

¡ATENCIÓN! ESTA INFORMACIÓN ESTÁ EMBARGADA HASTA EL LUNES 15 DE ENERO A LAS 17 h. EN BARCELONA (GMT +1)

NOTA DE PRENSA

Barcelona, 15 de enero de 2018

La arquitectura del genoma y su sorprendente papel en el destino de las células

- **Un nuevo estudio liderado por investigadores del Centro de Regulación Genómica (CRG) en Barcelona, muestra que la arquitectura del genoma tiene un papel crucial en el destino de las células.**
- **El trabajo, que publica hoy la revista *Nature Genetics*, representa un importante avance en nuestra comprensión de la regulación génica y desvela un nuevo enfoque que debe ser estudiado para poder interpretar la genómica correctamente en el futuro.**
- **Un nuevo ejemplo sobre cómo la investigación básica innovadora da lugar a sorprendentes e importantes resultados que permiten avanzar el conocimiento.**

Durante mucho tiempo, los científicos han estado leyendo el código de la vida (el genoma) como una secuencia de letras, aunque actualmente algunos científicos ya exploran su organización tridimensional. En un artículo publicado en *Nature Genetics*, un equipo interdisciplinario de científicos del Centro de Regulación Genómica (CRG) – incluido un grupo del Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG-CRG) –, en Barcelona, acaban de demostrar que la organización espacial del genoma juega un papel crucial en la expresión de los genes y, en consecuencia, en determinar el destino de las células.

Todo empezó con el proyecto *4D Genome*, una ambiciosa e innovadora iniciativa financiada por una ayuda *Synergy* del Consejo Europeo de Investigación (ERC, por sus siglas en inglés) que pretendía comprender cómo la organización espacial del genoma contribuye a las decisiones que toman las células. Es decir, lo que los científicos querían descubrir era si la arquitectura del genoma tenía una función biológica o si era un simple efecto secundario fruto de la propia actividad del genoma. El modelo que utilizaron para investigarlo fue la reprogramación celular, un proceso que permite a los científicos reprogramar glóbulos blancos para revertirlos hacia un estado de pluripotencia, obteniendo así células madre capaces de diferenciarse en cualquier otro tipo celular. Las proteínas que controlan la actividad de los genes, conocidas como factores de transcripción, juegan un papel muy importante en este proceso y el equipo del proyecto *4D Genome* las ha estudiado con gran detalle. Evaluaron cómo los factores de transcripción inducen los cambios en la expresión de los genes, las modificaciones de la cromatina (la estructura alrededor de la cual se enrolla y compacta el ADN), y los cambios en la organización 3D del genoma.

Comprender cómo obtener células madre y cómo éstas consiguen convertirse en diferentes tipos celulares es uno de los principales retos de la biología moderna. Ya desde los años cincuenta se sabe que todas las células del cuerpo contienen la misma información genética. Así, ¿qué es lo que distingue un tipo celular de otro? La respuesta se encuentra en el hecho que cada célula lee y utiliza la información comprendida en diferentes partes del

genoma. Los factores de transcripción son la maquinaria necesaria para que ello ocurra, pues se encargan de “encender” y “apagar” los genes. Existen otras moléculas que también están implicadas en este proceso, como los reguladores que ayudan a empaquetar el genoma en el núcleo de la célula o a desempaquetarlo cuando se necesita. Los científicos utilizaron un método de reprogramación desarrollado por el investigador del CRG Thomas Graf y su equipo. Con dicha herramienta de precisión a mano, consiguieron estudiar la dinámica de la organización del genoma, comparando los cambios en su arquitectura y en la transcripción en diferentes momentos a lo largo de la reprogramación.

“Esperábamos observar que los factores de transcripción primero encenderían ciertos genes, y que ello forzaría luego la reorganización de la estructura 3D del cromosoma. Sorprendentemente, lo que encontramos fue que, en una gran parte del genoma, los factores de transcripción en realidad promovían la reorganización espacial primero, antes de encender ningún gen,” explica Ralph Stadhouders, co-primer autor del trabajo junto al biólogo computacional Enrique Vidal.

“Nuestro trabajo muestra que los factores de transcripción juegan un papel completamente nuevo en la reprogramación: no sólo encienden y apagan genes, sino que promueven los cambios arquitectónicos necesarios para modificar la expresión de los genes,” afirma Thomas Graf, jefe de grupo senior en el CRG y líder de este estudio. “Nuestros resultados pueden tener importantes implicaciones para todos aquellos investigadores en el mundo que estén estudiando la regulación de los genes en general. Ahora sabemos que no podemos ignorar la organización a gran escala del genoma. Además, abre nuevas preguntas sobre cómo se forman estos enormes cambios: podría tratarse de nuevos mecanismos, quizás incluso se trate de nuevos procesos necesarios para cambiar algunas áreas del genoma”, reflexiona Graf.

