



La Universidad de Oviedo lidera una investigación que relaciona el cáncer con fallos en la protección de los cromosomas

- El trabajo, publicado en 'Nature Genetics' y dirigido por Carlos López-Otín, Elías Campo (Hospital Clínic) y María Blasco (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas), detecta por primera vez en un cáncer humano la mutación de un gen esencial para proteger los telómeros
- El gen sobre el que se centra el trabajo, POT1, es uno de los más frecuentemente mutados en la leucemia linfática crónica, la más común en los países occidentales
- El trabajo podría desvelar un nuevo mecanismo en la frontera entre el cáncer y el envejecimiento, dada la relación de los telómeros con ambos procesos

Oviedo, 17 de marzo de 2013. Un estudio que publica la revista *Nature Genetics* y en el que participa de forma destacada la Universidad de Oviedo a través del Instituto Universitario de Oncología explora un nuevo mecanismo que puede contribuir al desarrollo de diversos tumores, incluyendo la leucemia linfática crónica, una forma de cáncer que afecta a más de mil nuevos pacientes cada año en España. Los investigadores han detectado por primera vez en un cáncer humano la mutación de un gen esencial para proteger los telómeros, situados en los extremos de los cromosomas.

Este trabajo, dirigido por los investigadores Carlos López-Otín, del Instituto Universitario de Oncología de la Universidad de Oviedo, Elías Campo, del Hospital Clínic/Universidad de Barcelona, y María Blasco, directora del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), representa un nuevo avance del Consorcio Español para el estudio del Genoma de la Leucemia Linfática Crónica. Además de López-Otín, en el estudio también han participado los miembros de su equipo Víctor Quesada y Andrew Ramsay.

"La leucemia linfática crónica es la leucemia más frecuente en los países occidentales", comenta López-Otín, y añade: "Una vez descifrados los cambios genéticos y



epigenéticos más frecuentes en su desarrollo, es necesario conocer los mecanismos bioquímicos alterados por dichos cambios, para poder mejorar el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad".

Así, siguiendo los trabajos previos dirigidos por Campo y López-Otín y publicados en *Nature* y *Nature Genetics* en los dos últimos años, los investigadores se centraron en las mutaciones que afectan a POT1, uno de los genes implicados en la protección de los extremos de los cromosomas, los telómeros.

Es la primera vez que aparece mutado en un cáncer humano un gen con esta función. Blasco señala: "Llevamos mucho tiempo estudiando la biología de los telómeros, ya que alteraciones en su mantenimiento se asocian al cáncer y también al envejecimiento. Aunque se conocen mecanismos por los que las células tumorales alteran sus telómeros, las mutaciones en POT1 revelan otra ruta hasta ahora desconocida".

Cada cromosoma tiene en su extremo, en los telómeros, un capuchón protector formado por proteínas, y POT1 es la grapa que lo fija en su sitio uniéndolo al ADN telomérico. Todas las mutaciones ahora halladas en POT1 impiden a este gen cumplir su función. El ADN del extremo del cromosoma se queda por tanto sin su cubierta protectora. El estudio de la ruta bioquímica que lleva de estas anomalías al crecimiento descontrolado de los linfocitos B puede proporcionar importantes claves sobre la leucemia linfática crónica y sobre el cáncer en general.

Uno de los genes más frecuentemente mutados en leucemia

Además, tras analizar el genoma de 341 pacientes de leucemia linfática crónica - comparando en cada caso los genes de células sanas con los de células tumorales-, los investigadores han descubierto que POT1 es uno de los genes más frecuentemente mutados en esta enfermedad.

Los resultados previos del Consorcio Español para el estudio del Genoma de la Leucemia Linfática Crónica ya habían mostrado que en esta enfermedad intervienen más de mil mutaciones, y que cada paciente presenta una combinación única de centenares de ellas. Uno de los hallazgos más sorprendentes de los estudios del consorcio es la gran diversidad genética y molecular de la enfermedad.

