

ORGANIZACIÓN DE LA CROMATINA EN LA ENFERMEDAD, EN EL DESARROLLO Y EN LA EVOLUCIÓN: PROYECTO NUCLEOMA 4D

ORGANIZATION OF CHROMATIN IN DISEASES, DEVELOPMENT, AND EVOLUTION: NUCLEOME 4D PROJECT

José Miguel García Sagredo

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Genética Humana

Palabras Clave:

Cromatina;
Arquitectura de la cromatina;
Territorios cromosómicos;
TAD;
Proyecto nucleoma 4D.

Keywords:

Chromatin;
Chromatin architecture;
Chromosomal territories;
TAD;
Nucleome 4D project.

Resumen

El conocimiento de la biología celular ha ido enriqueciéndose a medida que se iban descubriendo los componentes de la célula. En este trabajo se pretende describir los avances en el conocimiento de la arquitectura de la cromatina en el núcleo y como esta arquitectura es crucial en la regulación génica. El hecho de que los territorios cromosómicos no estén distribuidos al azar, que su disposición radial dentro del núcleo dependa de la densidad y función de los genes activos en un momento determinado y que los dominios de asociación topológica sean cruciales en la expresión de los genes, explica la implicación de la arquitectura de la cromatina en la aparición de algunas enfermedades y su repercusión tanto en el desarrollo de un organismo como en la evolución. Añadiendo la variable tiempo, el proyecto nucleoma 4D pretende analizar la organización tridimensional del núcleo en el espacio y el tiempo.

Abstract

Knowledge of cell biology has been improved as the cell components became discovered. This paper aims to describe the advances in the knowledge of chromatin architecture in the nucleus and how this architecture is crucial in gene regulation. The fact that chromosomal territories are not randomly distributed, that their radial distribution within the nucleus depends on the density and function of the active genes at a given time, and that the topological association domains are key in the expression of genes, explains the involvement of chromatin architecture in the onset of some diseases and their impact on both, the organism development, and the evolution. By adding time as a variable, the nucleome 4D project aims to analyse the three-dimensional organization of the nucleus in space and time.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de la biología celular ha ido enriqueciéndose a medida que se iban descubriendo los diferentes componentes de la célula. En referencia a la cromatina, el análisis de su arquitectura y su disposición espacial ha ido desarrollándose y variando en paralelo con la evolución de diferentes tecnologías sobre la visualización de estas estructuras dentro de las células.

En este trabajo se pretende describir los avances en el conocimiento de la arquitectura de la cromatina en el núcleo y como esta arquitectura es crucial en la regulación génica. Para ello, hemos dividido este recorrido en el conocimiento en cinco etapas que se corresponden con el desarrollo de la microscopía y otras técnicas de visualización microscópica (Tabla 1).

Tabla 1.-

Instrumentación	Conocimiento estructural de la cromatina
Microscopio óptico	Metafasas
Microscopio fluorescencia	Territorios cromosómicos
Microscopio confocal laser	Posición radial de los territorios cromosómicos
Hi-C y otros	TADs
Combinación con NGS en células únicas	Proyecto Nucleoma 4D

Autor para la correspondencia

José Miguel García Sagredo
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: jgsagredo@salud.madrid.org

Microscopio óptico

Desde el inicio del microscopio a finales del siglo XVII, la observación y descripción de la morfología de las células ha contribuido al desarrollo de la biología. Con respecto al núcleo y sus componentes, Fleming en 1882 visualiza las mitosis y acuña el término cromatina para referirse al material cromosómico. Seis años después, Waldeyer en 1888 es quien denomina a estas estructuras que se observan en la mitosis con la palabra cromosoma (1, 2). Posteriormente Boveri es quien propone la teoría cromosómica de la herencia, estableciendo que la transmisión de los cromosomas de una generación a otra va en paralelo a la herencia mendeliana y que los factores mendelianos, genes, se localizan en los cromosomas (3).

