

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



El gen E1a de adenovirus: ¿un cordero con piel de lobo?

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2017.09.1

Ricardo Sánchez Prieto

Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC-UAM / Centro Regional de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Castilla-La Mancha

Biografía *Resumen*

Ricardo Sánchez Prieto (Madrid, 1968) se licenció en Ciencias Biológicas por la Universidad Autónoma de Madrid (1991) y se doctoró en la misma universidad en 1996. Su interés por la oncología le llevó a incorporarse al, por aquel entonces, incipiente grupo de Patología Molecular del Hospital Puerta de Hierro, donde realizó su tesis bajo la dirección del Dr. Santiago Ramón y Cajal. Posteriormente, se desplazó a los Institutos Nacionales de Salud (Bethesda, Maryland, EEUU) donde trabajó bajo la supervisión del Dr. Silvio Gutkind centrándose en el estudio de la implicación de la señalización celular en la respuesta a quimio- y radioterapia. En el año 2000 obtuvo un contrato de investigador del SNS (actuales contratos Miguel Servet) en el Hospital Puerta de Hierro. En 2004, bajo el programa Ramón y Cajal se trasladó a la Universidad de Castilla-La Mancha donde establece el Laboratorio de Oncología Molecular. En 2009 se incorporó al Parque Científico y Tecnológico de Castilla-La Mancha dentro del programa INCRECYT y en 2010 obtuvo una plaza de Científico Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas en el Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", centro mixto CSIC-UAM. Es autor de más de 60 trabajos en revistas internacionales, y ha dirigido 13 tesis doctorales. Ha sido Investigador Principal de distintos proyectos de investigación del Plan Nacional, FIS, autonómicos y fundaciones privadas. Sus principales contribuciones científicas se han realizado en el estudio de la biología del gen E1a y el papel de la señalización celular en cáncer y su terapia.

Los adenovirus son un tipo de virus con los que estamos acostumbrados a vivir desde tiempo inmemorial. ¿Quién no ha tenido un resfriado o una gastroenteritis? Desde hace dos décadas sabemos que estos virus pueden convertirse en un gran aliado de la medicina moderna. De hecho, los adenovirus oncolíticos, con capacidad de replicarse en las células tumorales de forma selectiva y ser portadores de genes terapéuticos, son una prometedora herramienta en la terapia del cáncer. El pequeño genoma de los adenovirus esconde sorpresas y una de las más llamativas es el gen E1a que es a la vez un oncogén y un supresor de tumores. La base molecular de los mecanismos disparados por E1a para promover transformación y supresión tumoral puede ser una excelente oportunidad para entender la compleja biología del cáncer.

Summary

Adenoviruses are a type of viruses that we are used to live with since unmemorable time. Who has not had a cold or a gastroenteritis? Since two decades ago, we know that these viruses might become a great ally of modern medicine. In fact, oncolytic adenoviruses, with ability to replicate inside tumour cells in a selective manner and be carriers of therapeutic genes, are one of the most promising tools in cancer therapies. The small genome of adenoviruses hidden some surprises and one of the most striking is the E1a gene, that can act at the same time as an oncogene and as a tumour suppressor. The molecular basis of the mechanisms triggered by E1a to promote transformation and tumour suppression can be an excellent opportunity to understand the complex biology of cancer.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

Los adenovirus humanos constituyen una gran familia de 50 serotipos y están implicados en afecciones respiratorias y gastrointestinales. Las patologías que originan cursan con inflamación y pérdida de las células epiteliales infectadas. El genoma del adenovirus contiene cuatro unidades de transcripción temprana: E1, que codifica dos proteínas E1a y E1b, E2 que codifica a las proteínas E2a y E2b, E3 y E4, dos unidades de transcripción tardía (IX y IVa2) y una unidad muy tardía que es procesada para generar 5 ARNm tardíos (L1-L5) (para revisión ver 1).

