

[ub.edu](http://ub.edu)

# Epigenética - Senescencia

10–13 minutos

---

//Entrevista a Manel Esteller, director del Programa de Epigenética y Biología del Cáncer del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge y profesor de la Universidad de Barcelona

**«El ADN es como una abecedario. Pero ese abecedario tiene que seguir unas reglas para formar palabras y tener sentido. Pues eso sería el epigenoma: la manera en que el abecedario se regula » . Manel Esteller utiliza**

**imágenes simples para hacer comprensible la ciencia que lo tiene como referente mundial.**

**Es doctor en Medicina por la [Universidad de Barcelona](#), donde ahora enseña, y completó su formación en la Universidad de Saint Andrews del Reino Unido y John Hopkins de EEUU.**

**Después se hizo cargo del Laboratorio de Epigenética del Cáncer del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Actualmente es director del [Programa de Epigenética y Biología del Cáncer del Instituto de Investigación](#)**

**[Biomédica de Bellvitge](#) y profesor de [ICREA](#). Ha firmado cientos de investigaciones y ha recibido decenas de premios por sus contribuciones al estudio de la epigenética.**

**Acaba de publicar el libro *Apuesta por la salud* (de Ediciones 62).**

## ¿Qué es la epigenética?

La epigenética son marcas químicas que se añaden al material genético y permiten su correcta actividad. El ejemplo más típico, para entenderlo, sería el de los gemelos monocigóticos: tienen el mismo ADN pero pueden ser diferentes y, sobre todo, tener enfermedades diferentes. ¿Cómo es posible, si disponen del mismo material genético? Pues porque, aunque comparten el ADN, en cada individuo se regula de una manera determinada. Otro ejemplo se da con la clonación de animales. Cuando un animal clonado crece, no es idéntico al animal del que proviene el material genético que se le ha transferido. Y eso ocurre por la misma

razón: el ADN es igual, pero no su regulación.

## **¿Cuál sería la función del epigenoma?**

El epigenoma es lo que provoca que una neurona produzca un neurotransmisor o que una célula del corazón lata. También es responsable de reprimir secuencias exógenas que podrían dañar nuestro ADN. Este epigenoma fisiológico, que además nos define como especie -recordemos que el hombre y el chimpancé comparten el 99,9% de genoma, pero tienen epigenomas distintos-, es dinámico: puede modularse por factores externos. Sabemos que el tabaco, el consumo excesivo de alcohol o la radiación solar lo alteran de una manera negativa. Por el contrario,

sabemos que el ejercicio físico o unos hábitos saludables tienen un impacto epigenético positivo.

**¿Este dinamismo hace que sea más sencillo intervenir sobre el epigenoma que sobre el genoma?**

Es muy difícil reparar la mutación de un gen que provoca una enfermedad. Si la mutación es activadora, se puede bloquear. Pero si supone pérdida de actividad, es complicado recuperarla. El epigenoma, en cambio, es más dinámico, y esto nos permite utilizar fármacos para reprogramar la célula y conseguir que recuerde como era su epigenoma normal.

**¿Qué nos puede explicar la epigenética del envejecimiento?**

«Parece que morimos con un genoma idéntico con el nacemos. El epigenoma, en cambio, sí que varía»

La relación de la epigenética con el envejecimiento es múltiple. Parece que morimos con un genoma idéntico con el nacemos. El epigenoma, en cambio, sí que varía. Estudiando el cerebro, por ejemplo, hemos averiguado que tiene un epigenoma que cambia mucho desde el nacimiento hasta la adolescencia, se mantiene estable hasta llegar a los setenta años y, a partir de ahí, vuelve a cambiar; en este caso, degenera.

La marca epigenética más conocida es la metilación del ADN, un grupo metilo que se adhiere al ADN. Hemos estudiado recién nacidos, adultos de cincuenta

años y personas de noventa. Y hemos comprobado que, a medida que crecen, el epigenoma cambia y va perdiendo grupos metilo. Esto provoca que las neuronas dejen de producir los neurotransmisores adecuados o que el corazón no lata con normalidad.

