

**B-DEBATE**

International Center  
for Scientific Debate  
BARCELONA

biocat

Obra Social "la Caixa"

## Sinopsi

# ELS MECANISMES DE L'EPIGENÈTICA EN LA SALUT I LA MALALTIA

CONFERÈNCIA A BARCELONA SOBRE EPIGÈNTICA I CÀNCER  
(BCEC)

25 i 26 d'octubre, 2017

ORGANITZAT PER



COORGANITZAT PER



AMB LA COL·LABORACIÓ DE



PATROCINAT PER



---

# ELS MECANISMES DE L'EPIGENÈTICA: EN LA SALUT I EN LA MALALTIA

---

La informació genètica es troba codificada en l'ADN, al qual metafòricament es coneix com un llibre d'instruccions. Això no obstant, aquest "llibre" és molt complex d'interpretar, i les mateixes instruccions serveixen per donar lloc a cèl·lules tan diferents com una neurona o una cèl·lula de la pell. En realitat, es tracta més aviat d'**una coreografia en la qual els gens es van activant o apagant segons el moment, les circumstàncies i el lloc.**

Més enllà de la genètica, l'epigenètica actuaria com la directora del ball. Comprèn tot un seguit de capes reguladores que, mitjançant mecanismes connectats entre si, coordinen el que cada cèl·lula ha de fer en cada moment. Encara es desconeixen bona part d'aquests mecanismes, però la seva importància és tan radical que **alteracions del sistema donen lloc a nombrosos i greus problemes.** D'entre tots ells, un dels més estudiats és la seva relació amb el **càncer**, i marcadors epigenètics estan servint ja en alguns casos per afinar diagnòstics o dirigir teràpies.

Per discutir alguns dels més recents i importants avenços, diversos dels millors experts internacionals es van reunir a B-Debate, una iniciativa de Biocat i de [l'Obra Social "la Caixa"](#) per promoure el debat científic. És la cinquena ocasió en què té lloc aquesta sèrie de conferències sobre epigenètica, que contribueixen a posar Barcelona a l'aparador d'un camp altament emergent. En aquesta ocasió ha estat organitzada conjuntament amb [l'Institut de Biologia Molecular de Barcelona](#) (CSIC) i [l'Institut d'Investigació contra la Leucèmia Josep Carreras \(IJC\)](#), amb la col·laboració de [l'Institut de Recerca Biomèdica](#) (IRB Barcelona), el [Programa d'Epigenètica i Biologia del Càncer](#) (PEBC; IDIBELL) i el [Centre de Regulació Genòmica](#) (CRG).

## CONCLUSIONS

---

- L'epigenètica és responsable del correcte desenvolupament de les cèl·lules i teixits. Alteracions en el seu funcionament es relacionen amb greus malalties, inclosa la pràctica totalitat dels tumors.

- Hi ha una íntima connexió entre la recerca més bàsica i l'aplicada. L'estudi dels mecanismes epigenètics està donant pistes sobre possibles nous tractaments.
- Algunes de les aplicacions de l'epigenètica en el tractament del càncer són servir de guia de certes teràpies i la localització de tumors d'origen desconegut.
- El genoma ha deixat de veure com un llibre d'instruccions lineal. La seva estructura en 3D és crucial per a la seva lectura i suposa un dels mecanismes d'identitat cel·lular.

## 1. EPIGENÈTICA: DEL CONEIXEMENT A LES APLICACIONS

---

Encara que no sempre sembli evident, hi ha una íntima connexió entre la recerca més bàsica -la que es dirigeix a investigar els mecanismes més íntims de la cèl·lula- i l'aplicada, la qual busca una utilitat pràctica més palpable i que, en la immensa majoria dels casos, no pot existir sense la primera. Un exemple d'aquesta relació es va veure en la xerrada de [Manel Esteller](#), director del Programa d'Epigenètica i Biologia del Càncer (PEBC) a l'IDIBELL de Barcelona.

**"L'epigenètica és la responsable que es desenvolupin diferents teixits a partir de les cèl·lules mare, fins i tot que algunes cèl·lules tornin a ser cèl·lules mare"**, va explicar Esteller. Però aquest funcionament bàsic, en la salut, pot trastocar. Està tan lligat a la divisió cel·lular que alteracions en la seva regulació participen en la pràctica totalitat dels processos tumorals. "Un dels principals objectius del nostre laboratori és contribuir a fer que els resultats de la nostra investigació millorin el maneig dels pacients amb càncer", ha assegurat. En el seu equip han desenvolupat línies molt diverses que toquen diversos vessants de l'epigenètica, especialment la relacionada amb la metilació de l'ADN.

