

València, 04.06.13

La Universitat participa en la identificació de la mutació responsable de l'albinisme de Floquet de Neu

- Investigadors de l'Institut de Biologia Evolutiva (UPF-CSIC) han liderat l'estudi del goril·la albí, símbol del Zoo de Barcelona, el qual ha revelat que l'endogàmia va ser la causa del seu albinisme.
- El catedràtic de Bioquímica i Biologia Molecular de la Universitat de València Ismael Mingarro (ERI Biotecmed) va ser l'encarregat de realitzar els estudis d'inserció en membrana de les regions de la proteïna codificada pel gen mutat.
- El treball, que es va publicar el passat 31 de maig a la revista *BMC Genomics*, obre un nou camí metodològic en l'àrea de la genètica de la conservació de les espècies en perill d'extinció

Deu anys després de la mort de Floquet de Neu, el primer i únic goril·la albí conegut fins al moment, investigadors de l'Institut de Biologia Evolutiva (Universitat Pompeu Fabra-CSIC) de Barcelona han liderat l'estudi del genoma de l'emblemàtic goril·la del Zoo de Barcelona, en el qual han participat científics de la Universitat de València. Aquesta investigació s'ha centrat en desxifrar la causa genètica de l'albinisme i també en explorar noves metodologies en l'àmbit de la genètica de la conservació d'aquelles espècies amenaçades.



1 Ismael Mingarro

Des de l'arribada del goril·la l'1 de novembre del 1966 a Barcelona, l'albinisme de Floquet de Neu, condició genètica caracteritzada pel dèficit de pigmentació a la pell, cabell i ulls, així com fotofòbia i altres problemes de visió, no només va despertar un gran interès entre els visitants del zoo, sinó que també va atreure l'atenció dels investigadors. L'any 2000, una investigació, liderada pel professor de la UPF Jaume Bertranpetit, ja va buscar la mutació causant en el gen de la Tirosinasa sense obtenir cap resultat. Ara, més de deu anys després d'aquest primer

intent, el professor Bertranpetit també ha col·laborat en la seqüenciació del genoma complet del goril·la albi que ha finalitzat amb èxit.

En el present estudi, que la revista *BMC Genomics* va publicar el 31 de maig, s'han analitzat totes les variants genètiques en els quatre gens que estan relacionats amb l'albinisme en humans (Tirosinasa, OCA2, TYRP1 i SLC45A2). Comparant aquestes variants amb dos goril·les no albins seqüenciats prèviament, es va trobar una única variant que podia explicar el fenotip albi, representant així un exemple de llibre de text sobre la transmissió de malalties mendelianes recessives. Aquesta variant produeix un canvi d'un únic aminoàcid en la proteïna del gen SLC45A2. Aquest gen també és responsable d'albinisme en altres espècies com el ratolí, el cavall i, recentment, el tigre blanc.

“Finalment i després de tants anys, és una alegria poder explicar per què Floquet de Neu era albi”, comenta l'investigador Tomàs Marquès Bonet, que ha dirigit l'estudi. “Desgraciadament el dèficit de pigmentació va fomentar l'aparició d'un carcinoma de pell, malaltia que finalment li va provocar la mort el 24 de novembre del 2003”, diu Irene Hernando, coautora de l'estudi. Els individus albins tenen una major sensibilitat a la llum solar, afectació que pot derivar en trastorns cutanis com el que va patir Floquet de Neu.

Per la seua banda, el doctorand Carlos Baeza-Delgado i el catedràtic de Bioquímica i Biologia Molecular Ismael Mingarro –qui dirigeix el Grup de Proteïnes de Membrana (<http://www.uv.es/membrana/>) a la Universitat de València- es van encarregar d'estudiar l'efecte a nivell de proteïna del canvi trobat al gen SLC45A2. El genoma de Floquet de Neu presenta un canvi d'un residu de glicina per una arginina en una de les regions hidrofòbiques d'aquesta proteïna transportadora. “Els nostres resultats, inclosos en el treball publicat, demostren que aquesta mutació dificulta la inserció en la membrana d'aquesta regió de la proteïna, cosa que, molt probablement compromet el transport de melanina”, apunta Mingarro.

Aquesta investigació va anar més enllà explorant els orígens de Floquet de Neu. L'oportunitat d'estudiar el genoma complet ha permès esbrinar que aquest carismàtic goril·la va ser producte de l'endogàmia en els boscos de Guinea Equatorial, on va ser descobert l'any 1966 per l'eminent etòleg Jordi Sabater Pi.

Els pares de Floquet tenien, probablement, un parentiu d'oncles-nebots, encara que altres hipòtesis com que eren mig germans també serien possibles. Per poder determinar aquesta conclusió, s'ha estudiat la variabilitat del genoma. En general, en els goril·les, les còpies materna i paterna del genoma difereixen en gairebé dos nucleòtids cada 1.000 bases. En el Floquet observem que hi ha regions de milions de bases a les que no hi ha cap diferència entre ambdues còpies, per tant, són heretades d'un parent comú com a resultat de la consanguinitat.