Y hemos extraído la misma conclusión de un estudio sobre progerias.

Analizando niños con envejecimiento prematuro, hemos descubierto que la metilación del ADN cuando tienen ocho años es la que correspondería a alguien de noventa. Y un epigenoma envejecido implica que a esos niños les queda poco tiempo de vida porque, aunque su edad cronológica sea de ocho años, biológicamente tienen noventa. Quizás

en el futuro la epigenética servirá para predecir con más certeza tiempo de vida.

**¿Y, existe la posibilidad, algún día, de revertir el proceso de envejecer?**

Aparte de la metilación del ADN, hay otro factor importante que interviene en el envejecimiento: las histonas. El ADN tiene un tamaño de dos metros y debe caber dentro de una célula. Lo que hace es plegarse y enrollarse alrededor de una proteína llamada histona. Sabemos que, en la vejez, ese material genético no se enrolla correctamente. Modificando la forma en que se pliega el ADN se ha conseguido alargar la vida de organismos tales como gusanos, ratones o levaduras. Y pensamos que en el futuro algunos fármacos podrían lograrlo

con humanos. Se abre un gran mercado, de mucho interés comercial, porque evidentemente hay gente que quisiera vivir más tiempo. De hecho, algunos cosméticos que se comercializan ya utilizan sustancias que operan sobre las histonas.

## **¿Se pueden establecer características epigenéticas colectivas?**

Las personas son diferentes porque cada individuo tiene una secuencia de ADN y un epigenoma propios. Pero, además, hay diferencias epigenéticas poblacionales. En un estudio publicado por *Genome Research* demostrábamos que tres poblaciones humanas presentaban epigenomas diversos. Tienen un elemento común,

evidentemente, que les definen como *Homo sapiens sapiens*. Pero también tienen marcas añadidas que les permiten adaptarse al entorno. La adaptación puede tardar miles de años en genética, pero la epigenética es más rápida: en una generación o dos se puede completar. Por medio de la epigenética también confirmamos otras teorías evolutivas, como que todos los humanos venimos del Cuerno de África.

**La epigenética nos ayuda a entender la evolución humana y, también, la naturaleza de ciertas patologías. La más explorada hasta ahora es el cáncer. ¿Qué aportaciones se han hecho en este campo?**

Ante todo hemos comprobado que la

célula cancerosa tiene una alteración del epigenoma que hace que no se reconozca a sí misma. Es decir, una célula de colon no reconoce que pertenece al colon: se comporta como una célula indiferenciada que no cumple su función y quiere hacer otras cosas como escaparse, invadir territorios vecinos o producir metástasis. El otro descubrimiento es que algunos genes supresores de tumores -que son los que nos protegen contra el cáncer- dejan de funcionar porque la célula reguladora de ese gen se metila, y la metilación bloquea el gen.

**Más allá del cáncer, ¿se ha constatado la influencia de la epigenética en otras patologías?**

«Todas las enfermedades asociadas con el envejecimiento tienen un componente epigenético»

Todas las enfermedades asociadas con el envejecimiento tienen un componente epigenético. Acabamos de comprobar, por ejemplo, que en la arteriosclerosis y algunos tipos de demencia también se dan cambios epigenéticos. Hemos suscrito un acuerdo con la Fundación Pasqual Maragall para estudiar los pacientes que forman parte del Estudio ALFA, personas asintomáticas pero que tienen algún familiar que padece Alzheimer. Sabemos que en algunas familias hay cierta agregación familiar y que no es puramente genética, ya que no existe una mutación heredada; por lo que

tal vez se trata de una alteración epigenética. También analizaremos cómo pueden influir los factores ambientales y si se dan cambios epigenéticos que predispongan a la demencia.

