

Madrid, viernes 17 de septiembre de 2010

Identifican una de las causas de la predisposición genética a padecer cáncer de colon

- **El trabajo esclarece por qué el gen considerado marcador de riesgo de la enfermedad origina su desarrollo**
- **La investigación, con participación del CSIC, abre la puerta al diseño de posibles terapias en un futuro**

Un equipo internacional, con participación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, ha logrado identificar una de las causas moleculares de la predisposición genética a padecer cáncer de colon. El trabajo, que aparece publicado en el último número de la revista *PLoS Genetics*, esclarece por qué el gen considerado marcador de riesgo de la patología contribuye al desarrollo de la enfermedad.

La investigación es fruto de la colaboración de los grupos dirigidos por José Luis Gómez-Skarmeta, del Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, centro mixto del CSIC y la Universidad Pablo de Olavide, en Sevilla, por Miguel Manzanares, del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, en Madrid, y por Richard Houlston, del Institute of Cancer Research (Reino Unido).

Tras realizar experimentos con ratones, ranas y peces, así como estudios en cultivos celulares humanos y ensayos de conformación tridimensional de ADN, los investigadores han observado que una región no codificante próxima al gen EIF3H contribuye a regular su expresión.

“En condiciones normales, esta región provoca que la expresión del gen se encuentre reprimida. Sin embargo, en pacientes con riesgo a padecer cáncer colorectal, existe una mutación de un nucleótido en esta región que impide que actúe como regulador negativo de dicho gen, por lo que sus niveles se incrementan y el riesgo de sufrir dicho tipo de cáncer aumenta”, explica el investigador del CSIC José Luis Gómez-Skarmeta.

Estudios anteriores de asociación genómica a gran escala ya habían relacionado esta zona de ADN del genoma con un incremento en las probabilidades de padecer cáncer colorectal, pero hasta ahora no se había identificado ni la mutación que causa el riesgo ni el mecanismo molecular que lo explicaba. Estos trabajos demostraron también que

el aumento de expresión del gen EIF3H incrementa el crecimiento y la capacidad invasiva de las células de cáncer colorectal.

“Todos estos datos permiten establecer un modelo en el cual una mutación en un sólo nucleótido elimina la actividad represora sobre un gen cuyos niveles de expresión deben estar atenuados para evitar la malignización de las células del colon”, agrega el investigador Miguel Manzanares, del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares.

Comparar genomas

La investigación, que se enmarca dentro del esfuerzo que está realizando la comunidad científica para identificar aquellas mutaciones genéticas que confieren susceptibilidad a numerosas enfermedades humanas, abre la puerta al diseño de futuras estrategias terapéuticas. El proceso de búsqueda de los genes defectuosos se basa en la comparación de genomas. Las diferencias entre ellos son mínimas, ya que sólo algunas letras del código, los llamados nucleótidos, varían.

“Sin embargo, junto a estos estudios genéticos, son también necesarios trabajos funcionales, como el desarrollado por los científicos españoles. De esta manera, no sólo es posible conocer el gen responsable, sino también por qué éste contribuye al desarrollo de la enfermedad”, apuntan los investigadores.

Alan M. Pittman, Silvia Naranjo, Sanni E. Jalava, Philip Twiss, Yussanne Ma, Bianca Olver, Amy Lloyd, Jayaram Vijayakrishnan¹, Mobshra Qureshi, Meter Broderick, Tom van Wezel, Hans Morreau, Sari Tuupanen, Lauri A. Aaltonen, M. Eva Alonso, Miguel Manzanares, Angela Gavilán, Tapio Visakorpi, José Luis Gómez-Skarmeta, Richard S. Houlston. Allelic Variation at the 8q23.3 Colorectal Cancer Risk Locus Functions as a Cis-Acting Regulator of EIF3H. *PLoS Genetics*