

**ATENCIÓ! AQUESTA INFORMACIÓ ESTÀ EMBARGADA FINS  
DILLUNS 15 DE GENER A LES 17 h. A BARCELONA (GMT +1)**

**NOTA DE PREMSA**

Barcelona 15 de gener de 2018

## **L'arquitectura del genoma i el seu paper sorprenent en el destí de les cèl·lules**

- **Un nou estudi liderat per investigadors del Centre de Regulació Genòmica (CRG) a Barcelona, mostra que l'arquitectura del genoma té un paper crucial en la destinació de les cèl·lules.**
- **El treball, que publica avui la revista *Nature Genetics*, representa un important avanç en la nostra comprensió de la regulació gènica i revela nova informació que caldrà tenir en compte per poder interpretar la genòmica correctament en el futur.**
- **Un nou exemple de com la investigació bàsica innovadora dóna lloc a sorprenents i importants resultats que permeten avançar el coneixement.**

Durant molt temps, els científics han estat llegint el codi de la vida (el genoma) com una seqüència de lletres, encara que actualment alguns científics ja exploren la seva organització tridimensional. En un article publicat a *Nature Genetics*, un equip interdisciplinari de científics del Centre de Regulació Genòmica (CRG) - incloent-hi un grup del Centre Nacional d'Anàlisi Genòmica (CNAG-CRG) -, a Barcelona, acaben de demostrar que l'organització espacial del genoma juga un paper crucial en l'expressió dels gens i, en conseqüència, en la determinació del destí de les cèl·lules.

Tot va començar amb el projecte *4D Genome*, un ambiciosa i innovadora iniciativa finançada per un ajut *Synergy* del Consell Europeu de Recerca (ERC, per les seves sigles en anglès), que pretenia comprendre com l'organització espacial del genoma contribueix en les decisions que prenen les cèl·lules. És a dir, el què els científics volien descobrir era si l'arquitectura del genoma tenia una funció biològica o si era un simple efecte secundari fruit de la pròpia activitat del genoma. El model que van utilitzar per investigar va ser la reprogramació cel·lular, un procés que permet als científics reprogramar glòbuls blancs per revertir-los cap a un estat de pluripotència, obtenint així cèl·lules mare capaces de diferenciar-se en qualsevol altre tipus cel·lular. Les proteïnes que controlen l'activitat dels gens, conegudes com a factors de transcripció, juguen un paper molt important en aquest procés i l'equip del projecte *4D Genome* les va estudiar amb gran detall. Van avaluar com els factors de transcripció indueixen els canvis en l'expressió dels gens, les modificacions de la cromatina (l'estructura al voltant de la qual s'enrotlla i compacta l'ADN), i els canvis en l'organització 3D del genoma.

Comprendre com obtenir cèl·lules mare i com aquestes aconsegueixen convertir-se en diferents tipus cel·lulars és un dels principals reptes de la biologia moderna. Ja des dels anys cinquanta se sap que totes les cèl·lules del cos contenen la mateixa informació genètica. Així doncs, què és el que distingeix un tipus cel·lular d'un altre? La resposta es

troba en el fet que cada cèl·lula llegeix i utilitza la informació compresa en diferents parts del genoma. Els factors de transcripció són la maquinària necessària perquè això passi, ja que s'encarreguen de "encendre" i "apagar" els gens. Hi ha altres molècules que també estan implicades en aquest procés, com els reguladors que ajuden a empaquetar el genoma en el nucli de la cèl·lula o a desempaquetar quan es necessita. Els científics van utilitzar un mètode de reprogramació desenvolupat per l'investigador del CRG Thomas Graf i el seu equip. Amb aquesta eina de precisió a mà, van aconseguir estudiar la dinàmica de l'organització del genoma, comparant els canvis en la seva arquitectura i en la transcripció en diferents moments al llarg de la reprogramació.

"Esperàvem observar que els factors de transcripció primer encendrien certs gens, i que això forçaria després la reorganització de l'estructura 3D del cromosoma. Sorprenentment, el que vam trobar va ser que, en una gran part del genoma, els factors de transcripció en realitat promouen la reorganització espacial primer, abans no encenguessin cap gen", explica Ralph Stadhouders, co-primer autor del treball al costat del biòleg computacional Enrique Vidal .