Desde finales del siglo XIX hasta mediados del siglo XX, se piensa que la cromatina condensada en los cromosomas que se visualizan en la mitosis, está desespiralizada en las células en interfase y ocupa todo el núcleo de forma aleatoria, aunque pueden observarse algunos agrupamientos pequeños correspondientes, entre otros, a la heterocromatina.

Microscopio de fluorescencia

En 1977 Stack, Brown y Dewey (4) describen como se agrupa la cromatina en territorios dentro del núcleo ya que en células de *Allium Cepa* y de hámster, tratadas con hidróxido sódico después de fijación y deshidratación y teñidas con Giemsa, los cromosomas descondados no pierden la integridad espacial. Posteriormente Cremer y Cremer en 1982 (5), con la utilización de técnicas de hibridación in situ fluorescente (FISH) posibilitadas por la aparición del microscopio de fluorescencia, observan que los cromosomas mantienen una integridad territorial dentro del núcleo. Estos mismos autores refuerzan la evidencia de los territorios cromosómicos con el análisis del daño cromosómico en células irradiadas gracias a la aparición de fuentes de laser UV suficientemente pequeñas que facilitan la microirradiación de núcleos celulares induciendo roturas y posteriores reajustes cromosómicos. Esto permitió observar la disposición de los cromosomas en interfase ya que los reajustes cromosómicos deberían de hacerse solo entre los cromosomas o partes de cromosomas que están contiguos. (6, 7).

En la década de los 80, gracias a la obtención de librerías de sondas para cromosomas individuales se pudo realizar la técnica de *chromosome painting* mediante FISH (8). Con esta técnica podía visualizarse el territorio que ocupaba el cromosoma hibridado (pintado) en el núcleo en interfase, observándose que cada cromosoma ocupa un territorio sin solapamiento con los territorios de otros cromosomas.

Tras numerosas observaciones, la organización territorial de la cromatina quedó descrita en los siguientes términos: los cromosomas ocupan diferentes territorios (CT, *chromosome territories*) en el núcleo tanto de plantas como de animales. Los CTs están compuestos de dominios de cromatina (CD, *chromatin domain*) de aproximadamente 1 Mb de tamaño, que a su vez es-

tán compuestos de pequeños subdominios de cromatina (subCDs). Consecuentemente, entre los dominios de cromatina debería de haber un espacio denominado dominio intercromosómico (IDC, *interchromosomal domain*) en el que se dibujan unos canales de intercromatina por el que circulan los ARN y otras moléculas que se intercambian con el citoplasma (9).

Microscopio confocal

La comercialización del microscopio confocal laser en 1983 permitió observar la estructura tridimensional del núcleo. Wijnaendts-van-Resandt y col. en 1985 (10) fueron los primeros en usarlo para visualizar en 3D los dominios cromosómicos. Posteriormente Lichter y col. en 1988 confirman la estructura tridimensional de los territorios cromosómicos (11).

Estos estudios con microscopía confocal laser demostraron que había una organización territorial de los cromosomas tanto en animales como en plantas. Esta estructura demostraba similitudes y diferencias en la disposición espacial de los territorios cromosómicos entre diferentes tipos de células de la misma especie. En un intento de comprender los patrones de esta disposición espacial, Croft y col. (12) publican que los cromosomas densos en genes, como el 19, adoptan una posición central en el núcleo mientras que los cromosomas más pobres en genes como el 18 se colocan en la periferia. Boyle y col. (13) analizando linfoblastos y fibroblastos confirman la posición central o periférica de los cromosomas en interfase dependiendo de su densidad en genes, independientemente del tamaño que tengan cada uno de los cromosomas. Cremer y col. (14) describen este tipo de distribución en linfocitos T y B, fibroblastos y amniocitos, analizando tanto cromosomas grandes como cromosomas pequeños. Esto es el principio de la localización radial de los cromosomas en el núcleo en interfase. La posición radial hace referencia a la localización de un cromosoma o gen respecto del centro del núcleo o de la membrana nuclear. Además, se ha demostrado que ésta distribución radial de los cromosomas depende de la densidad génica se conserva en otras especies, salvo en los bastones de la retina de los animales nocturnos que es la contraria (15).

