

ATENCIÓ: NOTÍCIA EMBARGADA FINS AVUI DILLUNS 23 DE FEBRER A LES 17:00 H A ESPANYA (16:00 H London Time)

NOTA DE PREMSA EMBARGADA

Barcelona, 23 de febrer de 2015

El 'corrector ortogràfic de l'ADN' mostra que no tots els nostres gens tenen la mateixa probabilitat de mutar i causar malalties

Un estudi que ha examinat 17 milions de mutacions en genomes de 650 pacients de càncer conclou que les principals diferències entre les taxes de mutació al llarg del genoma humà estan causades per la maquinària de reparació de l'ADN.

- El 'corrector ortogràfic de l'ADN' se centra principalment en les parts més importants dels cromosomes, les que contenen gens clau realment essencials.
- L'estudi mostra com les dades que són fruit de projectes de seqüenciació mèdica poden ajudar-nos a respondre qüestions bàsiques sobre com funcionen les cèl·lules.
- El treball realitzat per dos científics de la unitat d'investigació en biologia de sistemes EMBL-CRG al Centre de Regulació Genòmica, es publica online avui a la revista *Nature*.

Copiar sense errors el gran llibre que és el nostre genoma cada vegada que una cèl·lula es divideix és una feina complicada. Per sort, les nostres cèl·lules estan preparades per revisar i reparar els errors en l'ADN. Ara, dos científics del Centre de Regulació Genòmica acaben de publicar un estudi que mostra que els errors generats en diferents parts del nostre genoma no es revisen i corregeixen igual, el que significa que alguns dels nostres gens tenen més probabilitat de mutar i de contribuir a la malaltia que altres.

Els científics van analitzar 17 milions de 'variants d'un sol nucleòtid', és a dir, mutacions en què només canvia un nucleòtid (lletra) de la seqüència de l'ADN, en 650 tumors de diferents teixits en humans. Les mutacions estudiades són somàtiques, el que significa que no són heretades dels pares ni poden transmetre als fills sinó que s'acumulen en el nostre cos a mesura que envellim. Aquestes mutacions somàtiques són la principal causa de càncer. Moltes d'elles són el resultat de l'exposició a agents mutàgens com fumar tabac o l'exposició a raigs ultraviolats, altres apareixen de forma natural mitjançant els errors generats en copiar el nostre ADN per renovar els nostres teixits.

Ben Lehner i el seu equip ja havien descrit prèviament que les mutacions somàtiques són més probables en algunes parts del genoma, danyant gens que podrien causar càncer. En un nou treball que es publica avui a la versió en línia de la revista *Nature*, els científics demostren que aquesta variació existeix perquè els errors genètics es reparen millor en algunes parts que en d'altres. Aquesta variació la genera un mecanisme de reparació de l'ADN anomenat "reparació de malaparellament" que seria una espècie de corrector ortogràfic genòmic que ajuda a arreglar els errors en el genoma després de copiar-lo. Ben Lehner i Fran Supek mostren que l'eficiència d'aquest corrector ortogràfic de l'ADN varia segons la regió del genoma, parant més atenció en algunes parts del genoma que en d'altres.

Una nova manera de veure las taxes de mutació

El treball presentat per Lehner i Supek llança nova llum sobre un procés que fins ara era desconegut: què és el què fa que algunes parts del genoma humà siguin més vulnerables al dany? *"Hem trobat que aquelles regions amb més gens "encesos" tenen una menor taxa de mutació- Això no és perquè hi hagi menys errors en aquestes regions sinó perquè el mecanisme que els repara és més eficient"*, explica Ben Lehner, cap de grup i professor ICREA i AXA en predicció del risc i malalties relacionades amb l'envelliment al Centre de Regulació Genòmica. La maquinària cel·lular de reparació de l'ADN és extremadament precisa quan es copien regions importants que contenen gens que són clau per al funcionament de les cèl·lules però treballa de forma més relaxada quan es copien regions menys importants. En altres paraules, sembla que hi hagi una capacitat limitada per reparar l'ADN a les nostres cèl·lules, de forma que la seva activitat es concentra allà on és més important.

Els investigadors del CRG també han vist que la taxa de mutació difereix prop d'un 10% en el genoma humà de cèl·lules provinents de diferents teixits. Concretament, els tumors al fetge, a la zona colorectal i al sistema limfàtic presenten més mutacions en algunes parts dels nostres cromosomes, mentre que els tumors de mama, ovaris i pulmó acumulen més mutacions en altres regions. Els científics han trobat que els gens més importants i, per tant, es troben "encesos" (expressats) en un teixit en particular també mostren menys mutacions en els tumors d'aquest teixit: l'efecte s'estén a l'ADN de l'entorn. Però, ¿què és el què dóna als gens importants una major resistència al càncer?

"La diferència no es troba en el nombre de noves mutacions sinó en el mecanisme que manté aquestes mutacions sota control", comenta Fran Supek, investigador postdoctoral al CRG i primer autor del treball. *"Gràcies a l'estudi de cèl·lules canceroses, ara sabem més sobre com es manté la integritat de l'ADN, el qual és també molt important per les cèl·lules sanes"*, afegeix. Els científics van observar que una vegada que el 'corrector ortogràfic genòmic' deixa de funcionar en una cèl·lula, la informació comença a descompondre no només ràpidament sinó que de forma equitativa en totes les parts del genoma – independentment de si són parts importants o no, cap no pot ser reparada correctament. Es coneix que aquest mecanisme en concret, el sistema de "reparació de malaparellament", es troba inactivat en alguns tipus de tumors en el colon, l'estómac i l'úter produint un efecte multiplicador en la taxa de mutacions en aquests òrgans.

L'acumulació de canvis nocius en l'ADN és un procés normal que passa en totes les cèl·lules humanes cada vegada que es divideixen. Per això, aquesta investigació no només contribueix de forma important en la investigació del càncer sinó també aporta nou coneixement sobre l'envelliment i les malalties genètiques.

L'estudi ha analitzat dades genòmiques públiques que estan disponibles per a la recerca dels consorcis TCGA i ICGC, i del Sanger Institute, i ha estat finançat pel Ministeri de Economia i Competitivitat (Plan Nacional BFU2011-26206 i Centro de Excelencia Severo Ochoa SEV-2013-0208), el Consell Europeu de Recerca (ERC Consolidator IR-DC 616434), la Secretaria d'Universitats i Recerca de la Conselleria d'Economia i Coneixement de la Generalitat de Catalunya, l'EMBO Young Investigator Program i la Comissió Europea (FP7 projecte 4DCellFate, FP7 projecte MAESTRA i Marie Curie Actions).

Article de Referència: Fran Supek and Ben Lehner, "Differential DNA mismatch repair underlies mutation rate variation across the human genome", Nature, 23rd February 2015. <http://dx.doi.org/10.1038/nature14173>

Per més informació i entrevistes:

Centre de Regulació Genòmica (CRG) – Oficina de Premsa – Laia Cendrós
Correu-e: laia.cendros@crg.eu - Tel. +34 93 316 0237 – Mòbil +34 607 611 798