



Descubiertas mutaciones del cáncer en la zona no explorada del genoma

- Dos estudios publicados en la revista *Nature* demuestran que las regiones oscuras del genoma, que todavía no habían sido exploradas debido a su complejidad, tienen mutaciones relevantes para comprender el desarrollo de distintos tipos de cáncer
- Un consorcio de investigadores del Centro de Investigación del Cáncer de Ontario y el Hospital for Sick Children de Toronto, el Hospital Clínic-IDIBAPS de Barcelona y la Universidad de Oviedo, han identificado mutaciones que explican la evolución agresiva de la leucemia linfática crónica y el meduloblastoma, un tipo de cáncer del sistema nervioso, y otros tipos de tumores
- Estos resultados permiten desarrollar nuevos marcadores pronóstico para la clasificación de estos tumores, y abren nuevas vías para el desarrollo de terapias específicas

Oviedo/Uviéu-Barcelona, 9 de octubre de 2019. Un consorcio de investigadores del Centro de Investigación del Cáncer de Ontario y el Hospital for Sick Children de Toronto, el Hospital Clínic-IDIBAPS de Barcelona y el Instituto de Oncología de la Universidad de Oviedo, han conseguido descifrar regiones previamente inexploradas del genoma de células tumorales. Este análisis ha permitido identificar dos mutaciones distintas en la misma posición del genoma, una de ellas presente en leucemia linfática crónica y otros tumores, y la otra presente en más del 50% de casos de un tipo de meduloblastoma.

Los dos estudios que publica hoy la revista *Nature* describen por primera vez la relevancia de estas regiones inexploradas del genoma en la progresión tumoral gracias al desarrollo de una nueva metodología bioinformática.

A diferencia de las mutaciones que se habían identificado hasta ahora, que afectaban a genes que codifican proteínas, las dos mutaciones identificadas en estos trabajos afectan a un gen muy pequeño y que no codifica proteína. No obstante, este gen, denominado U1-snRNA, contribuye a la maduración de la mayor parte de los genes expresados en la célula, por lo que estas mutaciones tienen un efecto en cascada que afecta a distintos mecanismos moleculares implicados en la aparición y progresión del cáncer.



En los estudios han participado Lincoln Stein, director de Oncología Adaptativa en el Instituto de Investigación del Cáncer de Ontario, Michael Taylor, del Servicio de Neurocirugía Pediátrica y Biología del Desarrollo y Células Madre del Hospital for Sick Children de Toronto, Elías Campo, director del IDIBAPS, director de Investigación del Hospital Clínic y catedrático de Anatomía Patológica de la Universidad de Barcelona, y Xose S. Puente, investigador del IUOPA y catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Oviedo.

La frontera del genoma

El cáncer está causado por la aparición de mutaciones en unos pocos genes que afectan al funcionamiento normal de la célula y provocan la transformación tumoral. El tipo de mutación determina la evolución del tumor, así como la respuesta al tratamiento con fármacos específicos, de ahí la necesidad de conocer las mutaciones que causan esta transformación.

Durante los últimos 10 años, el Consorcio Internacional de Genomas del Cáncer (ICGC) ha venido secuenciando el genoma de más de 17.000 tumores de los principales tipos de cáncer, para identificar los genes mutados en estos tumores. “Lamentablemente, algunas regiones del genoma son tan repetitivas y complejas, que habían quedado más allá de lo explorable con la tecnología de la que disponíamos” comenta el Dr. Xose Puente. “Es como tratar de completar un puzle de una foto de un cielo azul. La mayor parte de las piezas azules podrían encajar en cualquier parte del puzle, por lo que es muy difícil de completar”, añade.

Ahora, no sólo ha sido posible investigar estas regiones, sino que el análisis de más de 2.500 genomas tumorales ha revelado la existencia de dos mutaciones en distintos tipos de tumores. Estos resultados abren la posibilidad de que mutaciones en otras regiones similares participen en otros cánceres o en otras enfermedades genéticas.

Impacto clínico y funcional

La mutación U1-snRNA se identificó en muestras de leucemia linfática crónica, la leucemia más frecuente en personas adultas, así como en carcinoma hepático. Otra mutación en el mismo sitio del genoma está presente en la casi totalidad de los tumores de pacientes adultos con meduloblastoma tipo SHH, así como en otros subtipos de este grupo de tumores cerebrales.

La validación funcional y clínica, llevada a cabo por los investigadores del Hospital Clínic-IDIBAPS y la Universidad de Oviedo, confirmó que esta mutación provocaba una cadena de alteraciones en múltiples genes, y se asociaba a las formas más agresivas de la leucemia linfática crónica. “Hemos conseguido explicar por qué en un subgrupo de pacientes la enfermedad evoluciona rápidamente y requiere de tratamiento, mientras que en otros pacientes la leucemia es indolente y no requiere de tratamiento durante bastantes años”, señala el Dr. Elías Campo.



Desde el punto de vista de la aplicación clínica, además de servir como marcador pronóstico en meduloblastoma y leucemia linfática crónica, el conocimiento de estas dos mutaciones representa una nueva oportunidad de tratamiento.

Así, fármacos que afectan a la maduración del RNA y que se están probando para otros tipos de tumores, podrían ser útiles en el tratamiento de estas y estos pacientes. Además, esta mutación provoca que otros genes maduren de manera incorrecta, lo que podría facilitar que el sistema inmune reconociera las células tumorales mediante los nuevos tratamientos de inmunoterapia. “Este estudio no sólo es el primero en identificar mutaciones funcionales en las zonas repetitivas del genoma, sino que pone de manifiesto la relevancia de hacer públicos y accesibles todos los estudios genómicos para que la comunidad científica pueda re-analizarlos a medida que se desarrollan nuevas herramientas de análisis”, concluye Elías Campo.

Esta investigación ha sido posible gracias a la financiación de la Fundación bancaria “la Caixa”, CIBERONC y el Instituto de Salud Carlos III.