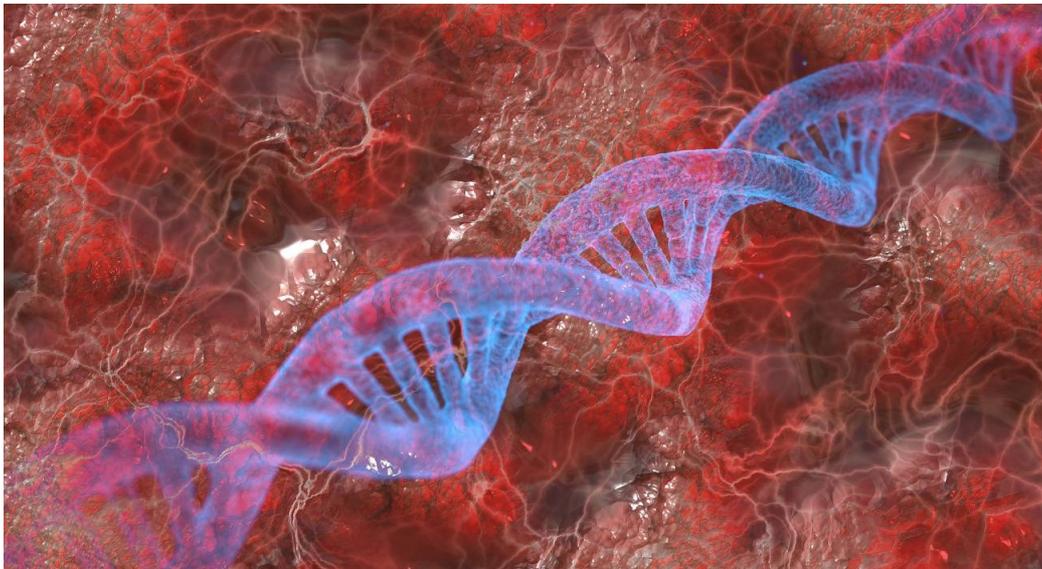


## Descubierto un 'efecto mariposa' en los telómeros

Científicos del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas han descubierto un 'efecto mariposa' por el que un simple cambio en los telómeros controla la capacidad de las células para generar un organismo. El hallazgo supone desvelar una de las señales epigenéticas que controlan el todavía misterioso proceso mediante el que una célula se vuelve pluripotente.

SINC

20/8/2019 13:15 CEST



Una proteína que solo está presente en los telómeros muestra una acción global sobre todo el genoma. / Pixabay

Las **células pluripotentes** pueden dar lugar a todas las células del cuerpo, un poder que los investigadores ansían controlar porque abre la puerta no solo a la medicina regenerativa, sino también al cultivo de órganos para trasplantes. Pero la pluripotencia es todavía una caja negra para la ciencia, regida por señales genéticas (expresión de los genes) y epigenéticas (marcas bioquímicas que controlan la expresión de los genes a modo de interruptores) desconocidas. El Grupo de Telómeros y Telomerasa, que dirige **Maria Blasco** en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), desvela ahora una de esas señales epigenéticas, tras una labor iniciada hace casi una década.

Esta pieza del rompecabezas explica la potente conexión observada entre el fenómeno de la pluripotencia y los telómeros –estructuras protectoras en el extremo de los cromosomas–, una especie de 'efecto mariposa' en el que una proteína que solo está presente en los telómeros muestra una acción global sobre todo el genoma. Este efecto es esencial para iniciar y mantener la pluripotencia.

---

Esta pieza del rompecabezas explica la potente conexión observada entre el fenómeno de la pluripotencia y los telómeros

El ADN de los **telómeros** ordena la producción de unas largas moléculas de RNA llamadas TERRA. Lo que han descubierto los investigadores del CNIO es que los TERRA actúan sobre genes clave para la pluripotencia a través de las proteínas Polycomb, controladoras de los programas que determinan el destino de las células en las primeras fases embrionarias a través de depositar una marca bioquímica en los genes. Y, a su vez, el interruptor para regular a TERRA es una proteína que solo está en los telómeros, la proteína TRF1, uno de los componentes del complejo protector de los telómeros llamado shelterina. El nuevo resultado se publica esta semana en la revista *eLife*.

### ¿Por qué un gen de telómeros es necesario para la pluripotencia?

Desde hace unos quince años se sabe cómo devolver a las células el poder de la pluripotencia actuando sobre determinados genes. Sin embargo, los investigadores advertían que esa receta no funcionaba si el gen TRF1 estaba apagado. Además, TRF1 era uno de los que más se activaba cuando se inducía la pluripotencia. Estos hechos intrigaban a los investigadores. ¿Por qué se activaba tanto el gen TRF1, y mediante qué mecanismo, un gen que solo está en los telómeros es esencial para la pluripotencia?

“No entendíamos cómo un gen que se ocupa del mantenimiento de los telómeros tiene tanto efecto sobre un proceso global como la pluripotencia”, dice Maria Blasco, jefa del Grupo de Telómeros y Telomerasa del CNIO.

