

Madrid, jueves 08 de abril de 2019

Los cambios en la organización 3D de nuestro genoma pueden causar enfermedades

- **Los resultados del estudio han sido publicados en la revista 'Cell Stem Cell'**

Un estudio liderado por un investigador del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) ha descrito una nueva estrategia experimental para aclarar las consecuencias patológicas de cambios en la organización 3D del genoma de nuestras células. Los resultados han sido publicados en la revista *Cell Stem Cell*.

Cada célula humana contiene hasta 2 metros de ADN o genoma humano que deben empaquetarse dentro de estructuras celulares diminutas llamadas núcleos, de alrededor de 10 micrómetros de diámetro. “Gracias a recientes avances técnicos, estamos empezando a comprender no solo cómo se pliega el genoma dentro de los núcleos celulares, sino también cómo la organización 3D del genoma juega un papel central en el control de la expresión de nuestros genes”, explica Álvaro Rada, investigador del Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (centro mixto del CSIC, la Universidad de Cantabria y el Gobierno de Cantabria).

Varios estudios recientes han demostrado que las alteraciones en la organización 3D del genoma debidas a variaciones estructurales pueden causar defectos congénitos al interrumpir la comunicación física entre esos genes y secuencias de ADN encargadas de controlar su expresión denominadas potenciadores o *enhancers*. Sin embargo, estos nuevos mecanismos patológicos son, en ocasiones, difíciles de estudiar, ya que los modelos de experimentación animal, como por ejemplo el ratón, no siempre recapitulan la forma en que las células humanas responden a los cambios en la organización 3D del genoma y la expresión génica.

En este punto, el grupo de investigación liderado por Álvaro Rada ha implementado un nuevo enfoque experimental para investigar cómo los cambios en la organización 3D de nuestro genoma pueden causar enfermedades. “En primer lugar, se obtienen células de la piel de pacientes con variantes estructurales que luego se reprograman hacia un estado pluripotente que permite la diferenciación hacia cualquier tipo de célula humana de interés”, señala el investigador. “Posteriormente, estas células diferenciadas derivadas de los pacientes pueden analizarse con nuevos métodos que

nos permiten descubrir cómo las variantes estructurales pueden alterar la organización del genoma 3D y, en consecuencia, los patrones de expresión génica”.

Para implementar esta estrategia experimental, el equipo de Rada, en colaboración con Julia Baptista, genetista de la Universidad de Exeter (Reino Unido), se centró en un paciente con una enfermedad rara llamada Síndrome Branchio-Oculo-Facial (BOFS). BOFS se caracteriza por una serie de defectos congénitos que afectan principalmente a estructuras faciales como la boca, los ojos y los oídos, y que se deben a errores que se producen durante el desarrollo de una población celular embrionaria llamada la cresta neural.

Además, todos los casos de BOFS reportados hasta la fecha son causados por mutaciones que afectan directamente a un gen llamado TFAP2A. Sin embargo, el nuevo paciente de BOFS que los autores de este trabajo han estado investigando no mostró ninguna mutación dentro de TFAP2A. En cambio, lo que encontraron fue una larga inversión en uno de los cromosomas del paciente. Usando la estrategia experimental descrita anteriormente, descubrieron que esta inversión altera la organización 3D del genoma en la cresta neural del paciente y, como resultado, el gen TFAP2A deja de comunicarse físicamente con sus potenciadores, lo que reduce la expresión de TFAP2A y provoca BOFS.

“En principio, esta estrategia experimental podría usarse de forma general para dilucidar los mecanismos patológicos por los cuales las variantes estructurales pueden causar defectos congénitos, un paso esencial para mejorar el diagnóstico e incluso el tratamiento futuro de este tipo de trastornos”, indica el investigador del Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria.

Este trabajo ha contado con el apoyo del Centro de Medicina Molecular de la Universidad de Colonia (CMMC, Alemania), donde Álvaro Rada ha liderado un grupo de investigación durante los últimos 5 años, así como por la Fundación Else Kröner Fresenius (Alemania).

M. Lausch, M. Bartusel, R. Rehim, H. Alirzayeva, A. Karaolidou, G. Grispatzu, P. Zentis, M. Nikolic, T. Bleckwehl, P. Kolovos, W. F. J. van Ijcken, T. Šarić, K. Koehler, P. Frommolt, K. Lachlan, J. Baptista, A. Rada-Iglesias. **Modelling the pathological long-range regulatory effects of human structural variation with patient-specific hiPSCs.** *Cell Stem Cell*. DOI: 10.1016/j.stem.2019.03.004