"El nostre treball mostra que els factors de transcripció juguen un paper completament nou en la reprogramació: no només encenen i apaguen gens, sinó que promouen els canvis arquitectònics necessaris per modificar l'expressió dels gens," afirma Thomas Graf, cap de grup sènior a el CRG i líder d'aquest estudi. "Els nostres resultats poden tenir importants implicacions per a tots aquells investigadors en el món que estiguin estudiant la regulació dels gens en general. Ara sabem que no podem ignorar l'organització a gran escala del genoma. A més, ens obre noves preguntes sobre com es formen aquests enormes canvis: podria tractar-se de nous mecanismes, potser fins i tot de nous processos necessaris per canviar algunes àrees del genoma", reflexiona Graf.

### **La combinació perfecta: ciència bàsica arriscada i interdisciplinària**

Els resultats publicats a *Nature Genetics* indiquen que l'arquitectura del genoma té un valor molt important per controlar l'expressió dels gens durant la reprogramació i, per tant, per a les funcions especialitzades de les cèl·lules del cos. "Acabem de destapar el què podria ser només el principi d'un nou mecanisme crític mitjançant el qual les cèl·lules regulen l'expressió dels gens", afirma el co-investigador principal d'aquest treball i professor d'investigació ICREA al CNAG-CRG, Marc A. Martí-Renom. "Aquest nou descobriment també podria ser fonamental per estudiar el desenvolupament i per a algunes malalties relacionades amb el desenvolupament i el càncer", conclou l'investigador.

De nou, aquest és un exemple sobre la importància de la ciència bàsica arriscada i interdisciplinària per avançar en el coneixement. En aquest cas, quatre laboratoris del Centre de Regulació Genòmica (incloent a un del CNAG-CRG) que van aprofitar la seva experiència i les seves diverses àrees d'especialitat per abordar preguntes bàsiques de la biologia gràcies al suport d'un ajut ERC Synergy \* de 13 milions d'euros.

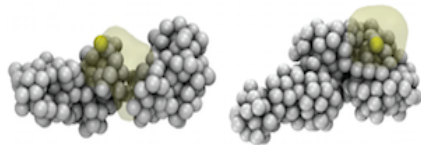
"Promoure i donar suport a la investigació bàsica és crucial per avançar en el coneixement. Estem orgullosos que el nostre projecte ja ens estigui oferint les primeres respostes a la pregunta candent sobre si l'organització 3D contribueix a la regulació del genoma", sostenen els quatre caps de grup que lideren el projecte 4D Genome: Thomas Graf, Marc A. Martí- Renom, Guillaume Filion, i Miguel Beato.

\* Els ajuts ERC Synergy van dirigitos a projectes científics de diferents grups interdisciplinaris que aborden temes a l'avantguarda del coneixement, noves àrees d'investigació i tècniques o mètodes novells.

**Referència:**

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. Marti-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).

**Imatges:**



**Peu de foto:** Canvis en l'arquitectura del cromosoma 13 al voltant del gen Sox2 que està relacionat amb la pluripotència de les cèl·lules mare (bola groga) a la reprogramació de cèl·lules de la sang (esquerra) a cèl·lules pluripotents induïdes (dreta).

**Autor:** Marco Di Stefano, CNAG-CRG.



**Peu de foto:** El projecte 4D Genome està liderat pels laboratoris del CRG de Miguel Beato, Thomas Graf, i Guillaume Filion, i el grup del CNAG-CRG de Marc A. Martí-Renom.

Poden descarregar aquestes imatges en major resolució en aquest enllaç:

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

**Informació sobre el finançament:**

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 Educacion 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.

**Per a més informació i entrevistes:**

Laia Cendrós, oficina de premsa, Centre de Regulació Genòmica (CRG)

e- mail: [laia.cendros@crg.eu](mailto:laia.cendros@crg.eu) - Tel. +34 93316 0237 - Mòbil: +34 607.611.798