



sociedad

Los mercados de CO₂ ignoran la cumbre de Cancún

Más allá de la genética

Saber lo que está escrito en el ADN no basta ● Hay que conocer los interruptores que lo activan o apagan para poder atacar enfermedades como el cáncer

JAIME PRATS

La genética por sí sola no basta para dar explicación a determinadas preguntas. ¿Por qué el ADN de una persona, al cabo de los años y, al margen de mutaciones, deja de funcionar correctamente y determinados genes comienzan a fallar? ¿Por qué dos gemelos idénticos tienen la misma carga genética pero distinta reacción a las mismas enfermedades?

La respuesta está en la epigenética, un conjunto de señales bioquímicas que, a modo de interruptores, activan o apagan la función de los genes y que se han convertido en uno de los campos que mayores expectativas han producido en la biomedicina. La investigación oncológica es, de momento, la más beneficiada por este nuevo enfoque, especialmente en el tratamiento de leucemias y linfomas. Pero existen trabajos en otras parcelas, como las enfermedades raras o la comprensión del envejecimiento.

Pese a que queda mucho aún por conocer de estos mecanismos, cada vez son más las publicaciones en las revistas especializadas que analizan estos procesos, hasta el punto que a imagen del Proyecto Genoma Humano, que en 2001 acabó con la secuenciación del ADN, existe el Proyecto Epigenoma Humano (www.epigenome.org), un consorcio científico para poner en común los hallazgos de los distintos grupos de trabajo.

Thomas Jenuwein, investigador de epigenética del Instituto de Inmunología Max Planck de Alemania, compara la genética con un libro. Una vez escrito, el texto (la secuencia de bases que forman los genes: agctagtc... y que representa la información genética de un organismo) será el mismo en todas las copias que se distribuyan entre los lectores. Pero cada lector los interpretará de forma distinta y sentirá diferentes emociones. De la misma forma, la epigenética permitiría distintas interpretaciones del mismo molde (texto) en función, por ejemplo, de las diferentes condiciones de vida de la persona.

Manel Esteller, director del grupo de epigenética y biología del cáncer del Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge y uno de los referentes mundiales del estudio epigenético, prefiere el símil de una partida de cartas. "Los naipes que recibe el jugador cuando nace sería la genética, que se hereda el 50% del padre y el 50% de la madre, más o menos", comenta. "Recibir buenas cartas es importante, pero tam-



Identificar los genes asociados a una enfermedad no sirve si luego no se pueden modificar. / CORDON PRESS

"El genoma no es una serie de cuatro 'letras', sino de cinco", dice Esteller

La quinta pieza es una molécula capaz de silenciar los genes

bién lo es cómo cada jugador hace uso de ellas. Esto es la epigenética, y tiene que ver con los estilos de vida". Igual que se puede tener una buena mano y echarla a perder por ser demasiado agresivo, poco inteligente o calcular mal las fuerzas, lo mismo puede suceder con la genética si, pese a ser buena, se desperdicia por tener malos hábitos de vida. Al contrario, se puede contar con malas cartas pero jugar bien las bazas y ganar la partida: una vida más larga y con mejor salud.

"La genética nos da una tendencia a ser y a desarrollar determinadas enfermedades, pero todo ello es modulable por el ambiente", aclara el investigador, que recibió el premio Carmen y

Severo Ochoa 2009. ¿Cómo se traduce esta influencia del entorno en el ADN? "Añadiendo marcas químicas al genoma, que no varía, y que se traduce en un cambio de comportamiento de los genes".

Una de las principales marcas químicas es la metilación. "Hasta hace poco se creía que nuestro ADN era una combinación de cuatro piezas: a, c, g, t", comenta. "Ahora sabemos que existe una quinta que es la metil-c". Esta pieza, como la llama Esteller, es un grupo químico metilo (un átomo de carbono y tres de hidrógeno) que se asocia con el silenciamiento de los genes. Al unirse a un gen (a la c, la citosina), funciona como un interruptor y lo *apaga* sin alterar el orden de las bases, por lo que evita que se exprese.

Otro elemento clave en la regulación epigenética está relacionado no con los genes, sino con unas proteínas encargadas de empaquetarlos para que quepan en el núcleo celular. La representación gráfica convencional del ADN suele ser la de una doble hélice desplegada. De esta forma, el material genético ocuparía tres metros en línea recta. Para *envasarlo* en el núcleo de una célula, de un diámetro medio de 1,7 micras, este material genéti-

Ya hay cinco fármacos epigenéticos para tratar leucemias

"De momento son tratamientos muy poco específicos", opina un experto

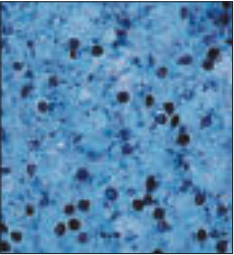
co necesita estar comprimido para formar un ovillo y encajar en las minúsculas dimensiones del núcleo. De ello se ocupan unas proteínas llamadas histonas. Hasta hace poco, se creía que tenían una función pasiva y solo servían para embalar los genes. Pero son mucho más importantes. Si hay alteraciones en estos empaquetadores de ADN (metilaciones) los genes estarán demasiado comprimidos (y no se expresarán) o muy relajados (y sí lo harán).

