



**BASILIO DE LA TORRE.**

# Los pseudogenes, mucho más que reliquias de ADN

Un estudio recién publicado revela su papel activo en varios cánceres

Cada vez existen más evidencias de que pueden codificar proteínas

MADRID  
**MARÍA SÁNCHEZ-MONGE**  
Maria.Sanchez@diariomedico.com

En 2012 se proclamó que la mayor parte del mal denominado *ADN basura* cumplía una función reguladora. Los resultados del proyecto *Encode* así lo demostraban. En los dos años que han transcurrido desde entonces, la euforia inicial se ha atemperado y se ha llegado a un término medio: en ese 99 por ciento de ADN no codificante hay muchos elementos activos, pero sigue habiendo fragmentos que no cumplen ninguna función.

Dentro de ese material biológico antes considerado irrelevante pero que ha ido adquiriendo protagonismo a medida que se ha ido estudiando a fondo se encuentran los pseudogenes, que se ha visto que podrían tener una función muy concreta en enfermedades como el cáncer.

De hecho, se acaba de publicar un estudio que ensalza su utilidad como biomarcadores en procesos oncológicos. Han Liang, del MD Anderson Cancer Center, en Houston (Estados Unidos), y su equipo examinaron los perfiles de expresión de pseudogenes en casi 3.000 pacientes con distintos tipos de cáncer. En total, analizaron 780.000 millones de secuencias de ARN para medir los niveles de expresión de cerca de 10.000 pseudogenes.

## RELEVANCIA CLÍNICA

Los resultados del trabajo, publicado en *Nature Communications*, revelan que la expresión de pseudogenes sirve para clasificar los principales subtipos de cáncer de endometrio. Además, en cáncer renal se ha observado una correlación entre la expresión de ciertos pseudogenes y la supervivencia del paciente, y este

En cáncer renal se observa correlación entre la expresión de ciertos pseudogenes y la supervivencia del paciente, según el trabajo que se acaba de dar a conocer

análisis también ha permitido estratificar a los pacientes combinando los datos con variables clínicas.

Este estudio se añade a las diversas investigaciones

que en los últimos años han demostrado que los pseudogenes no son una mera reliquia de ADN que en su día ostentaron la categoría de gen pero ya no sirven para nada. Todavía pueden leerse definiciones como esta: "Un pseudogen es una secuencia nucleótida similar a un gen normal pero que no da como resultado un producto funcional".

Es posible que una buena parte de los miles de pseudogenes que contiene el genoma humano se ajusten a

esa descripción, pero otros están muy alejados de ella. Alfonso Valencia, jefe del Grupo de Biología Computacional Estructural del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), explica el cambio de paradigma que se ha producido: "Hace unos años se consideraba que todos los pseudogenes eran no codificantes, ya que habían perdido regiones y no se transcribían. Ahora estamos viendo que en determinadas circunstancias sí que se transcriben y producen ARN". Esos transcritos de ARN pueden tener implicaciones en patologías.