El gen adenoviral E1a se caracteriza por sufrir un procesamiento alternativo dando lugar a distintas isoformas (13S, 12S, 11S, 10S y 9S) clasificadas según su coeficiente de sedimentación, codificando proteínas de 289, 243, 217, 171 y 55 residuos respectivamente. Las isoformas 13S y 12S son las más abundantes en las etapas tempranas de la infección. Mediante análisis comparativo entre serotipos humanos y de simio se han identificado cuatro regiones principales de alta homología. Dichas regiones se denominan: CR1 (Conserved Region 1), entre los residuos 40 y 80; CR2, entre los aminoácidos 121 y 139; CR3, correspondiente a los aminoácidos en las posiciones 140 a 188; y la región CR4, entre los residuos 240 y 288. Las regiones CR se corresponden

SEBBM
SEBBM

Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

con los principales sitios activos y de unión a las proteínas con las que interacciona E1a (2).

Dado que E1a carece de actividad enzimática o de unión a DNA, la proteína E1a lleva a cabo sus funciones biológicas gracias a su interacción con proteínas celulares que median la expresión de genes implicados en el control de la homeostasis celular, afectando a procesos como ciclo celular, crecimiento, y afectando incluso al marcaje epigenético de la cromatina. Concretamente, E1a puede interactuar con más de 50 proteínas diana conocidas a través de las cuales es capaz de afectar a más de 17.000 promotores génicos (3). De entre ellas, las principales proteínas descritas a las que se une o afecta E1a son p300/CBP, PCAF, CtBP, p400/TRRAP, pRb y su familia de proteínas, c-Myc y YY1.

Una de las características más llamativas de E1a es su papel dual en cáncer, con evidencias como oncogén y al mismo tiempo como supresor tumoral (para una excelente revisión, 4). En los años 90, E1a se usó como modelo para estudiar la cooperación entre oncogenes, debido a su capacidad de bloquear a un supresor de tumores como pRB, lo que le convirtió en un oncogén. Sin embargo, prácticamente al mismo tiempo, surgieron numerosas evidencias experimentales que indicaban lo contrario, sugiriendo que era un supresor de tumores con capacidad de anular la formación de tumores en modelos de xenotransplantes y de inducir quimio- y radio sensibilidad, lo que ha permitido considerar al gen E1a como un posible gen terapéutico e, incluso, se ha considerado su uso en ensayos clínicos (5).

Los mecanismos propuestos para explicar la transformación asociada a E1a se han relacionado con alteración del ciclo celular, escape de senescencia inducida por oncogenes, bloqueo de genes supresores de tumores, etc. En el caso del comportamiento antitumoral de E1a, se han propuesto varias posibilidades como el efecto represor de E1a en la expresión de ciertas proteínas oncogénicas (como Her2/neu o EGFR) o mecanismos más complejos que podrían explicar la actividad antitumoral de E1a, tales como la desregulación de miRNAs. Desde el punto de vista molecular, es llamativo que ambas propiedades antagónicas parecen compartir la misma región de E1a en términos de unión a proteínas celulares. Por ejemplo, la presencia de un dominio CR2 parece ser obligatoria para bloquear la

senescencia inducida por v-H-Ras en las células normales, paso preliminar para la transformación (6), aunque, al mismo tiempo, esta región es estrictamente necesaria para el efecto antitumoral de E1a en modelos celulares derivados de carcinoma murino (7). En cualquier caso, todas las evidencias de E1a como oncogén o supresor tumoral están basadas en modelos como los xenotransplantes o cultivos celulares, que presentan limitaciones de cara a su extrapolación a patología humana. Recientemente, se ha demostrado que E1a es capaz de bloquear la formación de tumores *in vivo* mediante el desarrollo de un modelo transgénico de ratón en el que los animales eran expuestos a carcinógenos en su piel (8), apoyando la idea de E1a como un supresor tumoral.

