

La nostra vida diària també marca els gens

L'epigenoma són totes les modificacions que els nostres gens reben de l'entorn. Són reversibles però també tenen un important paper en el desenvolupament de moltes malalties

✱ DAVID BUENO I TORRENS

Una de les característiques que defineix els éssers vius és la seva capacitat per adaptar-se a l'entorn. Evolutivament parlant, les espècies es van adaptant per l'acumulació de mutacions atzaroses que alteren el missatge genètic i per l'acció de la selecció natural. Tanmateix, a curt termini, en el decurs de la vida d'un organisme, aquest organisme també s'ha d'adaptar al seu entorn particular.

Un conjunt de dades recents indica que l'ambient extern, com per exemple l'alimentació, pot provocar modificacions químiques específiques que afecten el funcionament de determinats gens sense alterar el missatge que contenen. Constitueixen l'epigenoma, el primer mapa del qual, en l'espècie humana, va ser publicat l'any 2009. Des de llavors la pluja de dades sobre la seva implicació en la salut i la malaltia ha estat incessant.

Què és l'epigenoma i què fa?

L'epigenoma inclou un conjunt de modificacions químiques dinàmiques que poden afectar el material genètic. Consisteixen en la metilació d'algunes cisteïnes de l'ADN –és a dir, en l'addició d'un grup químic anomenat metil a un dels quatre nucleòtids que formen el missatge genètic– i en diverses modificacions també químiques en les proteïnes que li fan de bastida, les histones.

Les modificacions epigenòmiques són reversibles i, en la majoria de casos, es perden durant la formació dels gàmetes. No es distribueixen a l'atzar pel genoma, sinó que es produeixen en zones concretes anomenades illes CpG –on hi ha un nucleòtid citosina (C) seguit d'una guanina (G)–, sota la direcció d'enzims específics. Aquestes illes CpG són presents en la regió reguladora de molts gens, per la qual cosa aquestes modificacions tenen un paper crític en el control de l'activitat d'aquests gens.

Generalment, en les cèl·lules normals aquestes zones no estan metilades, la qual cosa permet que, si hi ha presents les proteïnes activadores adequades, els gens es puguin expressar, és a dir, puguin funcionar.

No obstant això, també hi ha illes CpG que estan fortament metilades en els teixits normals, generalment les associades als gens que donen identitat pròpia al teixit en qüestió, per assegurar el manteniment d'aquesta identitat.

Factors ambientals

S'ha vist que l'alimentació és una font important per a la inducció de modificacions epigenètiques, que permeten que el metabolisme s'adapti de manera puntual als aliments que s'ingereixen habitualment. Això ha donat un gran impuls a la nutrigenòmica, una disciplina científica que estudia l'expressió dels gens en relació a la nutrició i al desenvolupament de malalties associades.

Per exemple, diversos estudis recents han correlacionat de manera directa modificacions epigenètiques induïdes per l'alimentació al desenvolupament d'alguns tipus de diabetis, com la de tipus 2. En

aquest sentit, fins i tot s'ha demostrat, en rates, que els mascles que són alimentats amb una dieta molt rica en greixos transmeten una modificació epigenètica a través dels seus espermatozous que afecta el metabolisme de les seves cries, en les quals s'incrementa la probabilitat d'esdevenir diabètiques.

Paper en el càncer

Les modificacions epigenètiques són també una característica important del càncer humà.

De fet, una de les primeres alteracions que es van descriure va ser una reducció global de la metilació en les cèl·lules tumorals, que els fa perdre la identitat del teixit al qual havien format part i, paradoxalment, la hipermetilació d'illes CpG associades a gens que limiten el creixement cel·lular, com el hMLH1, el BRCA1 –implicat en tumors de mama i ovari– i el p16INK4a, la qual cosa n'afavoreix la proliferació incontrolada. Totes

