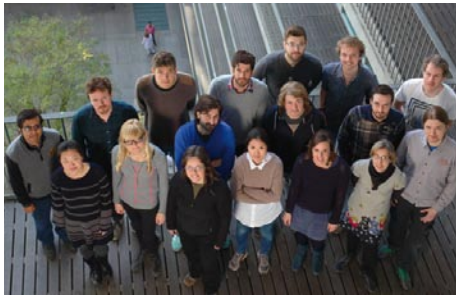


Los autores son miembros de la Unidad de investigación en biología de sistemas EMBL-CRG (que recibe financiación del European Research Center, del Programa EMBL-CRG, Mineco, Agencia de Gestión de Ayudas Universitarias y de Investigación (AGAUR), Institución Catalana de Investigación y Estudios Avanzados (ICREA), el consorcio ERASysBio+ y Fondos AXA de Investigación), ubicada en el Centro de Regulación Genómica (CRG), en el

A Fondo



Parque de Investigación Biomédica de Barcelona (PRBB). Tras doctorarse en la Universidad de Cambridge y un *posdoc* en el Instituto Wellcome Trust Sanger también en el Reino Unido, Lehner se incorporó al CRG en 2006, donde ahora es profesor de investigación ICREA y jefe sénior de grupo. Fran Supek, primer autor de trabajo, se ha doctorado en el Instituto Rudjer Boskovic de Croacia y actualmente es investigador posdoctoral en el Grupo de Genómica Comparada del CRG.

No todos los genes tienen la misma probabilidad de mutar

No todos nuestros genes tienen la misma probabilidad de mutar y causar enfermedades. Es lo que han demostrado los autores de la Unidad de Biología de Sistemas EMBL-CRG y la Universitat Pompeu Fabra, ICREA y el Instituto Rudjer Boskovic de Zagreb (Croacia) que firman este *Nature*. En el estudio, se ve que los errores generados en diferentes partes de nuestro genoma no se revisan y corrigen igual, lo que significa que algunos de nuestros genes tienen más probabilidades de mutar y de contribuir a la enfermedad que otros. La diferencia no está en el número de nuevas mutaciones sino en el mecanismo que mantiene esas mutaciones bajo control.

Los autores han examinado 17 millones de mutaciones de «variantes de un solo nucleótido» en 652 tumores de diferentes tejidos en humanos. Las mutaciones estudiadas son somáticas, lo que significa que no son heredadas de los padres ni pueden transmitirse a los hijos, sino que se acumulan en el organismo a medida que este envejece y son la principal causa de cáncer. Muchas de ellas son el resultado de la expo-

sición a mutágenos pero otras aparecen de forma natural por los errores generados al copiar el DNA para renovar nuestros tejidos. Se describe un mecanismo de reparación del DNA llamado *reparación del malapareamiento* que actuaría como un corrector ortográfico genómico diseñado para corregir los errores que se generan en el genoma después de copiarlo.

La conclusión, por tanto, es que el «corrector ortográfico del DNA» se centra principalmente en las partes más importantes de los cromosomas, las que contienen genes clave realmente esenciales. La acumulación de cambios dañinos en el DNA es un proceso normal que ocurre en todas las células humanas cada vez que se dividen. Por eso, este estudio no solo contribuye de forma importante en la investigación del cáncer sino que también aporta nuevo conocimiento sobre el envejecimiento y las enfermedades genéticas.

Supek F. y Lehner B.: «DIFFERENTIAL DNA MISMATCH REPAIR UNDERLIES MUTATION RATE VARIATION ACROSS THE HUMAN GENOME». *Nature* 2015; 521 (7550): 81-4.

Cómo conseguir máxima fiabilidad de copia

Copiar sin errores el gran libro que es nuestro genoma cada vez que una célula se divide es un trabajo complicado. Por suerte, nuestras células son capaces de copiar el DNA con gran fidelidad, y están preparadas para revisar y reparar los errores en el DNA. Para hacernos una idea, el genoma humano contiene la información de aproximadamente 2000 libros de texto, y una célula humana puede copiar esta colección en unas 8 horas. Cuando hablamos de copiar con gran fidelidad, se trata de copiar estos 2000 libros con una tasa de error estimada menor a un error ortográfico. Hay tres procesos que aseguran esta fidelidad: el apareamiento de bases (la copia inicial), el retroceso y corrección si se ha añadido una base errónea, y un proceso posterior de revisión y corrección cuando el error no se corrige de entrada. El fallo en cualquiera de estos pasos conlleva mutaciones y en último término a enfermedades como el cáncer y enfermedades neurodegenerativas heredables.

De hecho, la secuenciación del genoma del cáncer ha revelado una

considerable variación en las mutaciones somáticas en el genoma humano, siendo elevadas las tasas de mutación en regiones heterocromáticas de replicación tardía y reducidas en la eucromatina de replicación temprana. Se han sugerido diversos mecanismos que podrían explicar esta variación, pero la causa real seguía sin conocerse hasta la publicación de este *Nature* firmado por Supek y Lehner. Lehner y su equipo ya habían descrito previamente que las mutaciones somáticas son más probables en algunas partes del genoma. Ahora se sabe que es la eficiencia del «corrector ortográfico del DNA» lo que varía según la región a corregir, prestando más atención en algunas partes del genoma que en otras.

Es una buena noticia ya que podría ser que el corrector no fuera lo bastante eficiente para hallar y reparar todos los errores, pero lo que sucede es que el corrector es capaz de ejercer una cierta discriminación, centrándose en las regiones del DNA que contienen genes más frecuentemente expresados, relajándose el sistema en otras regiones.