



INNOVACIÓN

Es la primera vez que se va a observar y analizar su papel en la expresión de los genes

Más de 12 millones para ver la estructura del genoma

El proyecto 'Genoma-4D', apoyado por el Consejo Europeo de Investigación, se enfrenta al reto de conocer cambios que puedan ser determinantes en patologías

MADRID
ESTER CRESPO
dmredaccion@diariomedico.com

El Centro de Regulación Genómica (CRG) y el Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG), ambos en Barcelona, han logrado una de las ayudas *Synergy Grants* del Consejo Europeo de Investigación, de 12,2 millones de euros y cinco años de duración, para estudiar la estructura en 3D del genoma humano y su papel en la expresión de los genes. Con el nombre *Genoma-4D: dinámica de la arquitectura del genoma humano en los cambios estables y temporales de la expresión génica*, el proyecto se realizará gracias al trabajo colaborativo de tres grupos del CRG y uno del CNAG (en la actualidad, en vías de fusión).

"La incorporación de la cuarta dimensión -4D- se debe a que introducimos una dimensión temporal, ya que vamos a analizar los cambios que experimenta la estructura genómica en respuesta a señales que inducen cambios en la expresión génica", explica Miguel Beato, coordinador del proyecto y director de uno de los grupos de investigación.

La importancia del estudio reside en que hasta hace poco se pensaba que el empaquetado del genoma en el núcleo celular se producía al azar, pero en los últimos años se está observando que hay estructuras que se repiten en todas las células, por lo que el ple-

MÉTODOS

El equipo dispone de la regulación genómica, aparatos de secuenciación, y la nanoscopia para poder ver cómo funciona la estructura del genoma

COLABORACIÓN

El proyecto sólo es posible gracias a la colaboración de los cuatro grupos integrados en un único equipo para observar la respuesta del genoma a cambios externos

APOYO

Cuentan con el respaldo del Instituto de Ciencias Fotónicas para analizar la fibra de cromatina, y con el Barcelona Supercomputer Center para la secuenciación



Miguel Beato.



Guillaume Filion.



Thomas Graf.



Marc Martí-Renom.

gamiento no es casual, dice Beato. "Desde el embrión, todas las células tienen el genoma dividido en capítulos, llamados dominios topológicos de asociación (TAD, en inglés). El modo en el que éstos se expresan es diferente según la célula. Por ejemplo, algunos TAD se expresan en células de la piel, pero no en la retina", incide el experto. Por esta razón, con el proyecto buscan aclarar si la estructuración en 3D de las TAD se usa para controlar la expresión génica.

Esta investigación supone un reto, según Beato, ya que hasta ahora sólo se conoce la función de los genes que codifican proteínas, que representan el 1,5 por ciento del genoma. Del resto, sólo se sabe la secuencia, pero no para qué sirven. "En Biología la estructura

es información".

En concreto, van a emplear dos sistemas. Por un lado, observar la respuesta a hormonas en células de cáncer de mama, parte de la investigación que dirige Beato. "Hemos visto que los TAD, que pueden tener entre 12 y 15 genes, responden de un modo uniforme a la hormona, es decir, todos sus genes se activan o se reprimen de forma coordinada. Ahora, estudiamos cómo interaccionan unos con otros en el núcleo celular".

SISTEMA BIOLÓGICO

El otro procedimiento de estudio es un sistema biológico que consiste en la conversión estable de linfocitos B a macrófagos mediante la expresión del factor de transcripción CEBPa, que tiene lugar en sólo tres días. Esto se realiza en el labora-

torio de Thomas Graf, otro de los investigadores. "Es un modelo interesante para estudiar la dinámica del cambio en la estructura 3D del genoma", añade Beato. Realizando este procedimiento, "intentaremos analizar si los cambios de la estructura del genoma son sólo dictados o también registran la respuesta de la célula", apunta Graf.

Tras la generación de los datos por parte del grupo de Graf y de Beato, el grupo de liderado por Marc Martí-Renom se encargará de la integración de los datos genómicos mediante la generación de modelos tridimensionales. "Esos datos se integran y se genera el modelo del que extraemos propiedades que no se pueden observar de otra forma", apunta Martí-Renom. Los modelos les permitirán

realizar hipótesis.

Por último, el grupo de Guillaume Filion realizará la modificación génica del sistema. "Una vez hecho esto, repetiremos todo el proceso y observaremos si se produce igual o no", apostilla Martí-Renom.

Aunque es difícil predecir las repercusiones para la salud, hay enfermedades en las que la estructura del genoma cambia, como el envejecimiento normal o prematuro de las células, según Beato. "En muchos cánceres se produce una traslocación de cromosomas con un importante valor diagnóstico y que determinan el curso de la patología. Si supiéramos los mecanismos que intervienen en la ubicación de los cromosomas, quizá encontraríamos estrategias para evitar las traslocaciones".