

Título: Epigenética, el lenguaje celular que dará respuesta a multitud de enfermedades.

Autor: Dr. José Luis García Giménez

Institución: Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras.

Universitat de València. Fundación para la Investigación del Hospital Clínico

Universitario Valencia. FIHCUV-INCLIVA

La idea generalmente aceptada en nuestra sociedad es que somos lo que está escrito en nuestros genes. Esta idea está cambiando y cambiará radicalmente en los próximos años. Los humanos compartimos el 99.9% de nuestro genoma. Sin embargo, unos individuos están más predispuestos a padecer enfermedades que otros. Esta diferente predisposición puede estar causada por ciertas modificaciones químicas que se producen bien sobre el ADN, como la metilación (adición de grupos -CH₃ a las citosinas del ADN) o sobre las histonas, que son las proteínas encargadas de empaquetar el ADN. Estas modificaciones químicas han dado lugar a toda un área de investigación llamada epigenética.

La epigenética (*epi*, lo que está por encima) es el estudio de los cambios en la expresión de los genes que no implican cambios en el código genético. Por lo tanto, además de nuestro genoma poseemos un epigenoma. Nuestro epigenoma está constituido por marcas o señales químicas específicas que constituyen todo un lenguaje que nuestras células y todos sus componentes deben ser capaces de interpretar a la perfección. Por lo tanto, se puede considerar que las modificaciones epigenéticas actúan como enchufes que silencian o activan determinados genes en situaciones muy concretas. Además, estas modificaciones constituyen un nuevo lenguaje que otorga una memoria de la actividad de los genes y que pasa a la siguiente generación cuando una célula se divide. Así, se asegura que aunque todas nuestras células contengan el mismo genoma, las células de hígado o las neuronas se comporten como tales y no como otro tipo celular tras una división.

El nuevo lenguaje que nos ofrece la epigenética comenzó ya a descifrarse gracias a la aportación de los investigadores Allis y Jenuwein, que en 2001 acuñaron el término de “Código de histonas”. Este código establece determinadas propiedades a distintas modificaciones químicas que se producen sobre las histonas y en consecuencia, regulan que un gen se exprese o por el contrario quede silenciado.

Los hábitos de nuestra vida condicionan nuestra susceptibilidad a ciertos agentes externos como si de una memoria se tratara, afectando nuestro epigenoma y en consecuencia memorizando un legado para las siguientes generaciones. Recientemente, se han realizado interesantes estudios en poblaciones que han sufrido grandes tragedias como la *Gran hambruna China* (desde 1958 hasta 1961) o el *Invierno del hambre holandés* tras la ocupación alemana de la Segunda Guerra Mundial. Estos estudios han demostrado que dichos episodios históricos dejaron cambios en el patrón de metilación de algunos genes asociados con el envejecimiento o la esquizofrenia, entre otros, y que están afectando a las generaciones actuales.

La epigenética nos abre todo un abanico de posibilidades para el tratamiento de multitud de enfermedades como el Alzheimer, la esquizofrenia, la esclerosis múltiple, algunas enfermedades raras y sobre todo en cáncer. De hecho, la epigenética puede dar explicaciones al por qué de una enfermedad cuando la genética falla en este aspecto. En el caso del cáncer, donde la epigenética está teniendo un protagonismo fundamental, se ha observado que las células cancerosas poseen un patrón aberrante en la metilación de su ADN. Además, la epigenética puede ayudar a explicar por qué muchas enfermedades aparecen durante el envejecimiento, un proceso fisiológico que va acompañado de cambios epigenéticos.

Todas estas investigaciones en el área de la epigenética van a permitir el diseño de nuevos fármacos que afecten a la maquinaria celular encargada de añadir estas modificaciones químicas al ADN o a las histonas. Ya existen algunos medicamentos como la 5-azacitidina para ciertos tumores sólidos o la leucemia mieloide aguda; o el ácido valpróico para el tratamiento del cáncer de ovario o de mama. La investigación epigenética permitirá el desarrollo de nuevos medicamentos mucho más selectivos y eficaces para distintas enfermedades. Estamos ante una nueva área de investigación que tendrá mucho que decir en los próximos años.