**Grosso modo, es distingeixen tres tipus de mecanismes epigenètics: la metilació de l'ADN, les modificacions de les histones i els ARNs no codificants**, tots ells interactuant i jugant entre si. El primer consisteix en la unió a l'ADN de grups metil, que tendeixen a compactar i impedeixen la seva lectura, de manera que inhibeixen l'expressió dels gens. Les histones són les proteïnes sobre les quals s'enrotlla l'ADN i segons les marques químiques que se'ls afegeixin poden també compactar o obrir-lo, bloquejar o permetre l'entrada i la lectura. Els ARNs no codificants

són *missatgers truncats*. Si bé l'ARN és el mediador entre l'ADN i el seu producte final, les proteïnes, aquest tipus en particular no donen lloc a cap, sinó que sol comportar-se impedit que altres ho facin. És, novament, un agent d'inhibició.

"Un dels pilars fonamentals de l'epigenètica en el càncer", va comentar Esteller, "és que pot produir una **inhibició de gens supressors tumorals**, generalment per guany de metilació. Són gens que no estan mutats, estan hipermetilats". Alguns d'ells poden **condicionar també els tractaments**, com succeeix amb el gen [MGMT](#), la metilació es relaciona amb l'èxit de la quimioteràpia en gliomes, un tipus de tumor cerebral. "També hem vist que la metilació en el gen [SLFN11](#) es relaciona amb la sensibilitat a teràpies basades en platí, el que pot ser un pas endavant en la medicina personalitzada", va comentar Esteller.

Aquest tipus de metilacions solen donar-se en el veïnatge dels gens, en els anomenats promotors, una mena de pany que permet o impedeix l'entrada i lectura. Però la complexitat és molt més gran. "Hem vist que també poden donar-se [en els enhancers](#)". Aquests interruptors o potenciadors es troben lluny dels gens, però **l'ADN té una estructura en 3D, i per la seva conformació espacial poden acostar i influir directament en l'expressió**. "Hem observat que un gen relacionat amb l'anèmia de Fanconi i la reparació de l'ADN -i, per tant, amb molts tumors- es pot alterar per la metilació d'un *enhancer*", va comentar Esteller. "Per això no ho havíem vist en tots aquests anys".

Una de les aplicacions de la metilació de l'ADN ja disponible a la clínica és [la localització de càncers d'origen desconegut](#). En un 5% dels pacients, "el metge detecta un càncer que ja ha donat metàstasi, però no pot trobar el lloc d'origen". Aquests casos tenen molt mal pronòstic, perquè no hi ha cap pista sobre el tractament més eficaç. Al laboratori d'Esteller han aconseguit identificar la procedència sobre la base del perfil de metilació amb força precisió. Encara que segueixen sent casos molt greus, **l'eina permet millorar les expectatives i ja ha estat aprovada per al seu ús clínic**.

Aquests són alguns exemples d'aplicacions des de la investigació. Però encara es desconeixen molts aspectes sobre els mecanismes més íntims i bàsics de l'epigenètica. Gran part dels avenços que es van presentar tenen a veure amb l'arquitectura del genoma i amb un altre dels seus pilars bàsics: les histones.

## 2. ARQUITECTURA I HISTONES: UN DESPLEGABLE EN 3D

---

Més que un llibre d'instruccions, l'ADN **funciona com un desplegable en tres dimensions**. Constret en el nucli de les cèl·lules, s'empaqueta unint-se a les histones, un tipus de proteïnes sobre les quals s'enrotlla. Des de fa uns anys se sap que aquestes histones també pateixen modificacions químiques que condicionen la lectura de l'ADN, però encara s'està lluny de comprendre el codi íntegrament.

El grup de [Carl Wu](#), professor a la Universitat Johns Hopkins de Baltimore, està desentranant alguns d'aquests misteris. Per exemple, ha estudiat com **la histona H2A.Z s'incorpora tant als enhancers com als promotors**, llocs clau de la regulació gènica. Ho fa a través d'una proteïna anomenada SWR1, que hi ha el seu intercanvi per altres histones que ocupaven prèviament el seu lloc. Aquest viatge i aquest intercanvi semblen ser factors fonamentals a l'hora de controlar l'expressió dels gens.

Per la seva banda, el grup de [Susan Gasser](#) -directora de Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research a Basilea, Suïssa-utilitza uns cucs, els anomenats *C. Elegans*, per estudiar **com es controlen la multitud d'elements repetitius** que portem en el nostre genoma i que no donen lloc a proteïnes. El seu treball ha permès establir [la importància d'un tipus de metilació](#) en les histones de tipus H3 (H3K9) a l'hora de regular i reprimir la seva transcripció. Usant animals en els quals aquesta metilació es troba impedita han comprovat que, en la seva absència, "hi ha una desregulació general i una acumulació de múltiples danys a l'ADN".