Posiblemente, lo más importante del estudio de E1a no es solo su posible uso terapéutico, punto controvertido dado su potencial carácter oncogénico, sino el estudio de los mecanismos que dispara para bloquear la transformación celular *in vivo*. La otra lección importante que podemos aprender de E1a es que el salto del modelo celular en cultivo al modelo animal puede cambiar el comportamiento biológico de un gen hasta el punto de presentar efectos antagónicos.

Referencias:

1. Lynch Jp 3rd, Fishbein M, Echevarria M. Adenovirus. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011 Aug;32(4):494-511.
2. Pelka P, Ablack JN, Fonseca GJ, Yousef AF, Mymryk JS. Intrinsic structural disorder in adenovirus E1A: a viral molecular hub linking multiple diverse processes. *J Virol.* 2008 Aug;82(15):7252-63.
3. Ferrari R, Pellegrini M, Horwitz GA, Xie W, Berk AJ, Kurdستاني SK. Epigenetic reprogramming by adenovirus e1a. *Science.* 2008 Aug 22;321(5892):1086-8.
4. Frisch SM, Mymryk JS. Adenovirus-5 E1A: paradox and paradigm. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002 Jun;3(6):441-52.
5. Madhusudan S, Tamir A, et al. A multicenter Phase I gene therapy clinical trial involving intraperitoneal administration of E1A-lipid complex in patients with recurrent epithelial ovarian cancer overexpressing HER-2/neu oncogene. *Clin Cancer Res.* 2004 May 1;10(9):2986-96.
6. Callejas-Valera JL, Guinea-Viniegra J, et al. E1a gene expression blocks the ERK1/2 signaling pathway by promoting nuclear localization and MKP up-regulation: implication in v-H-Ras-induced senescence. *J Biol Chem.* 2008 May 9;283(19):13450-8.
7. Sánchez-Prieto R, Quintanilla M, Martín P, Lleonart M, Cano A, Dotto GP, Ramón y Cajal S. In vivo antitumor effect of retrovirus-mediated gene transfer of the adenovirus E1a gene. *Cancer Gene Ther.* 1998 Jul-Aug;5(4):215-24.
8. Cimas FJ, Callejas-Valera JL, et al. E1a is an exogenous *in vivo* tumour suppressor. *Cancer Lett.* 2017 Jul 28;399:74-81.

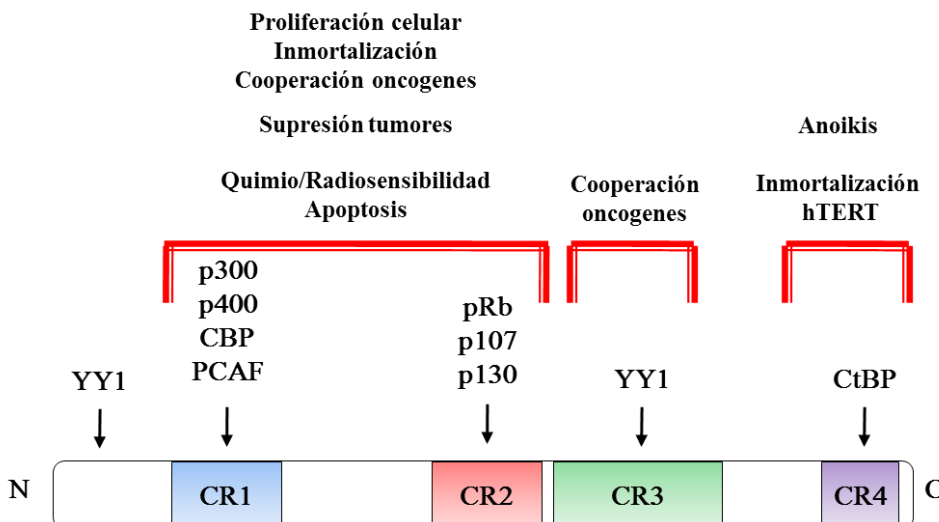


Figura: Esquema de las propiedades biológicas de E1a y su relación con los distintos dominios conservados (CR) y proteínas celulares afectadas.