



International Center  
for Scientific Debate  
BARCELONA



## Sinopsis

# LOS MECANISMOS DEL EPIGENÉTICA EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD

CONFERENCIA EN BARCELONA SOBRE EPIGÈNTICA Y CÁNCER (BCEC)

25 y 26 de octubre, 2017

ORGANIZADO POR



COORGANIZADO POR



CON LA COLABORACIÓN DE



PATROCINADO POR



---

# LOS MECANISMOS DE LA EPIGENÉTICA: EN LA SALUD Y EN LA ENFERMEDAD.

---

La información genética se encuentra codificada en el ADN, al que metafóricamente se le conoce como un libro de instrucciones. Sin embargo, este “libro” es muy complejo de interpretar, y las mismas instrucciones sirven para dar lugar a células tan diferentes como una neurona o una célula de la piel. En realidad, se trata más bien de **una coreografía en la que los genes se van activando o apagando según el momento, las circunstancias y el lugar.**

Más allá de la genética, la epigenética actuaría como la directora del baile. Comprende toda una serie de capas reguladoras que, mediante mecanismos conectados entre sí, coordinan lo que cada célula debe hacer en cada momento. Aún se desconocen buena parte de estos mecanismos, pero su importancia es tan radical que **alteraciones del sistema dan lugar a numerosos y graves problemas.** De entre todos ellos, uno de los más estudiados es su relación con el **cáncer**, y marcadores epigenéticos están sirviendo ya en algunos casos para afinar diagnósticos o dirigir terapias.

Para discutir algunos de los más recientes e importantes avances, varios de los mejores expertos internacionales se reunieron en B-Debate, una iniciativa de Biocat y de la [Obra Social “la Caixa”](#) para promover el debate científico. Es la quinta ocasión en que tiene lugar esta serie de conferencias sobre epigenética, que contribuyen a poner a Barcelona en el escaparate de un campo altamente emergente. En esta ocasión ha sido organizada conjuntamente con el [Institut de Biologia Molecular de Barcelona](#) (CSIC) i l'[Institut d'Investigació contra la Leucèmia Josep Carreras \(IJC\)](#), con la colaboración del [Institut de Recerca Biomèdica](#) (IRB Barcelona), el [Programa d'Epigenètica i Biologia del Càncer](#) (PEBC; IDIBELL) i el [Centre de Regulació Genòmica](#) (CRG).

## CONCLUSIONES

---

- La epigenética es responsable del correcto desarrollo de las células y tejidos. Alteraciones en su funcionamiento se relacionan con graves enfermedades, incluyendo la práctica totalidad de los tumores.

- Hay una íntima conexión entre la investigación más básica y la aplicada. El estudio de los mecanismos epigenéticos está dando pistas sobre posibles nuevos tratamientos.
- Algunas de las aplicaciones de la epigenética en el tratamiento del cáncer son servir de guía de ciertas terapias y la localización de tumores de origen desconocido.
- El genoma ha dejado de verse como un libro de instrucciones lineal. Su estructura en 3D es crucial para su lectura y supone uno de los mecanismos de identidad celular.

## 1. EPIGENÉTICA: DEL CONOCIMIENTO A LAS APLICACIONES

---

Aunque no siempre parezca evidente, hay una íntima conexión entre la investigación más básica —la que se dirige a investigar los mecanismos más íntimos de la célula— y la aplicada, la que busca una utilidad práctica más palpable y que, en la inmensa mayoría de los casos, no puede existir sin la primera. Un ejemplo de esta relación se vio en la charla de [Manel Esteller](#), director del Programa de Epigenética y Biología del Cáncer (PEBC) en el IDIBELL de Barcelona.

**“La epigenética es la responsable de que se desarrollen diferentes tejidos a partir de las células madre, incluso de que algunas células vuelvan a ser células madre”**, explicó Esteller. Pero ese funcionamiento básico, *en la salud*, puede trastocarse. Está tan ligado a la división celular que alteraciones en su regulación participan en la práctica totalidad de los procesos tumorales. “Uno de los principales objetivos de nuestro laboratorio es contribuir a que los resultados de nuestra investigación mejoren el manejo de los pacientes con cáncer”, aseguró. En su equipo han desarrollado líneas muy diversas que tocan diversas vertientes de la epigenética, especialmente la relacionada con la metilación del ADN.

