

Epigenética: Una nueva frontera

Óscar Giménez

A pesar de su juventud como disciplina científica, la epigenética ya ha dado sus primeros frutos en forma de aplicaciones clínicas para el diagnóstico y el tratamiento de varios tipos de cáncer. Sus misterios siguen siendo muchos, pero poco a poco los científicos van desentrañando sus claves hasta el punto de considerarla una nueva frontera en el estudio de las enfermedades humanas.

En el año 2000 se anunció al mundo que se había completado el primer borrador del mapa del genoma humano, uno de los mayores proyectos científicos de la historia de la humanidad –si no el mayor–, que tuvo como propósito secuenciar los 3 millones de pares de bases que conforman nuestro ADN, así como identificar y cartografiar nuestros genes, que resultaron ser algo más de 25.000.

Se llamó al genoma humano «libro de la vida», compuesto por más de 3 millones de pares de letras que determinan el funcionamiento de nuestro organismo, nuestras características físicas o nuestras enfermedades. Pero esto es cierto solo hasta cierto punto, puesto que cada vez se ve más claro que la

genética clásica no ofrece por sí sola todas las respuestas que se esperaban.

En este punto entra en escena la epigenética. El término fue acuñado en 1939 por el británico Conrad H. Waddington (1905-1975), que la definió como «la rama de la biología que estudia las interacciones entre los genes y sus productos que dan lugar al fenotipo».

Nueva disciplina

Manel Esteller, uno de los científicos más reputados en este campo y responsable del Programa de Epigenética y Biología del Cáncer en el Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL) de Barcelona, define la epigenética como «la actividad de los genes que no viene determinada por la secuencia genética».

A la hora de explicarlo más claramente, se emplean a menudo comparaciones con el mundo de los ordenadores. Así, si la genética es el *hardware* –los componentes del sistema informático como el procesador, la placa base o el disco duro–, la epigenética sería el *software*, es decir, los programas que



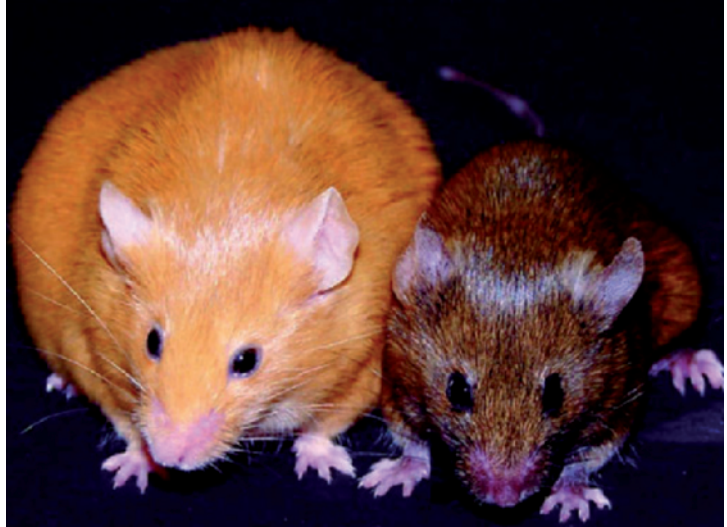
nos permiten realizar tareas con el ordenador.

Otro símil útil es el que propone el científico Thomas Jenuwein, del Instituto Max Planck de Inmunobiología y Epigenética (Alemania): «La diferencia entre genética y epigenética probablemente pueda compararse con la diferencia que existe entre escribir y leer un libro. Una vez que el libro ha sido escrito, el texto (los genes o la información almacenada en el ADN) será el mismo en todas las copias que se distribuyan entre los lectores. Sin embargo, cada lector podría interpretar la historia del libro de una forma ligeramente diferente, con sus distintas emociones y proyecciones, que pueden ir cambiando a medida que se desarrollan los capítulos. De una forma muy similar, la epigenética permitiría diferentes interpretaciones de un molde fijo (el libro o código genético) y resultaría en distintas lecturas, dependiendo de las condiciones variables en las que se interprete el molde».

Por lo tanto, la epigenética ofrece respuestas allá donde la genética clásica no llega. Dos hermanos gemelos idénticos no tienen su vida completamente determinada por su genoma, puesto que los factores ambientales –desde la dieta a la exposición solar, pasando por el consumo de diferentes tóxicos o de tabaco– influyen en qué genes se expresan y cuáles no, de modo que las enfermedades que sufrirán serán distintas o aparecerán a diferentes edades, a pesar de que su secuencia genética sea exactamente idéntica.

