

Nova perspectiva sobre l'evolució del genoma dels tumors

Un equip interdisciplinari de científics del [Centre de Regulació Genòmica \(CRG\)](#) a Barcelona, ha aprofundit en la comprensió de l'evolució dels genomes de tumors i suggereix que la selecció negativa –un mecanisme evolutiu- té un efecte sobre gens essencials per al càncer més important del què se li atribuïa fins ara. El seu treball, [publicat a la revista *Genome Biology*](#), també ofereix nova informació que podria servir per a millorar, en el futur, el tractament del càncer amb immunoteràpia.

La selecció natural dóna forma als genomes per tal d'adaptar-se i evolucionar però, passa el mateix en l'evolució dels genomes del càncer? Els afecten també els mecanismes evolutius com la selecció natural? Un equip interdisciplinari de científics al [Centre de Regulació Genòmica \(CRG\)](#) a Barcelona, s'ha fet aquestes mateixes preguntes i ha desenvolupat un mètode per detectar els gens sotmesos a selecció natural. En el seu estudi demostren que l'efecte de la selecció negativa, que és un tipus de selecció natural que procura evitar l'acumulació de mutacions que disminuirien l'adaptació en una cèl·lula, té un paper principal en l'evolució del genoma del càncer. Els seus resultats desafien el paradigma més estès, que considera la selecció positiva, el principal motor de l'evolució en el càncer.

En el passat, científics a tot el món estaven centrats a identificar els gens que causen el càncer, és a dir, aquells gens que són importants per la progressió o la malignitat d'un tumor i on una mutació concreta pot marcar la diferència entre tenir o no tenir càncer. Així, la majoria de la recerca genòmica en càncer s'ha centrat en el paper de la selecció positiva, que és el principal mecanisme evolutiu en aquest tipus de gens promotors del càncer. D'altra banda, diversos estudis qüestionen si realment hi ha un efecte de la selecció negativa en el càncer o no. La selecció negativa és el mecanisme evolutiu contrari, que promou l'estabilitat i evita l'acumulació de mutacions nocives. I, malgrat ser la força principal en l'evolució de les espècies, els mètodes experimentals i computacionals li atribuïen només un paper molt limitat en el càncer.

Ara, investigadors liderats per Martin Schaefer, del [laboratori de Disseny de Sistemes Biològics](#), i [Stephan Ossowski](#), antic cap de grup al CRG i actualment a [l'Institut de Genètica Mèdica i Genòmica Aplicada](#) de Tübingen, en col·laboració amb altres investigadors del CRG, han desenvolupat un nou mètode que identifica els gens sotmesos a selecció negativa. "Hem trobat que la selecció negativa juga un paper important en l'evolució del càncer. La nostra troballa es bastant controvertida perquè l'efecte de la selecció negativa ha estat ignorat històricament en molts estudis, de forma que desafia el paradigma actual del paper en exclusiva de la selecció positiva en càncer", explica el Dr. Schaefer.

Els investigadors van analitzar els genomes funcionals (exomes) de més de 7.500 persones i de 26 tipus de tumors diferents a partir de dades del projecte *The Cancer Genome Atlas (TCGA)* i van identificar gens de càncer i regions de proteïnes relacionades amb la resposta immunitària amb un efecte considerable de selecció negativa. "Aquest és el primer estudi a gran escala amb un mètode sòlid que permet detectar l'impacte substancial de la selecció negativa en l'evolució del genoma del càncer. El treball demostra que la selecció negativa està subestimada i que el seu efecte és més important en certes regions que estan relacionades amb algunes funcions

essencials per a la cèl·lula i amb la resposta immunitària”, afegeix Schaefer. “El nostre treball es podria interpretar com una prova de concepte, i pot aportar nova llum sobre els mecanismes que hi ha al darrere de l’evasió immunitària així com pot oferir nova informació per millorar les teràpies de càncer, per exemple, en revelar la vulnerabilitat del càncer”.

Interdisciplinarietat i col·laboració: els factors de l’èxit

El treball, que [publica la revista *Genome Biology*](#), demostra com la recerca interdisciplinària amplia els límits del coneixement i contribueix a trobar noves vies per millorar la salut. En aquest cas, reunint a experts en genètica de poblacions i evolució ([Fyodor Kondrashov](#), antic cap de grup al CRG que actualment es troba a [l’Institut de Ciència i Tecnologia d’Àustria-IST](#); i Oriol Pich, antic investigador del CRG i actualment a [l’IRB Barcelona](#)), en medicina genòmica (Luis Zapata, primer autor del treball al CRG i actualment a [l’Institut de Recerca del Càncer ICR](#) al Regne Unit; i Stephan Ossowski); i en biologia computacional i de sistemes (Martin Schaefer i [Luis Serrano](#), del CRG).

En definitiva, aquest és un nou exemple en què la interdisciplinarietat dóna lloc a noves formes d’entendre la genòmica del càncer i ofereix noves eines per a la recerca.

Referència: Zapata et al. Negative selection in tumor genome evolution acts on essential cellular functions and the immunopeptidome. *Genome Biology* (2018) 19:67
DOI: [10.1186/s13059-018-1434-0](https://doi.org/10.1186/s13059-018-1434-0)

Informació sobre finançament: Aquest treball ha comptat amb el suport i el finançament del Ministeri de Economía, Industria y Competitividad (Plan Nacional BIO2012-39754, BFU2012-31329 i BFU2015-68723-P i de l’EMBL-CRG partnership), “Centro de Excelencia Severo Ochoa 2013–2017,” SEV-2012–0208, l’European Union Seventh Framework Programme (FP7/2007–2013) under grant agreement n°. HEALTH-F4-2011–278568 (PRIMES), l’European Fund for Regional Development (EFRD), European Union’s Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement N° 635290 (PanCanRisk), el programa CERCA de la Generalitat de Catalunya, l’HHMI International Early Career Scientist Program (55007424), la Secretaria d’Universitats i Recerca del Departament d’Economia i Coneixement de la Generalitat (2014 SGR 0974), i l’European Research Council under the European Union’s Seventh Framework Programme (FP7/2007-2013, ERC grant agreement 335980_EinME). Luis Zapata també va comptar amb el suport de l’International PhD scholarship program de La Caixa al CRG i en Martin Schaefer de la German Research Foundation (SCHA 1933/1-1).

Per a més informació i entrevistes:

Laia Cendrós, oficina de premsa, Centre de Regulació Genòmica (CRG)
laia.cendros@crg.eu - Tel. +34 933160237 – Mòbil +34607611798