



## La epigenética, el cáncer y otras enfermedades

---

En cáncer es, seguramente, donde la epigenética ha demostrado más su fuerza, en estudios en laboratorio, y en este sentido tenemos que saber que en el cáncer hay una lucha entre los genes que promueven el cáncer y los genes que intentan evitarlo, entran dos. Y el cáncer, lo que hace es activar los genes que lo promueven, los oncogenes, e inactivar los genes que tendrían que inhibirlo, los genes supresores de tumores.

Una manera en la que el cáncer selecciona inhibir Los supresores de tumores es metilándolos. La metilación es como la señal de tráfico de stop, se pone al principio del gen y lo inactiva, os lo podéis imaginar de esta manera.

Todos estos son genes que han perdido su función con cáncer por un mecanismo puramente epigenético. ¿Qué hace el cáncer? El cáncer selecciona la metilación porque quiere alimentarse de vasos sanguíneos para crecer más, necesita crecer mucho y necesita recibir mucha sangre, se llama neoangiogénesis.

A parte de esta metilación que he mencionado, a la cual hemos dedicado muchos años estudiándola, hay otros mecanismos epigenéticos. Estos mecanismos están relacionados con el hecho de que el ADN mide dos metros en cada célula, y tiene que caber, no dentro de la célula, sino dentro del núcleo de la célula, que es un espacio minúsculo.

¿Cómo lo hace? Pues comprimiéndolo, comprimiendo el ADN, compactándolo, pero la compactación se controla especialmente, es decir, no es simplemente aplastarlo y meterlo dentro y ya está, si no que la manera en la que se compacta en la neurona es completamente diferente a cómo se compacta en el corazón y a la manera de compactarse en el riñón, está especificado por tejido. La compactación se hace porque el ADN se enrolla alrededor de unas esferas formadas por unas proteínas, y al enrollarse, puede caber dentro del núcleo.

Estas proteínas se llaman histonas, aquí, y estas proteínas se pueden modificar químicamente por metilación, como el ADN, por acetilación, grupos etilo, por fosforilación, fosforil, ubiquitinación, sumoilación, muchos grupos químicos pueden modificar las histonas y esto da el código de las histonas. Igual que hay un código genético, de los aminoácidos, hay un código de histonas que origina que esté más o menos compactado, es decir, que una neurona se compacte así, que en el corazón, el mismo gen, se compacte así porque no se tiene que expresar, etcétera.

Todo esto se altera con el cáncer, en el cáncer hay alteraciones del código de las histonas. Aunque nosotros tenemos mucho interés en el cáncer también estamos interesados en saber cómo impacta la epigenética en otras enfermedades y por ejemplo, estamos estudiando mucho la demencia, ya sea demencia asociada al Alzheimer, o la demencia del Parkinson, o la demencia del Síndrome de Down, etcétera.

Por ejemplo, ya sabemos que en el córtex cerebral de los pacientes de Alzheimer hay alteraciones epigenéticas. Aquí hemos estudiado estas alteraciones epigenéticas, en este córtex, y vemos que hay alteraciones sobre todo de los genes relacionados con las vías típicas del Alzheimer. En el Alzheimer hay dos cosas: un depósito de una proteína llamada beta-amiloide y alteraciones de la proteína Tau. Bueno, pues en las dos, en estas vías, hay alteraciones de genes que regulan los dos fenómenos.

Esto es muy importante. ¿Por qué? Porque curamos el 60% de los cánceres pero de demencia no curamos ni una, y a duras penas se retrasa la demencia, por ello, es urgente encontrar un fármaco contra la demencia, sobre todo ahora que la población está envejeciendo.

Somos capaces de curar el 60% de los cánceres, por lo tanto esta gente no muere, esta gente vive, se hace mayor y después, más tarde, tendrá una demencia, a los setenta, setenta y cinco



años, por lo tanto debemos tener un tratamiento, y por ello es muy importante la investigación en demencias.

Esto tiene un impacto, la epigenética, en enfermedad cardiovascular, lo que ahora se llama muerte silenciosa, también es la muerte rápida, básicamente te ahí te quedas, no es como las otras enfermedades que son más lentas, la demencia es más lenta, el cáncer un entremedio, la cardiovascular es la rápida y aquí es la rápida pero es silenciosa, porque lleva años molestándonos y lo que pasa es que no nos damos cuenta.

Aquí tenemos una aorta que poco a poco ha ido acumulando grasas y arterosclerosis y poco a poco se ha ido cerrando hasta que finalmente se cierra completamente y no puede haber perfusión sanguínea en esta persona. Pues hemos estudiado la aorta de esta persona afectada por la arterosclerosis y la aorta de la misma persona, un poco más atrás, en una zona en la que todavía está limpia y hemos visto que hay alteraciones epigenéticas importantes relacionadas sobre todo con las vías del colesterol, de los triglicéridos, como es de esperar, vías celulares asociadas con la enfermedad cardiovascular.

Además hay muchas enfermedades monogénicas en las que el gen alterado es un gen epigenético. ¿Qué significa enfermedad monogénica? Las enfermedades raras, los síndromes: síndrome de Rett, síndrome de Dravet, Síndrome de Williams, síndrome de Prader-Willi, etcétera.

Esta es una enfermedad que hemos estudiado mucho en el laboratorio, el síndrome de Rett, que son estas niñas. Son unas niñas que presentan alteraciones del desarrollo nervioso. Sus neuronas no terminan de madurar. Y no terminan de madurar porque les falta este gen, y este gen es una proteína que se une al ADN metilado. Es una proteína que es la traductora de la epigenética, una traductora de la marca química de la metilación del ADN, y no la tienen.

Aquí tenemos una hermana, la hermana sana que tiene esta proteína donde toca, y a la persona con la alteración le falta esta proteína, es decir, no se puede unir a esta zona en concreto.

Las niñas que tienen esta enfermedad tienen discapacidad intelectual y también rasgos autistas. Sabéis que a veces, los autistas repiten muchas acciones continuamente, por ejemplo, contra la pared, están así varias veces, estas niñas repiten mucho eso de las manos, se frotan las manos mucho así, todo el rato, y cuando a un ratón le mutas el mismo gen, el ratón empieza a hacer lo mismo con las patas de atrás, en este caso. Es curioso ver, otra vez, un ejemplo de cómo la evolución ha conservado las funciones de estos genes.