

UN SOLO CROMOSOMA ALTERA TODO EL GENOMA

Un feto con síndrome de Down y su gemelo sano desvelan la clave genética del trastorno

Un nuevo estudio arroja luz sobre cómo el cromosoma extra 21 modifica el equilibrio de todo el genoma, causando así el síndrome de Down. Los científicos han comparado la expresión de genes de un par de hermanos monocigóticos idénticos en los que solo uno de ellos tenía trisomía 21, lo que solamente pasa en uno de cada 385.000 casos.

SINC

16/4/2014 19:01 CEST



Pies de un afectado por síndrome de Down. / [Wikipedia](#)

A pesar de los esfuerzos científicos, el mecanismo exacto responsable de los síntomas del síndrome de Down sigue sin entenderse por completo. Esta trisomía en el cromosoma 21 es la causa genética de discapacidad intelectual más frecuente, con una incidencia de uno entre 800 nacimientos.

Un nuevo trabajo, publicado en la última edición de la revista *Nature*, ha

comparado los transcriptomas –la manera en la que se expresan los genes– de un par de gemelos humanos idénticos en los que solo uno de ellos tenía síndrome de Down.

Es rarísimo que un niño tenga trisomía en el cromosoma 21 y su hermano monocigótico no; solo sucede en uno de cada 385.000 casos. Antes de abortar, los padres de los gemelos del estudio dieron su consentimiento para que los científicos pudieran extraer células de ambos fetos. Gracias a ello, un grupo de investigadores de España, Suiza, Holanda y Francia, liderados por la Universidad de Ginebra (UNIGE), han detectado un ‘aplanamiento’ de los niveles de expresión génica de todo el genoma en el feto afectado. Es decir, la expresión de los genes estaba alterada a través de cada cromosoma, no solo el 21.

El error en la distribución del cromosoma 21
puede tener lugar justo después de que el óvulo
fertilizado se divida en dos

Para los autores, esto implica que la expresión de genes en cualquier cromosoma puede contribuir al síndrome de Down, por lo que una copia extra de cualquiera de ellos puede alterar la regulación de genes.

Los fetos de estos dos hermanos procedían de una terapia de fecundación *in vitro*. Sus padres, al ser informados sobre el trastorno de uno de los gemelos, decidieron no proseguir con el embarazo. Con su aprobación y la del comité ético del Hospital Universitario de Ginebra (Suiza), los científicos extrajeron mediante una biopsia *post mortem* células de la piel de los dos fetos de 16 semanas para poder estudiar sus diferencias.

Para la ciencia, contar con las muestras de estos hermanos es un privilegio. Si comparamos un individuo con Down y otro sin el síndrome que no están relacionados genéticamente, es imposible observar los cambios en la expresión de los genes. Pero “entre los dos gemelos idénticos, lo único que cambia es la trisomía”, explica a Sinc Mara Dierssen, investigadora en el departamento de Biología de Sistemas en el Centro de Regulación Genómica (CRG). “De ahí que sean un modelo genial para estudiar por qué se producen

estas diferencias”.

Varios grupos de investigación han intentado, sin éxito hasta el momento, identificar los cambios en la expresión génica en las células con trisomía y relacionarlos con los síntomas de los pacientes. Como la expresión de los genes es diferente en cada persona, resulta muy difícil discernir entre los cambios exclusivamente relacionados con la trisomía 21 y aquellos debidos a la variación natural que existe entre individuos.

Los cromosomas están divididos en dominios que contienen genes con una similar producción de ARN, la molécula encargada de transmitir la información del ADN. En el caso del gemelo con trisomía 21, los dominios se expresaban a veces mucho y otras poco, en comparación con el gemelo sano. Según los expertos, el error en esta distribución del cromosoma 21 puede tener lugar durante las etapas más tempranas de las primeras divisiones celulares, justo después de que el óvulo fertilizado se divida en dos.

