

**B-DEBATE**

International Center  
for Scientific Debate  
BARCELONA



## Sinopsis

# CODING AND NON-CODING FUNCTIONS OF THE GENOME

BARCELONA CONFERENCE ON  
EPIGENETICS AND CANCER

October, 29<sup>th</sup> and 30<sup>th</sup>, 2015

COSMOCAIXA. C/ ISAAC NEWTON, 26. BARCELONA

[www.bdebate.org](http://www.bdebate.org)

B-DEBATE IS AN INITIATIVE OF:



WITH THE COLLABORATION OF:



WITH THE SUPPORT OF:



---

# ADN Y EPIGENÉTICA

## UN GENOMA PARA CONTROLARLOS A TODOS

---

La información genética se aloja en el ADN, como un aparente libro de instrucciones. Pero no es sencillo de leer. En general, las mismas letras aparecen en libros tan diferentes como una célula de la piel, una del hígado, otra del corazón. ¿Qué distingue entonces las historias que cuentan? La epigenética, la íntima relación y regulación de las letras con sus lectores.

La epigenética se define como cualquier variación biológica heredable que surge independientemente de la secuencia de ADN. A grandes rasgos engloba tres bloques: las modificaciones de las histonas (proteínas que enrollan el genoma de forma más o menos compacta); a metilación del ADN (pequeña marca añadida a una de sus letras que condiciona su lectura), y los llamados ácido ribonucleico (ARNs) no codificantes: todos aquellos ARNs que no sirven para fabricar proteínas y que proceden del llamado genoma oscuro o ADN basura, el 98% de la secuencia genética hasta hace nada despreciada con equivocada anticipación.

Todos estos mecanismos permiten que a partir de una sola célula aparezcan neuronas, huesos y linfocitos. Y su importancia hace que fallos en la maquinaria propicien tumores o incluso casos de autismo. Al ser heredables, si se producen cambios en la células sexuales algunos de ellos puedan pasar a los descendientes.

Para discutir parte de los nuevos avances algunos de los mejores expertos internacionales se reunieron en B-Debate, una iniciativa de Biocat y de la Obra Social “la Caixa” para promover el debate científico.

---

### CONCLUSIONES:

---

- Solo el 2% del genoma son genes. El restante 98% se conocía como ADN basura u oscuro. Despreciar este 98% era un error, ya que gran parte funciona regulando cómo se comportan ese otro 2%
- El ADN oscuro es una de las claves de la epigenética, los cambios heredables que no dependen de la secuencia de ADN, y que actúa regulando la actividad de los genes
- La epigenética permite que se formen células y órganos diferentes a partir de un mismo ADN. Alteraciones epigenéticas se han relacionado con enfermedades tan

disparos como el cáncer o el autismo, y se investigan posibles terapias para revertirlas

- La epigenética puede ser modificada por el ambiente, y algunos de estos cambios parece que pueden heredarse por los descendientes

---

## LA EPIGENÉTICA: EL GENOMA OSCURO Y MÁS ALLÁ

---

“Hasta hace poco había una visión dogmática que establecía una relación muy simple: un gen igual a una proteína”, comenta Luciano Di Croce, profesor ICREA, jefe de grupo en el Centro de Regulación Genómica de Barcelona y líder científico del B·Debate. “Eso hacía muy fácil la investigación, porque nos podíamos centrar únicamente en el 2% del genoma que contiene los genes y desechar el restante 98%. Pero estábamos equivocados”, asegura.

Aunque hacía tiempo que se sospechaba el error, en el año 2012 un gran consorcio internacional puso patas arriba el dogma. El [proyecto Encode](#) (Enciclopedia de Elementos del ADN) estableció que [al menos el 80% del ADN tiene alguna función biológica](#). Aunque no quedaba claro qué se entendía por función algo sí resultaba evidente: la inmensa mayoría del genoma estaba activo.

Gran parte de esta actividad tenía que ver con la transcripción del ADN. En general, las instrucciones del genoma tienen que ver con la fabricación de proteínas: las letras del ADN, al leerse, sirven de molde para que se forme ARN, y este hace de nuevo molde (como unas muñecas rusas) para que se construyan las proteínas, los ladrillos de la célula. Esa parte solo supone el 2% del libro: son los genes. Casi todo el resto del ADN también se lee en forma de ARN, aunque este no dé lugar a proteínas: son los llamados ARN no codificantes. Y ahora se sabe que gran parte de ellos permiten regular la expresión (la lectura) de los genes.

Esta es una de las patas de la epigenética, definida como el conjunto de cambios heredables que no dependen estrictamente de la secuencia de ADN, y que actúa básicamente controlando cómo trabajan los genes, encendiéndolos y apagándolos. Pero hay al menos otras dos patas, y tienen que ver con las histonas, las proteínas sobre las que

se enrolla el genoma, y con la metilación del ADN, pequeñas marcas sobre algunas de sus letras.

