

Temas actuales: epigenética

Bioinformática

16-2-18

Elvira Mayordomo



Epigenética

1. **Misterios ...**
2. ¿Qué es la epigenética?
3. ¿Herencia epigenética?
4. Líneas de trabajo existentes
5. Retos bioinformáticos



**Los gemelos monocigóticos
comparten genotipo común
y son genéticamente idénticos**

**Existen discrepancias
fenotípicas significativas:**

- **Enfermedades mentales**
- **Cancer**



PRODUCCIONES AGRÍCOLAS

SUPERFICIES Y PRODUCCIONES CEREALES ARAGÓN 2013

CEREALES	ARAGÓN		HUESCA		TERUEL		ZARAGOZA	
	Superficies ha	Producción t	Superficies ha	Producción t	Superficies ha	Producción t	Superficies ha	Producción t
Cereales Grano (con arroz)	840.649	3.699.240	295.964	1.765.536	184.634	591.566	360.051	1.342.138
Cereales Grano (sin arroz)	832.860	3.654.862	291.210	1.737.022	184.586	591.312	357.064	1.326.528
Trigo	258.123	828.116	53.170	253.542	43.477	121.672	161.476	452.902
-Trigo blando y semiduro	147.100	556.855	51.084	246.477	42.126	118.843	53.890	191.535
-Trigo blando y semi de invierno	144.994	550.913	51.084	246.477	40.020	112.901	53.890	191.535
-Trigo blando y semi de primavera	2.106	5.942	0	0	2.106	5.942	0	0
-Trigo Duro	111.023	271.261	2.086	7.065	1.351	2.829	107.586	261.367
-Trigo Duro de invierno	110.955	271.120	2.086	7.065	1.283	2.688	107.586	261.367
-Trigo Duro de primavera	68	141	0	0	68	141	0	0