Un cromosoma pequeño con grandes consecuencias

Para comparar los diferentes niveles de expresión génica entre los gemelos, los investigadores utilizaron modernas herramientas biotecnológicas, como por ejemplo las técnicas de secuenciación de alto rendimiento, en colaboración con diversos laboratorios de Estrasburgo, Seattle, Ámsterdam y la participación del [Centro de Regulación Genómica](#) (CRG) en Barcelona. De esta manera fueron capaces de eliminar el efecto de las variaciones entre los individuos e identificar aquellos cambios ocasionados exclusivamente por la trisomía 21.

La expresión de los genes localizados en otros cromosomas era bastante diferente en las células trisómicas. "Este resultado fue una verdadera sorpresa; esto sugiere que un pequeño cromosoma tiene una gran influencia en el resto del genoma", afirma Audrey Letourneau, primera autora del estudio.

Al comparar los resultados obtenidos con datos de otras investigaciones, los científicos encontraron que la organización del cromosoma 21 se correlaciona con la posición del ADN en el núcleo de la célula. Así, los

dominios sobreexpresados en el gemelo con trisomía corresponden con las regiones del ADN que se sabe son las primeras en interactuar con la periferia del núcleo.

El estudio muestra por primera vez que la posición del ADN en el núcleo, o las características bioquímicas de las interacciones entre ADN y proteínas en las células con trisomía, se modifica ocasionando cambios en los patrones de expresión génica.

Federico Santoni, coautor del estudio, agrega que estos cambios "no ocurren solo en el cromosoma 21, sino en todo el genoma. La presencia de solo un 1% de material cromosómico extra modifica la función de todos el genoma e interrumpe el equilibrio de la expresión de los genes".

El estudio muestra por primera vez que la posición del ADN en el núcleo se modifica ocasionando cambios en los patrones de expresión génica

"Si pudiéramos hacer una analogía con el cambio climático, solo con que la temperatura del planeta aumente en 1 o 2 grados en los trópicos lloverá mucho menos y en las zonas templadas mucho más. El equilibrio completo del clima en el planeta puede ser modificado por un elemento muy pequeño", añade Stylianos Antonarakis, director del laboratorio de la UNIGE.

La importancia de las técnicas de secuenciación

El trabajo abre nuevas vías para entender los mecanismos moleculares que explican el síndrome de Down. La gran cantidad de datos obtenidos con las nuevas técnicas de secuenciación ofrece muchas posibilidades para los científicos. "Este avance ha sido posible en gran medida por el gran desarrollo de las técnicas de análisis genómico, que nos permiten estudiar la actividad del genoma con una gran resolución", añade Roderic Guigó, coautor del estudio y jefe del grupo de Biología Computacional del Procesamiento del RNA del CRG.

David González, coautor del estudio, afirma que "nuestro rol fue el análisis

bioinformático de los datos de secuenciación de ARN de las diferentes muestras del estudio, con el objeto de determinar los niveles de expresión de los diferentes genes en cada una de ellas".

Los investigadores de UNIGE continuarán investigando los mecanismos moleculares implicados y cómo está relacionada la expresión génica con los fenotipos del síndrome de Down. El objetivo es encontrar la forma de revertir las desregulación de la expresión génica a su estado normal para así corregir los errores producidos por esta enfermedad. Además, para los autores, conocer esto podrá ser de gran beneficio para el estudio de otras enfermedades que también presenten un desequilibrio en el balance genético.

Referencia bibliográfica:

Letourneau, A., et. al. "Domains of genome-wide gene expression dysregulation in Down's syndrome". *Nature Magazine*, April 2014. doi:10.1038/nature13200.
<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nature13200>

El estudio se ha realizado con el apoyo del Swiss National Science Foundation (FNS) y el Consejo Europeo para la Investigación (ERC).

Derechos: **Creative Commons**

TAGS

CROMOSOMA 21 | SECUANCIACIÓN | SÍNDROME DE DOWN | UNIGE |

Creative Commons 4.0

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

