

Madrid, lunes 23 de mayo de 2011

## **Identifican nuevas regiones frontera dentro del ADN oscuro**

- **Delimitan el campo de acción de los elementos que regularán la expresión de los genes, evitando interferencias**
- **Las señales, presentes en todos los vertebrados, se han mantenido constantes a lo largo de la evolución**

Una investigación internacional coordinada por científicos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla ha descubierto la existencia de señales en el ADN no codificante que identifican y protegen a genes cuya función es esencial durante el desarrollo. Los investigadores han concluido también que, debido a su importancia, estas señales se han mantenido constantes evolutivamente en todos los vertebrados. El trabajo se publica en el último número de la revista *Nature Structural and Molecular Biology*.

“Las señales descubiertas actúan a modo de fronteras o lindes génicos, delimitando el campo de acción de los elementos que regularán la expresión de dichos genes, aislándolos y protegiéndolos de interferencias no deseadas”, explica José Luis Gómez Skarmeta, investigador del CSIC en el Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (centro mixto del CSIC, la Universidad Pablo de Olavide y la Junta de Andalucía).

El genoma de cualquier individuo es una larga secuencia que combina cuatro letras químicas. La secuencia contiene las instrucciones que hicieron posible su desarrollo y las alteraciones que le van a predisponer, en mayor o menos grado, a padecer ciertas enfermedades. Parte del genoma, el llamado ADN codificante, contiene los genes que dan lugar a las proteínas. Para el resto (más del 95%), conocido como ADN no codificante, los científicos aún no son capaces de asignar una función clara. Las fronteras identificadas se enmarcan dentro de este ADN oscuro.

“Es como si nuestra lectura actual del genoma fuera la de un poema del que desconocemos la métrica y los signos de puntuación. Estas regiones serían esos signos, que han resultado ser constantes independientemente del tipo celular e incluso del organismo”, explica Fernando Casares, también del Centro Andaluz de Biología del desarrollo. De hecho, el trabajo ha demostrado que estas señales se encuentran en todos los vertebrados, lo que implica que se han mantenido constantes a lo largo de la evolución.

“Hay numerosas enfermedades debidas a alteraciones en regiones que no codifican genes, pero que contienen regiones reguladoras que controlan la expresión de determinados genes. El problema hasta ahora ha sido determinar cuáles son los genes afectados por las regiones alteradas. Las señales que hemos identificado nos ayudan a asignar regiones reguladoras a sus respectivos genes”, resumen Skarmeta.

Un trabajo anterior del mismo grupo ya demostraba que entre un 5% y un 10% de las asociaciones entre mutaciones, genes y enfermedades podrían estar mal asignadas, y conocer la situación y función de estas regiones podría ayudar a subsanar estos errores. “De hecho, el análisis de estas señales podrá servir para ampliar los actuales sistemas de diagnóstico genético”, añade el investigador.

A modo de ejemplo, este nuevo trabajo describe la existencia de estas señales alrededor de genes que cuando dejan de funcionar correctamente son responsables de la esclerosis múltiple, una enfermedad neurodegenerativa. Hasta ahora se pensaba que estas mutaciones afectaban al gen más próximo, EVI5. Sin embargo, el trabajo indicaba que varias de estas fronteras génicas separaban a estas mutaciones de EVI5, por lo que éstas deberían afectar a otro gen, que resultó ser GF11.

El descubrimiento vuelve a poner de relieve el papel del ADN no codificante, también conocido como ADN basura o ADN oscuro, que representa más del 95% de nuestro genoma y que hasta hace poco se consideraba de escaso interés, ya que no contiene los genes responsables de las proteínas. Sin embargo en los últimos años, los investigadores han descubierto que este ADN contiene muchas de las claves que permiten explicar por qué los genes se activan en determinados momentos del desarrollo, o por qué lo hacen en unas células y no en otras.

En el trabajo también han participado investigadores del Centro Nacional de Biotecnología y el Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neira, ambos del CSIC; el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, el Centro de Regulación Genómica de Barcelona, la Universidad Autónoma de México, el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras y el Instituto de Biología Molecular e Celular (Oporto, Portugal).

David Martin, Cristina Pantoja, Ana Fernández Miñán, Christian Valdes-Quezada, Eduardo Moltó, Fuencisla Matesanz, Ozren Bogdanovic, Elisa de la Calle-Mustienes, Orlando Domínguez, Leila Taher, Mayra Furlan-Magaril, Antonio Alcina, Susana Cañón, María Fedet, María A Blasco, Paulo S Pereira, Ivan Ovcharenko, Félix Recillas-Targa, Lluís Montoliu, Miguel Manzanares, Roderic Guigó, Manuel Serrano, Fernando Casares3 & José Luis Gómez-Skarmeta. **Genome-wide CTCF distribution in vertebrates defines equivalent sites that aid the identification of disease-associated genes.** *Nature Structural and Molecular Biology*. DOI: 10.1038/nsmb.2059