### **¿Desde cuándo se están utilizando medicamentos epigenéticos para tratar patologías?**

Los fármacos epigenéticos se aplican desde hace unos ocho o diez años. Han sido muy eficaces, sobre todo en el tratamiento de leucemias y linfomas.

Ahora lo que queremos es extenderlos a otros tipos de tumores; por ejemplo, los infantiles. Y empezamos a pensar en aplicarlos a los cánceres de pulmón, de mama o de colon. Es importante añadir que, si estos tumores están bien tratados

con otros fármacos, quizás el epigenético no añade nada. Ahora bien, un problema que presenta hoy en día el cáncer es que el paciente responde muy bien a la terapia durante dos o tres años. Si el tumor reaparece después de ese plazo, sin embargo, suele ser resistente al primer fármaco.

**¿Esa es la razón que explica que los segundos cánceres suelen ser más letales que los primeros?**

Son más letales porque los fármacos primeros son inútiles, ya no sirven. La epigenética puede ser interesante para tratar esos tumores que reaparecen: como todavía no conocen el nuevo fármaco, son sensibles a su efecto. También estamos utilizando terapias

epigenéticas para volver quimiosensibles los tumores quimioresistentes.

**Aparte del desarrollo de fármacos específicamente epigenéticos, ¿el estudio del epigenoma de una persona puede ayudar a saber si las terapias convencionales le serán o no efectivas?**

Hemos hecho descubrimientos que demuestran que podemos prever cuál es el mejor tratamiento para un tumor en función del epigenoma del individuo. Esto es importante porque evitamos que una persona reciba un fármaco tóxico que no tendrá efecto. Los primeros marcadores epigenéticos que predicen la respuesta a fármacos ya se utilizan en el cerebro, con el glioma.

## **¿La epigenética nos acerca sustancialmente a la medicina personalizada?**

Hoy en día, cuando alguien tiene un cáncer, ya se tienen en cuenta aspectos moleculares. Por ejemplo, en un 25% de los cánceres de pulmón tenemos marcadores que nos permiten recomendar fármacos en función de las alteraciones que detectamos. Pasa lo mismo en un 20% de los cánceres de mama y un 70% de las leucemias. Tenemos que conseguir, sin embargo, lograr marcadores para el resto de tumores.

**En el futuro, ¿será posible elaborar un mapa que permita caracterizar todas las marcas epigenéticas de nuestro**

## ADN? ¿Qué supondría?

Nosotros ya empezamos a elaborar los primeros epigenomas completos, que son los metilomas del ADN. Tenemos algunos establecidos para diferentes tumores humanos, para diversas demencias, para la arteriosclerosis. El problema es que a veces hay demasiada información. Estamos trabajando para discriminarla y entenderla. Y, en ese sentido, la informática tendrá un papel relevante. El otro problema es que es caro. Por eso hay que insistir en la necesidad de continuar invirtiendo en conocimiento e investigación. Cuando yo estudiaba se curaban el 45% de los cánceres de mama. Hoy se curan entre el 70 y el 75%. Por tanto, ha habido un

incremento muy importante de curaciones en este tipo de tumor.

«Hay que insistir en la necesidad de continuar invirtiendo en conocimiento e investigación»

Esto se debe al progreso de la investigación en diferentes áreas: medicina, biología, bioquímica, farmacología, radiología, química, física, etc. Si miramos las cifras, cada año aumentamos la supervivencia entre un 2 y un 2,5%. A veces hay tumores que, de un año a otro, mejoran la respuesta muchísimo, normalmente porque se ha hecho algún descubrimiento que permite elaborar un fármaco específico. Y de esos, queremos que haya más. Ninguno de estos avances que hemos descrito se

habría conseguido si no hubiera un apoyo público, privado y social para la investigación que se ha de mantener. No pasa por azar... ¡Ojalá! Pero no, no es azar: es investigación.