, conduce a muerte celular por el excesivo rompimiento de las hebras del DNA.

La tasa de mutación de tejidos de ratones deficientes en MSH2, fue evaluada después de la exposición a N-metil-N-nitrosourea un agente metilante del DNA, usando el sistema de ratones transgénicos expresando el gen reportero LacI. Con el objetivo de generar un modelo de HNPCC, aunque se generaron ratones con deficiencias en el locus de MSH2, los ratones heterocigotos MSH2-/+ a diferencia de humanos con HNPCC, no mostraron incremento significativo de la tasa de mutación y ratones homocigotos MSH2 -/- desarrollaron linfomas tímicos en alta frecuencia, también se observaron adenomas de intestino delgado y adenocarcinomas. Tumores de colon se encontraron en muy baja proporción. Estos resultados indican que aunque el uso de ratones transgénicos es una buena alternativa en

el estudio de los sistemas de reparación de malos apareamientos del DNA, no son el modelo ideal para estudiar HNPCC. Transiciones G: C a A:T en los sitios GpG, dominaron el espectro de mutaciones tanto de MSH2-/- como de MSH2+/-.

Extrapolando estos resultados a humanos con cáncer colorectal hereditario no polipoide, los resultados sugieren que personas con deficiencias en el hMSH2 tienen un riesgo incrementado de mutación cuando se exponen el DNA agentes metilantes y esto puede significar el desarrollo del fenotipo mutador y la causa del inicio y/o la progresión tumoral.

*Olga Lucía Ostos B.Sc.
Instituto de Genética*