“Aquest descobriment és molt interessant des del punt de vista de la genètica de la conservació i és la primera vegada que s'ha observat un component endogàmic en estat salvatge en aquesta espècie de goril·la”, apunta Javier Prado Martínez, autor principal del treball. “Creiem que aquesta metodologia pot tenir un impacte important en l'estudi de la conservació d'espècies en risc d'extinció com el goril·la i altres grans primats, encara que pot ser extensible a qualsevol

espècie amenaçada”, afegeix. En l’article es discuteixen diverses hipòtesis sobre com l’endogàmia pot ocórrer en les societats de goril·les i quins factors podrien afavorir aquesta conducta.

En aquest estudi, liderat des de l’Institut de Biologia Evolutiva (centre mixt de recerca de la Universitat Pompeu Fabra i del CSIC), han participat una trentena d’investigadors de més de deu institucions, la majoria d’elles espanyoles, com ara el Centre Nacional d’Anàlisi Genòmica (CNAG), on es va realitzar la seqüenciació del genoma del goril·la, la Universitat de València, el CABD de Sevilla i la Universitat Autònoma de Barcelona. En l’àmbit internacional han col·laborat la Universitat de Washington de Seattle i la Universitat de Leipzig.

Aquesta recerca ha estat parcialment finançada pel zoo de Barcelona a través del programa de beques "Floquet de Neu" que es va atorgar a Javier Prado Martínez al 2011.

Treball de referència: Javier Prado-Martinez, Irene Hernando-Herraez, Belen Lorente-Galdos, Marc Dabad, Oscar Ramirez, Carlos Baeza-Delgado, Carlos Morcillo-Suarez, Can Alkan, Fereydoun Hormozdiari, Emanuele Rainieri, Jordi Estelle, Marcos Fernandez-Callejo, Mònica Valles, Lars Ritschter, Torsten Schöneberg, Elisa Calle-Mustienes, Sònia Casillas, Raquel Rubio, Marta Melé, Johannes Engelken, Mario Caceres, Jose Luis Gomez-Skarmeta, Marta Gut, Jaume Bertranpetit, Ivo G. Gut, Teresa Abello, Ismael Mingarro, Evan E. Eichler, Carles Lalueza-Fox, Arcadi Navarro and Tomas Marques-Bonet. “The genome sequencing of an albino Western lowland gorilla reveals inbreeding in the wild”. *BMC Genomics*. May 2013, 14:363 doi:10.1186/1471-2164-14-363

Contacte dels investigadors:

Ismael Mingarro | 96 354 37 96 | 658 50 42 23 | ismael.mingarro@uv.es

Tomàs Marquès Bonet | 93 316 08 87 | 650 487 718. tomas.marques@upf.edu

Javier Prado Martínez | 93 316 08 87 | javier.prado@upf.edu

La Universitat participa en la identificación de la mutación responsable del albinismo de Copito de Nieve

- Investigadores del Institut de Biologia Evolutiva (UPF-CSIC) han liderado el estudio del gorila, símbolo del Zoo de Barcelona, el cual ha revelado que la endogamia fue la causa de su albinismo.
- El catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universitat de València Ismael Mingarro (ERI Biotecmed) fue el encargado de realizar los estudios de inserción en membrana de las regiones de la proteína codificada por el gen mutado.
- El trabajo, publicado el pasado 31 de mayo en la revista *BMC Genomics*, abre un nuevo camino metodológico en el área de la genética de la conservación de las especies en peligro de extinción.

Diez años después de la muerte de Copito de Nieve, el primer y único gorila albino conocido hasta el momento, investigadores del Instituto de Biología Evolutiva (Universidad Pompeu Fabra-CSIC) de Barcelona han liderado el estudio del genoma del emblemático gorila del zoo de Barcelona, en el que han participado científicos de la Universitat de València. Esta investigación se ha centrado en descifrar la causa genética del albinismo y, también, en explorar nuevas metodologías en el ámbito de la genética de la conservación de aquellas especies amenazadas.

Desde la llegada del gorila el 1 de noviembre de 1966 a Barcelona, el albinismo de Copito de Nieve, condición genética caracterizada por el déficit de pigmentación en la piel, cabello y ojos, así como fotofobia y otros problemas de visión, no sólo despertó un gran interés entre los visitantes del zoo, sino que también atrajo la atención de los investigadores. En el año 2000, una investigación, liderada por el profesor de la UPF Jaume Bertranpetit, ya buscó la mutación causante en el gen de la tirosinasa sin obtener ningún resultado. Ahora, más de diez años después de este primer intento, el profesor Bertranpetit también ha colaborado en la secuenciación del genoma completo del gorila albino que ha finalizado con éxito.

En el presente estudio, que la revista *BMC Genomics* publicó el pasado 31 de mayo, se han analizado todas las variantes genéticas en los cuatro genes que están relacionados con el albinismo en humanos (tirosinasa, OCA2, TYRP1 y SLC45A2). Comparando estas variantes con dos gorilas no albinos secuenciados previamente, se encontró una única variante que podía explicar el fenotipo albino, representando así un ejemplo de libro de texto sobre la transmisión de enfermedades mendelianas recesivas. Esta variante produce un cambio de un único

aminoácido en la proteína del gen SLC45A2. Este gen también es responsable de albinismo en otras especies como el ratón, el caballo y, recientemente, el tigre blanco.