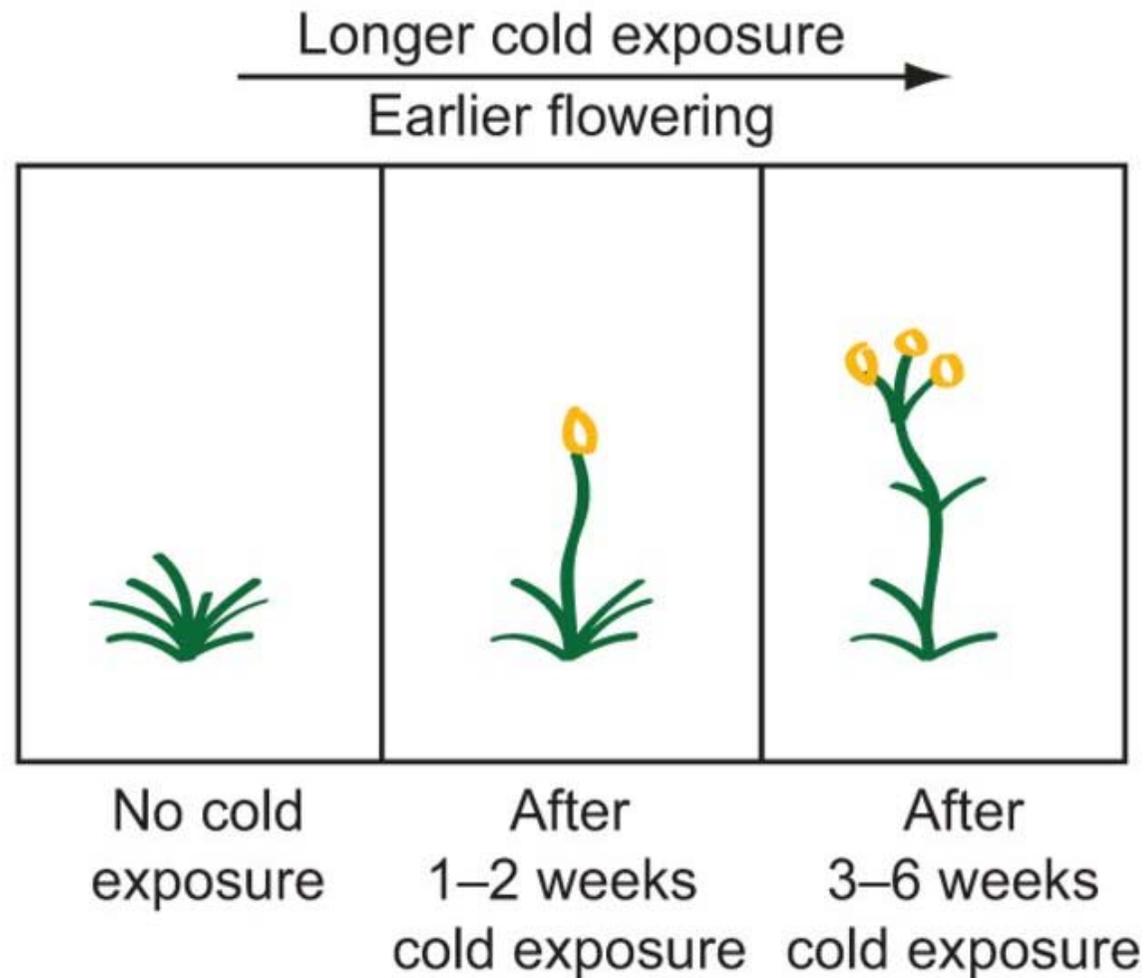


Vernalización

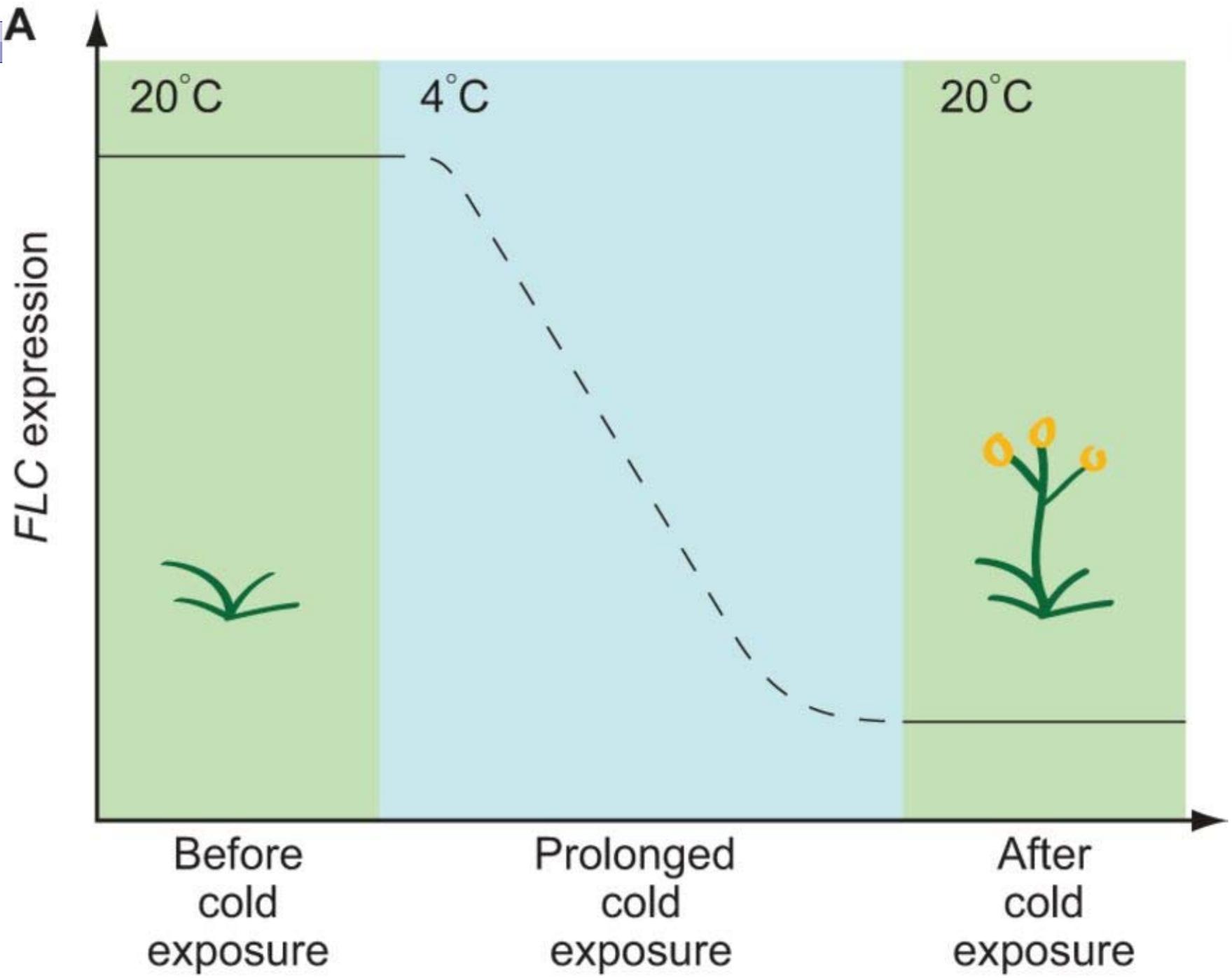
- Hay cereales que se plantan en invierno (necesitan frío) y otros en primavera (florece enseguida):
 - La vernalización es exponer a los cereales de invierno al frío para poderlos plantar en primavera