Para aclararlo optaron por llevar a cabo una búsqueda no dirigida, analizando los cambios en la expresión de todo el genoma cuando se impedía la expresión de TRF1, algo así como lanzar a ciegas una gran red para ver qué hay en el mar. “Vimos que TRF1 tenía un efecto brutal, pero muy organizado”, explica Blasco.

---

De los numerosos genes que veían alterada su expresión, más del 80 % tenían relación directa con el fenómeno de la pluripotencia

De los numerosos genes que veían alterada su expresión, más del 80 % tenían relación directa con el fenómeno de la pluripotencia. Los investigadores observaron además que muchos de estos genes estaban regulados por Polycomb, un complejo de proteínas muy importante en los estadios iniciales del desarrollo embrionario y que regula que las células se vayan especializando en los distintos tipos celulares de un cuerpo adulto.

### El eslabón es TERRA

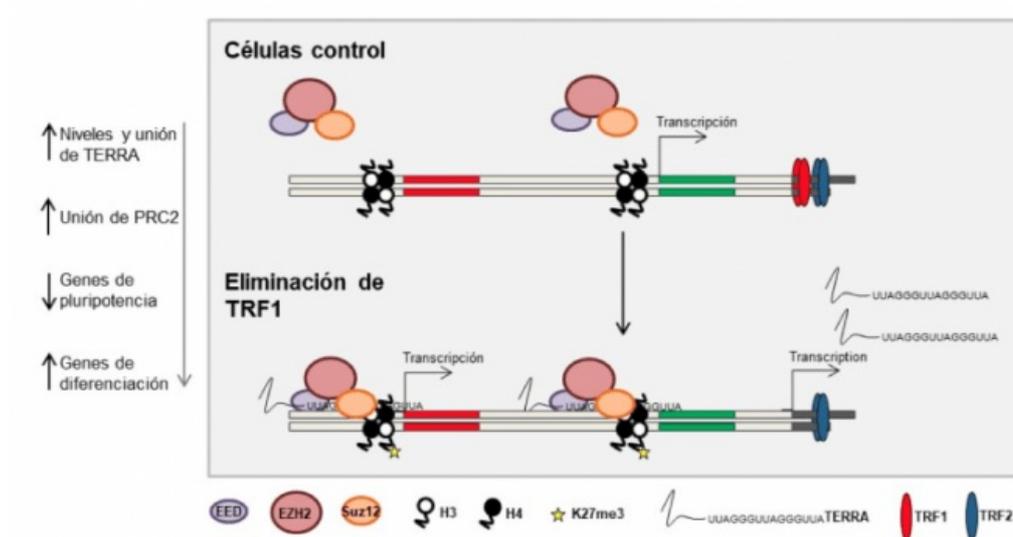
Pero seguían sin entender cómo se producía el vínculo entre Polycomb y TRF1. El año pasado, no obstante, el Grupo de Blasco había descubierto que las moléculas TERRA que se producen en los telómeros se comunican con Polycomb, y juntas intervienen en la construcción misma de la estructura del telómero.

Los investigadores decidieron analizar la interacción de TERRA con todo el genoma, y en efecto descubrieron que esta se pegaba a los mismos genes regulados por Polycomb, sugiriendo que TERRA era el eslabón entre TRF1 y la pluripotencia.

“TRF1 ejerce un efecto mariposa sobre la transcripción en las células pluripotentes, alterando el paisaje epigenético de estas células”, mediante un “novedoso mecanismo” que implica cambios en la actuación de Polycomb a través de TERRA, escriben los investigadores en *eLife*.

Como señala **Rosa Marión**, primera autora del trabajo, “estos hallazgos nos

explican el hecho de que TRF1 sea esencial para la reprogramación de las células especializadas, y para mantener la pluripotencia”.



Modelo de cómo TRF1 controla la pluripotencia. En condiciones normales, las células iPS (induced pluripotent stem cells) presentan una gran expresión de TRF1, el complejo Polycomb PRC2 (formado por las proteínas EED, EZH2 y Suz12) apenas se une al genoma y hay expresión de genes relacionados con la pluripotencia. Una vez que eliminamos TRF1, aumentan drásticamente los niveles de TERRA y este evento causa un incremento del reclutamiento de PRC2 a genes implicados en el control de la pluripotencia y la diferenciación depositándose la marca epigenética K27me3, cambiando así la expresión de estos genes. / CNIO

### Referencia bibliográfica:

Rosa M. Marión et al. "TERRA regulate the transcriptional landscape of pluripotent cells through TRF1-dependent recruitment of PRC2" *eLife*, 2019. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.44656>

El estudio ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, el Instituto de Salud Carlos III, la Comunidad de Madrid, World Cancer Research y la Fundación Botín y Banco Santander, a través de Santander Universidades.

TAGS

MARIA BLASCO

MEDICINA REGENERATIVA

TELÓMEROS

PLURIPOTENCIA

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)