

28 DE ENERO DE 05

## Hombre y ratón comparten estructura genómica

Para realizar el estudio a gran escala más detallado que se ha llevado a cabo hasta ahora de las proteínas que empaquetan al ADN, unos investigadores mapearon una familia de interruptores que activan y desactivan genes. Sus resultados podrían ayudar a los científicos a comprender los mecanismos reguladores que subyacen al cáncer y al desarrollo del ser humano.

El equipo de investigación incluye al primer autor Bradley Bernstein, quien recibió una beca posdoctoral para médicos del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) y que trabaja en el laboratorio de la Universidad de Harvard del investigador del HHMI, Stuart L. Schreiber. Otros coautores son del Instituto Broad del MIT y de Harvard, y de Affymetrix. Sus resultados se han publicado en el número del 28 de enero de 2005, de *Cell*.

---

"Cada una de nuestras células tiene el mismo genoma, pero son totalmente diferentes. Las células musculares son diferentes de las neuronas. Son diferentes porque diferentes genes están activados."

- **Bradley Bernstein**

---

“Ahora que se ha secuenciado el genoma humano, es vital aprender cómo el genoma se traduce para hacer células y organismos vivos, y cómo podemos utilizar esa información para mejorar la salud humana”, dijo Bernstein, quien es instructor de patología en el Hospital Brigham and Women's y en la Facultad de Medicina de Harvard. “Cada una de nuestras células tiene el mismo genoma, pero son totalmente diferentes. Las células musculares son diferentes de las neuronas. Son diferentes porque diferentes genes están activados”.

Muchos científicos creen que los cambios en la estructura reguladora que rodea al genoma podrían ser tan importantes como los cambios en el genoma

mismo para causar enfermedades tales como el cáncer.

Esta estructura reguladora, llamada cromatina, es un regulador clave de la expresión génica en las células sanas y enfermas, dijo Bernstein. La cromatina está compuesta de ADN enrollado alrededor de grupos de proteínas histonas, y se asemeja a una cadena de mostacillas que luego se comprimen formando un cromosoma funcional. Marcadores químicos colocados en las histonas alteran la forma en la que se organiza la cromatina, permitiendo así que se active la combinación requerida de genes.

En su estudio, los investigadores analizaron la estructura de la cromatina de los dos cromosomas humanos más cortos, los números 21 y 22, que contienen cerca del dos por ciento del genoma humano. También analizaron regiones adicionales en los genomas de ser humano y de ratón, encontrando patrones similares a lo largo de regiones cromosómicas equivalentes, incluso donde las secuencias subyacentes de ADN son diferentes.

Bernstein y Schreiber comenzaron a desarrollar las técnicas analíticas utilizadas en el estudio hace varios años, al trabajar con el genoma de levadura que es más pequeño. Para investigar el genoma humano que es mucho más grande, colaboraron con Affymetrix. Aislaron las regiones de ADN con ciertos marcadores importantes de grupos metilos y acetilos, y utilizaron una nueva tecnología de microarreglos para identificar las secuencias genéticas subyacentes asociadas a la cromatina marcada. Después, trabajaron junto con Michael Kamal, quien comparte la primera autoría del artículo, Eric Lander y sus colegas del Instituto Broad, para realizar el extenso análisis computacional que se requiere para interpretar los datos resultantes.

En la mayoría de los casos, los marcadores mapeados coincidieron con los puntos de inicio de la transcripción de genes activos, al igual que ellos y otros investigadores habían observado anteriormente en levadura. De forma inesperada, también encontraron marcadores inactivos en regiones cerca de genes. Los investigadores piensan que estos sitios tienen funciones reguladoras importantes, porque los patrones de metilación son similares en porciones comparables del genoma de ratón. Hasta este momento, no habían podido ser identificados con herramientas más estándares de análisis genómico.

Lo más emocionante para Bernstein es la densidad inusual de marcadores histona que se encuentra dispersa en las regiones del genoma que contienen los genes *HOX*, que son reguladores claves del desarrollo.

“En la mayoría del genoma vemos porciones cortas asociadas con las histonas activadas”, dijo Bernstein. “Sin embargo, en las regiones de *HOX*, vemos porciones enormes del genoma, muchos miles de pares de bases de largo, que están completamente cubiertas por marcadores”. Los investigadores especulan que estas estructuras únicas de cromatina podrían

estar activando grupos de genes *HOX* para programas de desarrollo específicos.

Esta activación global podría tener implicaciones para la comprensión de los mecanismos de ciertos cánceres, cree Bernstein. Por ejemplo, las proteínas que ubican grupos metílicos en las histonas pueden, cuando son mutadas, causar leucemia. Bernstein espera poder aplicar la nueva tecnología para caracterizar la estructura de la cromatina en células leucémicas y para comprender la base molecular de la enfermedad.

“El genoma humano todavía tiene muchas sorpresas escondidas”, dijo Lander, director del Instituto Broad y autor senior del estudio. “Una de las más importantes es el misterio de cómo se activan los genes. La capacidad de observar de forma global a la cromatina en las células humanas podría servir para desentrañar este misterio”.