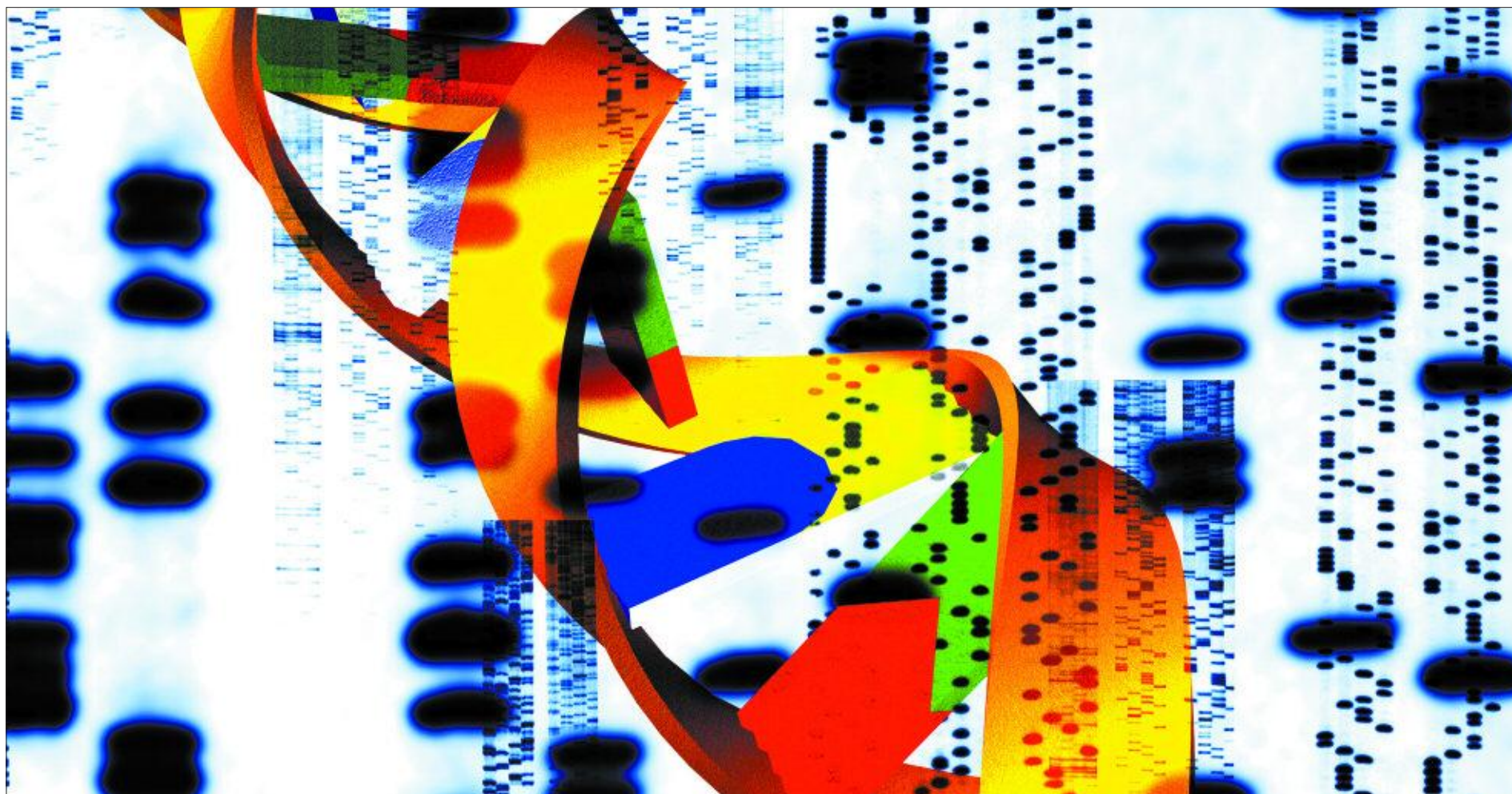


Biomedicina

Investigación



Representación de una parte de la molécula de la herencia, el ácido desoxirribonucleico (ADN), con su característica forma de doble hélice, sobre la autorradiografía de una secuencia genética. AGE FOTOSTOCK

La información contenida en los genes va más allá de la mera secuencia genética. Lo que hace que unos genes se expresen o no depende en buena medida de factores epigenéticos, es decir, del envoltorio bioquímico que rodea al ADN. Mientras la genética de una persona no es fácilmente alterable, la epigenética es modificable por el estilo de vida. Tras la secuenciación del genoma se acomete ahora el proyecto epigenoma para entender el cáncer y otras muchas enfermedades. Por **Manel Esteller**

