



La revista *Nature Genetics* publica hoy el hallazgo

**INVESTIGADORES DEL CNIO DESCUBREN UN NUEVO MECANISMO
MOLECULAR CAPAZ DE GENERAR EL CÁNCER**

La alteración de las histonas, unas proteínas que empaquetan y regulan el ADN y los genes, puede causar el cáncer

La investigación ha sido realizada por el Grupo de Epigenética del Programa de Patología Molecular del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), que dirige Manel Esteller

Madrid, 13 de marzo de 2005.- La prestigiosa revista *Nature Genetics* publica hoy el descubrimiento de un nuevo mecanismo celular capaz de generar el cáncer, realizado por el Grupo de Epigenética del Programa de Patología Molecular del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), que dirige Manel Esteller.

El hallazgo ha evidenciado que las proteínas denominadas histonas, que envuelven el ADN como si fuese un collar de perlas, también sufren alteraciones de metilación y acetilación. Concretamente, la pérdida de metilación y acetilación de la histona H4 está presente en la mayoría de tumores humanos presentan. De hecho, la elevada frecuencia de esta alteración podría convertirla en el futuro en un importante marcador para el diagnóstico de cáncer así como en diana terapéutica para fármacos antitumorales.

“Las causas por las que se producen los tumores”, comenta Manel Esteller, jefe del grupo de Epigenética, “son múltiples, existiendo factores ambientales -como el consumo de tabaco-, que determinan la aparición de ciertas alteraciones genéticas, y endógenos -como la herencia de las mutaciones genéticas que causan la enfermedad-. De ahí que hasta ahora la mayor parte de la investigación de los mecanismos moleculares responsables de la aparición del cáncer se haya centrado en el estudio de las alteraciones genéticas, quizás descuidando el comprender cómo estos genes se expresan de forma aberrante en las células tumorales”.

El grupo de investigación dirigido por Manel Esteller lleva años estudiando estos otros mecanismos alternativos conocidos como fenómenos epigenéticos (“por encima de la Genética”), constatando que muchos genes protectores de cáncer, como es el caso de BRCA1 y hMLH1, se inactivan en los tumores humanos por la presencia de una alteración química -denominada metilación del ADN- que actúa a modo de señal de *stop* para su expresión.

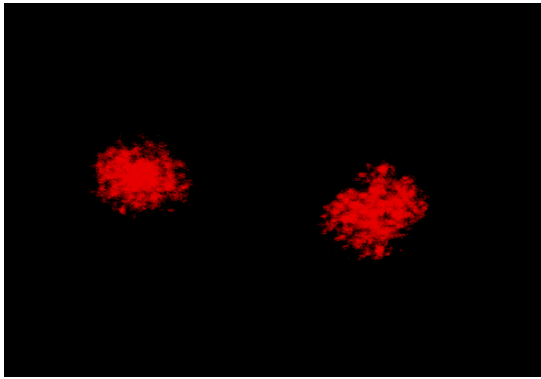
El papel de las histonas en el cáncer

“El estudio que publica *Nature Genetics*”, explica Manel Esteller, “también demuestra que las alteraciones halladas en el *código de histonas* -paralelo al código genético y cuya lectura suponía para los no expertos un jeroglífico difícil de descifrar- ocurren en regiones específicas del genoma humano. Concretamente, las alteraciones de las histonas descritas se producen en las regiones repetitivas del ADN; y no hay que olvidar que estas porciones del genoma son mayoritarias en nuestras células”.

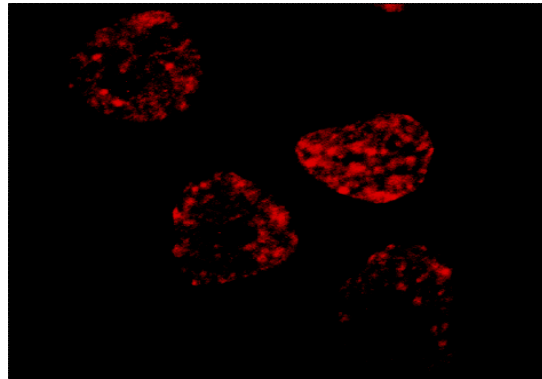
El trabajo de investigación realizado por el Grupo de Epigenética del CNIO, y cuyo primer autor es el investigador Mario F. Fraga, presenta otros dos aspectos importantes para una mejor comprensión de la enfermedad y que tendrán su importancia en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con cáncer. “A un primer nivel”, comenta Manel Esteller, “se demuestra que en ciertas leucemias existen alteraciones cromosómicas, denominadas traslocaciones de genes histona acetiltransferasas, que causan alteraciones de las histonas y del ADN repetitivo del genoma, pudiendo además ser causantes de una mayor inestabilidad cromosómica. En un segundo nivel, este descubrimiento refuerza el desarrollo de fármacos contra el cáncer que tienen como diana las histonas, como son los inhibidores de histona de acetilasas. De hecho, en nuestro estudio se comprueba que la alteración de la histona puede

ser reparada usando estos fármacos. Incluso, los estudios clínicos realizados en pacientes con linfomas cutáneos han demostrado que estos agentes antitumorales tienen una buena eficacia”.

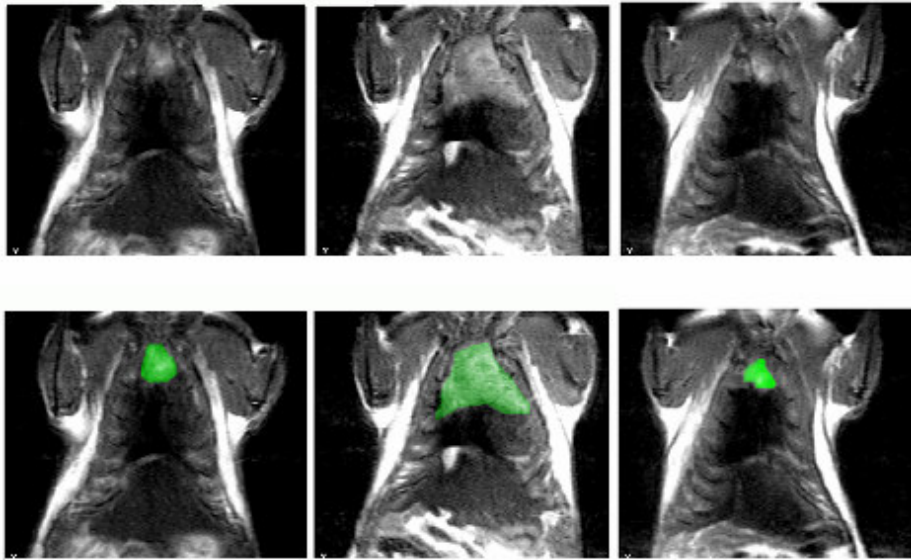
Para más información: Luis Medina 619 29 19 66
Gabinete de Prensa



Histonas en células normales



Histonas alteradas en cáncer



Efectos de un tratamiento con un fármaco que actúa sobre las histonas: ratón normal (izquierda), linfoma en animal no tratado (centro) y resultados del tratamiento (derecha).