

16 DE MAYO DE 05

Descubrimiento ilumina sorprendente flexibilidad cromosómica

Por primera vez, unos científicos han demostrado que un elemento genético de un cromosoma puede regular la actividad genética de otro cromosoma. Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) informan que una región de control maestro de tareas múltiples parece supervisar un grupo de sus propios genes y un gen relacionado que se encuentra en un cromosoma cercano.

“En el pasado, se pensaba que los cromosomas actuaban de forma independiente”, dijo el autor senior Richard Flavell, investigador del HHMI en la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale. “Ahora se cree que las regiones reguladoras de un cromosoma pueden facilitar la expresión de genes de otro cromosoma”. Los investigadores informan en una publicación en Internet avanzada el 8 de mayo de 2005, de la revista *Nature*, que existe evidencia de que una conexión física fuerte entre dos cromosomas de ratón en una región clave transforma una célula inmune inmadura en una célula que puede luchar contra un patógeno invasor. Los investigadores creen que esta cercana asociación podría resultar ser común entre muchos genes que están muy coordinados y deben funcionar juntos en distintas partes del cuerpo. Ocasionalmente, tal intimidad cromosómica podría llevar a un intercambio inadvertido de genes, que podría explicar ciertos cánceres causados por translocaciones de genes, especulan los investigadores. El descubrimiento provino de estudios con células inmunes que patrullan el cuerpo en búsqueda de muestras de infección. Las células T inactivas circulan a través de la sangre y de los nódulos linfáticos hasta que alcanzan un nódulo donde otra célula inmune espera con un antígeno apropiado. Este mensaje activa a la célula T para que comience la batalla. La señal inicia la actividad genética que convierte una célula T inactiva en uno de los dos tipos de células colaboradoras que están equipadas con armas moleculares estratégicas para distintas situaciones. Un tipo, célula T colaboradora 1 (TH1, por sus siglas en inglés), activa al interferón gama para ayudar a matar a las células que han sido tomadas por bacterias o virus dañinos. La otra, la célula T colaboradora 2 (TH2, por sus siglas en inglés), activa a la interleuquina 4 y a otras citoquinas para destruir gérmenes que vagan entre las células. En el cromosoma 11, los genes de las citoquinas interleuquinas hechas por las células TH2 están muy espaciados, pero se mantienen preparados para entrar en acción gracias a una región de control maestro ubicada en el mismo cromosoma. El año pasado, los investigadores del laboratorio de Flavell

encontraron que la región de control y los genes se yuxtaponían en el núcleo de la célula. De alguna manera, el cromosoma se retorció para juntar todos los elementos genéticos. Ahora, el primer autor Charalampos “Babis” Spilianakis, estudiante postdoctoral en el laboratorio de Flavell, informa sobre una conexión que parece ser igualmente cercana entre la misma región de control maestro de citoquina TH2 en el cromosoma 11 y el comienzo del gen del interferón gama en el cromosoma 10.

“Todavía no conocemos el mecanismo de interacción”, dijo Spilianakis. Ciertas secciones de cromosomas que probablemente sean necesarias para la célula podrían juntarse en distintos puntos del núcleo, dónde estarían listas y en espera de señales que activen sus genes, sugirió. Para identificar la proximidad de los cromosomas, Spilianakis utilizó una nueva y poderosa técnica desarrollada por otros investigadores, llamada captura de conformación cromosómica. Capturó una imagen congelada de células CD4 inactivas en un tubo de ensayo con formaldehído. Luego, utilizó un bisturí enzimático para extraer el ADN en los alrededores inmediatos de la región de control de citoquinas del cromosoma 11. El análisis genético subsiguiente reveló su cercanía con el gen del interferón del cromosoma 10. El equipo utilizó una técnica fluorescente para confirmar que el ADN de los cromosomas asociados se estuviera uniendo. “Pensamos que la región de control TH2 en un cromosoma regula al interferón gama en el otro cromosoma”, dijo Spilianakis. La relación entre los cromosomas se desbarata cuando las células T se diferencian en células colaboradoras, dijo. Los investigadores sospechan que la cercanía cromosómica temporaria mantiene un grupo esencial de genes en alerta para una respuesta rápida. Los resultados refuerzan la importancia creciente de la localización de la actividad genética dentro del núcleo, dijo Spilianakis. Otros investigadores han descubierto que grandes lazos cromosómicos que contienen genes activos pueden extenderse más allá de la ubicación usual de un cromosoma en el núcleo. Otras evidencias sugieren que la función de los elementos reguladores podría ser la de reposicionar genes y sus regiones de control en espacios de transcripción más activos dentro del núcleo.

"En el pasado, se pensaba que los cromosomas actuaban de forma independiente. Ahora se cree que las regiones reguladoras de un cromosoma pueden facilitar la expresión de genes de otro cromosoma."

- Richard A. Flavell
