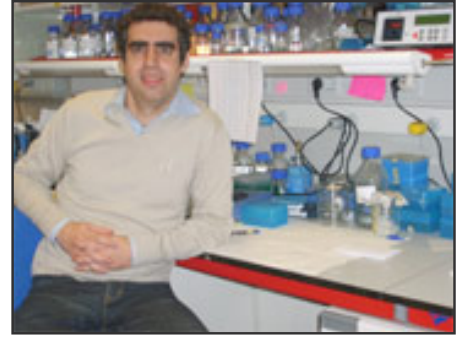


Laboratorio de Epigenética del Cáncer

"La genética no es suficiente para explicar el cáncer. Se necesita algo más: la epigenética"

Manel Esteller es director del Laboratorio de Epigenética del Cáncer del CNIO

El agua que bebemos, el aire que respiramos, las dietas a las que nos sometemos y nuestros vicios más inconfesables pueden repercutir en nuestros nietos. Las posibilidades de desarrollar un cáncer vienen determinadas en nuestros descendientes por la activación o desactivación de ciertos genes. La ciencia que estudia esta relación se llama epigenética y uno de sus principales investigadores en España, Manel Esteller.



Manel Esteller

**Cristina de Pedro
Elena Higuera**

Manel Esteller siempre tuvo claro que no quería ser médico de hospital sino investigador biomédico. Tras escribir su tesis doctoral sobre la genética molecular del cáncer en el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, viajó a tierras escocesas para estudiar el cáncer de mama hereditario en la universidad de St. Andrews. Tiempo después cruzó el charco para instalarse en el Hospital Johns Hopkins de Baltimore (EE.UU.), donde cinco años de trabajo le bastarían para encontrar la dirección a la que encauzar sus esfuerzos. "Me di cuenta de que la genética no es suficiente para explicar el cáncer. Se necesitaba algo más. Ese algo más es la epigenética".

Así comenzaba su carrera como jefe del grupo de Epigenética del Cáncer del CNIO. Siete años después este brillante investigador se ha convertido en ineludible referencia y autor de las investigaciones más importantes producidas en el terreno de la epigenética dentro y fuera de nuestras fronteras.

Manel Esteller define la epigenética como "lo que está por encima de la genética y regula nuestros genes. Si el genoma es el libro de la vida, el epigenoma es la ortografía y la gramática. El genoma realmente te ofrece las palabras seguidas pero faltan los signos de puntuación, la separación..., todo eso te lo da la epigenética".

La epigenética explica lo que la genética no puede responder. Por eso dos hermanas con una misma mutación desarrollan tumores a edades distintas y por eso los animales clonados son diferentes a los originales a pesar de tener la misma frecuencia de ADN. Existen otros factores que influyen en ese ADN, y aquí es donde entra en juego la epigenética. El tabaco, la radiación, las dietas... Todos nuestros hábitos ayudan a modificar la epigenética. Esteller nos ofrece algunos ejemplos: "Si tomamos en nuestra alimentación poca molécula del donante universal de los grupos metilos, nuestro genoma estará hipometilado, y eso no es bueno porque necesita un nivel de metilación adecuado. Igualmente

pasa con el tabaco, que causa mutación en nuestro ADN y metilaciones aberrantes. El ADN de los niños afectados por la catástrofe de Chernóbil también desveló unas elevadas alteraciones de metilación de ADN provocadas por una dosis masiva de radiación”.

El trabajo de Manel Esteller y su equipo se centra en conocer cuáles son los mecanismos epigenéticos causantes del cáncer, tanto de su aparición como de su progresión. “Buscamos nuevos genes de supresión de tumores que dejan de estar activos, es decir de funcionar, porque se metilan de forma anormal. Buscamos cuáles son y en qué tipo de tumores están inactivos y si la metilación de estos genes influye sobre el pronóstico del paciente o la respuesta a una terapia o a otra. Intentamos comprender qué moléculas están implicadas en establecer estos patrones aberrantes epigenéticos para, finalmente, identificar moléculas pequeñas que puedan ser usadas como fármacos epigenéticos”, asegura Esteller.