Qué es la epigenética y para qué sirve

Durante décadas la cuestión de la herencia biológica se ha respondido a través del lenguaje del ADN. Esta visión situaba al ADN como único material hereditario que determina los rasgos que diferencian un organismo de otro y que se transmite de generación en generación. El ADN utiliza un lenguaje basado en la existencia de cuatro letras, que se combinan a su vez en palabras de tres letras para dar lugar a las proteínas, las moléculas que dotan de estructura y funciones específicas a los organismos. A lo largo de los últimos años se ha evidenciado que esta visión era incompleta. Así por ejemplo, aunque todas y cada una de las células de un organismo poseen la misma información almacenada en su ADN, resulta evidente que una célula de la piel es muy distinta de una neurona o de un glóbulo blanco sanguíneo. ¿Qué diferencia, entonces, una célula sanguínea de una neurona, si no es su ADN?

La respuesta nos la da la epigenética, una disciplina que se dedica a estudiar los cambios heredables que no dependen de la secuencia de bases del ADN. Éste, que en cada una de las células humanas forma una especie de fibra de alrededor de dos metros de longitud, se encuentra empaquetado exquisitamente a fin de ser confinado en el interior de un núcleo de diámetro un millón de veces más pequeño. La forma en la que el ADN es empaquetado determina en realidad la forma en que este ADN funcionará.

El envoltorio, por así decir, que

forma el ADN dentro del núcleo recibe el nombre de cromatina, y los mecanismos y modificaciones que sufren el ADN y su envoltorio serían las modificaciones epigenéticas, que en último término deciden qué funciones están activadas y cuáles inactivadas en cada tipo de célula.

Cuestiones como la reprogramación en la transferencia de núcleos celulares y la clonación de organismos, numerosas alteraciones en cáncer y en otros síndromes, no se pueden entender sin considerar los factores epigenéticos. Así pues, podemos explicar de una forma más o menos sencilla la epigenética si la definimos como el estudio de la regulación heredable de la actividad de los genes que no viene determinada por la secuencia genética.

Como una puerta

Nuestros genes son la combinación de cuatro bases o piezas denominadas A, C, G y T, que cuando sufren alteraciones las llamamos mutaciones. Hoy sabemos que los genes se controlan de muchas más formas: por ejemplo, añadiendo un grupo químico llamado metilo a la cadena de ADN o añadiendo otro grupo químico llamado acetilo a las proteínas histonas, que pueden considerarse las llaves de nuestro genoma.

Recordemos que los genes son fragmentos de ADN, que se expresan originando ARN que luego producirá una proteína. Casi todo lo que podemos tocar en nuestro cuerpo son proteínas: la melanina de nuestra piel, la hemoglobina de

La forma en la que el ADN es empaquetado en el núcleo de la célula determina su funcionamiento

Gracias a la epigenética podemos mejorar nuestro genoma con unos hábitos de vida saludables

nuestra sangre, etcétera. Debe existir un control riguroso de los genes, ya que no sería deseable que una célula del ojo expresara una proteína de una célula del hueso, pues afectaría a nuestra visión. ¿No les parece?

El envoltorio bioquímico que cubre el ADN como un papel de regalo y permite *abrir* (expresar) o *cerrar* (silenciar) los genes es lo epigenético. Este envoltorio puede ser más rígido y protector, como sucede con la metilación del ADN, o más débil y dinámico, como ocurre con los cambios en las histonas.

Otra forma de entender la epigenética es con la metáfora de la puerta. Podemos *cerrar* la expresión de un gen de forma ligera, simplemente ajustando la puerta: esto es lo que produciría un cambio en las histonas. O bien podemos reprimir su expresión de forma más firme, cerrando la puerta con una vuelta de llave: éste sería el efecto de la metilación del ADN.

Una epigenética equilibrada, dentro de la variación fisiológica y poblacional es esencial para el ser humano, ya que evita la expresión de secuencias de ADN parasitarias adquiridas a lo largo de millones de años de evolución, permite la expresión correcta del cromosoma X en las mujeres, mantiene a nuestro genoma estable evitando que se rompa, ayuda en la expresión específica de cada tejido y realiza muchas otras tareas ingratas y poco reconocidas.

