



Madrid, viernes 27 de enero de 2023

## Una ‘grapa molecular’ que ayuda a reparar el ADN roto es una de las causas de la agresividad del cáncer de hígado

- Una investigación codirigida por el CNB-CSIC ha descrito un nuevo mecanismo de reparación de ADN que usan los tumores para escapar a los tratamientos contra este tipo de cáncer
- Han empleado pinzas magnéticas, una técnica nanotecnológica que mide cuánto se estira una única molécula de ADN

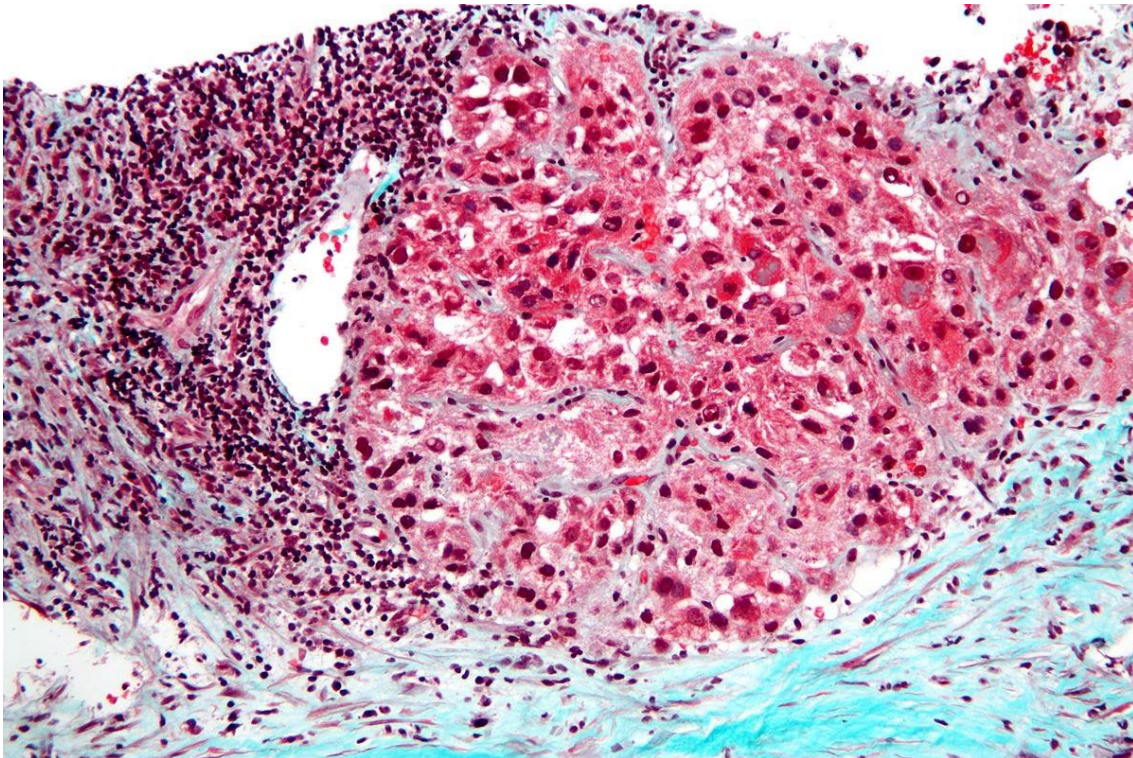


Imagen de microscopio que muestra un carcinoma hepatocelular, el tipo más común de cáncer de hígado. / Wikipedia

Un equipo de científicos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) y el Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), de la Universidad de Navarra, han desvelado cómo funciona

uno de los sistemas de reparación del ADN que llevan a cabo las células tumorales para escapar de la quimioterapia y otros tratamientos contra el cáncer. Los resultados de este trabajo, publicado [en la revista \*Cell Reports\*](#), muestran por primera vez en acción este mecanismo de *grapa molecular* gracias al empleo de una novedosa técnica nanotecnológica basada en pinzas magnéticas. La comprensión de este proceso podría ayudar a diseñar estrategias terapéuticas contra el cáncer de hígado más habitual.

