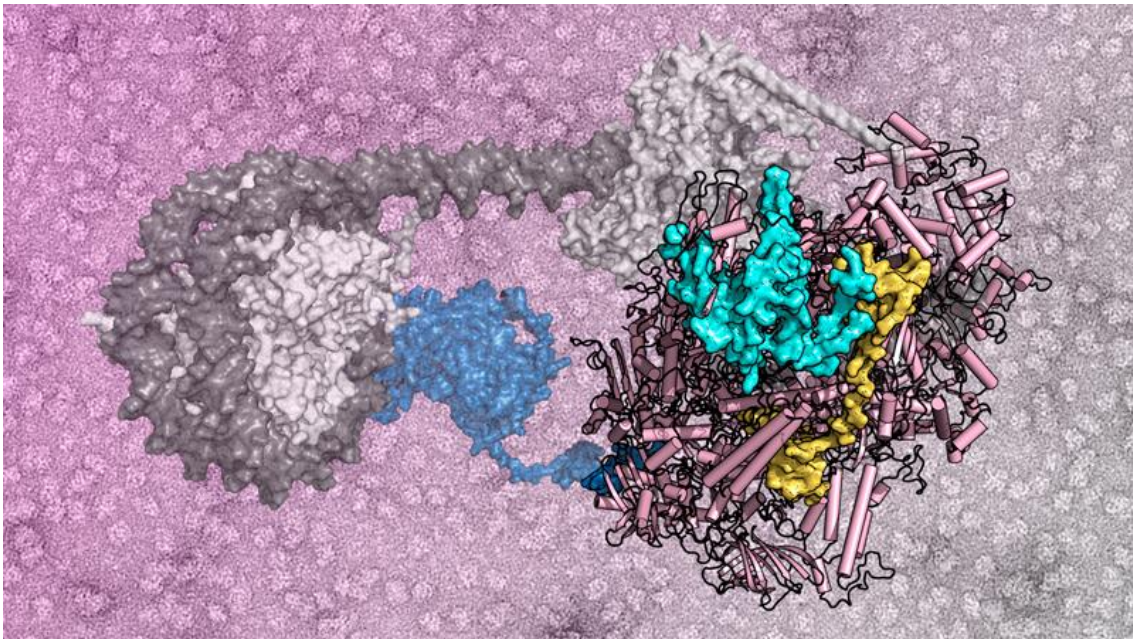




Madrid, martes 4 de abril de 2023

La forma en que unos genes ‘saltan’ en el genoma podría mejorar la terapia génica contra el cáncer y otras enfermedades

- Científicos del CSIC y el CNRS han identificado el proceso que permite a ciertos transposones o ‘genes saltarines’ adaptarse a nuevas condiciones sin provocar mutaciones nocivas
- Los resultados podrían derivar en el diseño de vectores virales de terapia génica con menos efectos dañinos



Modelo de inserción del retrotransposón Ty1 en el ADN. / CIB-CSIC

Un equipo internacional liderado por investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y el Centre national de la recherche scientifique (CNRS) ha identificado el mecanismo que permite a un grupo de transposones, también llamados *genes saltarines*, insertarse en regiones seguras del genoma, un proceso que facilita la adaptación a nuevas condiciones externas sin provocar mutaciones genéticas nocivas. Los resultados, [que aparecen publicados en la revista *Nature Communications*](#),

abren el camino para mejorar las terapias génicas contra el cáncer, además de las de otras enfermedades como la hemofilia y la ceguera congénita.

Los transposones o *genes saltarines* son secuencias de ADN que sólo llevan información genética para poder moverse dentro de los genomas de los seres vivos, un proceso que puede derivar en que aparezcan mutaciones y cambios en la cantidad de ADN del genoma. “El desplazamiento de los transposones dentro del genoma permite a los seres vivos desarrollar nuevas funciones celulares y, por tanto, adaptarse a distintos entornos, pero puede suponer una amenaza cuando este proceso genera mutaciones genéticas nocivas”, explica **Sonia Huecas**, investigadora del Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB-CSIC) y una de las autoras principales del estudio. Y añade: “De hecho, más de un centenar de enfermedades hereditarias se han atribuido a nuevas inserciones de transposones”.

En este trabajo, los investigadores proporcionan detalles a nivel atómico de la interacción entre una proteína, la cual cataliza las inserciones del transposón más abundante en *Saccharomyces cerevisiae*, la levadura del pan (un organismo modelo), y un complejo enzimático que se une al ADN para sintetizar ARN: la ARN polimerasa III.

“Mediante el uso de la criomicroscopía electrónica, hemos descrito cómo una región sin plegar de la proteína que inserta al transposón se acopla en una grieta de la superficie de la ARN polimerasa III. Además de servir de punto de anclaje a la proteína, esta interacción reconfigura la ARN polimerasa III para que quede atrapada más tiempo sobre el ADN y así incrementar las posibilidades de inserción del transposón en lugares seguros del genoma de la levadura, un hallazgo sorprendente”, comenta **Carlos Fernández Tornero**, del CIB-CSIC, quien ha codirigido el estudio junto a **Pascale Lesage**, del Institut de Recherche Saint Louis (IRSL).

Mejorar los vectores utilizados en terapia génica

Además de suponer un avance para la investigación básica, este estudio podría ayudar a mejorar los vectores virales, el medio transportador que permite introducir el material genético de interés en el paciente, en los que se basan las terapias génicas actualmente. En ellas se emplean vectores que son integrados en regiones del genoma ricas en genes, algo que puede tener efectos nocivos por la posibilidad de que surjan mutaciones genéticas dañinas.

“La información obtenida durante nuestra investigación con el genoma de la levadura podríamos emplearla en dirigir los vectores de terapia génica hacia regiones seguras del genoma y limitar así su potencial mutagénico”, resalta el investigador del CSIC.

Phong Quoc Nguyen, Sonia Huecas, Amna Asif-Laidin, Adrián Plaza-Pegueroles, Beatrice Capuzzi, Noé Palmic, Christine Conesa, Joël Acker, Juan Reguera, Pascale Lesage & Carlos Fernández-Tornero. **Structural basis of Ty1 integrase tethering to RNA polymerase III for targeted retrotransposon integration**. Nature Communications. DOI: [10.1038/s41467-023-37109-4](https://doi.org/10.1038/s41467-023-37109-4)

CIB-CSIC Comunicación

comunicacion@csic.es