

# Epigenética en medicina: Más allá del genoma

*Manel Esteller Badosa\**

*Profesor de Genética, Facultad de Medicina, Universitat de Barcelona*

EXCMO. SR. PRESIDENTE;  
EXCEMAS. E ILMAS. AUTORIDADES;  
SRS. ACADÉMICOS;  
SEÑORAS Y SEÑORES:

No somos nuestros genes. Ellos son solamente parte de nuestra historia. No podemos culpar plenamente nuestro genoma por nuestro comportamiento y susceptibilidades a las enfermedades. En un libro clásico de bioquímica para los estudiantes de Medicina y Biología (el "Lehninger") podemos encontrar una definición más precisa: nosotros somos nuestras proteínas (y nuestros hidratos de carbono, grasa, etc ...). Lo que sí es cierto es que nuestras proteínas se generan a partir del nuestro ADN con un estado intermedio como el del ARN, e incluso algunas veces estas moléculas de ARN se quedan por el camino: son los denominados ARN no codificantes, importantes en el desarrollo y ciertas funciones celulares. Pero la estricta secuencia de ADN, el típico tema de estudio de la genética clásica, no puede explicar completamente la funcionalidad de nuestras células, sus trastornos en enfermedades complejas o la definición de nuestra especie. Necesitamos algo más. Parte de la explicación se proporcionada por el campo del epigenética. La epigenética se define por Waddington el 1939 como "las interacciones causales entre los genes y sus productos, de las cuales resulta el fenotipo". De nuestro conocimiento actual podemos definir Epigenética como "la herencia de l'actividad del ADN que no depende de la secuencia estricta del mismo". Esta "herencia" se entiende en el nivel más simple, durante la mitosis, durante todas las divisiones celulares que ocurren en nuestros tejidos durante la vida, o incluso, en una manera más provocativa, durante la meiosis, en nuestras células germinales y que podríamos transmitir a nuestra descendencia. La Epigenética no es "espiritual" y realmente se refiere a modificaciones químicas en nuestro material genético y en las proteínas reguladoras del mismo. Las más reconocidas marcas epigenéticas son la adición de un grupo metilo a nuestro ADN y la modificaciones química de las histonas, proteínas alrededor de las cuales se enrolla el ADN. Otras marcas epigenéticas de estudio en un futuro próximo serían la disposición de estructuras de alto orden formada por los complejos ADN-histonas, denominados nucleosomas, y la actividad de los ARNs no codificantes (como microARNs, ARNs antisentido, etc).

Primero debemos saber como es la epigenética, en particular la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas, en un estado fisiológico correcto. La metilación de la ADN tiene funciones esenciales en el control de la actividad de los

genes y la arquitectura del núcleo celular. En humanos, la metilación del ADN se produce en la citosina del dinucleótido CpG. Los lugares CpG no están distribuidos al azar en el genoma humano, se encuentran más concentrados en regiones conocidas como las islas CpG, que abarcan el extremo regulador de muchos genes y suelen estar no metiladas en células normales. Este estado se corresponde con la expresión de los genes que contienen las islas Cp. Aun así, podemos encontrar metilación del ADN en un subgrupo particulares de promotores con islas CpG en tejidos normales, como los genes de expresión específica de tejido o germinal, los de la impronta genética y el cromosoma X inactivo de las mujeres. Por otro lado, las secuencias repetitivas del genoma están muy metiladas. El mantenimiento de la metilación del ADN puede tener un papel en la prevención de la inestabilidad cromosómica. La metilación del ADN no es una marca epigenética aislada. Ocurre en el contexto de las modificaciones químicas de las proteínas denominadas histonas. Tiempo atrás consideradas sólo simples empaquetadoras del ADN, las histonas tiene ahora un papel claro como depósitos de información epigenética a través de un complejo conjunto de modificaciones post-traduccionales de sus aminoácidos como la acetilación de lisina, la metilación de arginina y lisina o la fosforilación de serina, entre otros. Se ha propuesto que estos patrones de modificación forman un "código de histonas" para la actividad de los genes.

