

**ATENCIÓN: ESTA INFORMACIÓN ESTÁ EMBARGADA HASTA EL JUEVES 27 DE JULIO A LAS 18 H EN BARCELONA, ESPAÑA (GMT+2)**

## Los errores introducidos por el 'corrector del ADN' son una importante causa de cáncer

- Científicos del Centro de Regulación Genómica estudian los genomas de más de 1.000 tumores e identifican un proceso importante que genera mutaciones que causan cáncer.
- La causa de muchas de las mutaciones en cánceres humanos son los errores en el mecanismo de reparación del ADN o 'corrector'.
- La luz del sol y el consumo de alcohol favorecen que estos errores ocurran, dando lugar a más mutaciones en las regiones más importantes del genoma.
- Sus resultados se publican en la prestigiosa revista *Cell* el 27 de julio.

*Barcelona, 27 de julio de 2017.-* La principal causa del cáncer son los cambios en el ADN de nuestras células que vamos acumulando a lo largo de nuestra vida, y no tanto, los que hemos heredado de nuestros padres. Identificar las causas de estos cambios o mutaciones es un reto muy difícil porque hay muchos procesos que pueden dar lugar a un mismo cambio en la secuencia del ADN. Investigadores del Centro de Regulación Genómica (CRG) en Barcelona han identificado uno de los mecanismos importantes que causa estas mutaciones y han visto que se trata de una serie de errores que introduce el 'corrector' del ADN, un mecanismo cuya función es reparar los daños en nuestro genoma.

Los investigadores han identificado este proceso estudiando grupos de mutaciones en más de un millar de genomas de tumores. Es decir, han estado buscando mutaciones que se encontraran muy cerca, en una misma región del genoma, de manera que fuera muy difícil que se tratara de una casualidad. El objetivo era obtener una visión más precisa de los factores mutágenos que afectan a las células humanas y que podrían dar lugar al cáncer.

"Es probable que los grupos de mutaciones hayan producido al mismo tiempo, así que, si buscamos varias mutaciones cercanas que aparezcan todas a la vez, podemos tener una mejor comprensión de qué es lo que ha dañado el ADN," comenta Fran Supek, primer autor del trabajo en el CRG y actualmente jefe de grupo e investigador Ramón y Cajal en el Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRB Barcelona). "Es como cuando la policía estudia un patrón de crímenes recurrentes con el fin de encontrar un asesino en serie. Aquí, nosotros demostramos que estudiando patrones de grupos de mutaciones y utilizando un gran número de genomas de cáncer, podemos identificar a los culpables que causan las mutaciones en los tumores," aclara el investigador.

Estudiando los grupos de mutaciones, los científicos han identificado nueve marcas de mutaciones que eran evidentes en más de 1.000 genomas de tumores de diversos órganos. Sus resultados, que publica la revista *Cell* el 27 de julio, revelan nuevos procesos que causan mutaciones, incluido un caso inusual en el que está implicado el mecanismo de reparación del ADN. Este mecanismo que normalmente debería proteger el genoma de daños, se puede encontrar alterado y empezar a introducir grupos de mutaciones.

"Nuestro trabajo ofrece información sobre nuevos mecanismos biológicos que hay detrás de algunos tipos de cánceres. Por ejemplo, los principales oncogenes implicados en melanoma son bastante conocidos, pero no sabemos qué mutaciones son las que hacen que se activen estos oncogenes. Aunque hay bastantes mutaciones en melanoma que se sabe que son una consecuencia directa de la radiación ultravioleta, el origen de las mutaciones que afectan a los principales oncogenes todavía es un misterio. Nosotros hemos identificado un mecanismo que tiene la capacidad de activar estos oncogenes y de inducir el cáncer en melanoma," añade Supek.

Uno de estos nuevos procesos de mutación es bastante inusual y es el más evidente en genes que se encuentran activos. Las regiones con genes activos están más protegidas por los mecanismos de reparación y corrección de ADN - en otras palabras, la reparación de ADN se centra especialmente en aquellas regiones donde es más necesario preservar la información genética. "Nuestros resultados sugieren que la exposición a carcinógenos, tales como grandes cantidades de alcohol, pueden desequilibrar la maquinaria de reparación y hacerla pasar de un modo de alta fidelidad y precisión, hacia un modo propenso a hacer errores. Ello hace disparar las tasas de mutación en las partes más importantes del genoma," afirma Ben Lehner, profesor de investigación ICREA, jefe de grupo en la Unidad de Biología de Sistemas del EMBL-CRG y autor principal de este estudio. "Esta propensión al error del mecanismo de reparación genera un gran número de mutaciones y es probablemente una de las principales fuentes de mutaciones en las células humanas," añade.

La reparación del ADN es extremadamente importante puesto que nuestros cuerpos están renovando constantemente sus células, lo que implica tener que copiar más de dos metros de ADN y, por tanto, inevitablemente se introducen errores. Además, los agentes mutágenos en el ambiente como la luz del sol o fumar tabaco, dañan el ADN y los mecanismos de reparación se encargan de repararlo. La reparación del ADN normalmente es extremadamente precisa y cuidadosa pero algunos tipos de daños sólo pueden reparar utilizando 'correctores' de baja fidelidad. Son los errores introducidos por este tipo de correctores menos cuidadosos los que causan muchas de las mutaciones que los investigadores han visto en diferentes tipos de tumores como los de hígado, colon, estómago, esófago y pulmón.

#### [Nueva relación entre los altos niveles de alcohol, la luz del sol y fumar, con las mutaciones](#)

Se sabe que el alcohol contribuye a varios tipos de cáncer pero, sorprendentemente, los mecanismos biológicos que hay detrás aún no están claros. El trabajo de Supek y Lehner sugiere que uno de los efectos del alcohol, cuando se consume en grandes cantidades, es el incremento en el uso de la reparación de baja fidelidad del ADN y, de este modo, se incrementa también la tasa de mutaciones en las regiones más importantes del genoma. Este hallazgo ofrece una primera pista y deja entrever uno de los mecanismos por los que el alcohol puede contribuir al riesgo de cáncer. Asimismo, una alta exposición a la luz del sol parecería tener consecuencias similares.

En este estudio los investigadores del CRG también han encontrado que fumar está asociado con varios tipos de grupos de mutaciones, ofreciendo nuevos detalles sobre cómo, el hecho de fumar, acaba causando terribles daños en nuestro ADN.

\*\*\*\*\*



**Referencia:**

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)

**Contacto para medios:**

Laia Cendrós, Oficina de prensa, Centro de Regulación Genómica (CRG)

Tel. +34 93 316 0237 – Móvil +34 607 611 798 – e-correo: [laia.cendros@crg.eu](mailto:laia.cendros@crg.eu)

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

Tel. +34 93 403 7255 – Móvil +34 618 29 40 70 – e-correo: [armengou@irbbarcelona.org](mailto:armengou@irbbarcelona.org)