



ULISES'

## GENÉTICA HITO EN LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

# LA SALA DE MÁQUINAS DEL GENOMA

La publicación en 'Nature' de dos docenas de estudios sobre el epigenoma, el conjunto de modificaciones químicas que controlan el funcionamiento del ADN, abre la puerta al desarrollo de nuevos tratamientos contra múltiples enfermedades

ÁNGELES LÓPEZ MADRID

En febrero de 2001 se conocía lo que marcaría un antes y después en la investigación biomédica mundial, la publicación del mapa del genoma humano. Catorce años después, en las mismas fechas, se da a conocer otro logro de dimensiones parecidas: el mapa del epigenoma humano, es decir, la maquinaria que regula la activación genética y las funciones celulares.

Para aclarar las implicaciones del hallazgo, Manel Esteller, uno de los padres de esta disciplina, establece un símil cercano: «Podríamos decir que el genoma es el *hardware* y el epigenoma el *software*, es decir, la programación del ordenador». Si estuviéramos hablando de una orquesta, los instrumentos serían los componentes del ADN mientras que los músicos serían las marcas epigenéticas que indican cuándo deben sonar, con cuánta intensidad y en qué momento. «El genoma es algo más estático, pero el epigenoma es dinámico y refleja mucho más el dinamismo de las enfermedades», explica Esteller.

En resumidas cuentas, el epigenoma es muy importante para establecer las funciones celulares, la salud y el desarrollo de enfermedades, incluso determinante. Pero ese *programa informático* que enciende o apaga los genes es reversible porque regula el genoma en función del ambiente. Por ejemplo, si uno fuma

o si toma demasiado el sol, eso actúa sobre la maquinaria química (epigenoma) que contribuye a que ciertos genes vinculados con el cáncer se activen. De hecho, hay muchos laboratorios en el mundo trabajando para desarrollar fármacos que modulen esa actividad.

Ahora, en 24 estudios publicados en varias revistas del grupo *Nature*, se muestra la culminación de años de investigación de cientos de científicos que forman parte de un proyecto denominado Programa del Mapa Epigenómico que los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH) impulsaron en 2008 con una financiación de 190 millones de dólares. Aunque este trabajo ha ido publicándose fragmentadamente a lo largo de estos años, es ahora cuando se da a conocer todo lo generado y su interpretación. La inmensidad de datos generados se pondrá inmediatamente a disposición de los investigadores de todo el mundo, que podrán utilizarlos para sus propios estudios y avanzar en el conocimiento de cómo esta maquinaria actúa en el desarrollo de enfermedades.

«La secuencia de ADN del genoma humano es idéntica en todas las células del cuerpo, pero los tipos celulares –como las células del corazón, del cerebro o de la piel– tienen unas características únicas y son susceptibles de forma exclusiva a varias enfermedades», expli-

ca en un comunicado Joseph F. Costello, director de uno de los cuatro Centros del Mapeo del Epigenoma de los NIH que han contribuido a los datos del programa. «Al guiar cómo los genes se expresan, los epigenomas permiten a células que llevan el mismo ADN diferenciarse en más de los 200 tipos celulares que conforman el cuerpo humano».

Para conocer bien cómo es el epigenoma que influye en la diferenciación de cada tejido, este grupo de investigadores analizó hasta 40 tejidos: placenta humana, esperma, células de la mama, de la sangre, de la piel o del cerebro, entre otros. También se estudiaron los epigenomas responsables de distintas funciones fisiológicas. «Las di-

«SE PODRÍA DECIR QUE EL GENOMA ES EL 'HARDWARE' Y EL EPIGENOMA, EL 'SOFTWARE' LA PROGRAMACIÓN»

ESTE CAMPO DE ESTUDIO YA HA PERMITIDO PREDECIR QUÉ LEUCEMIAS NO RESPONDEN BIEN A LA QUIMIOTERAPIA

ferentes combinaciones de marcas epigenéticas caracterizan diferentes regiones del genoma, reflejando funciones específicas que tienen un papel en las células. Estudiando estas combinaciones sistemáticamente, podemos aprender el lenguaje del epigenoma, y lo que nos está diciendo sobre la actividad y función de cada región genómica en cada una de los tipos celulares», aclara Manolis Kellis, socio de Laboratorio de Inteligencia Artificial y Ciencia Computacional del MIT, que ha sido el responsable de integrar y analizar las bases de datos producidas en este proyecto.

Entre los muchos resultados obtenidos, se ha visto que la metilación del ADN (la adición de grupos químicos al genoma que establece el estado de encendido o apagado de los genes) afecta a cómo las células madre se diferencian en células nerviosas. Además, se ha demostrado que otra forma de regulación epigenómica –la modificación de la cromatina– también tiene un papel en la diferenciación de las células madre, entre otros aspectos.

«Este trabajo es muy importante porque esta información será pública y todos nos podremos beneficiar y estudiar cómo se altera en enfermedades», explica Esteller, director del programa de Epigenética y Biología del Cáncer del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL) y que está involucrado

en un proyecto homólogo en Europa, denominado *Blueprint Epigenome*. «Mi laboratorio se encarga del epigenoma de la leucemia infantil y hemos encontrado una firma epigenética que permite predecir qué leucemias infantiles no van a responder bien a la quimioterapia. Esto evitará dar este tratamiento innecesariamente y usar otras terapias o que estos niños entren en ensayos clínicos», señala.

Los trabajos que se publican ahora son, para Esteller, reflejo del *big data*, es decir, de la tecnología que permite producir e interpretar millones de datos. Coincide con su punto de vista Ferran Azorin, profesor de investigación del CSIC, quien lamenta que, como ya pasó con el mapa del genoma, «en esta ocasión EEUU ha vuelto a tomar la delantera a Europa» con una apuesta política decidida por la investigación.

Con este *atlas* del epigenoma en la mano, el siguiente paso, señala Azorin, será «desarrollar una metodología para trabajar con la información obtenida» y empezar a rastrear los perfiles epigenéticos de personas para comprender más sobre cómo varían y cuál es su impacto en el inicio de las enfermedades.