

Dame la mano y te llevo de paseo por el genoma

- Investigadores del [Centro de Regulación Genómica \(CRG\)](#) en Barcelona, han identificado el mecanismo que guía y ancla en el ADN a una enzima importante para la diferenciación de las células madre.
- Sus resultados, que [acaba de publicar la prestigiosa revista Cell Stem Cell](#), describen por primera vez una nueva forma de interacción de las proteínas con el genoma. Una sorprendente aproximación que revoluciona el conocimiento previo en este campo.
- El trabajo también arroja nueva luz sobre procesos básicos como la formación de células madre pluripotentes y expande nuestra comprensión de la leucemia.

El desarrollo de un organismo adulto empieza con un óvulo fertilizado que dará lugar a centenares de células especializadas que formarán tejidos y órganos. Científicos en todo el mundo investigan cómo se producen estos cambios y decisiones sobre el destino de las células. Sabemos que los diferentes tipos de células de nuestro cuerpo contienen la misma información genética – codificada en el ADN –, de modo que el desarrollo implica necesariamente una regulación selectiva de los genes. Dicha regulación la llevan a cabo unas proteínas llamadas factores de transcripción. Lo mismo ocurre cuando las células madre de un adulto, como por ejemplo las células madre de la sangre, necesitan especializarse para realizar diferentes funciones. Para garantizar que la regulación es correcta, se requieren otras proteínas, como las enzimas que modifican el ADN o su estructura tridimensional, que ajustan este proceso tan complejo. Además, cualquier alteración en estas proteínas, dará lugar a una regulación de los genes incorrecta que, a menudo, resultará en el desarrollo de cáncer.

En un [artículo publicado en la prestigiosa revista Cell Stem Cell](#), investigadores del [Centro de Regulación Genómica \(CRG\)](#) liderados por [Thomas Graf](#) en colaboración con científicos del [Institut de Biologie de l'Ecole Normale Supérieure](#) en París, del [Centro de Análisis Genómico \(CNAG-CRG\)](#) y de la [Harvard Medical School](#), han estudiado este proceso tan complejo, preciso y ajustado. Los investigadores se centraron en una enzima llamada Tet2, que juega un papel crucial en la formación de células madre pluripotentes y en la diferenciación de células sanguíneas.

Tet2 es una fuerza impulsora para la toma de decisiones sobre el destino de las células. Promueve la expresión de los genes modificando químicamente el ADN. Para ello, necesita unirse al ADN pero no lo puede hacer por sí misma. Entonces, ¿Quién lleva a Tet2 a las regiones donde debe actuar?

Ahora, Graf y colaboradores han descubierto un grupo específico de proteínas que interactúan con Tet2 y la conducen allí donde debe actuar. Identificaron tres factores de transcripción diferentes, cada uno de los cuales puede “coger a la enzima de la mano” y guiarla hacia los diferentes genes que necesitan activarse para la especialización de la célula. Sorprendentemente, existen varias proteínas que pueden realizar esta función y llevar a Tet2 a diferentes regiones del ADN donde y cuando sea necesario.

“Hemos estudiado el mecanismo por el que Tet2 actúa monitorizando la dinámica de las modificaciones del ADN durante el proceso de reprogramación de leucocitos en células madre pluripotentes. Nuestros datos nos han ayudado a resolver una importante pregunta en este campo que permanecía sin respuesta y que es relevante no sólo para conocer más sobre el desarrollo embrionario y la diferenciación, sino también para la reprogramación celular y el cáncer”, explica [Thomas Graf](#), investigador principal del estudio y jefe de grupo en el CRG.

“Nuestros resultados pueden ser útiles para otros investigadores trabajando en el campo de la leucemia y en otros tipos de cáncer donde Tet2 esté implicada. Los datos estarán disponibles para aquellos investigadores clínicos que quieran utilizarlos” afirma José Luis Sardina, primer autor del trabajo. “Este es otro ejemplo sobre cómo la investigación básica sobre mecanismos esenciales de regulación de los genes puede tener también una aplicación médica, en este caso, en el cáncer y la regeneración celular”, concluye.

Este trabajo también presenta un descubrimiento inesperado sobre cómo los factores de transcripción pueden llevar y unir a Tet2 a regiones específicas del ADN sin tener que desplazar a las proteínas donde el ADN se encuentra enrollado. Esta es una nueva manera de interactuar con el genoma que no se conocía hasta el momento, donde los factores de transcripción escoltan y abren el camino para que Tet2 se coloque. [Thomas Graf](#) comenta, “será fascinante descubrir el papel que juegan en la toma de decisiones sobre el destino de las células, estas regiones del genoma donde los factores de transcripción guían y escoltan”.

Referencia: Sardina et al. Transcription factors drive Tet2-mediated enhancer demethylation to reprogram cell fate. *Cell Stem Cell* (2018)
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.08.016>

Información sobre financiación: Este trabajo ha contado con el apoyo del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (Plan Estatal 2015. SAF2015-68740-P) y el Consejo Europeo de Investigación (ERC) mediante la ayuda ERC Synergy Grant (4D-genome).

Para más información y entrevistas:

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