Un mapa del epigenoma humano

En el año 2005 la prensa se hacía eco de la obtención del primer mapa completo del genoma humano, se había logrado identificar cada uno de los genes que componen nuestro cuerpo. El proyecto del Epigenoma nació dos años después para descubrir cómo funciona cada gen individualmente, especialmente la relación que tienen con la aparición de enfermedades. Los coordinadores a nivel europeo de esta investigación son el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) y su responsable, Manuel Esteller. “Mi laboratorio es uno de los líderes en Europa en el desarrollo del epigenoma humano. Lideramos el grupo europeo y somos parte del consorcio internacional junto con EE.UU., Canadá, Australia y Japón. Necesitamos identificar todo el mapa epigenético de las células humanas. De entrada vamos a hacerlo en unos cuantos individuos en células sanas que se compararán con distintas enfermedades asociadas, por ejemplo, si se hace con un linfocito de unas 10 personas, también se hará con unas 10 leucemias comparables, para ver qué ha pasado con todo el genoma”, explica el investigador.

Además de este proyecto, Manel Esteller colabora con la Red de Excelencia del Epigenoma, cuya principal función es la difusión del conocimiento de la epigenética en la sociedad.

Aunque es una disciplina relativamente nueva, la epigenética ya está seduciendo a algunas empresas biotecnológicas y farmacéuticas. De hecho, existen varias compañías desarrollando productos relacionados con la epigenética, sobre todo con la metilación del ADN. “Hay en desarrollo diversos *kits* para detectar metilación aberrante como predictora del desarrollo de cáncer, para anticipar así las respuestas a quimioterapias. Éste es precisamente el área de interés: usar la metilación del ADN para detectar células tumorales y predecir respuestas a quimioterapias. Es decir, si un paciente tiene metilación de unos determinados genes, tendrá un tumor que será más sensible a este fármaco”. Las industrias farmacéuticas tampoco se quedan atrás. Actualmente están desarrollando fármacos que reparan nuestra epigenética. “Existen cuatro fármacos que se están usando en pacientes con cáncer, distintas formas de leucemia y de linfoma. Estos fármacos reactivan genes “buenos” que los tumores tiene inactivados. Cuando esos genes se vuelven a expresar, frenan el crecimiento del tumor. Como casi todos los



Manel Esteller

fármacos, ninguno de ellos es una molécula milagrosa. Lo ideal es combinarlos. La ventaja respecto a quimioterapias clásicas es que, a pesar de ser fármacos inespecíficos, son poco tóxicos y tienen el efecto de inhibir el crecimiento de los tumores”.

Poca inversión

Esteller no se muestra excesivamente optimista cuando habla de la investigación en España. Asegura que queda mucho por hacer porque no se invierte demasiado: “Las cifras reales de inversión han ido aumentando pero nunca se llega a lo mínimo exigido. El problema es que una vez que están todos los presupuestos decididos se mira a ver qué queda para la investigación. Un país que no investiga es un país que se queda atrás. España tiene un buen potencial humano y la formación universitaria es correcta. Es después cuando se encuentran dificultades en la investigación”.

Treinta y nueve años y la vitrina llena de galardones

Dos veces Mejor Investigador Joven según la Asociación Americana de Investigación del Cáncer (1999 y 2000) y una según su equivalente europea (EACR). Esteller recibió el año pasado el de la Fundación Francisco Cobos, el galardón mejor dotado de la investigación biomédica española. En pocos días, el investigador se convertirá en el presidente de la Asociación de Epigenética Internacional. La carrera profesional de Esteller promete, igual que el futuro de la epigenética. “Veo gente que se estaba dedicando a la genética y ahora se pasa a la epigenética, gente que hacía biología celular y ahora hacen epigenética. Hay un cambio de esos laboratorios hacia el mundo de la epigenética. Nuestro margen de investigación lo hemos hecho en cáncer humano, y lo que queda por abrir es esta caja de Pandora de todas las alteraciones epigenéticas con otras enfermedades, como por ejemplo, el alzhéimer, las patologías cardiovasculares, los trastornos bipolares o enfermedades psiquiátricas. La epigenética es mucho más dinámica que la genética. Nuestra epigenética cambia desde que nacemos hasta que morimos, mientras que nuestro genoma es más o menos el mismo. Creo que el futuro de la epigenética es muy bueno. Lo veo cada día”.

Laboratorio de Epigenética del Cáncer

CENTRO

Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)

Líneas de Investigación

Epigenética del cáncer

Personal

Investigador: Manel Esteller

Datos de Contacto:

Dirección: Melchor Fernández Almagro, 3
28029 Madrid

Teléfono: 91 2246940

e-mail: mesteller@cnio.es

Web: <http://www.cnio.es/es/grupos/plantillas/personal.asp?pag=170>