

Preparados, listos...

¡Ya se puede cruzar la barrera!

- Investigadores del [Centro de Regulación Genómica \(CRG\)](#) han descubierto un nuevo mecanismo que controla la expresión de un conjunto de genes importantes para la proliferación celular y la progresión de los tumores.
- Su investigación, que se ha [publicado en la revista *Molecular Cell*](#), responde una pregunta básica sobre cómo algunos genes pueden dar lugar a tumores. Este hallazgo abre la posibilidad de mejorar las dianas terapéuticas y su desarrollo en ciertos tipos de cáncer.

Los genes contienen toda la información necesaria para el funcionamiento de las células, tejidos y órganos de nuestro cuerpo. La expresión de los genes, es decir, cuándo y cómo se leen y se ejecutan los genes, está minuciosamente regulada, como en una cadena de montaje donde todos pasos se van sucediendo uno tras otro.

Investigadores del [Centro de Regulación Genómica \(CRG\)](#), en colaboración con científicos del grupo de biología estructural en la [Universidad Pompeu Fabra \(UPF\)](#) y el departamento de epigenética molecular del [Helmholtz Center](#) en Alemania, han descubierto un nuevo actor en esta cadena, que controla la expresión de algunos genes importantes para el cáncer. "Hemos observado que las células de cáncer de mama requieren una modificación concreta para expresar un conjunto de genes necesarios para la proliferación celular y la progresión de los tumores", explica Priyanka Sharma, investigadora del CRG y primera autora del trabajo. "Esta modificación permite que la enzima encargada de "leer" el genoma – la ARN polimerasa II – pueda superar una barrera que detiene la expresión de los genes y, por tanto, continúe avanzando en la transcripción de estos genes", añade la investigadora que cuenta con una beca postdoctoral Beatriu de Pinós cofinanciada por el programa Marie Curie de la Unión Europea y que también ha recibido financiación de ayudas de Novartis y de una convocatoria interna del CRG para mujeres científicas.

Las células cancerosas esperan poder proliferar rápidamente, por lo tanto, los genes implicados en la división celular y la proliferación son muy activos y con frecuencia se encuentran sobre-expresados. Una maquinaria tan meticulosa y minuciosamente controlada implica a muchas moléculas diferentes para que todo funcione como es debido. En este caso, cuando la maquinaria para expresar los genes de proliferación celular está a punto, queda en espera hasta que hay una modificación concreta que le permite seguir avanzando. Como los corredores en una carrera que primero se preparan y se disponen en la salida pero deben esperar la señal para poder empezar a correr, aquí la polimerasa también está lista y debe esperar la modificación final para cruzar la barrera en el punto de salida y así continuar con la transcripción.

"Descifrar cada uno de los pequeños pasos y conocer todos los actores implicados en el proceso de regulación de los genes es un éxito importante para la investigación básica. Ahora somos capaces de comprender mejor cómo funciona en realidad un mecanismo complejo, algo que puede ser útil para los investigadores clínicos de cara a identificar nuevas dianas y proponer nuevos tratamientos para ciertos tipos de cáncer", afirma [Miguel Beato](#), jefe de grupo en el CRG e investigador principal de este trabajo.

El trabajo, que ha sido [publicado en la revista *Molecular Cell*](#), describe la nueva modificación que permite a la polimerasa transcribir los genes importantes para el crecimiento del cáncer. En concreto, los investigadores han descrito que la enzima PADI2 elimina un compuesto orgánico en una de las proteínas del extremo carboxilo terminal de la ARN polimerasa II.

"Muchos tratamientos de quimioterapia van dirigidos a bloquear la actividad de las enzimas y como sabemos que PADI2 participa en muchos procesos diferentes que afectan al sistema nervioso, la respuesta inmunitaria o la inflamación, entre otros, no podríamos bloquear esta enzima en concreto porque causaría múltiples efectos colaterales. Nuestros resultados identifican un paso clave en la expresión de los genes relacionados con la proliferación, algo que permitirá desarrollar mejor nuevas terapias dirigidas únicamente a la acción de PADI2 sobre la ARN polimerasa necesaria para la progresión de los tumores, sin bloquear la acción de esta enzima en otros ámbitos," explica Beato.

Referencia: Priyanka Sharma et al. "Arginine citrullination at the c-terminal domain controls RNA polymerase II transcription" *Molecular Cell* (2018)

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.10.016>

Información sobre la financiación: Priyanka Sharma, primera autora del Trabajo ha recibido el apoyo de una beca Novartis, una beca Beatriu de Pinós cofinanciada por la Comisión Europea en una Marie Curie Action (2013 BP_B 00061). El trabajo ha contado con el apoyo del Ministerio de Economía y Competitividad (SAF2016-75006), la Generalitat de Catalunya (2017-2019 SGR 747_MBeato), y de la Comisión Europea mediante el Consejo Europeo de Investigación (ERC Synergy Grant "4DGenome" 609989). Agradecemos el apoyo del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades 'Centro de Excelencia Severo Ochoa,' y el programa CERCA de la Generalitat de Catalunya.

Para más información y entrevistas:

Laia Cendrós, oficina de prensa, Centro de Regulación Genómica (CRG)

laia.cendros@crq.eu – Tel. +34 93 316 0237 – Móvil +34 607 611 798