

17 DE FEBRERO DE 2008

Vista panorámica de la metilación

La activación del gen equivocado en el momento equivocado puede causar estragos en la célula. Para evitar que esto suceda, los organismos dependen de la metilación de ADN para mantener desactivados a los genes que no necesitan. Sin embargo, a pesar de su importancia, la metilación ha continuado siendo enigmática -en gran medida porque los investigadores han sido forzados a estudiar genes individuales uno por vez, lo que es un proceso laborioso y limitado-.

Nuevas técnicas de biología molecular y el desarrollo de software del investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) Steven Jacobsen y colegas les darán a los científicos las herramientas necesarias para identificar patrones de metilación a gran escala en genomas completos. El equipo publicó sus resultados el 17 de febrero de 2008, en una publicación adelantada en Internet de la revista *Nature*.

"Existe mucha evidencia de que la falta de mantenimiento de los patrones de metilación de los genes es una causa importante de cáncer. Así que si podemos aprender lo suficiente sobre estos mecanismos de metilación, algún día podríamos aprender a manipularlos y a tratar el cáncer."

— **Steven E. Jacobsen**

Durante la metilación de ADN, moléculas pequeñas llamadas grupos metilos se agregan a sitios específicos en el ADN. Los grupos metilos solamente se unen a las bases citosinas (C) —la citosina es una de las cuatro bases que constituyen los ladrillos del ADN—. El grupo metilo sirve como faro, el cual indica que el segmento de ADN debe ser silenciado, explicó Jacobsen, cuyo laboratorio está en la Universidad de California, Los Ángeles (UCLA).

Jacobsen ha estado trabajando para entender cómo se lleva a cabo el silenciamiento de genes en la planta *Arabidopsis thaliana*, que es un organismo modelo común. Su laboratorio ha creado cepas mutantes de *Arabidopsis* que han sido útiles en la observación de cómo las células unen

con precisión las señales químicas a los lugares correctos.

La metilación es vital para la mayoría de los organismos -incluso el pequeño genoma de *Arabidopsis* contiene 13 millones de citosinas metiladas-. Pero Jacobsen dice que los investigadores han enfrentado dificultades para ver sus huellas exactas en el genoma. Para encontrar genes metilados, los investigadores generalmente se apoyan en una técnica llamada secuenciación con bisulfito, que cambia químicamente la citosina normal por timidina (T; otra base de ADN) sin modificar las citosinas metiladas. Una vez que este paso se completa, el ADN modificado puede ser secuenciado.

En el pasado habíamos tenido que utilizar técnicas laboriosas y meticulosas, y que observar un gen por vez, dijo Jacobsen. Esto restringía a que los investigadores sólo miren algunos genes en genoma —limitando su capacidad de descubrir patrones de metilación a gran escala—.

En los experimentos publicados en *Nature*, el grupo de Jacobsen colaboró con los biólogos computacionales Matteo Pellegrini y Shawn Cokus, así como con investigadores de las compañías biotecnológicas Illumina y New England BioLabs para crear nuevos métodos de biología molecular, algoritmos y software para analizar secuencias bisulfitos. Las técnicas permitieron que el equipo identificara correcta y rápidamente más del 90 por ciento de las citosinas metiladas distribuidas a través del genoma completo de *Arabidopsis*.

Su análisis confirmó los patrones de metilación que los experimentos de otros investigadores habían hecho alusión y brindó pistas sobre cómo funcionan las enzimas que metilan el ADN. Por ejemplo, encontraron que entre los pares de citosinas, las que estaban separadas por 10 bases tenían mayor probabilidad de ser metiladas. ¿La razón? Diez bases constituyen exactamente la longitud de la vuelta de la hélice doble de ADN, dijo Jacobsen. Su observación sugiere que las enzimas que metilan pueden viajar a lo largo de una cara de la molécula de ADN, colocando muchos grupos metilos al mismo tiempo.

El equipo también encontró que la probabilidad de metilación aumentaba a intervalos de 167 bases. Esto concuerda con el espacio que existe entre las proteínas histonas que empaquetan el ADN, hizo notar Jacobsen. Pensamos que es porque las enzimas son arrastradas por las histonas y metilan el ADN cercano.

Según Jacobsen, los resultados de su equipo mejoran la comprensión de cómo las células controlan la expresión génica y, algún día, su utilización podría servir en medicina. Existe mucha evidencia de que la falta de mantenimiento de los patrones de metilación de los genes es una causa importante de cáncer, dijo. Así que si podemos aprender lo suficiente sobre estos mecanismos [de metilación], algún día podríamos aprender a manipularlos y a tratar el cáncer.

Jacobsen dijo que el éxito del estudio en *Arabidopsis* valida sus nuevas herramientas. Ahora estamos mirando otros organismos para ver cuán extensamente conservados están [estos patrones], dijo. El equipo está buscando ayuda para realizar búsquedas en tantos genomas como sea posible;

han colocado el código e información adicional sobre sus experimentos en su sitio de Internet, <http://epigenomics.mcdb.ucla.edu/BS-Seq/>. No saben exactamente lo que encontrarán, dice Jacobsen. Todavía no tenemos esta clase de datos para ningún otro organismo.