Esta disposición de los territorios cromosómicos, por lo tanto, no es al azar y teniendo en cuenta que están formados por una estructura de cromatina plegada de forma compleja, en la que los genes estarán activos o inactivos de acuerdo con la mayor o menor compactación, hace suponer que su arquitectura ha de estar relacionada con la regulación génica.

Parece, pues, que existe una organización de la cromatina con características funcionales (16, 17) en el que juegan un papel importante los compartimentos intercromatínicos que junto con los territorios cromosómicos formarían la región pericromatínica, modelo estructural que ha sido corroborado mediante estudios de microscopía electrónica. En el compartimento pericromatínico estaría la cromatina descondensada, localizada en la periferia del dominio de cromatina (18).

La disposición espacial radial de los cromosomas no siempre es la misma ya que depende del tipo de células, así Parada y col. en 2004 (19, 20) demuestran cómo la disposición espacial de los cromosomas 12, 14 y 15 es diferente en los linfocitos, en las células pulmonares grandes, en las células pulmonares pequeñas, en el riñón y en el hígado; lo que apoya la teoría de que los cromosomas con genes activos se localizan centralmente mientras que los cromosomas con genes inactivos se localizan periféricamente en el núcleo. Esta distribución espacial diferente según el tipo de células es algo que cabía esperar ya que no son los mismos genes los que están activos en los diferentes tipos de células de un organismo. Además, esta disposición se mantiene en los casos de aneuploidías, así en las células con trisomía 21 de un síndrome de Down, Paz y col. (21) demuestran como uno de los genes responsables del síndrome, *DYRK1A* que se expresa de forma triple en las células trisómicas, conserva la posición de las células normales y permanece en el centro, mientras que el gen *SOD1* que no aumenta su expresión tiene una posición periférica.

Si las células cancerosas se caracterizan, entre otros aspectos, por tener genes activos y genes inactivos distintos a los que caracteriza el tejido al que pertenecen, cabe esperar que la organización territorial de los cromosomas sea diferente. Así Marion Cremer y col. en 2003 (22) observan que hay una pérdida del orden espacial de los cromosomas 18 y 19 en células cancerosas de varios tipos de tumores como leucemia, Hodgkin, melanoma, cancer de cervix y adenocarcinoma de colon.

Definitivamente Cremer y col, (23) establecen que hay una organización nuclear funcional basada en compartimentos nucleares activos (ANC) e inactivos (INC) alineados espacialmente. El INC está formado por el núcleo compacto de grupos de dominio de cromatina (CDCs) transcripcionalmente inactivo, mientras que el ANC está formado por dos componentes, la periferia transcripcionalmente activa de los CDC, llamada región de pericromatina (PR), y un sistema coalineado de canales compartimentales de intercromatina que comienzan en los poros nucleares, llamado compartimiento intercromatínico (IC), que permiten los movimientos de los mRNPs (ribonucleoproteínas mensajeras) hasta los poros nucleares. Los IC proporcionan rutas preferenciales para las proteínas funcionales como los factores de transcripción para que penetren en el interior del núcleo hasta sus lugares de unión al ADN, así como a los ARNs no codificantes reguladores desde los lugares donde se sintetizan hasta donde se les necesita

La concurrencia de dos o más cromosomas en una misma factoría transcripcional puede explicar el origen de algunos cánceres (24) debidos a traslocaciones cromosómicas específicas, como la leucemia mieloide crónica que se origina por la traslocación 9;22 que produce un nuevo gen de fusión BCR/ABL. En este caso, el brazo largo del cromosoma 9 y el brazo largo del cromosoma 22 comparten la misma factoría transcripcional por lo que cualquier daño cromosómico que comporte una rotura y posterior reparación en esa zona, facilita la aparición de la traslocación como lo demostraron Kozubek y col en 1999 (25). Similar es

el caso del linfoma de Burkitt que se origina por una traslocación 8;14, posicionando al gen *CMYC* junto a IgH en un territorio activo, ambos están cercanos y en la misma factoría transcripcional (26).

