

Madrid, viernes 20 de agosto de 2010

## **Nuevos datos sobre p63, gen implicado en diversas malformaciones congénitas**

- **Un estudio, con participación del CSIC, realiza un estudio genómico global del gen, asociado a defectos congénitos como el labio leporino**
- **Los hallazgos pueden ser la base para la búsqueda de otros genes asociados a malformaciones congénitas cuyas causas se desconocen por el momento**

Un estudio, con participación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, aporta nuevos datos sobre la red de genes asociadas al gen p63, implicado en multitud de procesos del desarrollo embrionario de vertebrados y que, en caso de presentar alteraciones en su función, se asocia a patologías clínicas y defectos congénitos humanos como malformaciones en las extremidades, labio leporino o defectos en la piel. El trabajo aparece publicado en la revista *PLoS Genetics*.

El grupo de investigación de José Luis Gómez-Skarmeta del Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (centro mixto del CSIC y la Universidad Pablo de Olavide), en Sevilla, y el grupo de Miguel Manzanares del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares participan en la investigación, fruto de la colaboración entre científicos holandeses, australianos y españoles.

“Nuestro estudio servirá asimismo para identificar otros genes que podrían estar presentes en pacientes con displasias ectodermales y otras malformaciones congénitas similares a las causadas por las alteraciones de p63. Conocer las causas genéticas de este tipo de dolencias es clave para tratar de desarrollar una posterior terapia”, añaden los investigadores, que han realizado su estudio en peces cebra.

Los genes se expresan para transformar la información codificada en los ácidos nucleicos (que componen el ADN) en las proteínas necesarias para el correcto desarrollo y funcionamiento del organismo. No todos los genes se expresan al mismo tiempo: “El genoma contiene tanto las instrucciones de cómo generar una proteína a partir de un gen como la información de dónde y cuándo debe producirse”, comenta Manzanar.

El control de la expresión de un gen depende de unas regiones ubicadas en el ADN circundante, denominadas regiones reguladoras. A su vez, estas regiones reclutan a un tipo de proteínas, los factores de transcripción, que se encargan de modular la maquinaria que emplea el gen para expresarse. “El gen p63, según nuestros resultados, codifica para uno de estos factores de transcripción, que está implicado en multitud de procesos tanto durante el desarrollo del embrión humano como en su fase adulta. Diferentes alteraciones en su función están asociadas a patologías clínicas y defectos congénitos como malformaciones en las extremidades”, amplía Gómez-Skarmeta.

Los autores han realizado un estudio genómico global de dónde se une el factor p63 en el cromosoma genoma, utilizando para ello células de la piel. “La investigación ha permitido identificar una colección de genes regulados por este factor de transcripción y las posibles regiones reguladoras a través de las que p63 controla su expresión. Entre éstas, identificamos una región reguladora que controla la expresión de dos genes esenciales para la formación de las extremidades de los vertebrados, DLX5 y DLX6”, señala Gómez-Skarmeta.

## Gran distancia

Las observaciones del estudio revelan que la citada región reguladora se encuentra a gran distancia de los dos genes DLX. Para salvar la lejanía, la región logra contactar físicamente con sendos genes mediante la formación de un bucle de cromosoma. “La relevancia de este hallazgo vino confirmada porque la eliminación de la región reguladora identificada se asocia con la ectrodactilia o síndrome de Karsch-Neugebauer, una malformación congénita caracterizada por la ausencia de dedos o parte de ellos”, concluye el investigador del CSIC.

Evelyn N. Kouwenhoven, Simon J. van Heeringen, Juan J. Tena, Martin Oti, Bas E. Dutilh, M. Eva Alonso, Elisa de la Calle-Mustienes, Leonie Smeenk, Tuula Rinne, Lilian Parsaulian, Emine Bolat, Rasa Jurgelenaite, Martijn A. Huynen, Alexander Hoischen<sup>1</sup>, Joris A. Veltman, Han G. Brunner, Tony Roscioli, Emily Oates, Meredith Wilson, Miguel Manzanares, José Luis Gómez-Skarmeta, Hendrik G. Stunnenberg, Marion Lohrum, Hans van Bokhoven, y Huiqing Zhou<sup>1</sup>. Genome-wide profiling of p63 DNA-binding sites identifies an element that regulates gene expression during limb development in the 7q21 SHFM1 locus. *PLoS Genetics*