

ATENCIÓN, ESTA INFORMACIÓN ESTÁ EMBARGADA HASTA HOY LUNES 17 DE SEPTIEMBRE A LAS 17 H. EN BARCELONA

NOTA DE PRENSA EMBARGADA
Barcelona, 17 de septiembre de 2018

Cuando una ‘etiqueta’ química marca la diferencia en la expresión de los genes y el destino de las células

- Científicos del [Centro de Regulación Genómica \(CRG\)](#) en Barcelona han descubierto el papel de unas "etiquetas" químicas especiales en el control de genes vitales para el desarrollo embrionario de los mamíferos. Sus resultados se publican [hoy en la revista *Nature Genetics*](#).
- El trabajo, que ha estudiado los cambios en la epigenética, la arquitectura del genoma, la accesibilidad y la expresión de los genes, descubre cómo las células pueden tomar decisiones rápidas sobre su destino en los primeros estadios del desarrollo, y aporta nueva información sobre el origen, el desarrollo y la progresión del cáncer.

Liderado por los profesores de investigación ICREA en el Centro de Regulación Genómica (CRG), [Luciano Di Croce](#) y [Marc A. Martí-Renom](#), el estudio se ha centrado en un conjunto de genes que se conocen como promotores bivalentes - una especie de "interruptores" genéticos bidireccionales que están preparados tanto para encenderse en los primeros estadios del desarrollo y favorecer rápidamente altos niveles de actividad en los genes, como para apagarse y silenciar por completo los genes. Estos genes juegan un papel esencial en el desarrollo embrionario, cuando las células deben tomar decisiones sobre su destino en muy poco tiempo, por lo que estos interruptores especiales les permiten cambiar rápidamente hacia el patrón de actividad más les convenga.

Este mecanismo de interruptores genéticos de dos direcciones es un sistema de control de precisión que permite que las células puedan activar o inhibir los genes rápidamente durante el desarrollo, pero también puede tener implicaciones en cáncer. Trabajos previos han demostrado que hay diferentes tipos de etiquetas químicas opuestas (denominadas modificaciones de las histonas), que se encuentran en estos interruptores de dos direcciones. Mientras un tipo de etiquetas estarían asociadas con la activación de los genes, las otras lo estarían con la inhibición. Las etiquetas activadoras se instrumentan mediante una molécula llamada MLL2, mientras que las silenciadoras o inhibitoras lo hacen mediante Polycomb. Las proteínas Polycomb también tienen un papel importante en el origen, el desarrollo y la progresión del cáncer.

Para conocer a fondo la relación entre estos dos tipos de modificaciones de las histonas en los "interruptores", la investigadora postdoctoral Glòria Mas, primera autora del trabajo y miembro del equipo de Di Croce en el CRG, ha estudiado cultivos de células madre embrionarias de ratón en el laboratorio. Estas células tienen la capacidad de dar lugar a los diferentes tipos de tejidos del cuerpo, y los genes bivalentes tienen un papel muy importante activando la vía correcta para su desarrollo.

Los investigadores usaron técnicas de ingeniería genética para eliminar la modificación de la histona MLL2 - responsable de la activación - en los interruptores bivalentes de los genes y dejar sólo las etiquetas inhibitoras, correspondientes a las proteínas Polycomb. El equipo observó que estas células modificadas no eran capaces de crecer y convertirse en embriones y que muchos genes importantes para el desarrollo no se encontraban activados, aunque deberían estarlo.

"Encontramos que cambiar el equilibrio de las modificaciones de las histonas en estos promotores tenía efectos graves en la actividad de estos genes vitales," explica Di Croce.

Más allá de la expresión de los genes: mirando la arquitectura del genoma

Mirando más allá, a nivel de la estructura tridimensional del genoma, y siguiendo los cambios en la modificación de las histonas en estos promotores, los investigadores encontraron que los genes bivalentes se habían reubicado hacia regiones que normalmente se relacionan con genes inactivos.

"Los genes que normalmente deberían encontrarse activos, en realidad habían sido empaquetados en áreas que contienen genes silenciados que normalmente no son necesarios en estas células - sería el equivalente genético a guardar en un trastero todas aquellas cosas que ya no necesitarás más", explica Marti-Renom, jefe de grupo en el Centro Nacional de Análisis Genómica del Centro de Regulación Genómica (CNAG-CRG).

Los equipos de Di Croce y Marti-Renom también encontraron algo inusual en los genes con interruptores de dos direcciones de las células donde habían eliminado MLL2. En las células madre embrionarias normales, los genes se enrollan de forma que el inicio y el final del gen se encuentran muy próximos. Esto significa que la maquinaria para leer el gen puede saltar rápidamente del final hacia el inicio para poder volver a empezar enseguida, cuando el gen está muy activo. Pero esta conexión también se pierde en las células donde falta MLL2, dejando entrever una interesante asociación entre las modificaciones de las histonas y la organización tridimensional del ADN y las proteínas dentro el núcleo de la célula.

Los descubrimientos de estos científicos no sólo arrojan nueva luz sobre los principales estadios del desarrollo cuando las células tienen que tomar muchas decisiones de forma rápida con el fin de construir un embrión, también nos permiten comprender qué puede haber ido mal cuando el desarrollo no funciona adecuadamente o en aquellas enfermedades que implican una alteración en la actividad de los genes, como el cáncer. Asimismo, sus resultados podrían tener implicaciones en el desarrollo de nuevas terapias para el cáncer, que podrían ir dirigidas hacia las células en los primeros estadios del desarrollo de la enfermedad.

"Ahora tenemos más información sobre el papel de las modificaciones de las histonas en los promotores bivalentes y sobre por qué son importantes en la activación de los genes," afirma Di Croce. "Está claro que hay un equilibrio entre las etiquetas activadoras y represoras para mantener la conformación en forma de bucle que permite una activación rápida, y ahora comprendemos qué pasa cuando este equilibrio cambia."



Esta información está basada en un artículo científico, fruto de un estudio experimental, realizado con células de ratón en cultivo.

Referencia: Mas et al. 'Promoter bivalency favors an open chromatin architecture in embryonic stem cells' *Nature Genetics* (2018). DOI: [10.1038/s41588-018-0218-5](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0218-5)

Información sobre financiación: La investigación que ha dado lugar a estos resultados ha contado con el apoyo del Consejo Europeo de Investigación (ERC) bajo el 7º Programa Marco FP7 / 2007-2013 (ERC grant agreement 609.989) y el programa de investigación e innovación de la Comisión Europea Horizon 2020 (grant agreement 676.556). También agradecemos el apoyo del Ministerio de Economía y Competitividad (BFU2016-75008-P), Centro de Excelencia Severo Ochoa 2.013 a 2.017 (SEV-2012 a 0208), la Agencia de Gestión de Ayudas Universitarias y de la Investigación (AGAUR), y la Fundación "la Marató" de TV3.

Para más información y entrevistas:

Laia Cendrós, oficina de prensa, Centro de Regulación Genómica (CRG)
laia.cendros@crg.eu - Tel. +34 933160237 - Móvil +34607611798