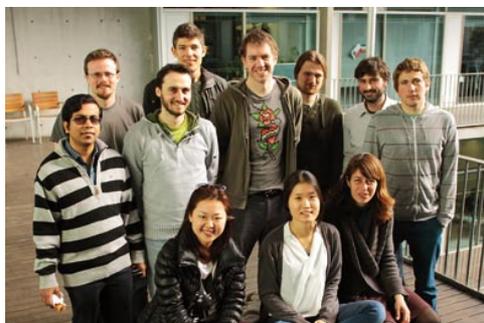


El grupo de Biología de Sistemas del Centro de Regulación Genómica de Barcelona estableció una asociación con el EMBL en 2006, cuyo objetivo era avanzar en la comprensión de sistemas biológicos complejos. La unidad, una de las tres que comparte autoría del trabajo, es en la que trabaja Ben Lehner, y está coordinada por James Sharpe. En la actualidad la asociación con el EMBL se está fortaleciendo y ejemplo de ello son la recientemente incorporación al CRG del EGA (Archivo Europeo de Genomas y Fenomas) del Instituto Europeo de

A Fondo



Bioinformática, vinculado al EMBL. Además, el CRG es en estos momentos el máximo centro receptor de ayudas (18) del Consejo Europeo de Investigación (ERC), a la vez que ha alcanzado la novena posición entre los centros de biomedicina de todo el mundo. Merece especial atención el entorno en el que se desarrolla el trabajo aquí referenciado, al cual el CRG contribuye con otras dos unidades, la de Regulación Génica, Células Madre y Cáncer liderada por Juan Valcárcel, y el Programa Bioinformática y Genómica coordinado por Roderic Guigó.

Mutaciones sinónimas no tan silenciosas y su papel en el cáncer

Las mutaciones silenciosas no alteran la secuencia de aminoácidos y suelen considerarse no funcionales. En este trabajo, autores de diversas unidades del CRG y de la Institución ICREA, en Barcelona, presentan en este estudio un extenso análisis de más de 3000 exomas y más de 300 genomas de cáncer, y aportan pruebas estadísticas sólidas de que las mutaciones sinónimas pueden con frecuencia contribuir al cáncer. Estas mutaciones silenciosas en los exones pueden actuar a través de diversos mecanismos moleculares, y a menudo se asocian con cambios en el empalme y por tanto afectan la función de las proteínas resultantes.

Las mutaciones silenciosas de los oncogenes son específicas del tipo de cáncer. Y aunque las consecuencias funcionales de las mutaciones sinónimas asociadas con el cáncer pueden ser diversas, alteran de forma recurrente motivos de los exones que regulan el corte y empalme en tumores. Por ejemplo, el supresor tumoral p53 tiene mutaciones sinónimas recurrentes pero a diferencia de lo que sucede en los oncogenes, son adyacentes a los puntos de corte y empalme, y los inactiva.

Entre las numerosas conclusiones a las que llega dicho estudio es que el enriquecimiento en mutaciones sinónimas en oncogenes, pero no en los genes supresores de tumores,

es específico del tipo de cáncer y se debe a la coocurrencia con otras mutaciones no silenciosas. También, en función de las mutaciones en intrones y en genes vecinos, se confirma el exceso de mutaciones silenciosas en los oncogenes.

Los autores observan que las mutaciones sinónimas representan del 6 al 8% de todas las mutaciones conductoras, debido a cambios de un solo nucleótido en esos genes. Se concluye, también, que aproximadamente la mitad de las mutaciones conductoras silenciosas alteran el empalme y por tanto el plegamiento de la proteína. Con ello, los autores apuntan que en futuros estudios sobre el genoma del cáncer es preciso tener en cuenta la riqueza y la recurrencia de estas mutaciones sinónimas. Aplicar este conocimiento puede ser útil para identificar casos adicionales de mutaciones conductoras en cánceres, y entender cómo los cambios en el genoma pueden contribuir a la progresión tumoral en pacientes concretos.

Supek F., Miñana B., Valcárcel J., Gabaldón T. y Lehner, B.: «SYNONYMOUS MUTATIONS FREQUENTLY ACT AS DRIVER MUTATIONS IN HUMAN CANCERS». *Cell* 2014; 156 (6): 1324-35. doi: 10.1016/j.cell.2014.01.051.

La redundancia en el código genético (61 codones para codificar 20 aminoácidos) implica que se pueden dar cambios de nucleótidos en la secuencia de un gen sin afectar a la secuencia de la proteína codificada. Estas mutaciones silenciosas consideradas irrelevantes para la salud, por creer que no alteraban la composición de las proteínas codificadas, hace unos años fueron desmentidas, al ver que las células utilizaban de forma preferente ciertos codones porque aumentaban la velocidad y precisión de la síntesis de proteínas. Las posiciones silenciosas en la secuencia de un gen pueden servir para codificar información adicional que afecte a propiedades como la tasa de traducción del mRNA o la precisión del proceso, o cómo se realiza correctamente el plegamiento de una proteína. Es decir, cambios en la secuencia de un gen que guardan silencio con respecto a la secuencia de la proteína no siempre son silenciosas

respecto a su función. De hecho, la selección natural actúa sobre sitios sinónimos y, dada su importancia evolutiva y su papel potencial en enfermedades humanas, las mutaciones silenciosas o sinónimas podrían contribuir con frecuencia al cáncer.

Las mutaciones somáticas se superponen a las heredadas y se acumulan en las sucesivas divisiones celulares. Las miles de mutaciones de la célula tumoral pueden clasificarse en *conductoras* y *pasajeras*, según tengan o no un impacto directo en el desarrollo del tumor. Uno de los grandes retos del estudio de la genómica del cáncer es distinguir entre tipos de mutaciones y cómo afectan al progreso del cáncer. Es en este ámbito en el que se enmarca el trabajo del CRG, en identificar nuevas clases de mutaciones oncogénicas.