

Preparats, llestos...

Ja es pot creuar la barrera!

- Investigadors del [Centre de Regulació Genòmica](#) (CRG) han descobert un nou mecanisme que controla l'expressió d'un conjunt de gens importants per a la proliferació cel·lular i la progressió dels tumors.
- La seva recerca, que s'ha [publicat a la revista *Molecular Cell*](#), respon una pregunta bàsica sobre com alguns gens poden donar lloc a tumors. Aquesta troballa obre la possibilitat de millorar les dianes terapèutiques i el seu desenvolupament en certs tipus de càncer.

Els gens contenen tota la informació necessària per al funcionament de les cèl·lules, teixits i òrgans del nostre cos. L'expressió dels gens, és a dir, quan i com es llegeixen i s'executen els gens, està minuciosament regulada, com en una cadena de muntatge on els passos es van succeint l'un darrere l'altre.

Investigadors del [Centre de Regulació Genòmica](#) (CRG), en col·laboració amb científics del grup de biologia estructural a la [Universitat Pompeu Fabra](#) (UPF) i el departament d'epigenètica molecular del [Helmholtz Center](#) a Alemanya, han descobert un nou actor en aquesta cadena, que controla l'expressió d'alguns gens importants per al càncer. "Hem observat que les cèl·lules de càncer de mama requereixen una modificació concreta per expressar un conjunt de gens necessaris per la proliferació cel·lular i la progressió dels tumors", explica Priyanka Sharma, investigadora del CRG i primera autora del treball. "Aquesta modificació permet que l'enzim encarregat de "llegir" el genoma – l'ARN polimerasa II – pugui superar una barrera que atura l'expressió dels gens i, per tant, pugui continuar avançant en la transcripció d'aquests gens", afegeix la investigadora que compta amb una beca postdoctoral Beatriu de Pinós cofinançada pel programa Marie Curie de la Unió Europea i que també ha rebut finançament d'ajuts de Novartis i d'una convocatòria interna del CRG per a dones científiques.

Les cèl·lules canceroses esperen poder proliferar de pressa, per tant, els gens implicats en la divisió cel·lular i la proliferació són molt actius i sovint es troben sobre-expressats. Una maquinària tan meticulosa i minuciosament controlada implica a moltes molècules diferents perquè tot funcioni com cal. En aquest cas, quan la maquinària per expressar els gens de proliferació cel·lular està a punt, queda en espera fins que hi ha una modificació concreta que li permet seguir avançant. Com els corredors en una cursa que primer es preparen i es disposen a la sortida però han d'esperar el senyal per poder començar a córrer, aquí la polimerasa també es troba a punt i ha d'esperar la modificació final per creuar la barrera en el punt de sortida i així continuar amb la transcripció.

“Desxifrar cadascun dels petits passos i conèixer tots els actors implicats en el procés de regulació dels gens és un èxit important pel que fa a la recerca bàsica. Ara som capaços de comprendre millor com funciona en realitat un mecanisme complex, quelcom que pot ser útil per als investigadors clínics de cara a identificar noves dianes i proposar nous tractaments per a certs tipus de càncer”, afirma [Miguel Beato](#), cap de grup al CRG i investigador principal d'aquest treball.

El treball, que ha estat [publicat a la revista *Molecular Cell*](#), descriu la nova modificació que permet a la polimerasa transcriure els gens importants per al creixement del càncer. En concret, els investigadors han descrit que l'enzim PADI2 elimina un compost orgànic en una de les proteïnes de l'extrem carboxil terminal de l'ARN polimerasa II.

“Molts tractaments de quimioteràpia van dirigits a bloquejar l'activitat dels enzims i com sabem que PADI2 participa en molts processos diferents que afecten el sistema nerviós, la resposta immunitària o la inflamació, entre d'altres, no podríem bloquejar aquest enzim en concret perquè causaria múltiples efectes col·laterals. Els nostres resultats identifiquen un pas clau en l'expressió dels gens relacionats amb la proliferació, quelcom que permetrà desenvolupar millor noves teràpies dirigides només en l'acció de PADI2 sobre l'ARN polimerasa necessària per la progressió dels tumors, sense bloquejar l'acció d'aquest enzim en altres àmbits,” explica Beato.

Referència: Priyanka Sharma et al. “Arginine citrullination at the c-terminal domain controls RNA polymerase II transcription” *Molecular Cell* (2018)

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.10.016>

Informació sobre el finançament: Priyanka Sharma, primera autora del treball, ha rebut el suport d'una beca Novartis, una beca Beatriu de Pinós cofinançada per la Comissió Europea en una Marie Curie Action (2013 BP_B 00061). El treball ha comptat amb el suport del Ministeri d'Economia i Competitivitat (SAF2016-75006), el Govern de la Generalitat de Catalunya (2017-2019 SGR 747_MBeato), i de la Comissió Europea mitjançant el Consell Europeu de Recerca (ERC Synergy Grant “4DGenome” 609989). Agraïm el suport del Ministeri de Ciència, Innovació i Universitats ‘Centro de Excelencia Severo Ochoa,’ i el programa CERCA de la Generalitat de Catalunya.

Per més informació i entrevistes:

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

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