

ATENCIÓ: AQUESTA INFORMACIÓ ESTÀ EMBARGADA FINS DIJOUS 27 DE JULIOL A LES 18 H A BARCELONA, ESPANYA (GMT+2)

Els errors introduïts pel 'corrector de l'ADN' són una important causa de càncer

- Científics del Centre de Regulació Genòmica estudien els genomes de més de 1.000 tumors i identifiquen un procés important que genera mutacions que causen càncer.
- La causa de moltes de les mutacions en càncers humans són els errors en el mecanisme de reparació de l'ADN o 'corrector'.
- La llum del sol i el consum d'alcohol afavoreixen que aquests errors existeixin, donant lloc a més mutacions en les regions més importants del genoma.
- Els seus resultats es publiquen a la prestigiosa revista *Cell* el 27 de juliol.

Barcelona, 27 de juliol de 2017.- La principal causa del càncer són els canvis en l'ADN de les nostres cèl·lules que anem acumulant al llarg de la nostra vida, i no tant, els que hem heretat dels nostres pares. Identificar les causes d'aquests canvis o mutacions és un repte molt difícil perquè hi ha molts processos que poden donar lloc a un mateix canvi en la seqüència de l'ADN. Investigadors del Centre de Regulació Genòmica (CRG) a Barcelona han identificat un dels mecanismes importants que causa aquestes mutacions i han vist que es tracta d'un seguit d'errors que introdueix el 'corrector' de l'ADN, un mecanisme la funció del qual és reparar els danys en el nostre genoma.

Els investigadors han identificat aquest procés estudiant grups de mutacions en més d'un miler de genomes de tumors. És a dir, han estat buscant mutacions que es trobessin molt a prop, en una mateixa regió del genoma, de manera que fos molt difícil que es tractés d'una casualitat. L'objectiu era obtenir una visió més acurada dels factors mutàgens que afecten les cèl·lules humanes i que podrien donar lloc al càncer.

“És probable que els grups de mutacions s'hagin produït alhora, així que si busquem diverses mutacions properes que apareguin totes alhora, podem tenir una millor comprensió de què és el que ha danyat l'ADN,” comenta Fran Supek, primer autor del treball al CRG i actualment cap de grup i investigador Ramon y Cajal a l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona (IRB Barcelona). “És com quan la policia estudia un patró de crims recurrents per tal de trobar un assassí en sèrie. Aquí, nosaltres demostrem que estudiant patrons de grups de mutacions i utilitzant un gran nombre de genomes de càncer, podem identificar els culpables que causen les mutacions en els tumors,” aclareix l'investigador.

Estudiant els grups de mutacions, els científics han identificat nou marques de mutacions que eren evidents en més de 1.000 genomes de tumors de diversos òrgans. Els seus resultats, que publica la revista *Cell* el 27 de juliol, revelen nous processos que causen mutacions, inclòs un cas inusual en què està implicat el mecanisme de reparació de l'ADN. Aquest mecanisme que normalment hauria de protegir el genoma de danys, es pot trobar alterat i començar a introduir grups de mutacions.

“El nostre treball ofereix informació sobre nous mecanismes biològics que hi ha al darrere d’alguns tipus de càncers. Per exemple, els principals oncogenes implicats en melanoma són força coneguts però no sabem quines mutacions són les que fan que s’activin aquests oncogenes. Tot i que hi ha força mutacions en melanoma que se sap que són una conseqüència directe de la radiació ultraviolada, l’origen de les mutacions que afecten els principals oncogenes encara és un misteri. Nosaltres hem identificat un mecanisme que té la capacitat d’activar aquests oncogenes i d’incloure el càncer en melanoma,” afegeix Supek.

Un d’aquests nous processos de mutació és força inusual i és el més evident en gens que es troben actius. Les regions amb gens actius estan més protegides per mecanismes de reparació i correcció d’ADN – en altres paraules, la reparació d’ADN se centra especialment en aquelles regions on és més necessari preservar la informació genètica. “Els nostres resultats suggereixen que l’exposició a carcinògens, com ara grans quantitats d’alcohol, poden desequilibrar la maquinària de reparació i fer-la passar d’un mode d’alta fidelitat i precisió, cap a un mode propens a fer errors. Això fa disparar les taxes de mutació en les parts més importants del genoma,” afirma Ben Lehner, professor d’investigació ICREA, cap de grup a la Unitat de Biologia de Sistemes de l’EMBL-CRG i autor principal d’aquest estudi. “Aquesta propensió a l’error del mecanisme de reparació genera un gran nombre de mutacions i és probablement una de les principals fonts de mutacions en les cèl·lules humanes,” afegeix.

La reparació de l’ADN és extremadament important perquè els nostres cossos estan renovant constantment les seves cèl·lules, el que implica haver de copiar més de dos metres d’ADN i, per tant, inevitablement s’introdueixen errors. A més, els agents mutàgens en l’ambient com ara la llum del sol o fumar tabac, danyen l’ADN i els mecanismes de reparació s’encarreguen de reparar-lo. La reparació de l’ADN normalment és extremadament precisa i acurada però alguns tipus de danys només es poden reparar fent servir ‘correctors’ de baixa fidelitat. Són els errors introduïts per aquest tipus de correctors menys acurats els que causen moltes de les mutacions que els investigadors han vist en diferents tipus de tumors com ara de fetge, colon, estómac, esòfag i pulmó.

[Nova relació entre els alts nivells d’alcohol, la llum del sol i fumar, amb les mutacions](#)

Se sap que l’alcohol contribueix a diversos tipus de càncer però, sorprenentment, els mecanismes biològics que hi ha al darrere encara no estan clars. El treball de Supek i Lehner suggereix que un dels efectes de l’alcohol, quan se’n consumeixen grans quantitats, és l’increment en l’ús de la reparació de baixa fidelitat de l’ADN i, d’aquesta manera, s’incrementa també la taxa de mutacions en les regions més importants del genoma. Aquesta troballa ofereix una primera pista i deixa entreveure un dels mecanismes pels quals l’alcohol pot contribuir al risc de càncer. Alhora, una alta exposició a la llum del sol semblaria tenir conseqüències similars.

En aquest estudi els investigadors del CRG també han trobat que fumar està associat amb diversos tipus de grups de mutacions, oferint nous detalls sobre com, el fet de fumar, acaba causant terribles danys en el nostre ADN.

Referència:

Supek, Fran and Lehner, Ben. "Clustered mutation signatures reveal that error-prone DNA repair targets mutations to active genes". *Cell*. 27 July 2017. DOI: [10.1016/j.cell.2017.07.003](https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.003)



Contacte per a mitjans:

Laia Cendrós, Oficina de premsa, Centre de Regulació Genòmica (CRG)

Tel. +34 93 316 0237 – Mòbil +34 607 611 798 – e-correu: laia.cendros@crg.eu

Sònia Armengou, Oficina de premsa, Institut de Recerca Biomèdica (IRB Barcelona)

Tel. +34 93 403 7255 – Mòbil +34 618 29 40 70 – e-correu: armengou@irbbarcelona.org