La combinación perfecta: ciencia básica arriesgada e interdisciplinar

Los resultados publicados en *Nature Genetics* indican que la arquitectura del genoma tiene un valor muy importante para controlar la expresión de los genes durante la reprogramación y, por consiguiente, para las funciones especializadas de las células del cuerpo. “Acabamos de destapar lo que podría ser sólo el principio de un nuevo mecanismo crítico mediante el cual las células regulan la expresión de los genes”, afirma el co-investigador principal de este trabajo y profesor de investigación ICREA en el CNAG-CRG, Marc A. Martí-Renom. “Este nuevo descubrimiento también podría ser fundamental para estudiar el desarrollo y para algunas enfermedades relacionadas con el desarrollo y el cáncer”, concluye el investigador.

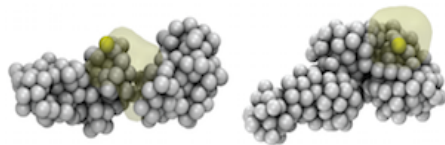
De nuevo, este es un ejemplo sobre la importancia de la ciencia básica arriesgada e interdisciplinar para avanzar en el conocimiento. En este caso, cuatro laboratorios del Centro de Regulación Genómica (incluyendo a uno del CNAG-CRG) que aprovecharon su experiencia y sus diversas áreas de especialidad para abordar preguntas básicas de la biología gracias al apoyo de una ayuda ERC Synergy* de 13 millones de euros. “Promover y apoyar la investigación básica es crucial para avanzar en el conocimiento. Estamos orgullosos que nuestro proyecto ya nos esté ofreciendo las primeras respuestas a la pregunta candente sobre si la organización 3D contribuye a la regulación del genoma,” sostienen los cuatro jefes de grupo que lideran el proyecto 4D Genome: Thomas Graf, Marc A. Martí-Renom, Guillaume Filion, y Miguel Beato.

*Las ayudas ERC Synergy van dirigidas a proyectos científicos de diferentes grupos interdisciplinarios que aborden temas a la vanguardia del conocimiento, nuevas áreas de investigación y técnicas o métodos novedosos.

Referencia:

Ralph Stadhouders, Enrique Vidal, François Serra, Bruno Di Stefano, François Le Dily, Javier Quilez, Antonio Gomez, Samuel Collombet, Clara Berenguer, Yasmina Cuartero, Jochen Hecht, Guillaume J. Filion, Miguel Beato, Marc A. Martí-Renom and Thomas Graf. Transcription factors orchestrate dynamic interplay between genome topology and gene regulation during cell reprogramming. *Nature Genetics* (2018). DOI: [10.1038/s41588-017-0030-7](https://doi.org/10.1038/s41588-017-0030-7).

Imágenes:



Pie de foto: Cambios en la arquitectura del cromosoma 13 alrededor del gen Sox2 que está relacionado con la pluripotencia de las células madre (bola amarilla) en la reprogramación de células de la sangre (izquierda) a células pluripotentes inducidas (derecha).

Autor: Marco Di Stefano, CNAG-CRG.



Pie de foto: El proyecto 4D Genome está liderado por los laboratorios del CRG de Miguel Beato, Thomas Graf, y Guillaume Filion, y el grupo del CNAG-CRG de Marc A. Martí-Renom.

Pueden descargar estas imágenes en mayor resolución en este enlace:

<https://www.dropbox.com/sh/p2zo102u3swx1ko/AACJeDCoqOs2TmRh6p1zIX3Ua?dl=0>

Información sobre la financiación:

This work was supported by the European Research Council under the 7th Framework Program FP7/2007-2013 (ERC Synergy Grant 4D Genome, grant agreement 609989) and the Ministerio de Educación y Ciencia, SAF.2012-37167. R.S. was supported by an EMBO Long-term Fellowship (ALTF 1201□2014) and a Marie Curie Individual Fellowship (H2020□MSCA-IF-2014). We also acknowledge support from 'Centro de Excelencia Severo Ochoa 2013-2017' (SEV-2012-0208) and AGAUR to the CRG.

Para más información y entrevistas:

Laia Cendrós, oficina de prensa, Centro de Regulación Genómica (CRG)

e-mail: laia.cendros@crg.eu - Tel. +34 93316 0237 – Móvil: +34 607 611 798