

ATENCIÓN: NOTICIA EMBARGADA HASTA HOY LUNES 23 DE FEBRERO A LAS 17:00 H EN ESPAÑA (16:00 H London Time)

NOTA DE PRENSA EMBARGADA

Barcelona, 23 de febrero 2015

El ‘corrector ortográfico del ADN’ muestra que no todos nuestros genes tienen la misma probabilidad de mutar y causar enfermedad

Un estudio que ha examinado 17 millones de mutaciones en los genomas de 650 pacientes de cáncer concluye que las principales diferencias entre las tasas de mutación a lo largo del genoma humano están causadas por la maquinaria de reparación del ADN.

- **El ‘corrector ortográfico del ADN’ se centra principalmente en las partes más importantes de los cromosomas, las que contienen genes clave realmente esenciales.**
- **El estudio muestra cómo los datos que son fruto de proyectos de secuenciación médica pueden ayudarnos a responder cuestiones básicas sobre cómo funcionan las células.**
- **El trabajo realizado por dos científicos de la unidad de investigación en biología de sistemas EMBL-CRG en el Centro de Regulación Genómica, se publica online hoy en la revista *Nature*.**

Copiar sin errores el gran libro que es nuestro genoma cada vez que una célula se divide es un trabajo complicado. Por suerte, nuestras células están preparadas para revisar y reparar los errores en el ADN. Ahora, dos científicos del Centro de Regulación Genómica acaban de publicar un estudio que muestra que los errores generados en diferentes partes de nuestro genoma no se revisan y corrigen igual, lo que significa que algunos de nuestros genes tienen más probabilidad de mutar y de contribuir a la enfermedad que otros.

Los científicos analizaron 17 millones de ‘variantes de un solo nucleótido’, es decir, mutaciones en las que sólo cambia un nucleótido (letra) de la secuencia del ADN en 650 tumores de diferentes tejidos en humanos. Las mutaciones estudiadas son somáticas, lo que significa que no son heredadas de los padres ni pueden transmitirse a los hijos sino que se acumulan en nuestro cuerpo a medida que envejecemos. Estas mutaciones somáticas son la principal causa de cáncer. Muchas de ellas son el resultado de la exposición a agentes mutágenos como fumar tabaco o la exposición a rayos ultravioleta, otras aparecen de forma natural mediante los errores generados al copiar nuestro ADN para renovar nuestros tejidos.

Ben Lehner y su equipo ya habían descrito previamente que las mutaciones somáticas son más probables en algunas partes del genoma, dañando genes que podrían causar cáncer. En un nuevo trabajo que se publica hoy en la revista *Nature*, los científicos demuestran que esta variación existe porque los errores genéticos se reparan mejor en algunas partes que en otras. Esta variación la genera un mecanismo de reparación del ADN llamado “Reparación del malapareamiento” que sería una especie de corrector ortográfico genómico que ayuda a arreglar los errores en el genoma después de copiarlo. Ben Lehner y Fran Supek muestran que la eficiencia de este ‘corrector ortográfico del ADN’ varía según la región del genoma, prestando más atención en algunas partes del genoma que en otras.

Una nueva forma de ver las tasas de mutación

El trabajo presentado por Lehner y Supek arroja nueva luz sobre un proceso que hasta ahora era desconocido: ¿Qué es lo que hace que algunas partes del genoma humano sean más vulnerables al daño? *“Hemos encontrado que aquellas regiones con más genes “encendidos” tienen una menor tasa de mutación. Esto no es porque sucedan menos errores en esas regiones sino porque el mecanismo que los repara es más eficiente”*, explica Ben Lehner, jefe de grupo y profesor ICREA y AXA en predicción del riesgo y enfermedades relacionadas con el envejecimiento en el Centro de Regulación Genómica. La maquinaria celular de reparación del ADN es extremadamente precisa cuando se copian regiones importantes que contienen genes que son clave para el funcionamiento de las células pero trabaja de forma más relajada cuando se copian regiones menos importantes. En otras palabras, parece que exista una capacidad limitada para reparar el ADN en nuestras células por lo que su actividad se concentra donde más importa.

Los investigadores del CRG también han visto que la tasa de mutación difiere cerca de un 10% en el genoma humano de células provenientes de diferentes tejidos. Concretamente, los tumores en el hígado, en la zona colorrectal y el sistema linfático presentan más mutaciones en algunas partes de nuestros cromosomas, mientras que los tumores de mama, ovarios y pulmón acumulan más mutaciones en otras regiones. Los científicos han encontrado que los genes más importantes y que por tanto se encuentran “encendidos” (expresados) en un tejido en particular también muestran menos mutaciones en los tumores de ese tejido: el efecto se extiende al ADN de los alrededores. Pero, ¿qué es lo que da a los genes importantes una mayor resistencia al cáncer?

“La diferencia no está en el número de nuevas mutaciones sino en el mecanismo que mantiene esas mutaciones bajo control”, comenta Fran Supek, investigador post-doctoral en el CRG y primer autor del trabajo. *“Gracias al estudio de células cancerosas, ahora sabemos más sobre cómo se mantiene la integridad del ADN, lo cual es también muy importante para las células sanas”*, añade. Los científicos observaron que una vez que el ‘corrector ortográfico genómico’ deja de funcionar en una célula, la información empieza a descomponerse no sólo rápidamente sino que de forma equitativa en todas las partes del genoma – independientemente de si son partes importantes o no, ninguna puede ser reparada correctamente. Se conoce que este mecanismo en concreto, el sistema de “Reparación del malapareamiento”, se encuentra inactivado en algunos tipos de tumores en el colon, estómago y útero produciendo un efecto multiplicador en la tasa de mutaciones en estos órganos.

La acumulación de cambios dañinos en el ADN es un proceso normal que ocurre en todas las células humanas cada vez que se dividen. Por eso, esta investigación no sólo contribuye de forma importante en la investigación del cáncer sino también aporta nuevo conocimiento sobre el envejecimiento y las enfermedades genéticas.

El estudio ha analizado datos genómicos públicos que están disponibles para investigación de los consorcios TCGA e ICGC y del Sanger Institute, y ha sido financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad (Plan Nacional BFU2011-26206 y Centro de Excelencia Severo Ochoa SEV-2013-0208), el Consejo Europeo de Investigación (ERC Consolidator IR-DC 616434), la Secretaría de Universidades e Investigación de la Conselleria de Economía y Conocimiento de la Generalitat de Catalunya, el EMBO Young Investigator Program y la Comisión Europea (FP7 proyecto 4DCellFate, FP7 proyecto MAESTRA y Marie Curie Actions).

Artículo de Referencia: 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>

Para más información y entrevistas:

Centro de Regulación Genómica (CRG) – Oficina de Prensa – Laia Cendrós
Correo-e: laia.cendros@crg.eu - Tel. +34 93 316 0237 – Móvil +34 607 611 798