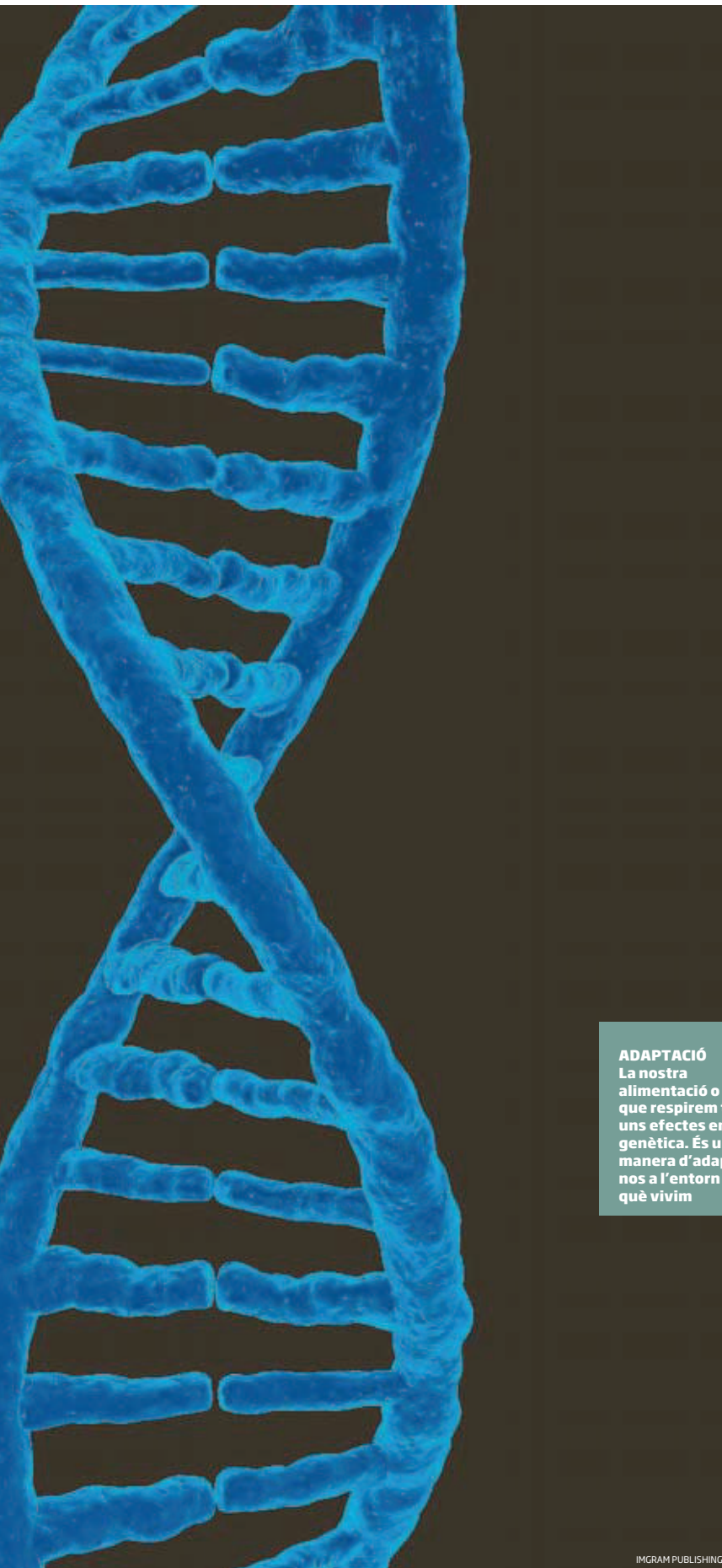
UNES DESCOBERTES QUE RECORREN EL CONCEPTE EVOLUTIU DE LAMARCK

El gran auge de l'epigenètica i el fet que permeti incorporar al funcionament del genoma aspectes ambientals ha portat a un renaixement de les teories evolutives que es basen en l'herència dels caràcters adquirits, conegudes com a lamarckisme, ja que van ser proposades a principis del segle XIX per Lamarck. Segons el lamarckisme, els caràcters que un individu adquireix en el decurs de la seva vida com a adaptació a l'ambient són heretats directament pels seus descendents, un postulat que aparentment sembla encaixar amb determinades dades de l'epigenètica. Tanmateix, les modificacions epigenètiques no donen validesa al lamarckisme, ja que no alteren el missatge genètic i són completament reversibles. Les mutacions –que sí que afecten directament el missatge genètic– i la selecció natural continuen sent les bases de l'evolució.