El treball de [Wendy Bickmore](#), professora a la MRC Human Genetics Unit d'Edimburg, ha demostrat que **l'organització espacial dels cromosomes és també essencial, i que aquests tenen posicions preferides dins el nucli**. Si bé moltes de les modificacions de les histones depenen dels anomenats complexos Polycomb (conjunts de proteïnes que catalitzen i coordinen les reaccions necessàries per afegir els diferents grups químics) [part dels seus efectes no depenen directament d'aquestes modificacions](#), sinó de canvis que provoquen en la conformació espacial del DNA. D'aquí que truqui a aquests complexos **"els teixidors mestres del genoma en 3D"**.

**"Una cosa que sempre em va interessar va ser saber quins mecanismes són els que permeten a les cèl·lules mantenir la seva identitat"**, va confessar [Amos Tanay](#), del departament de ciència computacional i matemàtiques aplicades a l'Institut Weizmann d'Israel. Les cèl·lules es divideixen, però d'alguna manera les filles recorden

com eren abans de la divisió. "Hi ha diversos mecanismes que ho expliquen: un són les marques en l'ADN que es transmeten quan la cèl·lula es divideix, com la metilació. Però n'hi ha més, com **la relació amb les cèl·lules veïnes**, que ajuda a conformar i mantenir la identitat. I fins i tot **la pròpia organització dels cromosomes dins del nucli és important**". Les noves tècniques d'anàlisi trucades de "single-cell" (de cèl·lula única) [han permès al seu grup estudiar l'arquitectura del genoma cel·lular al llarg de tot el seu cicle](#), com s'organitza en compartiments i com arriben a relacionar-se entre ells diferents cromosomes.

### 3. EN EL CAMÍ ENTRE EL MÉS BÀSIC I L'APLICAT

---

Moltes investigacions es troben en el terreny intermedi que separa la investigació més bàsica de la seva possible aplicació. El grup d'[Eran Meshorer](#) -investigador a la Universitat Hebrea de Jerusalem, en Israel-, treballa estudiant les cèl·lules mare normals, però la seva alteració està íntimament relacionada amb el càncer, de manera que constantment es relacionen. No només sembla que són l'origen de molts tumors, sinó que dins d'ells **"sembla haver-hi una estructura jeràrquica, on les cèl·lules mare del càncer alimenten al tumor"**, va comentar Meshorer. En el seu laboratori han observat [el paper crucial d'un tipus d'histones, codificades com H1.0](#), en el control de la proliferació cel·lular. "Hem vist que en les cèl·lules mare del càncer es redueix l'expressió d'aquest tipus d'histones, i que si aconseguim que les tornin a expressar perden les seves característiques cancerígenes". Aquesta observació sembla tenir també repercussió a la clínica: **"Quan estratifiquem els pacients segons l'expressió de H1.0, aquesta es relaciona amb la probabilitat de supervivència en tots els tipus de tumors que mirem"**.

Un altre exemple va ser el presentat per [Wendy Béguelin](#), investigadora en el Weill Cornell Medicine de Nova York. **Durant les respostes de defensa, els limfòcits B que produeixen immunoglobulines proliferen i es divideixen en els nòduls limfàtics**. Per a això és [fonamental el paper de l'EZH2](#), un enzim que catalitza una metilació particular de les histones (l'H3K27me) i que permet augmentar la plasticitat de les cèl·lules afavorint la seva divisió accelerada. Això no obstant, una mutació a aquest nivell predisposa al desenvolupament tumoral. Això és el que succeeix en el 30% de pacients amb dos tipus concrets de limfomes. I d'aquí que **ja hi ha inhibidors d' EZH2 que s'estiguin provant en assaigs clínics**.

Però no totes les alteracions estan relacionades amb el càncer. L'epigenètica és tan crucial en el funcionament cel·lular que **alteracions en el seu funcionament poden estar darrere de malalties tan diferents de les tumorals com pot ser l'albinisme**. Aquesta és "una condició genètica que pot ser causada per mutacions en fins a 20 gens diferents", va explicar Lluís Montoliu, professor al Centre Nacional de Biotecnologia de Madrid, qui a més ha destacat que **"el problema més gran d'aquestes persones no és la manca de pigment en el pèl o la pell, sinó els seus greus problemes de visió"**.

Encara que es coneix molt de la genètica d'aquesta condició, **"en un 30 o 40% dels casos no aconseguim fer un diagnòstic correcte"**. És a dir, no presenten cap de les mutacions conegudes. "Es podria pensar que és perquè es troben en altres gens, però el que creiem és que es deu a canvis en elements reguladors dels gens ja coneguts", ha matisat Montoliu. I així sembla ser. Abans, per l'estructura del genoma, "era difícilíssim investigar aquests elements en el laboratori. Vam estar vint anys sense poder estudiar-los". Però ara les noves tecnologies, especialment les basades en les tisores moleculars CRISPR/Cas, han obert una porta molt més senzilla i accessible.