

Madrid, martes 10 de diciembre de 2013

El CSIC crea minigenes para diagnosticar y prevenir el cáncer de mama y ovario hereditarios

- **La nueva herramienta ayuda a identificar alteraciones del ‘splicing’, una etapa esencial de la expresión génica**
- **Han creado minigenes de ‘BRCA1’ y ‘BRCA2’, los dos principales genes de predisposición al cáncer de mama**
- **El desarrollo permite estudiar el efecto de cualquier mutación sobre el ‘splicing’ y su patogenicidad sin una muestra de ARN**

Un equipo liderado por científicos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) ha desarrollado y patentado una nueva herramienta para llevar a cabo ensayos funcionales de procesamiento del ARN mensajero o *splicing*, una etapa esencial de la expresión génica en células eucariotas. Estos ensayos *ex vivo* ayudarán a identificar mutaciones de *splicing* de genes causantes del cáncer de mama y ovario hereditarios.

El *splicing* consiste en la eliminación precisa de los intrones (secuencia no codificante) del ARN mensajero precursor, y en la unión secuencial de los exones (las regiones de un gen que codifican proteína) para dar lugar al ARN mensajero maduro. Una alta proporción de las mutaciones causantes de enfermedades genéticas está asociada a anomalías en el *splicing* de los genes responsables.

Los investigadores han desarrollado una herramienta, el vector de *splicing pSAD (Splicing and disease)*, para la creación de minigenes híbridos (una versión simplificada y artificial de un gen) de casi todos los exones de *BRCA1* y *BRCA2*, los dos principales genes de predisposición al cáncer de mama. El trabajo permitirá estudiar el efecto de cualquier mutación sobre el *splicing* sin necesidad de una muestra de ARN del paciente.

El equipo de científicos ha mostrado que más de un tercio de las mutaciones patogénicas afectan al procesamiento del pre-ARN mensajero. “La identificación de alteraciones de los patrones de *splicing* en *BRCA1* y *BRCA2* aportará una información esencial para clarificar el espectro de susceptibilidad genética a cáncer de mama y ovario”, señala Eladio Velasco, investigador del CSIC en el Instituto de Biología y Genética Molecular de Valladolid (CSIC-Universidad de Valladolid).

Según el investigador del CSIC, en los rastreos de mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* dentro de los programas de prevención del cáncer hereditario, hasta un 15% de las pacientes presentan variantes de ADN de significado clínico desconocido, es decir, no saben si son patogénicas o neutras, y su clasificación es tremendamente complicada. “Nosotros ofrecemos la posibilidad de clasificarlas desde el punto de vista del *splicing*. La clasificación de una variante de ADN como mutación patogénica de *splicing* permite incrementar las familias que se benefician de los protocolos de prevención”, explica.

El equipo dirigido por Velasco ha mostrado que más de un tercio de las mutaciones patogénicas afectan al procesamiento del pre-ARN mensajero. “La identificación de alteraciones de los patrones de *splicing* en *BRCA1* y *BRCA2* y otros genes de predisposición aportará una información esencial para clarificar el espectro de susceptibilidad genética al cáncer de mama”, señala el investigador del CSIC.

El *pSAD* ha sido utilizado en la construcción de un minigen de *BRCA2*, en colaboración con el Hospital Clínico San Carlos de Madrid. El Instituto de Biología y Genética Molecular de Valladolid pondrá próximamente en marcha un servicio basado en estos minigenes en colaboración con la empresa AC-Gen Reading Life.

‘BRCA1’ y ‘BRCA2’

El primer gen en el que se identificaron mutaciones germinales responsables del cáncer de mama y ovario hereditarios fue el *BRCA1* en 1994. *BRCA1* y *BRCA2* son responsables del 20% del cáncer de mama hereditario y presentan más de 3.500 variantes de ADN distintas. A ambos se les atribuye una función general de mantenimiento de la integridad genómica y reparación del daño en el ADN.

Una mujer portadora de una mutación en cualquiera de ambos genes tiene un 85% de riesgo de desarrollar cáncer de mama a los 70 años, frente a un 7% de la población general. Estas mutaciones también incrementan el riesgo de otros tipos de tumor como el de próstata o páncreas.

En un trabajo publicado recientemente en la revista *Carcinogenesis*, los investigadores del CSIC indagan en el origen de una mutación recurrente del *BRCA2*, la c.2808_2811del, que tiene una alta prevalencia en España, es la más frecuente en Castilla y León y la segunda más reportada en las bases de datos internacionales. Los científicos hallaron que la mutación c.2808_2811del se generó en tres eventos históricos distintos, de los cuales, dos aparecieron en la época de los visigodos (años 600 y 700).

Mar Infante, Mercedes Durán, Alberto Acedo, Eva María Sánchez-Tapia, Beatriz Díez-Gómez, Alicia Barroso, María García-González, Lidia Feliubadaló, Adriana Lasa, Miguel de la Hoya, Eva Esteban-Cardenosa, Orland Díez, Cristina Martínez-Bouzas, Javier Godino, Alexandre Teulé, Ana Osorio, Enrique Lastra, Rogelio González-Sarmiento, Cristina Miner y Eladio A. Velasco. **The highly prevalent BRCA2 mutation c.2808_2811del (3036delACAA) is located in a mutational hotspot and has multiple origins.** *Carcinogenesis*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgt272>.

Gorka Ruiz de Garibay, Alberto Acedo, Zaida García-Casado, Sara Gutiérrez-Enríquez, Alicia Tosar, Atocha Romero, Pilar Garre, Gemma Llord, Mads Thomassen, Orland Díez, Pedro Pérez-Segura, Eduardo Díaz-Rubio, Eladio A. Velasco, Trinidad Caldés, Miguel de la Hoya. **Capillary Electrophoresis analysis of Conventional Splicing Assays: IARC Analytical and Clinical Classification of 31 BRCA2 genetic variants.** *Human Mutation*, DOI: 10.1002/humu.22456.