**Grosso modo, se distinguen tres tipos de mecanismos epigenéticos: la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas y los ARNs no codificantes**, todos ellos interactuando y *jugando* entre sí. El primero consiste en la unión al ADN de grupos metilo, que tienden a compactarlo e impiden su lectura, por lo que inhiben la expresión de los genes. Las histonas son las proteínas sobre las que se enrolla el ADN, y según las marcas químicas que se les añadan pueden también

compactarlo o abrirlo, bloquear o permitir la entrada y la lectura. Los ARNs no codificantes son *mensajeros truncados*. Si bien el ARN es el mediador entre el ADN y su producto final, las proteínas, este tipo en particular no dan lugar a proteína alguna, sino que suele comportarse impidiendo que otros lo hagan. Es, nuevamente, un agente de inhibición.

“Uno de los pilares fundamentales de la epigenética en el cáncer”, comentó Esteller, “es que puede producir una **inhibición de genes supresores tumorales**, generalmente por ganancia de metilación. Son genes que no están mutados, están hipermetilados”. Algunos de ellos pueden **condicionar también los tratamientos**, como sucede con el gen [MGMT](#), cuya metilación se relaciona con el éxito de la quimioterapia en gliomas, un tipo de tumor cerebral. “También hemos visto que la metilación en el gen [SLFN11](#) se relaciona con la sensibilidad a terapias basadas en platino, lo que puede ser un paso adelante en la medicina personalizada”, comentó Esteller.

Este tipo de metilaciones suele darse en la vecindad de los genes, en los llamados promotores, una suerte de cerradura que permite o impide la entrada y lectura. Pero la complejidad es mucho mayor. “Hemos visto que también pueden darse [en los enhancers](#)”. Estos interruptores o potenciadores se encuentran lejos de los genes, pero **el ADN tiene una estructura en 3D, y por su conformación espacial pueden acercarse e influir directamente en la expresión**. “Hemos observado que un gen relacionado con la anemia de Fanconi y la reparación del ADN —y, por tanto, con muchos tumores— se puede alterar por la metilación de un *enhancer*”, comentó Esteller. “Por eso no lo habíamos visto en todos estos años”.

Una de las aplicaciones de la metilación del ADN ya disponible en la clínica es la [localización de cánceres de origen desconocido](#). En un 5% de los pacientes, “el médico detecta un cáncer que ya ha dado metástasis, pero no puede encontrar el lugar de origen”. Estos casos tienen muy mal pronóstico, porque no hay ninguna pista sobre el tratamiento más eficaz. En el laboratorio de Esteller han conseguido identificar la procedencia en base al perfil de metilación con bastante precisión. Aunque siguen siendo casos muy graves, **la herramienta permite mejorar las expectativas y ya ha sido aprobada para su uso clínico**.

Estos son algunos ejemplos de aplicaciones desde la investigación. Pero todavía se desconocen muchos aspectos sobre los mecanismos más íntimos y básicos de la epigenética. Gran parte de los avances que se presentaron tienen que ver con la arquitectura del genoma y con otro de sus pilares básicos: las histonas.

## 2. ARQUITECTURA E HISTONAS: UN DESPLEGABLE EN 3D

---

Más que un libro de instrucciones, **el ADN funciona como un desplegable en tres dimensiones**. Constreñido en el núcleo de las células, se empaqueta uniéndose a las histonas, un tipo de proteínas sobre las que se enrolla. Desde hace unos años se sabe que estas histonas también sufren modificaciones químicas que condicionan la lectura del ADN, pero aún se está lejos de comprender el código en su totalidad.

El grupo de [Carl Wu](#), profesor en la Universidad Johns Hopkins de Baltimore, está desentrañando algunos de estos misterios. Por ejemplo, ha estudiado cómo **la histona H2A.Z se incorpora tanto a los *enhancers* como a los promotores**, lugares clave de la regulación génica. Lo hace a través de una proteína llamada SWR1, que media su intercambio por otras histonas que ocupaban previamente su lugar. Ese viaje y ese intercambio parecen ser factores fundamentales a la hora de controlar la expresión de los genes.

Por su parte, el grupo de [Susan Gasser](#) —directora del Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research en Basilea, Suiza— utiliza unos gusanos, los llamados *C. Elegans*, para estudiar **cómo se controlan la multitud de elementos repetitivos** que portamos en nuestro genoma y que no dan lugar a proteínas. Su trabajo ha permitido establecer [la importancia de un tipo de metilación](#) en las histonas de tipo H3 (H3K9) a la hora de regular y reprimir su transcripción. Usando animales en los que esta metilación se encuentra impedida han comprobado que, en su ausencia, “hay una desregulación general y una acumulación de múltiples daños en el ADN”.