Si dejamos atrás la célula y nos preguntamos por el individuo, la Epigenética juega un papel clave, interactuando con el medio ambiente y explicando las diferencias interindividuales. Variantes genéticas en las enzimas que intervienen en el metabolismo de los grupos metilo y acetilo, tanto para el ADN como para las histonas, y los factores dietéticos pueden ser importantes por entender el proceso. Por ejemplo, hace tiempo se sabe que las dietas deficientes en donantes de grupo metilo, como la colina y la metionina o en los coenzimas del grupo metilo como el ácido fólico y la vitamina B12 pueden alterar los niveles del donante universal de grupos metilo, la S-adenosil-metionina (SAM) causando hipometilación del ADN. Otros ejemplos son las variantes genéticas del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa que se ha relacionado con la aparición de defectos del tubo neural y la enfermedad vascular, mientras que la deficiencia en metionina sintasa provoca anemia megaloblástica. Por lo tanto, un mecanismo flexible, pero leal, de metilación del ADN y de modificación de las histonas es esencial para las células, los tejidos del organismo y su funcionalidad.

En la vida real en Ciencias Biomédicas nos enfrentamos con muchos casos en los que la genética no está a la altura de las expectativas. Uno de los casos más evidentes son los gemelos monocigóticos. Estas personas son "clones naturales" y, por lo tanto, comparten la misma secuencia de ADN. Aun así, la penetrancia de la enfermedad en estas personas puede ser muy diferente y los gemelos discordantes siempre han sido una cuestión desconcertante para los investigadores biomédicos. Un ejemplo pueden ser dos hermanas gemelas monocigóticas con la misma mutación germinales penetrantes para el cáncer de mama hereditario del gen BRCA1, pero una desarrolla

un cáncer de mama a los treinta y cinco años, mientras que el otro lo hace a los sesenta y cinco años de edad. Lo mismo se puede apuntar sobre otros gemelos portadores de alteraciones genéticas con predisposición a otros tumores como el síndrome de Lynch (cáncer colorectal hereditario no polipode) asociado con mutaciones en el gen hMLH1 y hMSH2. Desde luego, que el medio ambiente juega un papel. Pero la cuestión es como lo hace. Parece más fácil cambiar la configuración epigenética de una célula que su material genético. En este sentido, la epigenética ha sido también propuesta como un traductor entre el medio ambiente y la genética. Nosotros aportamos una de las piezas pequeñas de este rompecabezas, al mostrar que los gemelos monocigóticos presentan una "deriva" epigenética que se acentúa con la edad, incrementada si los gemelos han pasado menos tiempo de vida juntos y poseen diferentes estilos de vida (por ejemplo el consumo de tabaco). Ahora el reto que tenemos por delante es la identificación de los cambios epigenéticos particulares, que podrían explicar la discordancia en monocigóticos para una enfermedad particular, dónde hemos centrado nuestra atención en el cáncer, la diabetes y los trastornos autoinmunes. Pero los gemelos monocigóticos son sólo la punta del iceberg: hay muchos más casos en los cuales la epigenética puede explicar cómo es posible que el mismo genotipo produzca diferentes fenotipos. Otro ejemplo interesante son los animales clonados. En este caso, estos seres se originan con el mismo ADN que el original del donante: por lo tanto, si tienen la misma secuencia de ADN, deberían ser los mismos. Pero no lo son. Los ratones, gatos, ovejas, perros clonados no son idénticos a sus "padres": tienen enfermedades que se desarrollan con diferentes penetrancias y muestran patrones epigenéticos perturbados.

Una Epigenética alterada es uno de los principales trastornos de identidad del cáncer humano. La reducción de los niveles totales de metilación del ADN de los tumores en comparación a los tejidos vecinos normales fue una de las primeras alteraciones epigenéticas en ser descrita. Esta pérdida se consigue principalmente mediante la hipometilación del ADN de secuencias repetitivas y la desmetilación de los cuerpos de los genes (regiones codificantes e intrones). La hipometilación del ADN puede contribuir a la generación de inestabilidad cromosómica. Aún más importante, y a lo que se refiere como la "paradoja de la metilación del ADN", hay zonas locales de ADN que ganan metilación: las zonas promotoras-reguladoras-islas CpG de genes supresores de tumores, como hMLH1, BRCA1, VHL, p14ARF y p16INK4a, lo que conduce a la inactivación de estas proteínas que en condiciones normales nos protegen del cáncer. Recientemente además, se ha demostrado que hay microARNs con función de supresión de tumores que también están silenciados en las células del cáncer por hipermetilación del ADN. Desde el punto de vista de las histonas, la distorsión del código d'histonas es grande en los tumores y en leucemias, sabemos que hay translocaciones patognomónicas de las mismas que involucran a histona metiltransferasas e histona acetiltransferasas.