También se suele poner el ejemplo de los animales clonados. La oveja *Dolly* se creó a partir de una célula procedente de una oveja adulta. En principio debía ser una copia idéntica, dado que compartían el mismo ADN, pero *Dolly* desarrolló problemas de salud tempranos –artritis, diabetes, obesidad...– que no habían afectado al animal original. Esos problemas fueron la consecuencia de alteraciones epigenéticas.

En el caso de la oveja, esas alteraciones fueron probablemente consecuencia del proceso de clonación, pero diversos estudios han demostrado en diferentes tipos de organismos vivos que factores ambientales como los mencionados anteriormente provocan cambios epigenéticos. Por lo tanto, la epigenética se ha considerado un interlocutor entre la genética y el ambiente.



Ratones portadores de gen *agouti*

Un aspecto muy importante de todo esto es que esos cambios epigenéticos son heredables. Las características adquiridas a través de dichos cambios se transmiten a la siguiente generación; esta afirmación fue desechada durante mucho tiempo pero ahora se considera válida.

Randy Jittle, de la Universidad de Duke, publicó hace unos cuantos años un estudio realizado con ratones portadores de un gen llamado *agouti* y demostró que alimentar a estos animales de pelaje amarillento con una dieta rica en grupos metilo los volvía de color marrón –la dieta provocaba una alteración epigenética que silenciaba el gen en cuestión–. Estos roedores transmiten el color del pelaje más oscuro a su descendencia. Pero una de las características de las alteraciones epigenéticas –al contrario que las genéticas, que son muchísimo más inmutables–, es que se pueden revertir, de modo que los ratones marrones descendientes de aquellos que se habían investigado originalmente volvieron a recuperar el pelaje blanco cuando se suprimió la dieta rica en grupos metilo. Esto significa que las consecuencias de nuestra dieta y de otros factores ambientales en nuestro genoma también forman parte de la herencia que pasará a nuestras futuras generaciones.

Cáncer, punta de lanza

Si bien Waddington acuñó el término hace muchas décadas, la epigenética como disciplina científica comenzó a desarrollarse a

Fármacos epigenéticos



Actualmente hay varios fármacos basados en la epigenética aprobados para el tratamiento de varios tipos de cánceres hematológicos, aunque se espera que también puedan ser útiles para tratar tumores sólidos y otras enfermedades no neoplásicas.

En 2004 se aprobó la **5-azacitidina (Vidaza)**, utilizada para el tratamiento del síndrome mielodisplásico. Emparentado con este medicamento y con la misma indicación está la **decitabina (Dacogen)**, autorizada por la FDA estadounidense en 2006. Ambos fármacos se han ensayado para tratar la leucemia mieloide aguda.

Ese mismo año se aprobó el **vorinostat (Zolinza)**, inhibidor de la histona deacetilasas con múltiples efectos epigenéticos, indicado para los linfomas cutáneos de linfocitos T. Algo más tarde, en 2009, obtuvo la aprobación otro fármaco de la misma clase, el **romidepsin (Istodax)**, con la misma indicación que el anterior.

Pendiente de su próxima aprobación está el **panobinostat**, otro inhibidor de histona deacetilasas que se ha ensayado en linfomas cutáneos de linfocitos T, linfoma de Hodgkin y otros tipos de cáncer.

mediados de los ochenta del pasado siglo. Hasta ahora, el cáncer ha sido el campo en el que más se ha investigado, tal como comenta Manel Esteller, quien recuerda que «no fue hasta finales de los noventa cuando encontramos el primer gen supresor tumoral inactivado por una marca epigenética en cáncer, la metilación. Fue el gen p16, que está implicado en el melanoma y cáncer de pulmón».

«La epigenética –añade– es un mecanismo fisiológico para permitir la expresión adecuada de los genes en los tejidos adecuados. Esto se altera en muchas enfermedades. Evidentemente, la punta de lanza ha sido el cáncer. Sabemos que hay genes protectores



Conrad H. Waddington

frente al cáncer que dejan de estar activos porque se hipermetilan. Pero en otras enfermedades, como las autoinmunitarias o incluso las neurodegenerativas, vemos que empieza a haber una implicación epigenética clara».

