



Madrid, viernes 1 de abril de 2022

## Un nuevo mecanismo genético explica los gigantes más altos de la historia

- Un equipo internacional, con participación del Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD), explica las causas genéticas del acrogigantismo ligado al cromosoma X (X-LAG)
- Este avance científico abre las puertas para entender otros trastornos genéticos todavía sin explicación y sin tratamiento



Robert Wadlow fue una de las personas más altas del mundo con 2,72 m. / Wikipedia

El gigantismo es una enfermedad causada por exceso de la hormona del crecimiento (Growth Hormone o GH). Entre los pacientes afectados, unos pocos padecen una forma rara de la enfermedad ligada al cromosoma X (X-LAG). Investigadores del Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD, CSIC-UPO) han participado en un estudio internacional que muestra que los pacientes con X-LAG presentan una anomalía genética (una duplicación) que altera físicamente una región del cromosoma X. Ello provoca una sobreexpresión del gen GPR101, un importante estimulador de la secreción de GH. Este mecanismo genético, publicado en *American Journal of Human Genetics*, explica el sobrecrecimiento de las personas más altas de la historia y abre la puerta a entender patologías genéticas todavía sin explicación.

La investigación en los últimos años ha revelado que el genoma está muy organizado a nivel local en unidades genómicas, denominadas Dominios de Asociación Topológica (TAD). Estas unidades están aisladas por límites que facilitan ciertas interacciones entre genes y potenciadores, al tiempo que disminuyen las interacciones fuera del TAD. En X-LAG, una duplicación interrumpe el TAD normal alrededor de GPR101 y vuelve a

reconectar GPR101 para interactuar con nuevos potenciadores, creando así un nuevo TAD (neoTAD). Este estudio, desarrollado en colaboración con el Hospital de Investigación Humanitas (Milán, Italia) y el Centro Hospitalario Universitario de la Universidad de Lieja (Bélgica), es la primera vez que se demuestra que un mecanismo patológico llamado TADopatía causa una enfermedad en endocrinología.

## Una estimulación de la hormona del crecimiento

Según **Martin Franke**, investigador del CABD y autor principal del nuevo estudio, “estos TAD y sus límites representan un marco novedoso para identificar los mecanismos de la enfermedad genética. En lugar de que las mutaciones alteren la secuencia de un gen, las duplicaciones o deleciones que interrumpen los límites de TAD pueden reorganizar los TAD (TADopatías). Luego, los genes entran en contacto con secuencias reguladoras llamadas potenciadores que normalmente regulan otros genes, un mecanismo llamado *secuestro de potenciadores*. La TADopatía subyacente en X-LAG crea un neoTAD para GPR101”. Franke y sus colegas describieron por primera vez el fenómeno de los neoTAD como la causa de una forma rara de defectos congénitos de las extremidades. “Cuando hablamos por primera vez de X-LAG, nuestra atención se centró de inmediato en el concepto de neoTAD, y nos intrigó que el mecanismo descubierto en una enfermedad rara pudiera explicar potencialmente X-LAG”.

El concepto de formación de neoTAD llevó a los investigadores a examinar la arquitectura local de la cromatina en pacientes con X-LAG. X-LAG es una forma pediátrica única de gigantismo que se ha descrito en solo 40 pacientes en todo el mundo y refleja exactamente la enfermedad que sufrieron los humanos más altos jamás registrados, como Robert Pershing Wadlow (2,72 m) y Julius Koch (2,59 m). **Adrian Daly** (Centro Hospitalario Universitario de Lieja, Bélgica), autor principal del estudio y de la descripción original de X-LAG en 2014, afirma que “desde nuestro descubrimiento de X-LAG en 2014 y nuestra posterior descripción de GPR101 como un poderoso estimulador de la secreción de la hormona del crecimiento, nos desconcertó cómo una simple duplicación del gen GPR101 podría conducir a enormes aumentos en los niveles de proteína GPR101 en los tumores de pacientes con X-LAG. Este nuevo descubrimiento sobre GPR101 y su desregulación por la formación de neoTAD responde a esta importante pregunta”.

Una mejor consciencia del papel de la alteración del límite TAD en la enfermedad ayudará a abordar otros trastornos genéticos no resueltos. Según el **Giampaolo Trivellini** (Humanitas Research Hospital, Milán), autor principal de la descripción original de X-LAG y del nuevo estudio, “si bien X-LAG es, hasta donde sabemos, la primera TADopatía descrita en endocrinología, creemos que no será la última. El sistema endocrino es muy complejo y los cambios genéticos sutiles durante el desarrollo pueden tener consecuencias masivas para el crecimiento corporal, el metabolismo y la fertilidad. Saber ahora que la interrupción de la topología normal del ADN puede explicar el X-LAG significa que podemos usar este paradigma para explorar la regulación del gen GPR101 y también buscar nuevas TADopatías en endocrinología”.

La investigación también involucró a centros en los Estados Unidos (Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano, que son parte del NIH - Instituto Nacional de Salud) e Israel (Centro Médico Sheba, Universidad de Tel Aviv).

Martin Franke, Adrian F. Daly, Giampaolo Trivellin et al. **Duplications disrupt chromatin architecture and rewire GPR101-enhancer communication in X-linked acrogigantism.** *American Journal of Human Genetics*. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.02.002>

**CSIC Comunicación**