

Toda la información del proyecto será accesible de forma pública y gratuita y los investigadores podrán emplearla.



Yo soy yo y mi circunstancia (epigenética)

En las últimas décadas se creía que nuestro destino estaba escrito en nuestros genes, nuestro genoma. Hasta que llegó la epigenética, que estudia cómo funciona el engranaje químico responsable de las funciones celulares y de activar o desactivar genes en cada tejido y tipo celular del cuerpo. Recientemente ha sido presentado el mapa del epigenoma humano, que identifica las modificaciones o marcas no genéticas del genoma humano y que podría llevar a establecer el origen entre algunas de estas marcas y la enfermedad. **DIEGO PÉREZ**

Tras cartografiar y presentar el mapa del genoma humano, hace más de una década, los investigadores se lanzaron a estudiar nuestro epigenoma, el mecanismo químico que controla no solo las funciones celulares, sino también que los genes se activen o desactiven, como una suerte de interruptores del ADN.

Estos estudios, que comenzaron en los años noventa, culminaron recientemente con la presentación del mapa del epigenoma humano, que recoge las modificaciones no genéticas del genoma humano, es decir, aquellos cambios que pueden activar o neutralizar

La epigenética es la que se encarga de explicar por qué dos gemelos idénticos no tienen las mismas enfermedades en el mismo momento

genes en el ADN de más de cien tipos de células humanas. En el proyecto han trabajado cientos de investigadores coordinados desde

los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, que se ha visibilizado con la publicación de todo el trabajo gestado y las conclusiones procedentes de 24 trabajos en varias revistas del grupo Nature.

En un editorial titulado *Más allá del genoma*, Nature concluía afirmando lo siguiente: “la lucha contra la enfermedad utilizando la información sobre el genoma solo ha sido como tratar de trabajar con una mano atada a la espalda. El nuevo tesoro de datos epigenómico libera la otra mano. No va a dar todas las respuestas. Sin embargo, podría ayudar a los investigadores a decidir qué preguntas hacer”.

Proyecto Blueprint: entender el epigenoma

La UE ha invertido 30 millones de euros para entender el epigenoma mediante un proyecto llamado *Blueprint*, en el que participan 41 universidades europeas, institutos de investigación y empresarios de la industria. La Comisión Europea lo describe como un proyecto de investigación a gran escala, capaz de dar lugar a nuevos tratamientos y medidas preventivas para las enfermedades específicas de cada paciente, un enfoque conocido como “medicina personalizada”.

El proyecto pretende promover la comprensión de cómo se activan o reprimen tanto en las células humanas sanas y enfermas nuestros genes. Su objetivo es generar al menos 100 epigenomas de referencia y estudiarlos para avanzar y explotar el conocimiento de los procesos biológicos subyacentes y mecanismos en materia de salud y enfermedad. Para ello se centrará en distintos tipos de células de la sangre de individuos sanos y en sus contrapartes leucémicas malignas.

Desde que fuera oficialmente lanzado el 1 de octubre de 2011 constituye la piedra angular europea de un esfuerzo de cooperación internacional de investigación —el Consorcio Internacional de Epigenoma Humano— que reúne a organizaciones e investigadores de todo el mundo. El proyecto mantiene el compromiso de maximizar el acceso abierto a los resultados de la investigación, de forma que equipos de todo el mundo tendrán una plataforma para compartir abiertamente sus resultados.

A propósito de esta iniciativa, Máire Geoghegan-Quinn, comisaria europea para la Investigación y la Innovación, subrayó: “nuestros genes pueden producir los ingredientes que nos hacen ser quienes y qué somos, pero es la receta —o epigenética— la que determina cómo esos ingredientes se sitúan juntos. Europa está mostrando su liderazgo en la investigación médica con este proyecto internacional innovador que mejorará la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad”.

La Comisión Europea señala que, dado que los cambios epigenéticos son reversibles, podrían ser objetivos para el desarrollo de tratamientos médicos nuevos y más individualizados, por lo que comprender el epigenoma tiene un gran potencial en el avance del campo de la medicina personalizada.

Con esta iniciativa, en la que entre otros centros españoles participa el Programa de Epigenética y Biología del Cáncer del Idibell, Europa contribuirá al objetivo principal del Consorcio Internacional de Epigenoma Humano (IHEC), que pretende obtener los mapas de mil epigenomas humanos.

Manolis Kellis, miembro del Laboratorio de Inteligencia Artificial y Ciencia Computacional del Instituto Tecnológico de Massachusetts, ha sido el investigador que ha liderado la integración y análisis de las bases de datos producidas en este proyecto y que constituyen la visión más completa del epigenoma humano hasta la fecha. Kellis y sus colegas desentrañaron 111 epigenomas humanos de referencia en un intento por entender su papel en los rasgos humanos y enfermedades.

Según Kellis, el consorcio se propuso caracterizar sistemática-

mente el paisaje epigenómico humano a través de diversos tejidos y tipos de células. “Dada la magnitud de la tarea, eso significaba que reúne a múltiples centros de mapas y perfiles de una amplia gama de muestras de células y tejidos para capturar la diversidad del epigenoma humano.”

Toda la información del proyecto será accesible de forma pública y gratuita, y los investigadores podrán emplearla para saber qué genes están activos, cuáles son activables y cuáles están cerrados a conciencia en cada tejido y tipo

celular del cuerpo y entender, por ejemplo, qué hace diferente a una célula de la piel o del cerebro.