Los diversos genes mutados identifican subgrupos relativamente pequeños de pacientes con características diferentes en su enfermedad. De hecho, las mutaciones que más se repiten se dan en solo el 15% de los pacientes. Aun así, su identificación representa un



gran avance, porque es un paso hacia el objetivo de las terapias personalizadas, adaptadas al perfil genético de cada tumor.

En el trabajo que ahora se publica, los investigadores han encontrado que el 3,5% de los pacientes con leucemia linfática crónica presenta mutaciones en POT1, pero esta cifra asciende al 9% del subgrupo de pacientes con una forma especialmente agresiva de la enfermedad. De esta manera, el estudio identifica POT1 como uno de los genes más importantes en la enfermedad.

Como concluye Campo: "Los pacientes con mutaciones en POT1 pertenecen al grupo con peor pronóstico. Por tanto, la intervención terapéutica sobre esta ruta podría ayudar al tratamiento de un grupo de pacientes cuyas perspectivas clínicas son, en la actualidad, muy desfavorables".

El Consorcio Español para el Estudio del Genoma de la Leucemia Linfática Crónica está financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad a través del Instituto de Salud Carlos III, y se enmarca dentro del Consorcio Internacional de los Genomas del Cáncer (ICGC) ([1](#)). Hace tres años, la revista *Nature* resaltó la potencial relevancia de los resultados de investigación que se esperan del ICGC para el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y terapias contra el cáncer, ya que el consorcio planea coordinar a escala global la secuenciación y el análisis de 500 genomas tumorales de cada uno de los 50 cánceres más frecuentes.

Desde entonces, *Nature* y *Nature Genetics* han publicado en varios artículos los avances de los participantes españoles en el ICGC, basados en el análisis de las alteraciones genómicas y epigenómicas de más de cien pacientes con leucemia linfática crónica. El nuevo trabajo que publica *Nature Genetics* profundiza en uno de los descubrimientos más sorprendentes derivado de esos primeros trabajos, y contribuye a enfatizar la relevancia de la dinámica de los telómeros, estructuras decisivas para una mejor comprensión de procesos tan complejos como el cáncer y el envejecimiento.

La contribución española a este consorcio internacional integra el trabajo de más de una docena de Instituciones, entre las que se incluyen el Hospital Clínic de Barcelona, la Universidad de Barcelona, el Instituto Universitario de Oncología de la Universidad de Oviedo, el Centre de Regulació Genòmica de Barcelona, el Institut Català d'Oncologia, el Centro Investigación del Cáncer de Salamanca, el Banco Nacional de DNA, el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, la Universidad de Deusto, la Universidad de Santiago de Compostela, el Barcelona Supercomputing Center, el Centro Nacional de Análisis Genómico y el Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer.



Claves del estudio

- El trabajo del Consorcio Español para el Estudio del Genoma de la Leucemia Linfática Crónica ha detectado la frecuente existencia de mutaciones en el gen POT1 de pacientes con la forma más agresiva de la enfermedad.
- POT1 es un factor necesario para el correcto funcionamiento del complejo protector de telómeros, que mantiene la integridad de los cromosomas.
- El trabajo de varias décadas en el Hospital Clínic de Barcelona en Leucemia Linfática Crónica ha permitido al consorcio disponer de muestras y datos clínicos de un grupo de pacientes con mutaciones en POT1.
- Estudios bioquímicos conjuntos de la Universidad de Oviedo y del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas han demostrado que las mutaciones en POT1 forman parte de un nuevo mecanismo en el desarrollo del cáncer.

Firmantes del artículo:

Andrew J. Ramsay, Víctor Quesada, Miguel Foronda, Laura Conde, Alejandra Martínez-Trillos, Neus Villamor, David Rodríguez, Agnieszka Kwarciak, Cecilia Garabaya, Mercedes Gallardo, Mónica López-Guerra, Armando López-Guillermo, Xose S Puente, María A Blasco, Elías Campo y Carlos López-Otín.