

3.12.2014 – UVic. Dr. Manel Esteller

Epigenètica en la salut i la malaltia <http://mon.uvic.cat/tlc/manel-esteller-epigenetica-en-la-salut-i-la-malaltia/>

El Dr. Manel Esteller, director del Programa d'Epigenètica i Biologia del Càncer de l'Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge, investigador, i professor UB.

«L'ADN és com una abecedari. Però aquest abecedari ha de seguir unes regles per formar paraules i tenir sentit. Doncs això seria l'epigenoma: la manera en què l'abecedari es regula». Manel Esteller utilitza imatges simples per fer comprensible la ciència que el té com a referent mundial.

El Dr. Manel Esteller, director del Programa d'Epigenètica i Biologia del Càncer de l'Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge, investigador, i professor UB.

«L'ADN és com una abecedari. Però aquest abecedari ha de seguir unes regles per formar paraules i tenir sentit. Doncs això seria l'epigenoma: la manera en què l'abecedari es regula». Manel Esteller utilitza imatges simples per fer comprensible la ciència que el té com a referent mundial. És doctor en Medicina per la UB, on ara ensenya, i va completar la seva formació a la Universitat de Saint Andrews del Regne Unit i John Hopkins dels EUA. Després es va fer càrrec del Laboratori d'Epigenètica del Càncer del Centre Nacional d'Investigacions Oncològiques. Actualment és director del Programa d'Epigenètica i Biologia del Càncer de l'Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge i professor de l'ICREA. Ha signat centenars d'investigacions i ha rebut desenes de premis per les seves contribucions a l'estudi de l'epigenètica. Acaba de publicar el llibre *Aposta per la salut* (d'Edicions 62).

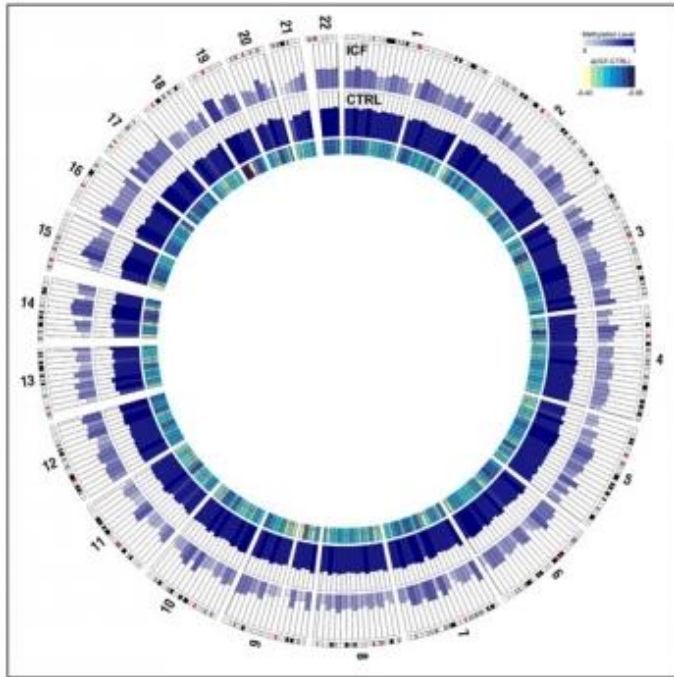
Explica què és l'epigenètica?

L'epigenètica són marques químiques que s'afegeixen al material genètic i en permeten una activitat correcta. L'exemple més típic, per entendre-ho, seria el dels bessons monozigòtics: tenen el mateix ADN però poden ser diferents i, sobretot, tenir malalties diferents. Com és possible, si disposen del mateix material genètic? Doncs perquè, tot i que comparteixen l'ADN, a cada individu es regula d'una manera determinada. Un altre exemple es dona amb la clonació d'animals. Quan un animal clonat creix, no és idèntic a l'animal del qual prové el material genètic que se li ha transferit. I això passa per la mateixa raó: l'ADN és igual, però no la seva regulació.

