

ATENCIÓ, AQUESTA INFORMACIÓ ESTÀ EMBARGADA FINS AVUI
DILLUNS 17 DE SETEMBRE A LES 17 H. A BARCELONA

NOTA DE PREMSA EMBARGADA
Barcelona, 17 de setembre de 2018

Quan una ‘etiqueta’ química marca la diferència en l’expressió dels gens i el destí de les cèl·lules

- Científics del [Centre de Regulació Genòmica \(CRG\)](#) a Barcelona han descobert el paper d’unes “etiquetes” químiques especials en el control de gens vitals per al desenvolupament embrionari dels mamífers. Els seus resultats es publiquen [avui a la revista *Nature Genetics*](#).
- El seu treball, que ha estudiat els canvis en l’epigenètica, l’arquitectura del genoma, l’accessibilitat i l’expressió dels gens, descobreix com les cèl·lules poden prendre decisions ràpides sobre el seu destí en els primers estadis del desenvolupament, i aporta nova informació sobre l’origen, el desenvolupament i la progressió del càncer.

Liderat pels professors d’investigació ICREA al Centre de Regulació Genòmica (CRG), [Luciano Di Croce](#) i [Marc A. Martí-Renom](#), l’estudi s’ha centrat en un conjunt de gens que es coneixen com a promotors bivalents – una mena d’interruptors genètics bidireccionals que estan preparats tant per encendre’s en els primers estadis del desenvolupament i afavorir ràpidament alts nivells d’activitat als gens, com per apagar-se i silenciar per complet els gens. Aquests gens juguen un paper essencial en el desenvolupament embrionari, quan les cèl·lules han de prendre decisions sobre el seu destí en molt poc temps, de manera que aquests interruptors especials els permeten canviar ràpidament cap al patró d’activitat més els convingui.

Aquest mecanisme dels interruptors genètics de dues direccions és un sistema de control de precisió que permet que les cèl·lules puguin activar o inhibir els gens ràpidament durant el desenvolupament però també pot tenir implicacions en càncer. Treballs previs ja han demostrat que hi ha diferents tipus d’etiquetes químiques oposades (anomenades modificacions de les histones), que es troben en aquests interruptors de dues direccions. Mentre un tipus d’etiquetes estarien associades amb l’activació dels gens, les altres ho estarien amb la inhibició. Les etiquetes activadores s’instrumenten mitjançant una molècula anomenada MLL2, mentre que les silenciadores o inhibidores ho fan mitjançant Polycomb. Les proteïnes Polycomb també tenen un paper important en l’origen, el desenvolupament i la progressió del càncer.

Per conèixer a fons la relació entre aquests dos tipus de modificacions de les histones en els “interruptors”, la investigadora post-doctoral Glòria Mas, primera autora del treball i membre de l’equip de Di Croce al CRG, ha estudiat cultius de cèl·lules mare embrionàries de ratolí al laboratori. Aquestes cèl·lules tenen la capacitat de donar lloc als diferents tipus de teixits del cos, i els gens bivalents hi tenen un paper molt important activant la via correcta per al seu desenvolupament.

Els investigadors van fer servir tècniques d'enginyeria genètica per eliminar la modificació de la histona MLL2 - responsable de l'activació – dels interruptors bivalents dels gens i van deixar-hi només les etiquetes inhibidores, corresponents a les proteïnes Polycomb. L'equip va observar que aquestes cèl·lules modificades no eren capaces de créixer i esdevenir embrions i que molts gens importants per al desenvolupament no es trobaven activats, tot i que ho haurien de ser.

“Vam trobar que canviar l'equilibri de les modificacions de les histones en aquests promotors tenia efectes greus en l'activitat d'aquests gens vitals,” explica Di Croce.

Més enllà de l'expressió dels gens: mirant l'arquitectura del genoma

Mirant més enllà, a nivell de l'estructura tridimensional del genoma, i seguint els canvis en la modificació de les histones en aquests promotors, els investigadors van trobar que els gens bivalents s'havien reubicat cap a regions que normalment es relacionen amb gens inactius.

“Els gens que normalment s'haurien de trobar actius, en realitat havien estat empaquetats en àrees que contenen gens silenciats que normalment no són necessaris en aquestes cèl·lules – seria l'equivalent genètic a endreçar en un traster totes aquelles coses que ja no necessitaràs més,” explica Marti-Renom, cap de grup al Centre Nacional d'Anàlisi Genòmica del Centre de Regulació Genòmica (CNAG-CRG).

Els equips de Di Croce i Marti-Renom també van trobar quelcom inusual en els gens amb interruptors de dues direccions de les cèl·lules on havien eliminat MLL2. En les cèl·lules mare embrionàries normals, els gens s'enrotllen de forma que l'inici i el final del gen es troben molt propers. Això vol dir que la maquinària per llegir el gen pot saltar ràpidament del final cap a l'inici per poder tornar a començar de seguida, quan el gen és molt actiu. Però aquesta connexió també es perd en les cèl·lules on hi manca MLL2, deixant entreveure doncs una interessant associació entre les modificacions de les histones i l'organització tridimensional de l'ADN i les proteïnes a dins el nucli de la cèl·lula.

Els descobriments d'aquests científics no només aporten nova llum sobre els principals estadis del desenvolupament quan les cèl·lules han de prendre moltes decisions de forma ràpida per tal de construir un embrió, també ens permeten comprendre què pot haver anat malament quan el desenvolupament no funciona com cal o en aquelles malalties que impliquen una alteració en l'activitat dels gens, com el càncer. Alhora, els seus resultats podrien tenir implicacions en el desenvolupament de noves teràpies per al càncer, que podrien anar dirigides cap a les cèl·lules en els primers estadis del desenvolupament de la malaltia.

“Ara tenim més informació sobre el paper de les modificacions de les histones en els promotors bivalents i sobre per què són importants en l'activació dels gens,” afirma Di Croce. “Està clar que cal un equilibri entre les etiquetes activadores i repressores per tal de mantenir la conformació en forma de bucle que permet una activació ràpida, i ara comprenem què passa quan aquest equilibri canvia.”

Aquesta informació està basada en un article científic, fruit d'un estudi experimental, realitzat amb cèl·lules de ratolí en cultiu.

Referència: 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)



Informació sobre finançament: La recerca que ha donat lloc a aquests resultats ha comptat amb els suport del Consell Europeu de Recerca (ERC) sota el 7è Programa Marc FP7/2007-2013 (ERC grant agreement 609989) i el programa de recerca i innovació de la Comissió Europea Horizon 2020 (grant agreement 676556). També agraïm el suport del Ministeri d'Economia i Competitivitat (BFU2016-75008-P), Centro de Excelencia Severo Ochoa 2013-2017 (SEV-2012-0208), l'Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de la Recerca (AGAUR), i a la Fundació "La Marató" de TV3.

Per a més informació i entrevistes:

Laia Cendrós, oficina de premsa, Centre de Regulació Genòmica (CRG)
laia.cendros@crg.eu – Tel. +34 933160237 – Mòbil +34607611798