

Dóna'm la mà i et porto a passejar pel genoma

- Investigadors del [Centre de Regulació Genòmica \(CRG\)](#) a Barcelona, han identificat el mecanisme que guia i fixa en l'ADN un enzim important per a la diferenciació de les cèl·lules mare.
- Els seus resultats, que [acaba de publicar la prestigiosa revista *Cell Stem Cell*](#), descriuen per primera vegada una nova forma d'interacció de les proteïnes amb el genoma. Una sorprenent aproximació que revoluciona el coneixement previ en aquest camp.
- El treball també esclareix processos bàsics com la formació de cèl·lules mare pluripotents i expandeix la nostra comprensió de la leucèmia.

El desenvolupament d'un organisme adult comença amb un òvul fecundat que donarà lloc a centenars de cèl·lules especialitzades que formaran teixits i òrgans. Científics a tot el món investiguen com es produeixen aquests canvis i decisions sobre el destí de les cèl·lules. Sabem que els diferents tipus de cèl·lules del nostre cos contenen la mateixa informació genètica - codificada en l'ADN -, de manera que el desenvolupament implica necessàriament una regulació selectiva dels gens. Aquesta regulació la fan unes proteïnes anomenades factors de transcripció. El mateix passa quan les cèl·lules mare d'un adult, com ara les cèl·lules mare de la sang, necessiten especialitzar-se per realitzar diferents funcions. Per garantir que la regulació és correcta, es requereixen altres proteïnes, com els enzims que modifiquen l'ADN o la seva estructura tridimensional, que acaben d'ajustar aquest procés tan complex. A més, qualsevol alteració en aquestes proteïnes, donarà lloc a una regulació dels gens incorrecta que, sovint, resultarà en el desenvolupament de càncer.

En un [article publicat a la prestigiosa revista *Cell Stem Cell*](#), investigadors del [Centre de Regulació Genòmica \(CRG\)](#) liderats per [Thomas Graf](#) en col·laboració amb científics de [l'Institut de Biologie de l'École Normale Supérieure](#) a París, del Centre d'Anàlisi Genòmica del CRG ([CNAG-CRG](#)) i de la [Harvard Medical School](#), han estudiat aquest procés tan complex, precís i ajustat. Els investigadors es van centrar en un enzim anomenat Tet2, que juga un paper crucial en la formació de cèl·lules mare pluripotents i en la diferenciació de cèl·lules sanguínies.

Tet2 és una força impulsora per a la presa de decisions sobre el destí de les cèl·lules. Promou l'expressió dels gens modificant químicament l'ADN. Per a això, aquest enzim necessita unir-se a l'ADN però no ho pot fer per si mateix. Llavors, qui porta a Tet2 fins a les regions on ha d'actuar?

Ara, Graf i col·laboradors han descobert un grup específic de proteïnes que interactuen amb Tet2 i la condueixen allà on ha d'actuar. Van identificar tres factors de transcripció diferents, cadascun dels quals pot "agafar a l'enzim de la mà" i guiar-lo cap als diferents gens que necessiten activar-se per l'especialització de la cèl·lula. Sorprenentment, hi ha diverses proteïnes que poden realitzar aquesta funció i dur Tet2 a diferents regions de l'ADN, on i quan sigui necessari.

"Hem estudiat el mecanisme pel qual Tet2 actua monitoritzant la dinàmica de les modificacions de l'ADN durant el procés de reprogramació de leucòcits en cèl·lules mare pluripotents. Les nostres dades ens han ajudat a resoldre una important pregunta en aquest camp que romanía sense resposta i que és rellevant no només per conèixer millor el desenvolupament embrionari i la diferenciació cel·lular, sinó també per a la reprogramació de cèl·lules i el càncer", explica [Thomas Graf](#), investigador principal de l'estudi i cap de grup al CRG.

"Els nostres resultats poden ser útils per a altres investigadors treballant en el camp de la leucèmia i en altres tipus de càncer on Tet2 hi estigui implicat. Les dades estaran disponibles per a aquells investigadors clínics que vulguin utilitzar-les "afirma José Luis Sardina, primer autor del treball. "Aquest és un altre exemple de com la recerca bàsica sobre mecanismes essencials de regulació dels gens pot tenir també una aplicació mèdica, en aquest cas, en el càncer i la regeneració cel·lular", conclou.

Aquest treball també presenta un descobriment inesperat sobre com els factors de transcripció poden portar i unir Tet2 a regions específiques de l'ADN sense haver de desplaçar les proteïnes on l'ADN es troba enrotllat. Aquesta és una nova manera d'interaccionar amb el genoma que no es coneixia fins al moment, on els factors de transcripció escorten i obren el camí perquè Tet2 es col·loqui. [Thomas Graf](#) comenta, "serà fascinant descobrir el paper que juguen en la presa de decisions sobre el destí de les cèl·lules, aquestes regions del genoma on els factors de transcripció guien i escorten".

Referència: 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>

Informació sobre finançament: Aquest treball ha comptat amb el suport del Ministeri d'Economia, Indústria i Competitivitat (Plan Estatal 2015. SAF2015-68740-P) i el Consell Europeu de Recerca (ERC) mitjançant l'ajut ERC Synergy Grant (4D-genome).

Per a més informació i entrevistes:

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