epigenetics

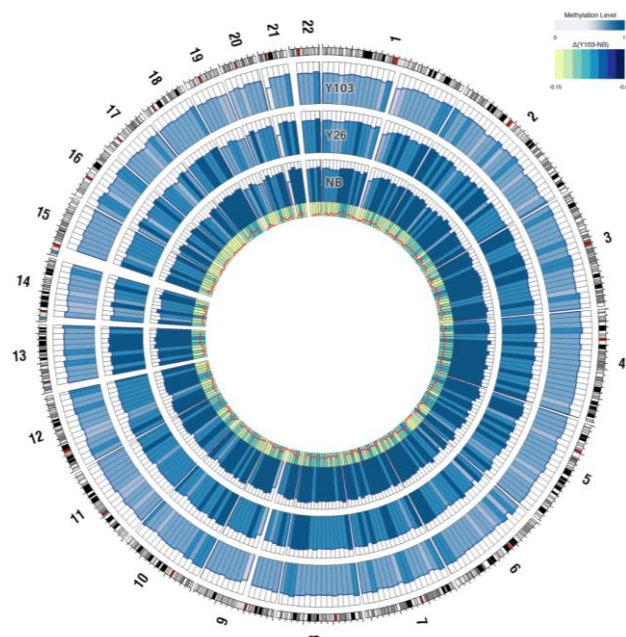
Editor-in-Chief
Manel Esteller
Cancer Epigenetics and
Biology Program
Barcelona, Spain

Volume 7 • Issue 6 • June 2012



Issue Highlights:

- DNA methylation in an ICF syndrome patient (Heyn et al.)
- Standardization and quality control for MeDIP (Lisanti et al.)
- On diet, lifestyle and DNA methylation (Zhang et al.)



Quina seria la funció de l'epigenoma?

L'epigenoma és el que provoca que una neurona produeixi un neurotransmissor o que una cèl·lula del cor bategui. També és responsable de reprimir seqüències exògenes que podrien danyar el nostre ADN. Aquest epigenoma fisiològic, que a més ens defineix com a espècie —recordem que l'home i el ximpanzé comparteixen el 99,9 % de genoma, però tenen epigenomes diferents—, és dinàmic: pot modular-se per factors externs. Sabem que el tabac, el consum excessiu d'alcohol o la radiació solar el canvien d'una manera negativa. Per contra, sabem que l'exercici físic o uns hàbits saludables tenen un impacte epigenètic positiu.

Aquest dinamisme fa que sigui més senzill intervenir sobre l'epigenoma que sobre el genoma?

És molt difícil reparar la mutació d'un gen que provoca una malaltia. Si la mutació és activadora, es pot bloquejar. Però si suposa pèrdua d'activitat, és complicat recuperar-la. L'epigenoma, en canvi, és més dinàmic, i això ens permet utilitzar fàrmacs per reprogramar la cèl·lula i aconseguir que recordi com era el seu epigenoma normal.

Què ens podeu explicar l'epigenètica de l'envelliment?

«Sembla que morim amb un genoma idèntic amb el que naixem; l'epigenoma, en canvi, sí que varia»

La relació de l'epigenètica amb l'envelliment és múltiple. Sembla que morim amb un genoma idèntic amb el que naixem; l'epigenoma, en canvi, sí que varia. Estudiant el cervell, per exemple, hem esbrinat que té un epigenoma que canvia molt des del naixement fins a l'adolescència, es manté estable fins a arribar als setanta anys i, a partir d'aquí, torna a canviar —en aquest cas, degenera.

La marca epigenètica més coneguda és la metilació de l'ADN, un grup metil que s'adhereix a l'ADN. Hem estudiat nadons acabats de néixer, adults de cinquanta anys i persones de noranta. I hem comprovat que, a mesura que creixen, l'epigenoma canvia i va perdent grups metil. Això provoca que les neurones deixin de produir els neurotransmissors adequats o que el cor no bategui amb normalitat.

I hem extret la mateixa conclusió d'un estudi sobre progèries. Analitzant nens amb envelliment prematur, hem descobert que la metilació de l'ADN quan tenen vuit anys és la que correspondria a algú de noranta. I un epigenoma envellit implica que a aquests nens els queda poc temps de vida perquè, encara que la seva edat cronològica sigui de vuit anys, biològicament en tenen noranta. Potser en el futur l'epigenètica servirà per predir amb més certesa temps de vida.