La epigenética de un individuo viene determinada por muchos factores: exposición a agentes quími-

cos durante la vida intrauterina y después del nacimiento, variantes genéticas en los genes que regulan la epigenética (ADN metiltransferasas, histona deacetilasas, etcétera), la radiación, la alimentación.

Cambios dinámicos

Es interesante comprobar que mientras la genética de una persona no es fácilmente modificable, la epigenética es más dinámica. Así, mientras existen mecanismos de reparación del ADN muy fiables para evitar mutaciones desarrolladas a lo largo de millones de años de evolución, seguramente porque ciertos mecanismos epigenéticos son de aparición más tardía y están ausentes por ejemplo en levaduras, moscas y gusanos, nuestras células no disponen de sistemas tan eficaces en su reparación. La parte buena de la historia es que podemos *modificar* positivamente nuestro genoma con unos hábitos de vida saludables.

La epigenética de una persona se mantiene estable dentro de unos límites superiores e inferiores: tan malo es pasarse como quedarse corto. Por ejemplo, los alcohólicos suelen sufrir deficiencias de vitaminas que causan la pérdida de metilación de su genoma, que podría asociarse con la aparición de las diversas enfermedades que presentan.

Un aspecto interesante es el hecho de que la epigenética puede, en parte, explicar la observación de que aunque dos personas tengan la misma mutación genética una desarrollará una enfermedad y la otra no.

Biomedicina

Investigación

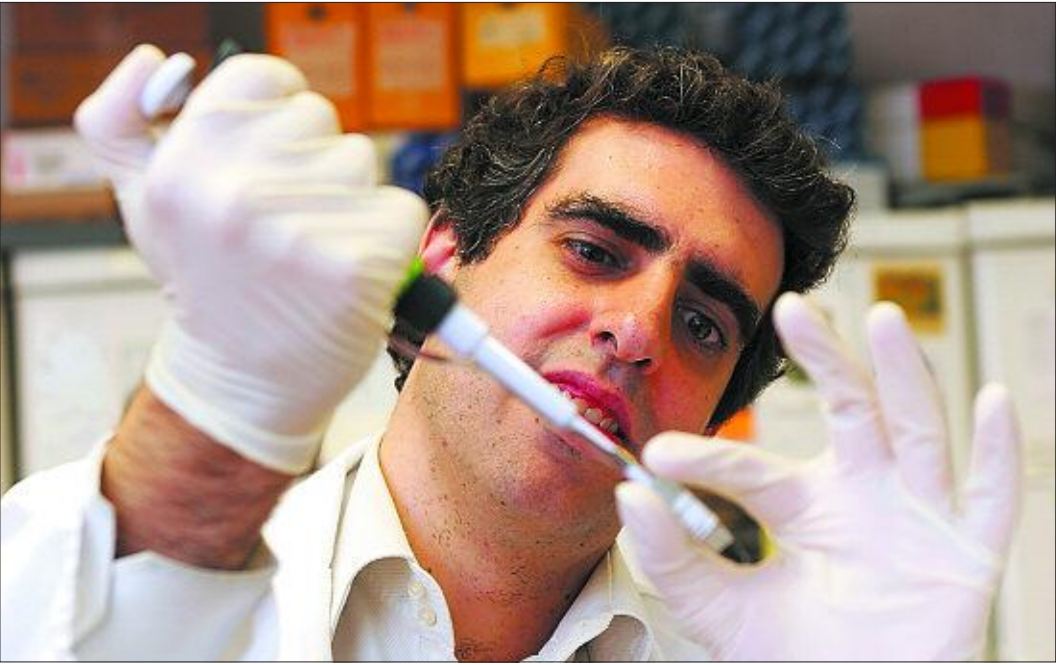
Lo mismo se puede explicar para la distinta incidencia de dolencias en gemelos monocigóticos, que comparten el mismo genoma.

Esto podemos imaginarlo como una partida de cartas. Cuando se reparte la baraja de nuestro genoma a dos jugadores les quedan las peores cartas, supongamos la mutación de un gen supresor tumoral como *BRCA-1*. Ambos, por tanto, tienen las mismas posibilidades de entrada de perder la partida. La cuestión es ver cómo se juegan esas cartas. Ciertos hábitos tóxicos y de estilo de vida pueden acelerar los procesos de desarrollo de un tumor, en uno alterando su epigenética, mientras que se previenen estas alteraciones en el otro.