Si analizamos el cáncer en un nivel evolutivo celular, la Epigenética parece jugar un papel central. Los tumores humanos son sometidos a enormes cambios adaptativos en su historia natural: el cáncer se escapa a áreas distantes, crea nuevos vasos sanguíneos y linfáticos para ser alimentado y eliminar sus residuos, cambia cuando es atacado con quimioterapia, hormonoterapia o radioterapia. La capacidad genética del cáncer por adaptarse a la hostilidad de estos microambientes es limitada. Pero los cambios epigenéticos son rápidos y en cuarenta y ocho horas, la metilación del ADN y la modificación de las histonas puede transformar las pautas de una célula, adaptándose a la presión externa. Dos ejemplos ilustrativos de este fenómeno. En un tumor de mama, la adhesión proporcionada por la proteína E-cadherina se pierde por la metilación de su isla CpG e induce la formación de metástasis en las costillas, pero la célula de cáncer que ahora “vive” en un hueso necesita establecer una interacción con su nuevo entorno y una pérdida de metilación del ADN puede ocurrir. Otro caso interesante: un glioma presenta una metilación del ADN asociada a la inactivación de la enzima de reparación del mismo denominada MGMT y esta alteración epigenética predice buena respuesta a una familia de fármacos de quimioterapia como la temozolomida, pero, una vez que el tratamiento ha empezado el tumor podría evolucionar seleccionando las células que no tienen metilado MGMT, generando quimioresistencia. Ejemplos de selección darwiniana en cáncer humano que se explican por la Epigenética.

Una diferencia esencial entre la genética y la epigenética, es que la metilación del ADN y la modificación de las histonas son reversibles bajo las circunstancias adecuadas. Por lo tanto, las alteraciones epigenéticas son uno de los puntos más débiles en la armadura de las células cancerígenas, debido a que podemos despertar de su largo sueño los genes supresores tumorales epigenéticamente inactivados usando los fármacos adecuados y volverán a hacer su función de inhibir el crecimiento tumoral. Dos familias de fármacos epigenéticos existen: los agentes de desmetilación del ADN y los inhibidores de histona desacetilasa. Ambos se han convertido en los más prometedores agentes en este campo y cuatro fármacos han recibido aprobación para el tratamiento de subtipos de leucemia y linfoma, como el síndrome mielodisplásico o los linfomas cutáneos. La exitosa historia en estas enfermedades necesita ahora su traducción a los tumores sólidos y tenemos que animar a los oncólogos que se embarquen en esta aventura.

Aunque el reconocimiento de la Epigenética alterada en la iniciación y progresión de las enfermedades se inició en Oncología, ahora incluye otras disciplinas como las enfermedades neurodegenerativas y del desarrollo, entidades psiquiátricas, enfermedades cardiovasculares y patologías autoinmunes. Desde un punto de vista genético, hay muchos síndromes monogénicos donde el gen mutado es un epigenético. Por ejemplo, una de las causas más comunes de retardo mental en las mujeres, el síndrome de Rett, se asocia con la interrupción de MeCP2, una proteína que se une a ADN metilado. Otros trastornos genéticos que afectan los genes epigenéticos son los

Rubenstein-Taybi (CBP/p300 mutaciones), ATRX (asociado con alfa-talasemias) y el ICF (mutaciones en el gen DNMT3b). En el campo de la inmunología, enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide, se caracterizan por importantes eventos de hipometilación del ADN. Las enfermedades de impronta genética también son perfectos ejemplos en los que necesita un defecto en la metilación del ADN que se asocia con el desarrollo de los Síndromes de Beckwith-Wiedemann, Prader-Willi/Angelman Russell-Silver y Albright. Por último, vamos a ser testigos en los próximos años de la contribución de las aberraciones epigenéticas en la formación y progresión de los trastornos mentales como la esquizofrenia y el trastorno bipolar; y quizás el más importante para la salud pública: en la enfermedad de Alzheimer. Estoy seguro que el futuro que nos espera en esta área será muy emocionante.