Evolució



a
Ciència



L'EMPREMTA DELS ABUSOS A INFANTS

Les modificacions epigenètiques induïdes per l'ambient també afecten aspectes del comportament. Per exemple, s'ha vist que, en les rates, si no es deixa que les mares atenguin les cries, s'indueix una modificació epigenètica que altera la densitat de receptors d'oxitocina en determinades regions del cervell, la qual cosa es tradueix en nivells molt més elevats d'ansietat i agressivitat. En les persones, un exemple molt corrent indica que els nens que han patit abusos incorporen modificacions epigenètiques al gen del receptor de glucocorticoide, una hormona d'actuació cerebral, la qual cosa podria augmentar la seva propensió a la depressió, a cometre també abusos i al suïcidi.

aquestes modificacions contribueixen al creixement i a les propietats invasives de les cèl·lules tumorals, i també expliquen per què els tumors es poden adaptar ràpidament als tractaments de quimioteràpia, radioteràpia i hormonoteràpia i els fan inútils.

El motiu és simple: tots aquests tractaments impliquen canvis ambientals que poden induir noves modificacions epigenètiques. Si, per atzar, algunes d'aquestes modificacions permeten a les cèl·lules que les han patit evitar els efectes dels tractaments, per simple selecció natural sobreviuran i esdevindran majoritàries en aquell tumor. Així, el tractament deixarà de ser efectiu i se n'haurà de buscar un altre.

ADAPTACIÓ
La nostra alimentació o l'aire que respirem tenen uns efectes en la genètica. És una manera d'adaptar-nos a l'entorn en què vivim

No és culpa del genoma

Manel Esteller, investigador de l'Idibell i un dels grans experts mundials en el tema, a propòsit d'un dels últims articles que el seu grup de recerca ha publicat, afirma: "No podem culpar totalment el nostre genoma de la susceptibilitat que mostrem cap a la malaltia del càncer. La seqüència de nucleòtids

de l'ADN no pot explicar del tot la funcionalitat de les nostres cèl·lules. Part de l'explicació la tenim gràcies a l'epigenètica".

Per aquest motiu, el coneixement de l'epigenoma en teixits sans i en condicions patològiques està sent un element clau per al desenvolupament de nous tractaments i fàrmacs contra un gran nombre de malalties, fins i tot el càncer i malalties metabòliques, i també d'altres en què s'està veient una implicació important de les modificacions epigenètiques, com el Parkinson, l'Alzheimer i les malalties cardiovasculars.

PROFESSOR DE GENÈTICA DE LA UB I DIVULGADOR CIENTÍFIC

I A MÉS...

Els dofins se saluden quan es troben

Cada vegada que un dofí mular, una espècie de dofí, es troba amb un grup d'altres dofins, abans d'unir-s'hi saluda amb un soroll propi i particular. Aquesta mena de *presentació* ha estat observada per primer cop entre dofins en llibertat, i es confirmen alguns casos que els científics havien observat en exemplars en captivitat.

La qüestió era si aquesta salutació, en forma de xiscle molt agut, era conseqüència de l'estrès provocat per la captivitat o un eina de comunicació habitual entre aquests animals.

Biòlegs marins de la Universitat de St. Andrews, a Escòcia, han seguit grups d'aquests dofins per les costes escoceses amb micròfons i càmeres subaquàtiques per documentar aquesta pràctica. Tot i les dificultats per associar el soroll amb l'animal, han pogut documentar l'ús d'aquest xisclet, propi de cada dofí.

Una molècula frena l'avenç dels tumors

Científics de la UAB i del CSIC han desenvolupat una molècula que, en ratolins, inhibeix la formació de tumors activant el sistema immunològic.

La molècula, concretament, activa els limfòcits encarregats de marcar les cèl·lules cancerígenes amb una proteïna, que serveix de senyal perquè la resta del sistema immunològic tracti aquelles cèl·lules com si fossin una infecció. D'aquesta manera es frena el creixement del tumor.

Tot i que fa anys que els científics treballen en aquesta línia, els resultats no havien estat gaire bons, ja que no s'aconseguia controlar la quantitat de proteïnes alliberades pels limfòcits, que acabaven generant una resposta autoimmunitària general i poc útil de cara a lluitar contra el tumor. Ara aquesta resposta podria ser molt més concreta i eficaç sense perill de generar una resposta autoimmunitària.