Mecanismos epigenéticos

Los mecanismos epigenéticos que regulan la actividad de los genes son básicamente tres. El primero de ellos –el más estudiado– es la metilación del ADN, consistente en que un grupo metilo se añade en un punto del ADN, provocando que el gen afectado quede inactivado y deje de expresarse. Si esto ocurre con genes supresores tumorales o reparadores del ADN se facilita el desarrollo de cáncer.

Un segundo mecanismo epigenético es la modificación de histonas, proteínas que forman el nucleosoma en el que se enrolla la secuencia de ADN. Las histonas pueden sufrir alteraciones por medio de distintos procesos –fosforilación, metilación, acetilación, etc.–, cambios que determinan si un gen se expresa o se silencia.

Finalmente, otro mecanismo de regulación de los genes tiene como protagonista el ARN no codificante. Al respecto, Esteller explica que constituye uno de los grandes enigmas de nuestras células: «Cuando hablamos del genoma clásico –el genoma mendeliano, el genoma del ARN mensajero, de las pro-

teínas...— estamos hablando solamente de un 10% de nuestro genoma. El 90% es un genoma “oscuro”, lo que llamamos ARN no codificante, que produce otras moléculas que desempeñan funciones celulares. ¿Qué están haciendo? Pues sabemos poco. ¿Cómo están desregulando el cáncer? Todavía sabemos menos. Pero la epigenética es clave para entender esa desregulación de ese material “oscuro” del ADN que, además, en el futuro también podría ser una diana terapéutica. A ese genoma «oscuro» se le llamó “ADN basura”. Ahora sabemos que es “ADN basura reciclable”, puesto que nos permite hacer otros productos».

Aplicaciones clínicas

Las aplicaciones clínicas actuales de la epigenética son principalmente tres. Se pueden emplear los marcadores epigenéticos para predecir el comportamiento de una enfermedad —la agresividad de un tumor, por ejemplo—, para saber si un cáncer va a responder a una quimioterapia u otra, y como diana de fármacos que funcionan reparando la epigenética de las células.

Para poner un ejemplo del primer tipo de aplicaciones, Esteller explica que, «en diagnóstico molecular, la epigenética ha contribuido de manera importante en el ámbito del cáncer de próstata. Este tumor afecta principalmente a varones mayores. Sabemos que el antígeno prostático específico (PSA) puede estar elevado debido a una hiperplasia

benigna de próstata o a un cáncer de próstata. Ahora sabemos que se trata de un cáncer si está metilado un gen llamado GSTP1 y, por lo tanto, nos permite hacer el diagnóstico diferencial en estos casos».

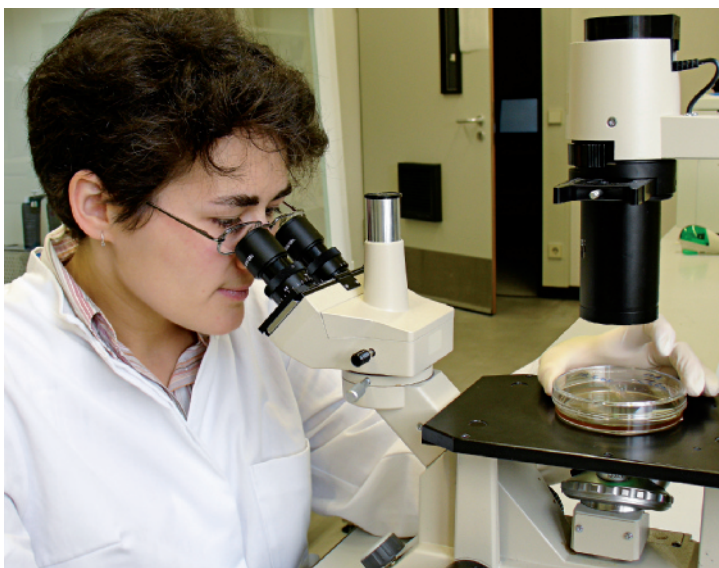
En cuanto a la utilidad de la epigenética para predecir la respuesta a fármacos, comenzó con un gen reparador del ADN llamado MGMT. «La inactivación epigenética de este gen —apunta Esteller— predice qué tumores van a ser sensibles a terapias con temozolamida, procarbazona, dacarbazina..., una familia de fármacos que dañan el ADN. Esta aplicación se está utilizando en gliomas, pero también está empezándose a plantear su uso en otros tumores sólidos como los de colon. Hay otros ejemplos —prosigue—, la inactivación epigenética del gen BRCA1 predice una mejor respuesta a los inhibidores de PPAR y a derivados de platino (cisplatino y carboplatino) en cáncer de mama y cáncer de ovario».

