



Atopaes mutaciones del cáncer na llende del xenoma

- Dos estudios espublizaos güei na revista *Nature*, demuestren que les rexones escures del xenoma, qu'entavía nun fueren esploraes por mor de la so complexidá, tienen mutaciones relevantes pa pescanciar el desendolcu de distintos tipos de cáncanu.
- Una xunta d'investigadores del Centru d'Investigación del Cáncer d'Ontariu y el Hospital for Sick Children (Canadá), l'IDIBAPS de Barcelona y la Universidá d'Uviéu, identificaren una mutación qu'explica la evolución agresiva d'un tipu de meduloblastoma, y otra mutación qu'afeuta a la leucemia linfática crónica y otros tipos de cáncer.
- Estos resultados ufierten la posibilidá de desendolcar nuevos marcadores pronóstico pa la esbilla d'estos cáncanos, y abren nueves vées pa'l desendolcu de terapias específicas.

Oviedo/Uviéu-Barcelona, 9 d'ochobre de 2019. Una xunta d'investigadores del Centru d'Investigación del Cáncer d'Ontariu y l'Hospital for Sick Children (Toronto, Canadá), l'IDIBAPS de Barcelona y l'Institutu d'Oncoloxía de la Universidá d'Uviéu, consiguieron descifrar rexones previamente inexplorades del xenoma de célules tumorales. Esti análisis permitió identificar dos mutaciones estremaes na mesma posición del xenoma, una d'elles presente en leucemia linfática crónica y otros cáncanos, y la otra presente en más del 50% de casos d'un tipu de meduloblastoma.

L'estudiu, qu'espubliza güei la revista *Nature*, amuesa per primer vegada la relevancia d'estes rexones inexplorades del xenoma na progresión tumoral, gracias al desendolcu de nueva metodoloxía bioinformático. A diferencia de les mutaciones que s'identificaren hasta agora, les dos mutaciones identificaes nestos trabayos afeuten a un xen perpequeñu y que nun codifica una proteína. Sicasí, esti xen, nomáu *U1-snRNA*, contribúi a la maduración de la mayor parte los xenes espresaos na célula, poro, estes mutaciones orixinen un efeutu cascada qu'afeuta a diversos mecanismos moleculares implicaos n'apaición y progresión del cáncer.

Nestos estudios participaren Lincoln Stein, direutor d'Oncoloxía Adaptativa nel Institutu d'Investigación del Cáncer d'Ontariu, Michael Taylor, del Serviciu Neurociruxía Pediátrica y Bioloxía del Desensolcu y Célules Madre del Hospital for Sick Children de Torontu, Elías Campo, direutor del IDIBAPS, direutor d'Investigación del Hospital Clínic y caderalgu d'Anatomía Patolóxica de la Universidá de Barcelona, y Xose S. Puente, investigador del IUOPA y Caderalgu de Bioquímica y Bioloxía Molecular de la Universidá d'Uviéu.



La llende del xenoma

El cáncer ta causáu pola apaición de mutaciones nunos pocos xenes qu'afeuten a cómo furrula una célula normal, provocando la tresformación tumoral. El tipu mutación determina la evolución del cáncanu y la rempuesta al tratamientu con fármacos específicos, poro la necesidá de conocer les mutaciones que causen esta tresformación.

Durante los caberos 10 años, el Consorciu Internacional de Xenomas del Cáncer (ICGC) vien secuenciando'l xenoma de más de 17.000 cáncanos de los principales tipos de cáncer, col envís d'identificar los xenes mutaos nestos cáncanos. "Llamentablemente, delles rexones del xenoma son tan repetitives y complexes, que quedaben acullá de lo esplorable con les teunoloxíes de les que disponíemos" comenta'l Dr. Xose Puente. "Ye como tratar de completar un rompecabeces d'una semeya d'un cielu azul. La mayor parte les pieces azules podrían encajar en cualesquier parte del rompecabeces, polo que ye perdifícil de finir", añade.

Agora, nun sólo fue posible investigar estes rexones, sinon que l'anális de más de 2.500 xenomas tumorales asoleyó la esistencia de dos mutaciones en distintos tipos de cáncanos. Estos resultados abren la posibilidá de que mutaciones n'otres rexones asemeyaes participen n'otros cánceres o n'otros malures xenéticos.

Impauto clínico y funcional

La mutación U1-snRNA identificóse en muestras de leucemia linfática crónica, la leucemia más frecuente nos adultos, asina como'n carcinoma de fégadu. Otra mutación nel mesmu sitiu del xenoma ta presente na casi totalidá de los cáncanos de pacientes adultos con meduloblastoma tipu SHH, asina como n'otros subtipos d'esti grupu de cáncanos cerebrales. La validación funcional y clínica, llevada a cabo polos investigadores del Hospital Clínic-IDIBAPS y la Universidá d'Uviéu, confirmó qu'esta mutación provocaba una cadena d'alteraciones en múltiples xenes, y asociábase a les formes más agresives de la leucemia linfática crónica. "Conseguimos esplicar por qué en un subgrupu de pacientes la enfermedá evoluciona rápidamente y requier de tratamientu, mientras que n'otros pacientes la leucemia ye indolente y nun requier de tratamientu durante bastantes años", señala el Dr. Elías Campo.

Dende'l puntu de vista de l'aplicación clínica, amás de servir como marcador pronóstico en meduloblastoma y leucemia linfática crónica, el conocimiento d'estes dos mutaciones representa una nueva oportunidá de tratamientu.

Sicasí, fármacos qu'afeuten a la maduración del RNA y que tan probándose pa otros cáncanos, podríen ser útiles nel tratamientu d'estos pacientes. Además, esta mutación provoca qu'otros xenes maduren de manera incorreuta, lo que podría facilitar que'l sistema inmune reconociera les células tumorales mediante los nuevos tratamientos



d'inmunoterapia. "Esti estudiu nun sólo ye'l primeru n'identificar mutaciones funcionales nes zones repetitives del xenoma, sinon que pon de manifiestu la relevancia de facer públicos y accesibles tolos estudios xenómicos pa que la comunidá científica pueda re-analizalos a medida que se desendolquen nueves ferramientes d'análís", conclúi Elías Campo.

Esta investigación ye posible gracias a la financiación de la Fundación bancaria "la Caixa", CIBERONC y l'Instituto de Salud Carlos III.