Hi-C

El desarrollo de métodos de captura de la conformación de la cromatina, ha permitido ver minuciosamente el orden de plegamiento y organización nuclear de los cromosomas. Uno de los primeros es el método Hi-C (*high-throughput capture*). La organización en tres dimensiones de la cromatina es crítica para la comunicación potenciador-promotor y consecuentemente para una ejecución precisa de la transcripción de un gen en los procesos celulares. Con Hi-C se pueden visualizar y marcar los bucles de cromatina y sus entrecruzamientos para secuenciarlos posteriormente (27).

El análisis genómico de las interacciones emparejadas de la cromatina ha dado una nueva luz a la organización de la cromatina en interfase, permitiendo la identificación de dichas interacciones de cromatina a lo largo de todo el genoma, teniendo en cuenta que Hi-C tiene una resolución de aproximadamente 1kb. Una buena descripción de los métodos de captura de alta resolución en 3D como Hi-C, GAM, SPRITE y ChIA- Drop se pueden encontrar descritas por Kempfer y Pombo (28).

La utilización de Hi-C *in vivo* para analizar las frecuencias de contacto entre pares de secuencias genómicas hizo posible construir los modelos de interacción entre regiones genómicas, cada una de estas zonas se ha denominado dominios de asociación topológica (TADs, *topologically associating domains*).

TADS (Dominios de asociación topológica)

Los cromosomas están organizados de forma jerárquica en grandes compartimentos compuestos de pequeños dominios de asociación topológica, TADs. Estos dominios permiten que los potenciadores (*enhancers*), que a veces están localizados a cientos de kilobases de distancia, estén físicamente cercanos a sus genes diana con los que deben de interactuar. Esta conformación en pequeños compartimentos está presente en todos los organismos ya sean animales, plantas, hongos o bacterias (29).

Los TAD pueden variar en tamaño de miles a millones de bases (30) y su alteración es capaz de producir enfermedades, ya que el cambio de la organización tridimensional del cromosoma interrumpe la regulación génica (31).

Se ha demostrado la existencia de TADs con un contenido de ADN de 1 Mb aproximadamente en núcleos de mamíferos, separados por límites. Los grupos de elementos no codificantes evolutivamente conservados, CNEs, coinciden con los límites de los TAD tanto en humanos como en *Drosophila*, actuando la cohesina como un motor molecular en la formación de los bucles de cromatina. Las variantes estructurales, deleciones, duplicaciones e inversiones, que eliminan

los límites de un TAD pueden conducir a la formación de neoTADs con interacciones patológicas entre genes, lo que puede inducir tanto malformaciones como cáncer. En estos neoTADs puede cambiar la posición del potenciador haciendo que su efecto o interacción sobre su gen diana ahora se haga sobre otro gen próximo desregulándolo, ya sea activándolo o cambiando su regulación. Hay ejemplos muy claros de enfermedades, de malformaciones o de inicio y desarrollo del cáncer, además se piensa que puede ser uno de los mecanismos implicados en la evolución.

Lupiañez y col. (32, 33) describen ejemplos como el de la displasia acropectorovertebral o síndrome F, en el que una inversión dentro de un TAD, aun dejando intacto el límite del TAD, coloca un grupo de potenciadores de extremidades de un TAD vecino frente a *WNT6* causando una mala expresión de este gen; o el de una enfermedad neurológica como la leucodistrofia desmielinizante de comienzo tardío debida a la sobreexpresión de *LMNB1* inducida por una deleción que posiciona a otros potenciadores interactuando sobre la expresión de dicho gen.

En cáncer, la disrupción de los TADS cambiando de sitio a un potenciador que interactuaba con un promotor de un gen determinado, puede hacer que actúe directamente sobre un oncogén que previamente estaba silenciado. Esto puede ocurrir con deleciones o traslocaciones como los demuestran Valton y Dekker en 2016 (34). Shi y col. (24), asocian cáncer con la estructura de la cromatina, que se altera a través de pequeños reordenamientos cromosómicos. Estos reordenamientos, actualmente denominados variaciones estructurales son más frecuentes de lo que se había considerado. Recientemente Ho y col. (35) estiman estas variaciones estructurales en más de 20.000 por genoma humano.