Medicina epigenética

La investigación y desarrollo de fármacos basados en la epigenética es uno de los campos más prometedores. Manel Esteller señala que «tenemos cinco fármacos epigenéticos para su uso en leucemias y linfomas. Son inhibidores de la metilación del ADN e inhibidores de histona deacetilasas. En pocas palabras, lo que hacen es permitir la expresión adecuada de los genes. Además de los aprobados, hay otros fármacos en el laboratorio contra otras dianas epigenéticas, como histona metiltransferasas e histona demetilinas, que quizá sean aprobados en el futuro».

Uno de los más destacados científicos en el campo de la epigenética es Stephen Baylin, de la Universidad Johns Hopkins (Estados Unidos), donde trabajó Esteller antes de regresar a España en 2001. Fue Baylin quien, en los años ochenta, observó regiones de los genes que presentaban una mayor metilación y que ese proceso bioquímico parecía ocurrir solamente en células tumorales. Ese cambio químico actuaba como un interruptor que desactivaba los genes supresores tumorales.

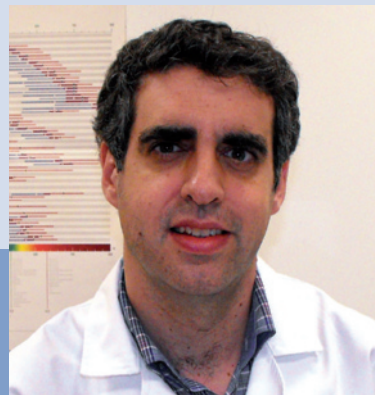
Al cabo del tiempo se ha comprobado que mediante fármacos se puede conseguir encender de nuevo ese interruptor. El primero de ellos fue la 5-azacitidina, el primer agente que revierte la metilación, aprobado por la



«Los marcadores epigenéticos van a permitir administrar un fármaco específico para cada paciente»

Manel Esteller

Responsable del Programa de Epigenética y Biología del Cáncer en el Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL). L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)



–En alguna ocasión ha dicho que la epigenética ofrece respuestas que la genética no puede proporcionar.

–Está claro que la genética tiene unas limitaciones que son invisibles en muchos aspectos. Por ejemplo, en el ámbito del cáncer, sabemos que los tumores cambian rápidamente: se adaptan a la radioterapia, a la quimioterapia, al distinto riego sanguíneo... Esos cambios son demasiado rápidos para que se puedan explicar mediante la genética. Por el contrario, los cambios epigenéticos son más plásticos y dinámicos, y pueden ocurrir en unas pocas horas. Por lo tanto, es posible que sean utilizados por la célula tumoral para adaptarse a los cambios ambientales que la rodean.

–¿Los factores epigenéticos son una especie de interlocutores entre los genéticos y los ambientales?

–Es muy difícil que el ambiente cambie la genética. Tenemos un sistema de reparación del ADN muy eficaz para evitar la aparición de mutaciones. Sin embargo, nuestro sistema no es tan eficaz para evitar pequeños cambios epigenéticos. Estos cambios, que vienen dados por la dieta o los hábitos tóxicos, son fácilmente incorporables a través de las marcas epigenéticas.

–¿Qué factores ambientales pueden producir alteraciones epigenéticas?

–La respuesta es la misma que para los cambios genéticos. Aquellos factores que pueden alterar eventualmente nuestro ADN también alteran nuestras marcas epigenéticas, nuestra regulación del genoma. Por ejemplo, provocan cambios la radiación solar excesiva, las dietas que contienen determinados carcinógenos, el consumo de tabaco, la alteración de los hábitos de vigilia.

–Por lo tanto, ¿un individuo puede evitar alteraciones epigenéticas siguiendo hábitos de vida saludables?