Todos estos mecanismos son básicos para el funcionamiento normal de las células. Por ejemplo, para evitar la expresión de secuencias de ADN parasitarias adquiridas tras millones de años de evolución o para ayudar a que

en cada tejido se activen los genes que corresponden. El problema llega cuando se producen alteraciones en este engranaje y se trastorna el comportamiento de los genes, lo que puede desembocar en el desarrollo de enfermedades.

En el cáncer, por ejemplo, hay metilaciones en determinados genes y en histonas, lo que se traduce en que genes con capacidad de proteger frente a tumores se silencien. "Uno de los aspectos más interesantes y útiles de estos hallazgos es que son procesos reversibles", apunta Esteller. "Se puede quitar las marcas químicas añadidas, como los metilos, que silencian al gen, para que vuelva a expresarse y nos siga protegiendo contra la aparición de un tumor".

Ya hay cinco fármacos aprobados para tratar ciertas formas de leucemias y linfomas basados en esta filosofía. Blindan los genes para impedir que los grupos metilo se unan a ellos y los silencien, y protegen las histonas para que los empaquetadores de genes funcionen de forma adecuada. Esteller destaca el éxito que han tenido estos medicamentos. "En los linfomas cutáneos, no solo se ha logrado aumentar la esperanza de vida de los pacientes,



sociedad

Vía abierta hacia el ordenador biológico



cultura

Las claves del emotivo discurso de Vargas Llosa



deportes

El Madrid golea al Auxerre y Benzema logra tres tantos

El nuevo código genético

GENÉTICA

El ADN está formado por una secuencia de cuatro bases:

Adenina (A)

Guanina (G)

Citosina (C)

Timina (T)

En un principio se pensaba que la información de los genes sólo venía dada por la secuencia de bases (ATGCCTAGGAT...) heredada del ADN de los padres.

Toda esa información se descifró para el Proyecto Genoma Humano, y se publicó en abril de 2003.

sino también su calidad de vida”, apunta el investigador catalán. Esteller pone el ejemplo del síndrome mielodisplásico (la médula no fabrica suficientes glóbulos rojos sanos) para el que están indicados y que antes de estos compuestos carecían de otro tratamiento que no fueran los cuidados paliativos.

Esta es la parte positiva. La negativa es que, de momento, la ciencia se encuentra dando los primeros pasos en el uso de medicamentos epigenéticos y, en cierta medida, lo hace dando pasos de ciego. “Aún son tratamientos muy poco específicos”, apunta Oskar Fernández-Capetillo, del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), quien junto a Esteller participó en junio pasado en un simposio internacional de epigenética organizado por la Universidad de València, la Fundación del hospital Clínico de Valencia y el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (Ciberer).

Fernández-Capetillo comenta que un problema epigenético se puede limitar a un gen en concreto (el que está trabajando más o menos de lo que debería). Sin embargo, para corregir este problema, las medicaciones actuales alteran todo el genoma. “Por ejemplo, se inhibe la metilación en los 30.000 genes además del que nos interesa, por lo que estaríamos matando moscas a cañonazos”. Este investigador insiste en que se está comenzando a entender cómo funcionan estos mecanismos, algo en lo que coinciden todos los investigadores.

Se sabe que existen estas huellas químicas (metilación de genes, acetilación, metilación o fosforilación de histonas, entre otras) pero no cuántas hay y cómo influyen en el comportamiento de los genes, lo que resulta muy importante para poder buscarlas y relacionarlas con la manifestación de enfermedades. También se desconoce, en lo que se refiere al cáncer, si este tipo de alteraciones son específicas de determinados tumores, o si son más frecuentes en unos u otros (colon, mama, próstata).

De lo que sí hay evidencias es de que “factores externos que

provocan alteraciones genéticas también provocan alteraciones epigenéticas”, según Esteller. El tabaco, que está detrás del 30% de los tumores, altera la metilación del ADN, como también la radiación solar excesiva. ¿Y el estrés? ¿Altera el equilibrio epigenético de un cuerpo sano? “No hay pruebas concluyentes en los factores emocionales o psicológicos. Hay datos que sugieren que podría ser así, pero faltan estudios científicos que lo demuestren”, sostiene. “Lo que está demostrado es que sí influyen los estilos de vida relacionados con la alimentación; por ejemplo con el abuso de alcohol”. Esteller comenta que los alcohólicos tienen un genoma hipometilado, es decir, menos de lo que deberían. Mientras que los grandes fumadores, “incluso sin cáncer de pulmón presentan una metilación aberrante, el doble que la gente

La alimentación y el abuso de alcohol dejan huella en el genoma

Enfermedades raras y envejecimiento están en la diana de los investigadores

normal. Lo mismo sucede con los mineros de uranio”.