"Finalmente y después de tantos años, es una alegría poder explicar por qué Copito de Nieve era albino", comenta el investigador Tomàs Marquès Bonet, que ha dirigido el estudio. "Desgraciadamente el déficit de pigmentación fomentó la aparición de un carcinoma de piel, enfermedad que finalmente le provocó la muerte el 24 de noviembre de 2003", dice Irene Hernando, coautora del estudio. Los individuos albinos tienen una mayor sensibilidad a la luz solar, afectación que puede derivar en trastornos cutáneos como el que sufrió Copito de Nieve.

Por su parte, el doctorando Carlos Baeza-Delgado y el catedrático Bioquímica y Biología Molecular Ismael Mingarro –quien dirige el Grupo de Proteína de Membrana (<http://www.uv.es/membrana/>) en la Universitat de València- se encargaron de estudiar el efecto a nivel de proteína del cambio encontrado en el gen SLC45A2. El genoma de Copito de Nieve presenta un cambio de un residuo de glicina por una arginina en una de las regiones hidrofóbicas de esta proteína transportadora. “Nuestros resultados, incluidos en el trabajo publicado, demuestran que esta mutación dificulta la inserción en la membrana de esta región de la proteína, cosa que, muy probablemente compromete el transporte de melanina”, apunta Mingarro.

Esta investigación fue más allá explorando los orígenes de Copito de Nieve. La oportunidad de estudiar el genoma completo ha permitido averiguar que este carismático gorila fue producto de la endogamia en los bosques de Guinea Ecuatorial, donde fue descubierto en 1966 por el eminente etólogo Jordi Sabater Pi.

Los padres de Copito tenían, probablemente, un parentesco de tíos-sobrinos, aunque otras hipótesis como que eran medio hermanos también serían posibles. Para poder determinar esta conclusión, se ha estudiado la variabilidad del genoma. En general, en los gorilas, las copias materna y paterna del genoma difieren en casi dos nucleótidos cada 1.000 bases. En el Copito observamos que hay regiones de millones de bases en las que no hay ninguna diferencia entre ambas copias, por lo tanto, son heredadas de un pariente común como resultado de la consanguinidad.

"Este descubrimiento es muy interesante desde el punto de vista de la genética de la conservación y es la primera vez que se ha observado un componente endogámico en estado salvaje en esta especie de gorila", apunta Javier Prado Martínez, autor principal del trabajo. "Creemos que esta metodología puede tener un impacto importante en el estudio de la conservación de especies en riesgo de extinción como el gorila y otros grandes primates, aunque puede ser extensible a cualquier especie amenazada", añade. En el artículo se discuten varias hipótesis sobre cómo la endogamia puede ocurrir en las sociedades de gorilas y qué factores podrían favorecer esta conducta.

En este estudio, liderado desde el Instituto de Biología Evolutiva (centro mixto de investigación de la Universidad Pompeu Fabra y del CSIC), han participado una treintena de investigadores de más de diez instituciones, la mayoría de ellas españolas, como el Centro Nacional de

Análisis Genómico (CNAG), donde se realizó la secuenciación del genoma del gorila, la Universidad de Valencia, el CABD de Sevilla y la Universidad Autónoma de Barcelona. En el ámbito internacional han colaborado la Universidad de Washington de Seattle y la Universidad de Leipzig. Esta investigación ha sido parcialmente financiada por el zoo de Barcelona a través del programa de becas "Copito de Nieve" que se otorgó a Javier Prado Martínez en 2011.

Trabajo de referencia: Javier Prado-Martinez, Irene Hernando-Herraez, Belen Lorente-Galdos, Marc Dabad, Oscar Ramirez, Carlos Baeza-Delgado, Carlos Morcillo-Suarez, Can Alkan, Fereydoun Hormozdiari, Emanuele Rainieri, Jordi Estelle, Marcos Fernandez-Callejo, Mònica Valles, Lars Ritschter, Torsten Schöneberg, Elisa Calle-Mustienes, Sònia Casillas, Raquel Rubio, Marta Melé, Johannes Engelken, Mario Caceres, Jose Luis Gomez-Skarmeta, Marta Gut, Jaume Bertranpetit, Ivo G. Gut, Teresa Abello, Ismael Mingarro, Evan E. Eichler, Carles Lalueza-Fox, Arcadi Navarro and Tomas Marques-Bonet. "The genome sequencing of an albino Western lowland gorilla reveals inbreeding in the wild". *BMC Genomics*. May 2013, 14:363 doi:10.1186/1471-2164-14-363

Contacte dels investigadors:

Ismael Mingarro | 96 354 37 96 | 658 50 42 23 | ismael.mingarro@uv.es

Tomàs Marquès Bonet | 93 316 08 87 | 650 487 718. tomas.marques@upf.edu

Javier Prado Martínez | 93 316 08 87 | javier.prado@upf.edu