El genoma no debe considerarse como un libro lineal, sino como un desplegable en tres dimensiones. Para poder leer sus partes (o para encriptarlas, que a veces es tan importante como descifrarlas) la maquinaria de la célula tiene que poder llegar a ellas, y eso depende de cómo esté de desplegado. Modificando las histonas (añadiendo o quitando marcas químicas) se hará más laxo o constreñido. Metilando algunas de las letras C (las citosinas) generalmente se compactará para evitar ser leído.

Esto permite que, a pesar de que sus genes sean exactamente los mismos, una neurona sea una neurona y un hepatocito un hepatocito.

---

## LAS HISTONAS: MÁS QUE UN COLLAR DE PERLAS

---

Puede parecer sencillo, pero toda una orquesta debe coordinarse para que nuestros dos brazos aparezcan donde aparecen, a ambos lados bajo el cuello, o para que tengamos dos piernas simétricas. Y que todo ello suceda a partir de una sola célula tras la unión del óvulo y el espermatozoide.

De esa orquesta forman parte las histonas, un grupo de diferentes proteínas sobre las que se enrolla el ADN y que al enrollarse va dejando un aspecto de grumos, como de collar de perlas. Según cómo se muevan por el ADN y cómo lo compacten a su alrededor, las histonas permiten que unos genes se expresen y otros no. Lo harán de forma diferente según cada célula y según su momento vital: es una regulación en tiempo y espacio.

Uno de sus papeles más reconocidos está en la regulación de los genes Hox, genes situados en fila en el genoma y que marcan la distribución de los órganos y las extremidades. (Alteraciones en los genes Hox pueden hacer que las moscas nazcan con [patas en lugar de antenas](#)). Para regularlos existen fundamentalmente dos complejos de proteínas, los llamados Polycomb y Trithórax. Los dos añaden marcas (grupos metilo) a aminoácidos de la histona H3. Polycomb al aminoácido 27, Trithórax al 4. ¿El resultado?

El primero reprime, el segundo activa. Mientras dura el concierto, los órganos y las extremidades van madurando conforme a un plan en algún lugar establecido.

Si algo es tan importante durante el crecimiento, es de esperar que algo malo suceda si deja de funcionar. Así lo explicó Ali Shilatifard, profesor de Bioquímica y Genética Molecular en la Northwestern University de Chicago. Translocaciones (cambios de lugar en los cromosomas) que afectan a los genes MLL (equivalentes al complejo trithórax), son responsables de leucemias de especial mal pronóstico en niños. Y alteraciones en el complejo Polycomb parecen estar [detrás de algunos gliomas](#), tumores cerebrales particularmente agresivos. Por eso Shilatifard cree que Polycomb es un claro “candidato para poder tratar estos tumores”.

Todas esas marcas son diferentes en cada tipo celular. Por eso es importante conocer su funcionamiento. Por ejemplo, ya es posible generar células pluripotentes (que pueden dar lugar a muchos otros tipos de células) a partir de células maduras y estables, como las de la piel. Son las llamadas células iPS, la gran esperanza de la medicina regenerativa y por las que el japonés Yamanaka recibió el premio Nobel en 2012. Pero ciertas barreras epigenéticas en parte debidas a las histonas impiden que sean totipotentes, que sean completamente plásticas y den lugar a cualquier tejido, como sucede con la primera célula, el cigoto.

Eso es lo que estudia Maria Elena Torres-Padilla, jefa de grupo en el Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire de Estrasburgo. Su definición de totipotencia: “La capacidad de una célula para dar lugar a un organismo completo por ella misma”. Esta capacidad se pierde prácticamente cuando el cigoto se ha dividido un par de veces, pero su grupo [ha conseguido obtener](#) células muy similares simplemente modificando un gen de las células embrionarias posteriores. Todavía no saben si son realmente totipotentes, aunque se parezcan, pero la propia Torres-Padilla se preguntó si se podían generar en el laboratorio. “La respuesta es sí”, asegura.

No todo son marcas sobre las histonas: también importan las histonas en sí. Hay más de treinta tipos diferentes, con distintas propiedades. Por ejemplo, la llamada macroH2A. Como mostró Marcus Buschbeck, jefe de grupo en el Instituto de Investigación contra la Leucemia, supone sólo el 1 o el 2% de las histonas, pero estabiliza el epigenoma entero, porque en su ausencia se desorganiza por completo. O la H2AZ, estudiada por Sandra B. Hake, de la Universidad de Munich, y que participa en procesos tan dispares y

relacionados como la regulación de los genes, la reparación del ADN, el envejecimiento y en algunos tumores.

[La epigenética se relaciona con la genética, y con la propia epigenética](#). Danny Reinberg, del Howard Hughes Medical Institute en Nueva York y uno de los mayores expertos del mundo en el campo, mostró cómo hay ARN no codificantes que [activan la expresión](#) de los genes porque inhiben al complejo Polycomb. Y cómo mutaciones (genéticas) en proteínas que se dirigen a zonas metiladas del ADN (epigenética) provocan graves trastornos neurológicos e incluso autismo en niñas, como sucede en el síndrome de Rett.