El campo de la oncología es donde más se ha avanzado en el conocimiento epigenético del cuerpo humano. Además, de las leucemias y los linfomas, en el 90% de los casos de cáncer de próstata se ha detectado que un conocido gen supresor de este tipo de tumores, el GSTP1, estaba desactivado (metilado).

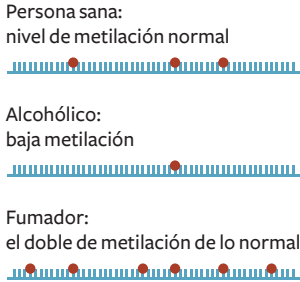
Pero los investigadores también trabajan en otras áreas del conocimiento relacionadas con la epigenética, como el envejecimiento o las enfermedades raras. En el primer caso, estudios con modelos animales en los que se ha inducido envejecimiento prematuro han roto algunos de

los esquemas preconcebidos sobre este proceso. Existe el concepto extendido de que el envejecimiento está relacionado con daños acumulados en el ADN a lo largo de los años y la incapacidad de las células madre de regenerar lesiones. Sin embargo, en ratones manipulados, el equipo de Fernández-Capetillo no encontró lesiones en el ADN. “Era un hallazgo contraintuitivo”, comenta. Lo más sorprendente es que sí se detectaron lesiones en el ADN de los tejidos embrionarios. “Ligando estas dos ideas, solo se explicarían si en el útero se hubieran producido marcas epigenéticas que hayan hecho envejecer a los ratones”, comenta. Este trabajo le valió a Fernández-Capetillo el premio Eppendorf-Nature al Joven Investigador Europeo 2009.

Otros grupos, como el de José Luís García Giménez, liderado por el catedrático de Medicina Federico Pallardó, del Ciberer de Valencia, estudian cómo afectan los mecanismos epigenéticos en enfermedades raras como la disqueratosis congénita o el síndrome de Werner, que cursan con envejecimiento prematuro. Estos investigadores se han centrado en unas modificaciones químicas de las histonas poco conocidas. Y confían en que su comprensión permita entender mejor los mecanismos que dan lugar no solo a estas enfermedades, el envejecimiento o el cáncer, sino nuevas estrategias terapéuticas en enfermedades por fuerte componente epigenético.

Hace una década de la secuenciación del genoma humano. El hombre pudo leer por vez primera “el plan de la creación divina”, como lo definió el ex presidente de los Estados Unidos, Bill Clinton. Pero a este libro de la vida la faltaban la gramática y la ortografía para comprenderlo, como ha comentado Esteller en alguna ocasión: “Era un inmenso telegrama sin signos de puntuación”. La misión de la epigenética es dar sentido a estas palabras y poner en valor la influencia del ambiente en la genética. En ello trabaja el Proyecto del Epigenoma Humano, para ofrecer una interpretación real del ADN.

Este sistema parece tener relación con estilos de vida y favorece o previene cánceres:



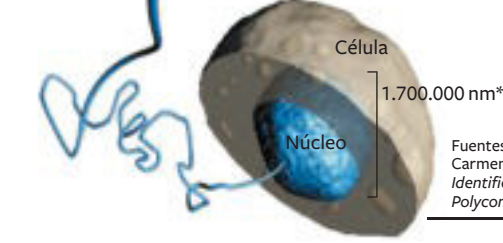
La doble hélice se enrolla alrededor de las **histonas** (una proteína), formando como un collar de cuentas.

Doble hélice
Histona
11 nm*

La cadena se vuelve a empaquetar en otra más gruesa.

34 nm*

El ADN se guarda enrollado en el núcleo de la célula



Las dos cadenas se enrollan formando una doble hélice

*Medidas en nanómetros. 1 mm = 1.000.000 nm

Modificación de histonas (metilación o acetilación)

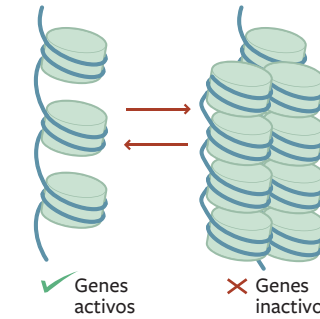
Variantes de histonas

Reposición

B MODIFICACIÓN DE HISTONAS
Hay varios tipos (modificación, variantes, reposición y desplazamiento) Algunas modificaciones activan los genes y otras los silencian.

Desplazamiento

C EMPAQUETAMIENTO
Algunas modificaciones hacen que el ADN se empaquete mucho, lo que inactiva los genes.



Fuentes: Carmen Sánchez Lasheras, Identificación de complejos Polycomb (2007) y elaboración propia.