

Nueva perspectiva sobre la evolución del genoma de los tumores

Un equipo interdisciplinario de científicos del [Centro de Regulación Genómica](#) (CRG) en Barcelona, ha profundizado en la comprensión de la evolución de los genomas de tumores y sugiere que la selección negativa -un mecanismo evolutivo- tiene un efecto sobre genes esenciales para el cáncer más importante de lo que se le atribuía hasta ahora. Su trabajo, [publicado en la revista *Genome Biology*](#), también ofrece nueva información que podría servir para mejorar, en el futuro, el tratamiento del cáncer con inmunoterapia.

La selección natural moldea los genomas para adaptarse y evolucionar. Sin embargo, ¿ocurre lo mismo en la evolución de los genomas del cáncer? ¿Les afectan también los mecanismos evolutivos como la selección natural? Un equipo interdisciplinario de científicos en el [Centro de Regulación Genómica](#) (CRG) en Barcelona, se ha hecho estas mismas preguntas y ha desarrollado un método para detectar los genes sometidos a selección natural. En su estudio demuestran que el efecto de la selección negativa, que es un tipo de selección natural que evita la acumulación de mutaciones que disminuirían la adaptación en una célula, tiene un papel principal en la evolución del genoma del cáncer. Sus resultados desafían el paradigma más extendido, que considera la selección positiva, el principal motor de la evolución en el cáncer.

En el pasado, científicos en todo el mundo estaban centrados en la identificación de los genes que causan el cáncer, es decir, aquellos genes que son importantes para la progresión o la malignidad de un tumor y donde una mutación concreta puede marcar la diferencia entre tener o no tener cáncer. Así, la mayoría de la investigación genómica de cáncer se ha centrado en el papel de la selección positiva, que es el principal mecanismo evolutivo en este tipo de genes promotores del cáncer. Por otra parte, varios estudios cuestionan si realmente hay un efecto de la selección negativa en el cáncer o no. La selección negativa es el mecanismo evolutivo contrario, que promueve la estabilidad y evita la acumulación de mutaciones nocivas. Y, a pesar de ser la fuerza principal en la evolución de las especies, los métodos experimentales y computacionales le atribuían sólo un papel muy limitado en el cáncer.

Ahora, investigadores liderados por Martin Schaefer, del [laboratorio de Diseño de Sistemas Biológicos](#), y [Stephan Ossowski](#), antiguo jefe de grupo en el CRG y actualmente en el [Instituto de Genética Médica y Genómica Aplicada](#) de Tübingen, en colaboración con otros investigadores del CRG, han desarrollado un nuevo método que identifica los genes sometidos a selección negativa. "Hemos encontrado que la selección negativa juega un papel importante en la evolución del cáncer. Nuestro hallazgo es bastante controvertido porque el efecto de la selección negativa ha sido ignorado históricamente en muchos estudios, de modo que desafía el paradigma actual del papel en exclusiva de la selección positiva en cáncer", explica el Dr. Schaefer.

Los investigadores analizaron los genomas funcionales (exomas) de más de 7.500 personas y de 26 tipos de tumores diferentes a partir de datos del proyecto *The Cancer Genome Atlas* ([TCGA](#)) e identificaron genes de cáncer y regiones de proteínas

relacionadas con la respuesta inmunitaria con un efecto considerable de selección negativa. "Este es el primer estudio a gran escala con un método sólido que permite detectar el impacto sustancial de la selección negativa en la evolución del genoma del cáncer. El trabajo demuestra que la selección negativa está subestimada y que su efecto es más importante en ciertas regiones que están relacionadas con algunas funciones esenciales para la célula y con la respuesta inmunitaria", añade Schaefer. "Nuestro trabajo se podría interpretar como una prueba de concepto, y puede aportar nueva luz sobre los mecanismos que hay detrás de la evasión inmunitaria así como puede ofrecer nueva información para mejorar las terapias de cáncer, por ejemplo, al revelar la vulnerabilidad del cáncer".

Interdisciplinariedad y colaboración: los factores del éxito

El trabajo, que [publica la revista *Genome Biology*](#), demuestra cómo la investigación interdisciplinaria amplía los límites del conocimiento y contribuye a encontrar nuevas vías para mejorar la salud. En este caso, reuniendo a expertos en genética de poblaciones y evolución ([Fyodor Kondrashov](#), antiguo jefe de grupo en el CRG que actualmente se encuentra en el [Instituto de Ciencia y Tecnología de Austria-IST](#), y Oriol Pich, antiguo investigador del CRG y actualmente en el [IRB Barcelona](#)), en medicina genómica (Luis Zapata, primer autor del trabajo en el CRG y actualmente en el [Instituto de Investigación del Cáncer](#) - ICR en el Reino Unido, y Stephan Ossowski); y en biología computacional y de sistemas (Martin Schaefer y [Luis Serrano](#), del CRG).

En definitiva, este es un nuevo ejemplo en el que la interdisciplinariedad da lugar a nuevas formas de entender la genómica del cáncer y ofrece nuevas herramientas para la investigación.

Referencia: Zapata et al. Negative selection in tumor genome evolution acts on essential cellular functions and the immunopeptidome. *Genome Biology* (2018) 19:67
DOI: [10.1186/s13059-018-1434-0](https://doi.org/10.1186/s13059-018-1434-0)

Información sobre financiación: Este trabajo ha contado con el apoyo y la financiación del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (Plan Nacional BIO2012-39754, BFU2012-31329, BFU2015-68723-P y del EMBL-CRG partnership), "Centro de Excelencia Severo Ochoa 2013–2017," SEV-2012–0208, European Union Seventh Framework Programme (FP7/2007–2013) under grant agreement n°. HEALTH-F4-2011–278568 (PRIMES), European Fund for Regional Development (EFRD), European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement N° 635290 (PanCanRisk), el programa CERCA de la Generalitat de Catalunya, HHMI International Early Career Scientist Program (55007424), la Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement de la Generalitat (2014 SGR 0974), i el European Research Council under the European Union's Seventh Framework Programme (FP7/2007-2013, ERC grant agreement 335980_EinME). Luis Zapata también contó con el apoyo del International PhD scholarship program de La Caixa al CRG y Martin Schaefer de la German Research Foundation (SCHA 1933/1-1).

Para más información y entrevistas:

Laia Cendrós, oficina de prensa, Centro de Regulación Genómica (CRG)
laia.cendros@crg.eu - Tel. +34 933160237 – Móvil +34607611798