---

## GENOMA OSCURO Y METILACIÓN, LAS OTRAS PATAS DE LA EPIGENÉTICA

---

“Más del 80% del ADN se transcribe (se lee) a ARN no codificante”, asegura Tony Kouzarides, profesor de Biología del Cáncer en la Universidad de Cambridge. “Y prácticamente la mitad de ese ADN son retrovirus insertados en el genoma en algún momento de la evolución”, añade Simon J. Elsässer, del Instituto Karolinska en Estocolmo.

Parte de esos ARNs (los llamados microARNs) pueden unirse a otros que sí codifican para proteínas. Al hacerlo, la unión se destruye, por lo que sirve para regular la cantidad de cada proteína en la célula. Pero esta parte también se complica. Otros ARN más largos pueden funcionar de formas diferentes. Como mostró Ramin Shiekhattar, director del Programa de Epigenética en la Universidad de Miami, pueden unirse al propio ADN, por ejemplo a zonas que funcionan como interruptores de la expresión. Un ejemplo: existe un ARN capaz de encender el interruptor del gen *Snai1*, un [gen clave](#) en el desarrollo de varios tipos de tumores. *Snai1* no se puede eliminar completamente, porque las células sanas también necesitan un poco de él. Por eso, “la presencia de ese ARN ofrece la posibilidad de frenar a *Snai1* únicamente en las células tumorales, porque prácticamente solo aparece en ellas”, asegura Shiekhattar.

La otra pata de la epigenética es la metilación del ADN, la unión de un grupo químico a ciertas citosinas —una de las cuatro letras— del ADN. En general, esa unión implica un cierre del genoma: impide su lectura, y alteraciones en estas marcas parecen estar detrás de enfermedades como el cáncer, la esquizofrenia o incluso el Alzheimer. Al contrario de

la genética, la epigenética es más plástica, menos rígida. La metilación puede ser reversible, ir y venir. Esos tránsitos son los que estudia François Fuks, director del laboratorio de Epigenética del Cáncer en la Universidad de Bruselas. En ellos son muy importantes unas proteínas conocidas como TET, claves en el proceso de retirada de la metilación, y parece claro que su alteración está detrás de algunos tumores como ciertos casos de leucemias y melanomas.

Para impedir la lectura, la metilación usa unas proteínas que se le unen y bloquean cualquier tipo de entrada. Son lo que Cristina Cardoso, profesora de Biología Celular y Epigenética en la Universidad de Darmstadt, en Alemania, llama “las guardianas del epigenoma”. Su importancia es tal que una simple mutación en uno de sus genes, el de la proteína MeCP2, causa una enfermedad devastadora en niñas: es el llamado síndrome de Rett, que cursa con problemas respiratorios, neurológicos (con alteraciones en los movimientos y convulsiones) y de la conducta, con rasgos típicos del autismo.

## **Epigenética: ¿la herencia de Lamarck?**

Las teorías de Darwin afirman que la evolución sucede por mutaciones en el ADN que pasan a la descendencia, mutaciones consecuencia del azar en las que poco o nada cuenta el ambiente. Su contemporáneo y desprestigiado Lamarck [sostenía algo diferente](#): si una jirafa estiraba su cuello para llegar a las copas de los árboles, ese alargamiento podría pasar a sus hijos. La epigenética abre la puerta a darle algo de razón a Lamarck.

Los ratones agouti tienen normalmente un pelo amarillo. Pero si comen una dieta rica en grupos metilo alteran la metilación de su ADN y pueden pasar a ser de color marrón. Sólo con eso, los hijos también pueden nacer marrones. En una zona de Holanda tuvo lugar una gran hambruna durante la II Guerra Mundial. Parece que a consecuencia de ello, los hijos de aquellas madres holandesas fueron más bajos de lo habitual, y también los nietos. Algo ambiental, no estrictamente genético, había sido heredado. De forma parecida [cierta tendencia a la diabetes](#) por la dieta de los abuelos puede llegar a sus nietos.

Estos mecanismos son posibles, pero aún no se sabe hasta qué punto y cómo es que tienen lugar. Gran parte de las marcas epigenéticas se pierden cuando se forma el cigoto: se hace algo parecido a un reset, en lo que se conoce como la barrera de Weissmann. Pero algunas pueden permanecer. “Ciertas marcas de metilación no se pierden, algunas histonas que se creía que eran sustituidas en los espermatozoides parece que se conservan, y ARNs no codificantes que se encuentran en el óvulo pueden transmitirse y funcionar en los primeros momentos de la vida”, comenta Di Croce. “No sabemos hasta qué punto, pero sí, puede existir una herencia epigenética”.