Si alteramos la epigenética se producen muchas enfermedades: por ejemplo una pérdida de metilación puede ocasionar una exposición excesiva de antígenos y originar una enfermedad autoinmune; o una mutación del gen epigenético

res del ADN como predictores de buena respuesta a fármacos de quimioterapia. El caso más ilustrativo es el gen *MGMT* y la respuesta a temozolomida en tumores cerebrales, es decir, para dar el fármaco adecuado al paciente adecuado.

Si pensamos en nuevas terapias del cáncer, es importante reconocer que todos los tumores humanos tienen un componente epigenético. Por tanto, fármacos que busquen reparar este patrón epigenético dañado podrían ser beneficiosos en principio contra diversos tipos de cáncer. En oncología, la punta de lanza de nuevos tratamientos suelen ser las enfermedades malignas de la sangre. Éste es el caso también de los fármacos epigenéticos: los dos primeros agentes que reparan nuestra maltrecha metilación del ADN han sido aprobados para el tratamiento de ciertas leucemias y preleucemias, mientras que dos fármacos que regeneran a nuestras histonas han sido aprobados para su uso



Manel Esteller, en su Laboratorio de Epigenética del Cáncer del CNIO.

GORKA LEJARCEGI

MeCP2 puede causar una enfermedad neurológica como el síndrome de Rett, una de las principales causas de retraso mental en mujeres y que afecta a muchas familias que luchan contra esta enfermedad.

Aplicaciones en oncología

Sin embargo, es en el campo de la oncología en el que se ha avanzado más en el conocimiento epigenético del cuerpo humano. El cáncer aparece por una combinación casi maligna de alteraciones genéticas y epigenéticas. Por ejemplo, sabemos que los tumores humanos pierden metilación de su ADN, que se convierte en una estructura frágil como una pompa de jabón y por eso aparecen aberraciones cromosómicas. Curiosamente, también ocurre que genes protectores del cáncer (llamados genes supresores de tumores) dejan de ejercer esta acción beneficiosa porque la metilación bloquea, como si fuera una señal de *stop* de tráfico, su expresión.

Los ejemplos más clásicos de este último aspecto son los genes *BRCA-1*, *MLH-1*, *MGMT* y *GSTP-1* en cáncer de mama, colon, cerebro y próstata, respectivamente. Este conocimiento tiene diversas aplicaciones. Uno es la posibilidad de usar patrones de metilación del ADN en el aspecto genómico o en genes particulares como biomarcadores de la presencia de una lesión maligna. El caso más representativo es la detección de cáncer de próstata usando la metilación del gen *GSTP-1*.

Una segunda aplicación es el uso de la metilación de genes reparado-

en linfomas, un tumor de los ganglios linfáticos.

Epigenoma Humano

Podemos también perfilar el futuro que nos espera. De la secuenciación del ADN, del desciframiento de nuestro genoma, se nos dijo que era “el libro de la vida”. Pues parece ser que el libro que nos entregaron en los proyectos del genoma humano estaba huérfano de gramática y ortografía: era un inmenso telegrama sin signos de puntuación. Darle sentido a esas palabras es trabajo de la epigenética: poner una metilación del ADN aquí y una acetilación allá. De ahí el interés por el Proyecto del Epigenoma Humano, un consorcio científico internacional donde nuestro laboratorio es uno de los líderes en Europa.

El propio Francis Collins, el líder del proyecto público de secuenciación del genoma humano, ha comentado que la epigenética era algo con lo que no habían contado ni Mendel (padre de la genética clásica) ni Watson ni Crick (padres de la doble cadena de ADN). El establecimiento de la metilación del ADN y todas las modificaciones de las histonas en nuestro genoma entero, en todos los tipos celulares y en sus patologías derivadas permitirá, ahora sí, una lectura más real de nuestro libro de la vida.

Manel Esteller es director del Grupo de Epigenética del Cáncer del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), en Madrid, y director del Programa de Epigenética y Biología del Cáncer (PEBC) del Instituto Catalán de Oncología (ICO), en Barcelona.

12 CIENTÍFICAS DEL SIGLO XX

Por ROSER GONZÁLEZ

Rosalind Franklin

y la doble hélice

Aportó evidencias sobre la forma que adopta el ADN

Rosalind Franklin (1920-1958) nació en Londres en el seno de una familia anglojudía conservadora y culta. Su padre defendía que las mujeres no debían realizar ninguna otra actividad que no fuera benéfica o social. Esta idea chocaba con la vocación científica de Rosalind Franklin, que después de largas y tensas discusiones con su padre logró su autorización para matricularse en el Newnham College de Cambridge, en 1938.