Por otro lado, se ha observado como cambios en los TADs han jugado un papel importante en la evolución de los seres vivos (36, 37).

Secuenciación en células únicas

La capacidad de secuenciar los bucles que conforman los TADs junto con la posibilidad de secuenciar células únicas, ha propiciado, no solo observar cómo es la arquitectura espacial 3D de la cromatina y sus interacciones, sino cómo cambia a lo largo del tiempo en una estirpe celular. Teniendo en cuenta los cambios de la arquitectura de la cromatina a lo largo de la evolución y, sobre todo, en el desarrollo embrionario como Norrie y col. (38) lo demuestran a través de la especialización celular, hace pensar que la arquitectura de la cromatina es dinámica y por lo tanto pueden estudiarse sus variaciones a lo largo del tiempo, la cuarta dimensión. De esta forma surge el proyecto nucleoma 4D.

Nucleoma 4D es un proyecto de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, anunciado en diciembre de 2014 con el objetivo de “comprender los principios de la organización tridimensional del núcleo en el espacio y el tiempo (4ª dimensión), el papel que desempeña la organización nuclear en la expresión génica y la función celular

y cómo los cambios en la organización nuclear afectan al desarrollo normal, así como a diversas enfermedades” (39). El reto es considerar la importancia de los cambios en el tiempo (40) ya que la arquitectura de la cromatina es dinámica (41)

Este proyecto pretende dilucidar cómo contribuye la arquitectura del núcleo a la regulación de las expresiones génicas, cómo cambia la arquitectura nuclear con el tiempo en el curso del desarrollo normal y aclarar el mecanismo de cómo las alteraciones disfuncionales en la organización nuclear conducen a enfermedades para, en un futuro, plantear su uso como biomarcador diagnóstico (42)

Una segunda etapa de financiación que comenzará en 2020 se centrará en las siguientes iniciativas: Estudio de la dinámica y función de la cromatina en tiempo real. Integración de los datos, de su modelización y su visualización. Traslación de la investigación en células primarias, tejidos y modelos eucariotas para su aplicación tanto en la salud como en enfermedades humanas. Creación de centros organizativos para compartir los datos con toda la comunidad científica (www.4dnucleome.org).

CONCLUSIÓN

Hay una relación de la arquitectura nuclear de la cromatina con su función. Durante la diferenciación celular, los cambios en la transcripción y el tiempo de replicación están correlacionados con los cambios en sus posiciones nucleares. Las técnicas de captura de conformación cromosómica han proporcionado evidencia para asociar dominios topológicos “TAD”. La arquitectura está conservada evolutivamente y puede ser un mecanismo de evolución de la complejidad estructural de proteínas y de protección contra agresiones externas (radiación, mutágenos, oxidación).

El proyecto Nucleoma 4D estudia la organización nuclear en el espacio y el tiempo en funciones nucleares, como los patrones de expresión génica, la replicación de la cromatina y el mantenimiento de la integridad del genoma. En resumen, la conservación de las características fundamentales de la organización de cromatina a lo largo de la evolución sugiere la existencia de mecanismos conservados, pero aún desconocidos que controlan esta arquitectura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cremer T, Cremer C. Rise, Fall and resurrection of chromosome territories: a historical perspective. Part II. Fall and resurrection of chromosome territories during the 1950s to 1980s. Part III. Chromosome territories and the functional nuclear architecture: experiments and models from the 1990s to the present. *Eur J Histochem.* 2006;50(4):223-272.