I, hi ha la possibilitat, algun dia, de revertir el procés d'envellir?

A part de la metilació de l'ADN, hi ha un altre factor important que intervé en l'envelliment: les histones. L'ADN té una mida de dos metres i ha de cabre dins d'una cèl·lula. El que fa és plegar-se i enrotllar-se al voltant d'una proteïna anomenada *histona*. Sabem que, a la vellesa, aquest material genètic no s'enrotlla correctament. Modificant la manera com es plega l'ADN s'ha aconseguit allargar la vida d'organismes com ara cucs, ratolins o llevats. I penso que en el futur alguns fàrmacs podrien fer-ho amb humans. S'obre un gran mercat, de molt interès comercial, perquè

evidentment hi ha gent que voldria viure més temps. De fet, alguns cosmètics que es comercialitzen ja utilitzen substàncies que operen sobre les histones.

Es poden establir característiques epigenètiques col·lectives?

Les persones són diferents perquè cada individu té una seqüència d'ADN i un epigenoma propis. Però, a més a més, hi ha diferències epigenètiques poblacionals. En un estudi publicat per *Genome Research* demostràvem que tres poblacions humanes presentaven epigenomes diversos. Tenen un element comú, evidentment, que es defineixen com a *Homo sapiens sapiens*. Però també tenen marques afegides que els permeten adaptar-se a l'entorn. L'adaptació pot trigar milers d'anys si és genètica, però l'epigenètica és més ràpida: en una generació o dues es pot completar. Per mitjà de l'epigenètica també confirmem altres teories evolutives, com ara que tots els humans venim de la Banya d'Àfrica.

L'epigenètica ens ajuda a entendre l'evolució humana i, també, la naturalesa de certes patologies. La més explorada fins ara és el càncer. Quines aportacions s'han fet en aquest camp?

Primer de tot hem comprovat que la cèl·lula cancerosa té una alteració de l'epigenoma que fa que no es reconegui a si mateixa. És a dir, una cèl·lula de còlon no reconeix que pertany al còlon: es comporta com una cèl·lula indiferenciada que no compleix la seva funció i vol fer altres coses, com ara escapar-se, envair territoris veïns o produir metàstasi. L'altre descobriment és que alguns gens supressors de tumors —que són els que ens protegeixen contra el càncer— deixen de funcionar perquè la cèl·lula reguladora d'aquell gen es metila, i la metilació bloqueja el gen.

Més enllà del càncer, s'ha constatat la influència de l'epigenètica en altres patologies?

«Totes les malalties associades amb l'envelliment tenen un component epigenètic»

Totes les malalties associades amb l'envelliment tenen un component epigenètic. Acabem de comprovar, per exemple, que en l'arteriosclerosi i alguns tipus de demència també es donen canvis epigenètics. Hem subscrit un acord amb la Fundació Pasqual Maragall per estudiar els pacients que formen part de l'Estudi ALFA, persones asimptomàtiques però que tenen algun familiar que pateix Alzheimer. Sabem que en algunes famílies hi ha certa agregació familiar i que no és purament genètica, ja que no existeix una mutació heretada, de manera que potser es tracta d'una alteració epigenètica. També analitzarem com poden influir els factors ambientals i si es donen canvis epigenètics que predisposin a la demència.

Des de quan s'estan utilitzant medicaments epigenètics per tractar patologies?

Els fàrmacs epigenètics s'apliquen des de fa uns vuit o deu anys. Han estat molt eficaços, sobretot en el tractament de leucèmies i limfomes. Ara el que volem és estendre'ls a altres tipus de tumors; per exemple, els infantils. I comencem a pensar d'aplicar-los als càncers de pulmó, de mama o de còlon. És important afegir que, si aquests tumors estan ben tractats amb altres fàrmacs, potser l'epigenètic no afegeix res. Ara bé, un problema que presenta avui en dia el càncer és que el pacient respon molt bé a la teràpia durant dos o tres anys. Si el tumor reapareix després d'aquest temps, però, acostuma a ser resistent al primer fàrmac.

