

09 DE ENERO DE 04

Nueva comprensión del control parental de la expresión génica de óvulos

Unos investigadores han identificado un paso crucial en un proceso genético que es requerido para el desarrollo de óvulos viables. El proceso, conocido como imprimación, distingue las copias que se heredan del padre de las que se heredan de la madre, en varios genes importantes para el desarrollo.

La mayoría de los genes de mamíferos está presente en dos copias, que se expresan y se regulan de igual forma. Sin embargo, un número pequeño de genes de mamíferos está sujeto a una regulación especial mediante un proceso llamado imprimación genética. La imprimación consiste en una marca química que se une a los genes durante el desarrollo del óvulo o del espermatozoide. La imprimación marca físicamente a los genes de manera tal que se puede distinguir el origen de las dos copias para que se active la copia de un padre mientras se silencia la del otro. Es probable que las contribuciones maternas y paternas necesarias para el desarrollo mamífero normal se deban a la imprimación de genes.

La exploración de los mecanismos que subyacen a la imprimación genética podría proporcionar pistas sobre el llamado control epigenético de la expresión génica, en el cual la maquinaria celular gobierna la expresión de genes de la célula. La función de esa maquinaria, que modifica al genoma, es uno de los principales misterios de la biología.

"Utilizando estas tecnologías recientemente desarrolladas ahora podemos estudiar las moléculas candidatas que podrían ser críticas para generar la imprimación."

- Marisa S. Bartolomei

La investigadora del Instituto Médico Howard Hughes, Marisa S. Bartolomei, Andrew Fedoriw, Paula Stein, Petr Svoboda y Richard Schultz, quienes se encuentran en la Universidad de Pensilvania, publicaron sus descubrimientos

en el número del 9 de enero de 2004, de la revista *Science*.

Los investigadores intentaron identificar la función reguladora de una proteína conocida como CTCF, que se cree se une a una región de control cerca de los genes impresos. Al unirse a esta región, llamada el dominio diferencialmente metilado, CTCF impide que se unan grupos metílicos al ADN de ese lugar-modificaciones químicas que la maquinaria epigenética de la célula utiliza para silenciar genes-.

Bartolomei y sus colegas se centraron en la función de CTCF en la protección de un gen llamado *H19*, cuya versión paterna se silencia en el embrión en desarrollo mientras que la versión materna se mantiene activa.

Para determinar si CTCF podía proteger la copia materna de *H19* contra la metilación de ADN, los investigadores utilizaron una técnica llamada interferencia de ARN, en la cual diseñaron genéticamente óvulos de ratón para producir moléculas de ARN que pueden interferir con un ARN mensajero (ARNm) particular. En este caso, se utilizó como blanco de ataque el ARNm para la proteína CTCF. Esta técnica, en realidad, degrada el ARNm diana, de tal modo que reduce el nivel de la proteína para la cual codifica.

Los investigadores generaron y estudiaron una serie de óvulos de ratón que presentaban distintos niveles de interferencia de ARN, dando como resultado diversas cantidades de la proteína CTCF. Descubrieron que cuanto más bajo es el nivel de CTCF en los óvulos en desarrollo, más alta es la metilación del dominio regulador para *H19*. Además observaron que los ratones hembras que se desarrollaban a partir de óvulos con niveles más bajos de la proteína CTCF presentaban una profunda reducción en su fertilidad.

“A pesar de que éste es ciertamente un experimento indirecto -en el cual redujimos la proteína CTCF y observamos que se llevaba a cabo la metilación de ADN- es, sin embargo, una evidencia persuasiva de la interacción de CTCF con el dominio diferencialmente metilado de *H19*”, dijo Bartolomei. “Es un descubrimiento esperable”.

“Lo que es importante sobre este experimento es que muestra que CTCF parece proteger activamente al gen *H19*”, dijo. “Y es importante que hayamos demostrado la utilidad de esta técnica de disminución mediante interferencia de ARN, que creemos será invaluable para estudiar las funciones de proteínas cuya ablación completa por medio de técnicas usuales de knock-out sería letal”.

De una forma más amplia, dijo Bartolomei, es probable que estudios que investiguen la regulación de la imprimación proporcionen una nueva comprensión de la maquinaria subyacente al control epigenético de la expresión génica. “Nuestros descubrimientos sugieren que existen secuencias críticas en los genes impresos que se reconocen y se pueden marcar o proteger contra la metilación del ADN”, dijo. “Sin embargo, estas secuencias

que regulan genes impresos no son claras, sino que son más complicadas por lo que no las podemos predecir únicamente mediante el análisis de su secuencia”.

Una importante dirección futura de investigación, dijo, es identificar más genes similares a *H19* que estén sujetos al control de imprimación dependiente de CTCF y la utilización de interferencia de ARN y de otras técnicas para explorar la naturaleza de ese control.

“Hasta que esta tecnología se hizo disponible, la observación del establecimiento de la imprimación en el embrión temprano había sido un problema esencialmente insuperable”, dijo Bartolomei. “Pero con la utilización de estas tecnologías recientemente desarrolladas ahora podemos estudiar las moléculas candidatas que podrían ser críticas para generar la imprimación”.

“Deseamos identificar otras regiones paternas que estén metiladas y regiones maternas que no estén metiladas para ver si CTCF podría ser un protector general contra la metilación”, dijo. “Además, hemos demostrado que estos embriones producen ratones con camadas de crías muy reducidas, y quisiéramos comprender la naturaleza de los defectos para entender la función de CTCF”.