2. Cremer T, Cremer C. Rise, fall and resurrection of chromosome territories: a historical perspective. Part I. The rise of chromosome territories. *Eur J Histochem.* 2006;50(3):161-176.
3. Satzinger H. T, Boweri M.: Chromosomes and cytoplasm in heredity and development. *Nat Rev Genet.* 2008;9(3):231-238.
4. Stack SM, Brown DB, Dewey WC. Visualization of interphase chromosomes. *J Cell Sci.* 1977;26:281-299.
5. Cremer T, Cremer C, Schneider T, Baumann H, Hens L, Kirsch-Volders M. Analysis of chromosome positions in the interphase nucleus of Chinese hamster cells by laser-UV-microirradiation experiments. *Hum Genet.* 1982;62(3):201-209.
6. Cremer C, Cremer T. Induction of chromosome shattering by ultraviolet light and caffeine: the influence of different distributions of photoleisions. *Mutat Res.* 1986;163(1):33-40.
7. Cremer C, Cremer T, Gray JW. Induction of chromosome damage by ultraviolet light and caffeine: correlation of cytogenetic evaluation and flow karyotype. *Cytometry.* 1982;2(5):287-290.
8. Cremer T, Landegent J, Bruckner A, et al. Detection of chromosome aberrations in the human interphase nucleus by visualization of specific target DNAs with radioactive and non-radioactive in situ hybridization techniques: diagnosis of trisomy 18 with probe L1.84. *Hum Genet.* 1986;74(4):346-352.
9. Zirbel RM, Mathieu UR, Kurz A, Cremer T, Lichter P. Evidence for a nuclear compartment of transcription and splicing located at chromosome domain boundaries. *Chromosome Res.* 1993;1(2):93-106.
10. Wijnaendts Van Resandt RWM, H. J.; Kaplan, B. R.; Davoust, J.; Stelzer, E. H. K.; Stricker R. Optical fluorescence microscopy in three dimensions: microtomoscopy. *J Microscopy.* 1985;138: 35-42.
11. Lichter P, Cremer T, Borden J, Manuelidis L, Ward DC. Delineation of individual human chromosomes in metaphase and interphase cells by in situ suppression hybridization using recombinant DNA libraries. *Hum Genet.* 1988;80(3):224-234.
12. Croft JA, Bridger JM, Boyle S, Perry P, Teague P, Bickmore WA. Differences in the localization and morphology of chromosomes in the human nucleus. *J Cell Biol.* 1999;145(6):1119-1131.
13. Boyle S, Gilchrist S, Bridger JM, Mahy NL, Ellis JA, Bickmore WA. The spatial organization of human chromosomes within the nuclei of normal and emerin-mutant cells. *Hum Mol Genet.* 2001;10(3):211-219.
14. Cremer T, Cremer C. Chromosome territories, nuclear architecture and gene regulation in mammalian cells. *Nat Rev Genet.* 2001;2(4):292-301.
15. Solovei I, Kreysing M, Lanctot C, et al. Nuclear architecture of rod photoreceptor cells adapts to vision in mammalian evolution. *Cell.* 2009;137(2):356-368.
16. Dunder M, Misteli T. Functional architecture in the cell nucleus. *Biochem J.* 2001;356(Pt 2):297-310.
17. Bartova E, Kozubek S, Jirsova P, et al. Nuclear structure and gene activity in human differentiated cells. *J Struct Biol.* 2002;139(2):76-89.
18. Cremer T, Kupper K, Dietzel S, Fakan S. Higher order chromatin architecture in the cell nucleus: on the way from structure to function. *Biol Cell.* 2004;96(8):555-567.
19. Parada LA, McQueen PG, Munson PJ, Misteli T. Conservation of relative chromosome positioning in normal and cancer cells. *Curr Biol.* 2002;12(19):1692-1697.
20. Parada L, Misteli T. Chromosome positioning in the interphase nucleus. *Trends Cell Biol.* 2002;12(9):425-432.
21. Paz N, Felipe-Blanco I, Royo F, et al. Expression of the DYRK1A gene correlates with its 3D positioning in the interphase nucleus of Down syndrome cells. *Chromosome Res.* 2015;23(2):285-298.
22. Cremer M, Kupper K, Wagler B, et al. Inheritance of gene density-related higher order chromatin arrangements in normal and tumor cell nuclei. *J Cell Biol.* 2003;162(5):809-820.
23. Cremer T, Cremer M, Hubner B, et al. The 4D nucleome: Evidence for a dynamic nuclear landscape based on co-aligned active and inactive nuclear compartments. *FEBS Lett.* 2015;589(20 Pt A):2931-2943.
24. Shi Y, Su XB, He KY, Wu BH, Zhang BY, Han ZG. Chromatin accessibility contributes to simultaneous mutations of cancer genes. *Sci Rep.* 2016;6:35270.
25. Kozubek S, Lukasova E, Mareckova A, et al. The topological organization of chromosomes 9 and 22 in cell nuclei has a determinative role in the induction of t(9,22) translocations and in the pathogenesis of t(9,22) leukemias. *Chromosoma.* 1999;108(7):426-435.
26. Osborne CS, Chakalova L, Mitchell JA, et al. Mxdynamically and preferentially relocates to a transcription factory occupied by Igh. *PLoS Biol.* 2007;5(8):e192.
27. Mota-Gomez I, Lupianez DG. A (3D-Nuclear) Space Odyssey: Making Sense of Hi-C Maps. *Genes (Basel).* 2019;10(6).
28. Kempfer R, Pombo A. Methods for mapping 3D chromosome architecture. *Nat Rev Genet.* 2019.
29. Rowley MJ, Corces VG. Organizational principles of 3D genome architecture. *Nat Rev Genet.* 2018;19(12):789-800.
30. Chakalova L, Debrand E, Mitchell JA, Osborne CS, Fraser P. Replication and transcription: shaping the landscape of the genome. *Nat Rev Genet.* 2005;6(9):669-677.
31. Matharu N, Ahituv N. Minor Loops in Major Folds: Enhancer-Promoter Looping, Chromatin Restructuring, and Their Association with Transcriptional Regulation and Disease. *PLoS Genet.* 2015;11(12):e1005640.
32. Lupianez DG, Kraft K, Heinrich V, et al. Disruptions of topological chromatin domains cause pathogenic rewiring of gene-enhancer interactions. *Cell.* 2015;161(5):1012-1025.
33. Lupianez DG, Spielmann M, Mundlos S. Breaking TADs: How Alterations of Chromatin Domains Result in Disease. *Trends Genet.* 2016;32(4):225-237.
34. Valton AL, Dekker J. TAD disruption as oncogenic driver. *Curr Opin Genet Dev.* 2016;36:34-40.
35. Ho SS, Urban AE, Mills RE. Structural variation in the sequencing era. *Nat Rev Genet.* 2019.

