

LA FRECUENCIA DE MUTACIONES SOMÁTICAS DEPENDE DE LA TOPOLOGÍA DEL DNA EN LOS NUCLEOSOMAS

Desde hace tiempo se conoce que las mutaciones no se distribuyen homogéneamente a lo largo de los cromosomas. El grupo de la Dra. López-Bigas en el IRB Barcelona ha analizado en profundidad la distribución de mutaciones somáticas, en principio no sometidas a selección natural, en miles de tumores de diversos tipos, correlacionándola con la posición de los nucleosomas. Un primer análisis demuestra el enriquecimiento periódico de la frecuencia de mutación a intervalos de unos 191 pb, que corresponden aproximadamente a la periodicidad con que se distribuyen las regiones del DNA asociadas a nucleosomas más las regiones flanqueadoras. En la mayoría de tumores, pero no en todos, son las regiones asociadas

al nucleosoma las que muestran mayor frecuencia de mutación. Un análisis a alta resolución indica que las mutaciones ocurren con mayor frecuencia con una periodicidad de unos 10 pb, según la orientación del surco pequeño del DNA res-

correlacionar estas diferencias entre tumores con los eventos mutagénicos predominantes en cada caso, por ejemplo radiación UV, agentes alquilantes o agentes oxidantes, entre otros. Ello lleva a plantear que los determinantes de la frecuencia final de las mutaciones, resultante de la acción de los mutágenos y de los mecanismos subsiguientes de reparación, están condicionados por la posición de las bases nitrogenadas respecto de las histonas interactuantes. Por último, el estudio demuestra que estas observaciones son extrapolables a mutaciones en líneas germinales, y abre el camino para una mejor comprensión de los procesos de reparación de los diferentes daños en el DNA predominantes en cada tumor.

Los mecanismos de reparación, están condicionados por la posición de las bases nitrogenadas respecto de las histonas.

pecto del nucleosoma sobre el que se enrolla. Mientras que en ciertos tumores las mutaciones se acumulan en los nucleótidos encarados hacia las histonas, en otros son las secuencias distales del surco las que muestran mayor frecuencia de mutación. Es más, el estudio permite

Pich O, Muiños F, Sabarinathan R, Reyes Salazar I, González Pérez A, Lopez Bigas N. 2018. Somatic and Germline Mutation Periodicity Follow the Orientation of the DNA Minor Groove around Nucleosomes. *Cell*. 175:1074-87.

LA RELACIÓN ENTRE INSUFICIENCIA CARDIACA, miRNA-29 Y PGC1 α

En la última década, los RNAs no codificantes han emergido como reguladores esenciales de distintos procesos fisiopatológicos. Estudios recientes implican los microRNA de la familia miR-29 en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca, una enfermedad que afecta alrededor del 1%-2% de la población adulta ($\geq 10\%$ en ancianos). En este estudio, liderado por el Dr. López-Otín (Universidad de Oviedo y CIBERONC), en colaboración con investigadores de distintos centros, se demuestra que ratones deficientes en *miR-29a/b1* desarrollan alteración vascular e hipertensión sistémica, así como insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF) caracterizada

por fibrosis miocárdica, disfunción diastólica y congestión pulmonar, y mueren prematuramente. Mediante una combinación de técnicas bioquímicas, histológicas y estudios fisiológicos en distintos ratones transgénicos, demuestran que la ausencia de

ya a la enfermedad cardiovascular. El papel que ejerce *PGC1 α* en estos procesos se revela mediante el rescate de la hipertensión sistémica y la HFpEF tras la eliminación genética de una copia de *PGC1 α* . La haploinsuficiencia de *PGC1 α* reduce la acumulación mitocondrial cardíaca y aumenta la longevidad en los ratones mutantes miR-29. El artículo también demuestra que en pacientes con insuficiencia cardíaca, los niveles de *PGC1 α* en corazón están elevados. Estos resultados, junto con un estudio reciente que evidencia niveles reducidos de miR-29b en pacientes con insuficiencia cardíaca, sugieren que la terapia de reemplazo con miR-29 podría ser utilizada para tratar estas patologías.

La haploinsuficiencia de *PGC1 α* reduce la acumulación mitocondrial cardíaca y aumenta la longevidad en los ratones mutantes miR-29.

miR-29 genera una sobreexpresión de su diana, *PGC1 α* . El aumento de este regulador metabólico clave genera profundas alteraciones en la biogénesis mitocondrial, lo que conlleva el acúmulo patológico de mitocondrias de pequeño tamaño que contribu-

Caravia XM, Fanjul V, Oliver E, Roiz Valle D, Morán Álvarez A, Desdín Micó G, Mittelbrunn M, Cabo R, Vega JA, Rodríguez F, Fueyo A, Gómez M, Lobo González M, Bueno H, Velasco G, Freije JMP, Andrés V, Ibáñez B, Ugalde AP, López Otín C. The microRNA-29/PGC1 regulatory axis is critical for metabolic control of cardiac function. *PLoS Biol*. 2018 Oct 22;16(10):e2006247.