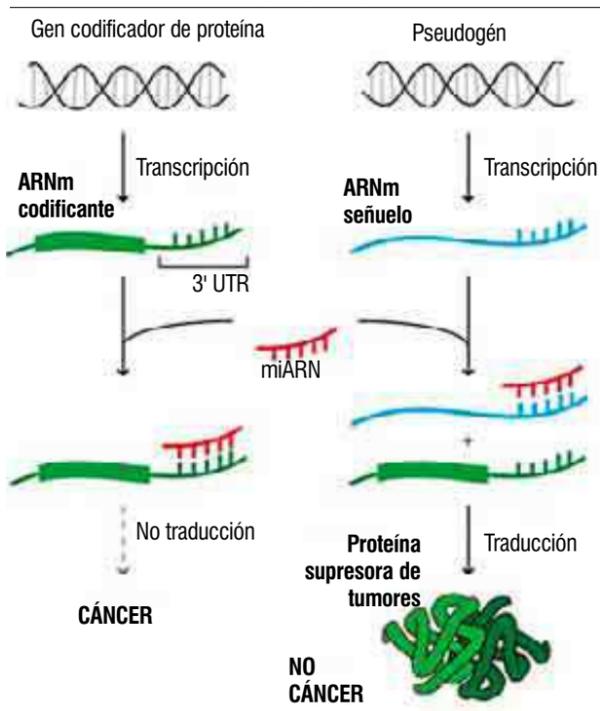
## PROTEÍNAS

Pero el giro conceptual puede ser todavía mayor. Tal y como expone Rory Johnson, científico del Centro de Regulación Genómica (CRG), en Barcelona, "las investigaciones más recientes muestran que algunos pseudogenes también pueden ser traducidos". Por lo tanto, pueden dar lugar a proteínas.

Se estima que el genoma humano tiene unos 19.000 genes y muchos pseudogenes. Johnson recalca que el debate no se centra actualmente en cuántos hay realmente, sino en "cuántos tienen algún papel". Aunque la mayoría de los que ejercen alguna función no codifiquen proteínas, sigue siendo de sumo interés estudiarlos. Según el investigador del CRG, "el punto de vista ha cambiado en todo el mundo. Antes todo se veía a la luz de las proteínas, pero ahora se sabe que muchos procesos de la célula están mediados por ARN en vez de proteínas. Esa ha sido la gran sorpresa de los últimos cinco años".

Valencia añade que "tanto los pseudogenes como los ARN nuevos que se van descubriendo constituyen todo un territorio nuevo". Se cree

## UN GUARDIÁN ANTITUMORAL



Fuente: Universidad de Harvard

'PTENP1' regula un supresor tumoral. *PTENP1* es un buen ejemplo del papel crucial que juegan ciertos pseudogenes. Controla la disponibilidad de la proteína supresora de tumores PTEN. En el transcurso de la transcripción del ADN, los ARN mensajeros (ARNm) generados a partir del gen *PTEN* y del pseudogen *PTENP1* -con una secuencia muy similar- compiten para unirse a otras moléculas. Una de ellas es el microARN (miARN), cuyas cadenas se unen a ARNm con secuencias complementarias. Esta interacción inactiva el ARNm de *PTEN*, impidiendo la síntesis de su proteína. Pero el ARNm de *PTENP1* actúa como señuelo para evitar que el ARNm de *PTEN* se una al miARN, permitiendo que se genere la proteína.



Arriba, Alfonso Valencia; sobre estas líneas, Rory Johnson.

Estos elementos del genoma han cobrado interés en tanto en cuanto se ha visto que muchos procesos de la célula son mediados por ARN en vez de proteínas

concretos. Johnson reconoce que, en general, "distinguir las dos copias -el original y el pseudogen- sigue siendo un problema. Las técnicas permitirán diferenciarlos claramente dentro de un par de años".

Todavía quedan muchas sorpresas en torno a *ADN basura*. Laura Polisen, del Beth Israel Deaconess Medical Center, en Boston, ha señalado en una revisión que "los pseudogenes han emergido como una clase antes no apreciada de moduladores sofisticados de la expresión génica, con una implicación polifacética en la patogénesis del cáncer".

En todo caso, tal vez sea un buen momento para moderar las expectativas. "Se ha llegado a afirmar que el 80 por ciento del genoma está activamente haciendo algo. Es algo excesivo", afirma Valencia. Algo de *basura* debe de haber para explicar, por ejemplo, "la existencia de genomas tan grandes como los de las coníferas".

que estos elementos juegan un papel en las células normales y su alteración se relaciona con enfermedades. "Qué hacen en condiciones normales sigue siendo, en gran medida, un misterio", precisa. "Ahora estamos viendo sólo la superficie".

El conocimiento avanza a buen ritmo gracias al empleo de las técnicas de secuenciación genómica de última generación. De hecho, los *microarrays* de ADN convencionales no sirven para detectar pseudogenes, ya que se parecen mucho al gen a partir del cual se originaron. Además, estos dispositivos están diseñados para medir genes