Aquesta és la raó que explica que els segons càncers siguin més letals que els primers?

Són més letals perquè els fàrmacs primers són inútils, ja no serveixen. L'epigenètica pot ser interessant per tractar aquests tumors que reapareixen: com que encara no coneixen el nou fàrmac, són sensibles al seu efecte. També estem utilitzant teràpies epigenètiques per tornar quimiosensibles els tumors quimioresistents.

A part del desenvolupament de fàrmacs específicament epigenètics, l'estudi de l'epigenoma d'una persona pot ajudar a saber si les teràpies convencionals li seran o no efectives?

Hem fet descobriments que demostren que podem preveure quin és el millor tractament per a un tumor en funció de l'epigenoma de l'individu. Això és important perquè evitem que una persona rebi un fàrmac tòxic que no tindrà efecte. Els primers marcadors epigenètics que prediuen la resposta a fàrmacs ja s'utilitzen al cervell, amb el glioma.

L'epigenètica ens apropa substancialment a la medicina personalitzada?

Avui en dia, quan algú té un càncer, ja es tenen en compte aspectes moleculars. Per exemple, en un 25 % dels càncers de pulmó tenim marcadors que ens permeten recomanar fàrmacs en funció de les alteracions que detectem. Passa el mateix en un 20 % dels càncers de mama i un 70 % de les leucèmies. Hem d'aconseguir, però, tenir marcadors per a la resta de tumors.

En el futur, serà possible elaborar un mapa que permeti caracteritzar totes les marques epigenètiques del nostre ADN? Què representaria això?

Nosaltres ja comencem a elaborar els primers epigenomes complets, que són els metilomes de l'ADN. En tenim alguns d'establerts per a diferents tumors humans, per a diverses demències, per a l'arteriosclerosi, etc. El problema és que de vegades hi ha massa informació. Estem treballant per discriminar-la i entendre-la. I, en aquest sentit, la informàtica tindrà un paper rellevant. L'altre problema és que és car. Per això cal remarcar la necessitat de continuar invertint en coneixement i recerca. Quan jo estudiava es curaven el 45 % dels càncers de mama. Avui se'n curen entre el 70 i el 75 %. Per tant, hi ha hagut un increment molt important de curacions en aquest tipus de tumor.

«Cal remarcar la necessitat de continuar invertint en coneixement i recerca»

Això es deu al progrés de la investigació en diferents àrees: medicina, biologia, bioquímica, farmacologia, radiologia, química, física, etc. Si mirem les xifres, cada any augmentem la supervivència en un 2 i un 2,5 %. De vegades hi ha tumors que, d'un any a l'altre, milloren la resposta moltíssim, normalment perquè s'ha fet algun descobriment que permet elaborar un fàrmac específic. I d'aquests, volem que n'hi hagi més. Cap d'aquests avenços que hem descrit no s'hauria aconseguit si no hi hagués un suport públic, privat i social per a la investigació que s'ha de mantenir. No passa per atzar... Tant de bo! Però no, no és atzar: és recerca.

Sinopsis del llibre ***Aposta per la salut! Pensant en el futur, raons per ser optimista:***

El doctor Manel Esteller, un dels investigadors més reconeguts mundialment per la seva lluita contra el càncer, defensa en aquest llibre la necessitat d'una aposta decidida per l'educació, la recerca i la salut. Per Esteller, la recerca no és un afegit ni un privilegi sinó un bé per a tothom, perquè genera coneixement i alhora esdevé un gran motor econòmic. «Els països no són rics i investiguen, sinó que investiguen i aleshores són rics.»

Catalunya és un referent científic a Europa, i des d'Europa al món. «Tenim investigadors de primera línia que amb el seu magnífic treball estenen els valors de la nostra terra i ens col·loquen al mapa internacional, però cal mantenir un bon nivell de formació a les escoles i universitats per no perdre aquest talent local.»

Amb un llenguatge entenedor i divulgatiu, Esteller ens fa reflexionar sobre la importància de la salut i la prevenció en la societat actual, tant a nivell individual com col·lectiu.

3.12.2014