‘Dolly’. La epigenética es la que se encarga de explicar por qué dos gemelos idénticos no tienen las mismas enfermedades en el mismo momento, o por qué la oveja *Dolly* era obesa, artrítica y diabética a diferencia de su madre genéticamente idéntica. “Hay cosas que trascienden el ADN, marcas químicas que ponen en marcha y apagan los genes. Sabemos que *Dolly* tenía problemas para encender y apagar genes de su genoma, tenía unas marcas químicas, epigenéticas, diferentes a las de su madre”, señala el director del Programa de Epigenética y Biología del Cáncer y director de Proyectos Estratégicos del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge, (Idibell), Manel Esteller.

Para Esteller, una de las figuras más reconocidas en epigenética dentro y fuera de nuestras fronteras, “si la genética es el abecedario, la epigenética es la ortografía”. “La genética sería un texto sin signos de puntuación, ni acentos, ni mayúsculas, solo una serie de letras, una al lado de la otra, mientras que la epigenética es lo que le daría sentido al texto.” Según el experto, existen varias marcas epigenéticas, de las que la más conocida es la metilación, que consiste en incorporar el grupo químico metilo en un sector del ADN que activa o desactiva determinados genes.

Llevando esta diferenciación del genoma y el epigenoma al terreno musical, si imaginamos una orquesta, los instrumentos serían los componentes del ADN y los músicos serían las marcas epigenéticas que indican cuándo deben sonar, con cuánta intensidad y en qué momento. A diferencia del genoma que es más estático, el epigenoma tiene un carácter dinámico y refleja mucho más el dinamismo de las enfermedades”. En este sentido, fumar o tomar demasiado el sol influye sobre el epigenoma, que contribuye a que

Dado que los cambios epigenéticos son reversibles, la CE considera que comprender el epigenoma posee gran potencial en el avance de la medicina personalizada.



Kellis y sus colegas desentrañaron 111 epigenomas humanos de referencia en un intento por entender su papel en los rasgos humanos y enfermedades

ciertos genes vinculados al cáncer se activen.

En esta línea se manifiesta la investigadora del programa de Epigenética y Biología del Cáncer del Idibell, María Berdasco, para quien la epigenética “tiene mucho que ver con nuestra relación con el ambiente, con la nutrición, los hábitos y otros aspectos de nuestro estilo de vida”.

La epigenética también explica que aunque las células compartan el mismo ADN acaben siendo de uno de los 200 tipos celulares que componen el cuerpo. “La secuencia de ADN del genoma humano es idéntica en todas las células del cuerpo, pero los tipos celulares como las células del corazón, del cerebro o de la piel tienen unas características únicas y son susceptibles de forma exclusiva a varias enfermedades”, afirmaba el director de uno de los cuatro Centros del Mapeo del Epigenoma de

los NIH que han contribuido a los datos del programa, Joseph F. Costello. “Al guiar cómo los genes se expresan, los epigenomas permiten a células que llevan el mismo ADN diferenciarse en más de los 200 tipos celulares que conforman el cuerpo humano”.

Por ello, para desentrañar los rasgos epigenómicos que intervienen en la diferenciación de cada tejido, los investigadores analizaron hasta 40 tejidos, entre ellos de placenta humana, espermatozoides, células de la piel, la sangre o el cerebro.

Varía con la edad. Un estudio internacional publicado en 2012 y coordinado por Esteller reveló que el epigenoma varía en función de la edad de la persona. Para el estudio se secuenciaron totalmente los epigenomas de las células blancas de la sangre de un recién nacido, un individuo de mediana edad y una centenaria. Los resultados demostraron que el centenario presentaba un epigenoma distorsionado por la pérdida de muchos interruptores. Una de las conclusiones del estu-

Siguiente paso

Según los investigadores, ahora que ya se ha conseguido el mapa epigenómico de diferentes células y tejidos, el siguiente paso será rastrear los perfiles epigenéticos de personas para comprender más sobre cómo varían de un individuo a otro para así establecer el origen entre algunas de estas marcas epigenéticas y la enfermedad.

dio fue que la vida es un proceso progresivo en el que cada día que pasa el epigenoma “se va torciendo”. Sin embargo, Esteller destacó que “las lesiones epigenéticas, a diferencia de las genéticas, son reversibles y, por tanto, la modificación de los patrones de la metilación del ADN por cambios dietéticos o por el uso de fármacos podría inducir un aumento del tiempo de vida”.

También existen diferencias epigenéticas entre distintas poblaciones humanas. Otro estudio del Idibell analizó los epigenomas de trescientas personas sanas de tres grandes poblaciones humanas –caucásicos de Estados Unidos, asiáticos de la etnia Han de China y africanos subsaharianos– encontrando diferencias epigenéticas que permiten identificar a cada grupo de humanos.

Del estudio se desprende que la diversidad de las distintas poblaciones humanas ya no puede atribuirse únicamente a un distinto genoma, sino también a un distinto epigenoma. Para los investigadores, la rapidez y reversibilidad de los cambios epigenéticos en el genoma podría explicar además cómo se producen los cambios necesarios en las células y tejidos cuando poblaciones migran de un territorio a otro. “En clave evolutiva proporciona pistas para entender la rápida adaptación al medio de los primeros humanos que desde el cuerno de África se dispersaron por todo el planeta.” ●