Para las células son muy importantes los mecanismos de corrección de errores, porque en la rica actividad celular hay fallos de funcionamiento constantemente. Pero cuando se trata de matar células cancerosas lo que interesa es precisamente provocar errores. La radio y la quimioterapia los provocan rompiendo el ADN de las células. Sin embargo, hay células tumorales que tienen una maquinaria de reparación del ADN excepcionalmente eficaz, y esto les permite escapar al tratamiento contra el cáncer.

El equipo de **Puri Fortes**, del CIMA, descubrió hace unos años que aproximadamente la mitad de los pacientes de carcinoma hepatocelular (el cáncer de hígado más común) producen una molécula de ARN, llamada NIHCOLE, que está sobre todo en los tumores más agresivos y se asocia con un mal pronóstico. **Fortes**, **Óscar Llorca**, del CNIO, y **Fernando Moreno-Herrero**, investigador del CSIC en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), concluyeron que NIHCOLE ayuda a reparar muy eficazmente el ADN roto y, por eso, la radioterapia es menos efectiva en aquellos tumores en que está presente. Eliminando NIHCOLE, las células cancerígenas tratadas con radioterapia mueren más fácilmente.

Pero los investigadores no conocían el mecanismo molecular por el que NIHCOLE facilita la reparación de roturas en el ADN. El trabajo publicado ahora lo explica: NIHCOLE forma un puente que une los fragmentos del ADN roto. “NIHCOLE interactúa simultáneamente con proteínas que reconocen los dos extremos de un DNA fragmentado, como si los grapara”, explican **Llorca** y **Moreno-Herrero**. “El uso de fármacos inhibidores de NIHCOLE puede representar una terapia novedosa para el cáncer de hígado más frecuente”, indican estos investigadores.

## Nanopinzas magnéticas para estirar el ADN

Para entender cómo actúa NIHCOLE, el grupo de **Moreno-Herrero** ha usado pinzas magnéticas, una técnica de nanotecnología que hace posible estudiar las características físicas de las moléculas por separado. Los investigadores han diseñado una molécula de ADN que mimetiza un ADN roto y que permite detectar la unión entre los dos extremos fragmentados. Primero pegan a uno de los extremos del ADN una bolita magnética minúscula, de milésimas de milímetro; después, con pinzas magnéticas, tiran de ese extremo. La longitud del ADN estirado informa de si se trata de un ADN reconstituido, en el que los extremos rotos del ADN se han pegado, o si, por el contrario, sigue habiendo fractura.

Para los autores del trabajo, estos datos muestran que NIHCOLE “confiere ventajas a las células tumorales ayudándolas en la reparación de roturas en el ADN, sosteniendo la proliferación maligna de las células cancerosas a pesar de la acumulación de daños en el ADN que resulta del estrés que produce la propia división celular”.

NIHCOLE no es una proteína sintetizada por un gen, sino una molécula de ARN. Forma parte de lo que se produce a partir de lo que hace dos décadas, cuando se secuenció el genoma humano, los biólogos llamaban “ADN basura”. Creían, erróneamente, que este ADN no servía para nada. Lo explica **Llorca**: “Uno de los dogmas centrales de la biología es que la información contenida en cada gen, en el ADN, se traduce a proteínas. Así que los científicos se quedaron atónitos cuando descubrieron que sólo el 2% de nuestro ADN contenía genes; ¿para qué servía el resto de nuestro genoma? Es impensable que el 98% del genoma sea ADN basura o inútil. En la última década se ha demostrado que parte de este genoma *oscuro* produce moléculas de ARN muy largas, algunas con una función prevalente en cáncer”.

NIHCOLE es una de estas moléculas de ARN largas, cuya existencia y funciones se conocen desde hace tan poco que aún maravilla a los biólogos. Sorprende también que baste un pequeño trozo de NIHCOLE para ejercer el efecto de grapa molecular.

“Esto permitiría desarrollar fármacos que bloqueen o distorsionen esta estructura, y así mejorar la eficacia de la radio o la quimioterapia en pacientes con cáncer”, afirman los autores del trabajo.

De Bragança et al. APLF and long non-coding RNA NIHCOLE promote stable DNA synapsis in non-homologous end joining. *Cell Reports*. DOI: [10.1016/j.celrep.2022.111917](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111917)

CNIO Comunicación / CSIC Comunicación