36. Talbert PB, Meers MP, Henikoff S. Old cogs, new tricks: the evolution of gene expression in a chromatin context. *Nat Rev Genet.* 2019;20(5):283-297.
37. Sivakumar A, de Las Heras JI, Schirmer EC. Spatial Genome Organization: From Development to Disease. *Front Cell Dev Biol.* 2019;7:18.
38. Norrie JL, Lupo MS, Xu B, et al. Nucleome Dynamics during Retinal Development. *Neuron.* 2019;104(3):512-28 e11.
39. Dekker J, Belmont AS, Guttman M, et al. The 4D nucleome project. *Nature.* 2017;549(7671):219-226.
40. Marti-Renom MA, Almouzni G, Bickmore WA, et al. Challenges and guidelines toward 4D nucleome data and model standards. *Nat Genet.* 2018;50(10):1352-1358.
41. Hansen AS, Cattoglio C, Darzacq X, Tjian R. Recent evidence that TADs and chromatin loops are dynamic structures. *Nucleus.* 2018;9(1):20-32.
42. Meaburn KJ, Misteli T. Assessment of the Utility of Gene Positioning Biomarkers in the Stratification of Prostate Cancers. *Front Genet.* 2019;10:1029.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

García-Sagredo J.M.

Organización de la cromatina en la enfermedad, en el desarrollo y en la evolución: Proyecto nucleoma 4D

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; An RANM · Año 2019 · número 136 (03) · páginas 292–297

DOI: 10.32440/ar.2019.136.03.rev10