El trabajo de [Wendy Bickmore](#), profesora en la MRC Human Genetics Unit de Edimburgo, ha demostrado que **la organización espacial de los cromosomas es también esencial, y que estos tienen posiciones preferidas dentro del núcleo**. Si bien muchas de las modificaciones de las histonas dependen de los llamados complejos Polycomb (conjuntos de proteínas que catalizan y coordinan las reacciones necesarias para añadir los diferentes grupos químicos), [parte de sus efectos no dependen directamente de esas modificaciones](#), sino de cambios que provocan en la conformación espacial del ADN. De ahí que llame a estos complejos “**los tejedores maestros del genoma en 3D**”.

“Algo que siempre me interesó fue saber qué mecanismos son los que permiten a las células mantener su identidad”, confesó [Amos Tanay](#), del

departamento de ciencia computacional y matemáticas aplicadas en el Instituto Weizmann de Israel. Las células se dividen, pero de alguna manera las hijas recuerdan cómo eran antes de la división. “Hay varios mecanismos que lo explican: uno son las marcas en el ADN que se transmiten cuando la célula se divide, como la metilación. Pero hay más, como **la relación con las células vecinas**, que ayuda a conformar y mantener la identidad. E incluso **la propia organización de los cromosomas dentro del núcleo es importante**”. Las nuevas técnicas de análisis llamadas de “single-cell” (de célula única) [han permitido a su grupo estudiar la arquitectura del genoma celular](#) a lo largo de todo su ciclo, cómo se organiza en compartimentos y cómo llegan a relacionarse entre ellos distintos cromosomas.

### 3. EN EL CAMINO ENTRE LO MÁS BÁSICO Y LO APLICADO

---

Muchas investigaciones se encuentran en el terreno intermedio que separa la investigación más básica de su posible aplicación. El grupo de [Eran Meshorer](#) — investigador en la Universidad Hebrea de Jerusalén, en Israel—, trabaja estudiando las células madre normales, pero su alteración está íntimamente relacionada con el cáncer, por lo que constantemente se relacionan. No solo parece que son el origen de muchos tumores, sino que dentro de ellos “**parece haber una estructura jerárquica, donde las células madre del cáncer alimentan al tumor**”, comentó Meshorer. En su laboratorio han observado [el papel crucial de un tipo de histonas, codificadas como H1.0](#), en el control de la proliferación celular. “Hemos visto que en las células madre del cáncer se reduce la expresión de este tipo de histonas, y que si conseguimos que las vuelvan a expresar pierden sus características cancerígenas”. Esta observación parece tener también repercusión en la clínica: “**Cuando estratificamos a los pacientes según la expresión de H1.0, esta se relaciona con la probabilidad de supervivencia en todos los tipos de tumores que miramos**”.

Otro ejemplo fue el presentado por [Wendy Béguelin](#) investigadora en el Weill Cornell Medicine de Nueva York. **Durante las respuestas de defensa, los linfocitos B que producen inmunoglobulinas proliferan y se dividen en los nódulos linfáticos**. Para ello [es fundamental el papel de EZH2](#), una enzima que cataliza una metilación particular de las histonas (la H3K27me) y que permite aumentar la plasticidad de las células favoreciendo su división acelerada. Sin embargo, una mutación a este nivel predispone al desarrollo tumoral. Eso es lo que sucede en el 30% de pacientes

con dos tipos concretos de linfomas. Y de ahí que **ya hay inhibidores de EZH2 que se estén [probando en ensayos clínicos](#)**.

Pero no todas las alteraciones están relacionadas con el cáncer. La epigenética resulta tan crucial en el funcionamiento celular que **alteraciones en su funcionamiento pueden estar detrás de enfermedades tan distintas de las tumorales como puede ser el [albinismo](#)**. Esta es “una condición genética que puede estar causada por mutaciones en hasta 20 genes diferentes”, explicó Lluís Montoliu, profesor en el Centro Nacional de Biotecnología de Madrid, quien además destacó que **“el mayor problema de estas personas no es la falta de pigmento en el pelo o la piel, sino sus graves problemas de visión”**.

Aunque se conoce mucho de la genética de esta condición, **“en un 30 o 40% de los casos no conseguimos hacer un diagnóstico correcto”**. Es decir, no presentan ninguna de las mutaciones conocidas. “Se podría pensar que es porque se encuentran en otros genes, pero lo que creemos es que se debe a cambios en elementos reguladores de los genes ya conocidos”, matizó Montoliu. Y así parece ser. Antes, por la estructura del genoma, “era difícilísimo investigar estos elementos en el laboratorio. Estuvimos veinte años sin poder estudiarlos”. Pero ahora las nuevas tecnologías, en especial las basadas en las tijeras moleculares CRISPR/Cas, han abierto una puerta mucho más sencilla y accesible.