–Hay otra parte de la historia y es que, si hay hábitos tóxicos que provocan cambios epigenéticos, por qué no puede haber hábitos saludables que provoquen cambios epigenéticos dirigidos hacia la prevención de la enfermedad o hacia una mayor longevidad. Puede haberlos. Es muy difícil de estudiar, pero sabemos que hay perso-

nas cuyo epigenoma es más joven de lo que les correspondería debido a que tienen una vida más ordenada, hábitos más saludables y pueden mantener unos patrones epigenéticos más estables, correspondientes a unas personas más jóvenes de lo que cronológicamente son.

–¿Qué es y qué significó haber elaborado el mapa del metiloma humano, que su grupo publicó en *Cell* en 2008?

–El mapa del metiloma humano es muy importante porque permite saber, por ejemplo, por qué una célula de la retina y una célula del corazón tienen unas funciones tan distintas, a pesar de tener el mismo ADN. Tienen una regulación distinta del ADN, lo que permite que exista una expresión distinta en la retina que en el corazón y viceversa. Lo mismo en una neurona que en una célula del colon. Mismos genomas, distintos epigenomas, distintos metilomas. Además, si conocemos esa base –la normal, la fisiológica–, sabemos que todo lo que se salga de ella será patológico, y así podremos estudiar qué alteraciones existen en el cáncer, en la enfermedad cardiovascular, en las neurológicas, las autoinmunitarias, etc.

–¿En qué proyectos en el ámbito de la epigenética trabaja en estos momentos?

–Aunque tenemos la marca de metilación del ADN bien establecida como marca epigenética, queremos tener todas las marcas epigenéticas de una célula, tanto en una célula sana como en una cancerosa. Además, queremos usar este conocimiento para encontrar nuevos fármacos contra el cáncer basados en la epigenética y nuevos marcadores que proporcionen predicción de respuesta a la quimioterapia, porque queremos dar el fármaco adecuado al paciente adecuado. Los marcadores epigenéticos van a permitir administrar un fármaco específico para cada paciente. ■



Vea aquí el vídeo de la entrevista





©iStockphoto

FDA de Estados Unidos en 2004 como tratamiento de síndromes mielodisplásicos y que hoy día se sigue estudiando en otros tipos de cáncer.

Después llegó la decitabina y los primeros inhibidores de histona deacetilasas (HDAC): verinostat, romidepsin y panobinostat (este último pendiente de aprobación).

Los ensayos clínicos actuales en cáncer suelen combinar un agente como la azacitidina con inhibidores HDAC, con idea de actuar tanto sobre la metilación de los genes como sobre las alteraciones en el empaquetado del ADN, en las cuales están implicadas las modificaciones de histonas. Se trata de un concepto novedoso mediante el que se intenta activar genes que combaten el cáncer y que habían resultado desactivados por alteraciones epigenéticas. En lugar de atacar y destruir las células que se replican descontroladamente con quimioterapia convencional, lo que pretende este tipo de terapia «es una reprogramación celular, convirtiendo una célula tumoral indiferenciada en célula diferenciada», explica Manel Esteller.

El equipo de Stephen Baylin ha observado en sus investigaciones en pacientes con cáncer de pulmón que la estrategia puede fun-

cionar y, aunque todavía es prematuro aventurar lo mismo en cánceres de mama y de colon, los investigadores son optimistas al respecto.

Cuando empezó a investigarse la azacitidina en los años ochenta se empleaba en dosis altas que causaban una importante toxicidad. Sin embargo, el hecho de que estos fármacos se dirijan específicamente a mecanismos epigenéticos anómalos permite administrar a los pacientes dosis menores manteniendo la efectividad. Los científicos creen que el uso de esas dosis más pequeñas les permitirá alcanzar la diana epigenética sin interferir con la actividad de otros genes y sin dañar a las células sanas, con efectos adversos más leves y menos frecuentes.

En definitiva, la epigenética abre las puertas a un mejor conocimiento del funcionamiento de nuestro organismo y ya «ha empezado a dar los primeros frutos clínicos», dice Esteller. «Pero en los próximos cinco años veremos –vaticina– otros productos, en principio para pacientes con cáncer, pero tal vez se podrán extender a otras enfermedades para las que no tenemos tratamiento, como la enfermedad de Alzheimer». ■