

## Los genes saltarines y el genoma oscuro: un estudio con la colaboración del BSC ofrece una nueva visión de los cánceres infantiles

Un nuevo descubrimiento publicado en la revista *Nature Genetics* identifica un mecanismo para el desarrollo de tumores sólidos, incluyendo la mayoría de los cánceres que afectan a niños y jóvenes. El [Memorial Sloan Kettering \(MSK\)](#) lideró el estudio con la colaboración del **Barcelona Supercomputing Center (BSC)**, el New York Genome Center y la Universidad de Cambridge, entre otros.

El cáncer es principalmente una enfermedad propia de las edades avanzadas. El riesgo que una persona enferme de cáncer aumenta a lo largo de los años a medida que las mutaciones genéticas se acumulan, ya sea debido a errores de copiado cuando las células se replican o a una exposición continua a ciertos factores ambientales. Hace tiempo que los investigadores se preguntan por qué los tumores se desarrollan en niños que presumiblemente no han tenido suficiente tiempo para acumular un gran número de mutaciones por azar. Este estudio apunta a una causa sorprendente: un gen llamado **PGBD5** que se activa anormalmente durante la infancia. Una enzima creada por el gen corta los segmentos de ADN y los vuelca o los mueve a una localización diferente dentro del genoma. Esta transferencia de ADN puede alterar drásticamente la función normal del gen y desencadenar el cáncer.

Este hallazgo histórico sugiere la causa del desarrollo de tumores sólidos, incluyendo la mayoría de los tipos de cáncer que afectan a niños y adultos jóvenes. En lugar de que las células normales se vuelvan cancerosas como resultado de mutaciones aleatorias, el gen PGBD5 produce él mismo las mutaciones y convierte las células en malignas. *"Esto explicaría el enigma sobre cómo los tumores pediátricos se desarrollan y proporciona una nueva categoría de cánceres humanos que son el resultado de este proceso"*, dice el biólogo del cáncer del MSK y oncólogo pediátrico Alex Kentsis, que dirigió el estudio. *"Sospechamos que mecanismos similares serán identificados por futuras investigaciones y su estudio abrirá nuevas avenidas en el ámbito del tratamiento"*. Como prueba adicional del efecto de PGBD5, encontraron que la expresión de este gen en células humanas normales puede generar cáncer tanto en una placa de laboratorio como en modelos animales, como los ratones.

El equipo de investigación hizo su descubrimiento mediante el análisis de los genes de las células de los tumores rabdoideos humanos. Estos cánceres infantiles raros son agresivos y pueden surgir en muchos órganos diferentes, incluyendo el cerebro, los riñones y el hígado.

### El genoma oscuro

El PGBD5 ya se conocía como un tipo de enzima llamada DNA-transposasa. Una amplia gama de organismos multicelulares utiliza las ADN-transposasas para controlar la expresión



**Barcelona  
Supercomputing  
Center**

*Centro Nacional de Supercomputación*

génica. Éstas reorganizan segmentos de ADN conocidos como [transposones](#). Este fenómeno fue descubierto por primera vez en los años 40 y 50 por Barbara McClintock. En sus estudios sobre el maíz, reveló que los segmentos de ADN a veces se pueden mover o transponer de un sitio a otro en el cromosoma. Esto explica por qué el maíz puede producir granos de muchos colores en una sola mazorca, ya que los transposones alteran la expresión de los genes que controlan el pigmento. Este descubrimiento sobre los transposones - también llamados "genes saltarines" - y cómo afectan a la expresión genética- permitió a la Dra. McClintock ganar el premio Nobel.

Desde entonces, se han encontrado secuencias de ADN similares en la mayoría de los organismos vivos. Aunque se sabe ahora que casi el 50% del genoma humano se deriva de transposones, se conoce muy poco acerca de sus funciones. Más bien, se consideraban desechos de la evolución, situados dentro del "genoma oscuro", la porción de ADN que no codifica proteínas. Pero en los últimos años, los científicos han llegado a comprender que el genoma oscuro, también conocido como ADN basura, en realidad cumple funciones importantes.

## **El papel del BSC**

El [grupo de Genómica Computacional del BSC](#), dirigido por David Torrents, se focaliza en la comprensión del papel de las reorganizaciones del genoma en el desarrollo y la progresión de los tumores. Dentro de este estudio, el grupo ha analizado las reorganizaciones genómicas generadas por PGBD5, identificando deleciones concretas y pérdidas de partes del genoma, así como las marcas de las secuencias asociadas que harán su identificación mucho más directa. Estos resultados apoyan y confirman el efecto de este gen en la conversión de células normales en cancerosas. Este análisis se realizó mediante [SMuFin](#), una de las herramientas creadas por este grupo para encontrar y clasificar los reordenamientos genómicos en los genomas del cáncer. Este descubrimiento ha abierto el camino a un estudio más profundo, actualmente en curso en el BSC, para descifrar el impacto y el mecanismo que hay detrás de estas reorganizaciones en el cáncer.

## **Referencia:**

Henssen AG, Koche R, Zhuang J, Jiang E, Reed C, Eisenberg A, Still E, MacArthur IC, Rodríguez-Fos E, Gonzalez S, Puiggròs M, Blackford AN, Mason CE, de Stanchina E, Gönen M, Emde AK, Shah M, Arora K, Reeves C, Socci ND, Perlman E, Antonescu CR, Roberts CWM, Steen H, Mullen E, Jackson SP, Torrents D, Weng Z, Armstrong SA, Kentsis A (2017). [PGBD5 promotes site-specific oncogenic mutations in human tumors](#). Nature Genetics