Rosalind Franklin se curió en el ambiente duro del inicio de la guerra y aprendió a trabajar sola. Se graduó en 1941, y priorizando la ayuda a su país decidió trabajar en la Asociación Británica para la Investigación sobre la Utilización del Carbón. Descubrió su pasión por la cristalografía, presentó su tesis doctoral en Cambridge en 1945, y sus investigaciones son hoy una referencia obligada en su campo.

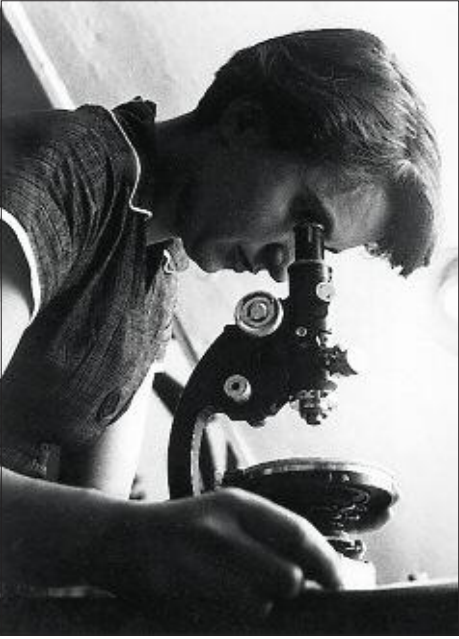
Cuando terminó la guerra, Rosalind Franklin se trasladó a París (1945-1950) para continuar investigando en el Laboratorio Central de Servicios Químicos del Estado. Iniciaba una nueva etapa y se sentía liberada del peso de los convencionalismos anglosajones. En París disfrutó de una vida profesional y personal intensa y realizó muy buenos trabajos científicos. En sus propias palabras, se sentía más “europea” que inglesa y, de hecho, la de París fue la época de su vida que siempre añoraría.

En enero de 1951, se incorporó a la Unidad de Biofísica del King's College de Londres. El King's era un centro de prestigio fundado por la Iglesia de Inglaterra, anclado en la más pura tradición británica y muy poco proclive a considerar a las mujeres científicas en pie de igualdad con respecto a los hombres.

Este ambiente tradicional y conservador del King's, tan alejado del “liberalismo” francés, y la falta de empatía y *complicidad* con Maurice Wilkins, subdirector del equipo de Biofísica, fueron factores que condicionaron muy negativamente las relaciones entre ellos. La actitud hostil de Wilkins se explicaba porque el trabajo de Rosalind chocaba frontalmente con sus intereses y objetivos. A pesar de todo, ella inició con entusiasmo la instalación de un equipo nuevo de rayos X y optimizó el sistema de detección. Después,

con la colaboración de Raymond Gosling, obtuvo unas imágenes excelentes de difracción de rayos X sobre fibras de ADN, los patrones más nítidos obtenidos hasta el momento que disipaban ambigüedades anteriores y demostraban que la molécula estaba formada por dos cadenas antiparalelas que se plegaban formando una doble hélice.

Precisamente, al mismo tiempo, Watson y Crick, en el Laboratorio Cavendish de Cambridge, estaban construyendo un modelo sobre la estructura del ADN y no disponían de una evidencia experimental directa a favor de una doble hélice. La amistad entre Wilkins y Watson hizo el resto. Las imágenes que validaban el modelo se consiguieron a espaldas de su



Rosalind Franklin

autora y gracias a la *complicidad* de Wilkins. No sólo eso, se minimizó posteriormente su trabajo al no hacerla constar como autora en el conocidísimo trabajo sobre la estructura del ADN, publicado en la revista *Nature* en 1953.

Finalmente, la concesión del premio Nobel a Watson, Crick y Wilkins (1962) por este descubrimiento no ha estado exenta de polémica, especialmente respecto a Wilkins. Teniendo en cuenta que el máximo número de galardonados es tres, es muy probable que ella no hubiera sido nominada. Sin embargo, esta alternativa no se pudo ni tan siquiera considerar, Rosalind Franklin había fallecido en 1957.

Perfil resumido del que se incluye en el libro *Doce mujeres en la biomedicina del siglo XX*, editado por la Fundación Dr. Antonio Esteve (2007) y de acceso libre en www.esteve.org. Se pueden solicitar ejemplares impresos gratuitos al correo electrónico fundacion@esteve.org