Vernalización

B



A





La hambruna holandesa de 1944

- De noviembre de 1944 al final de la primavera de 1945 los holandeses (invadidos) sobrevivieron con el 30% de las calorías necesarias
- Hijos de embarazadas entonces más pequeños (**¡¡y nietos también!!!**)
- Hijos y nietos con mayor riesgo de diabetes y enfermedades cardiovasculares



Experimentos varios

- Cuando exponen a las **moscas de la fruta** a ciertas sustancias, les salen protuberancias en los ojos, y por lo menos 13 generaciones después **siguen naciendo con** esas protuberancias (y las generaciones 2-13 no fueron expuestas a las sustancias)



Epigenética

1. Misterios ...
2. **¿Qué es la epigenética?**
3. ¿Herencia epigenética?
4. Líneas de trabajo existentes
5. Retos bioinformáticos

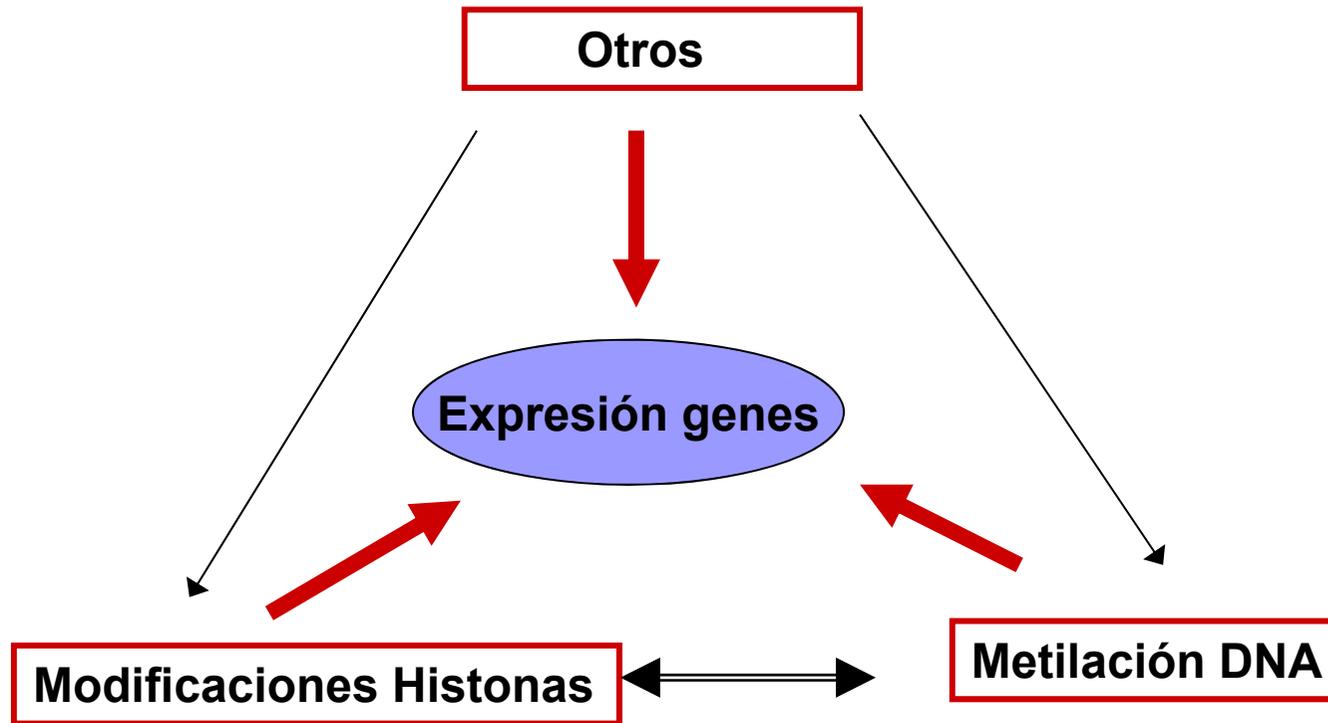


Epigenética

- Estudio de los **cambios** en la regulación de la actividad y expresión de los **genes** que **no dependen de la secuencia de DNA**
- Dicho de otra forma: **variación fenotípica no atribuible a la variación genética**

El DNA no es el destino ...

Cómo funciona

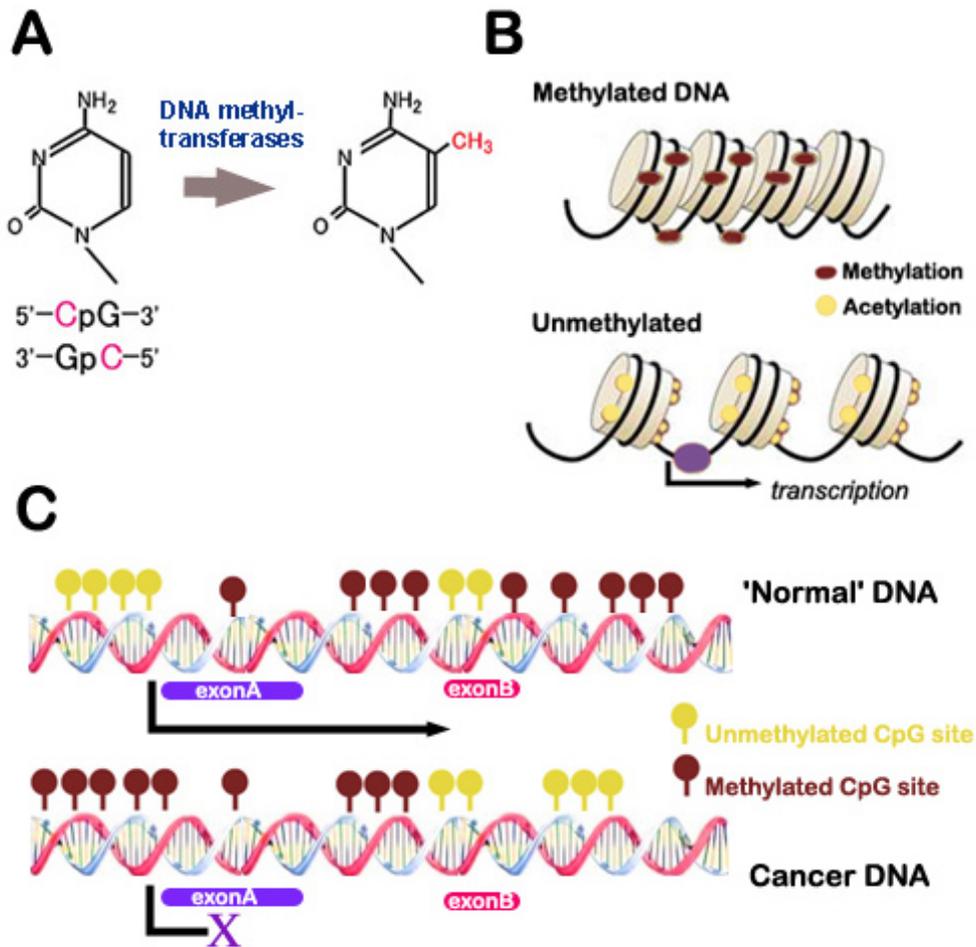




Cómo funciona

- Hay 2 metros de DNA empaquetados en cada célula ...
- La **metilación de DNA** y las **modificaciones de histonas** modulan el empaquetado de DNA en el núcleo e influyen la expresión de genes

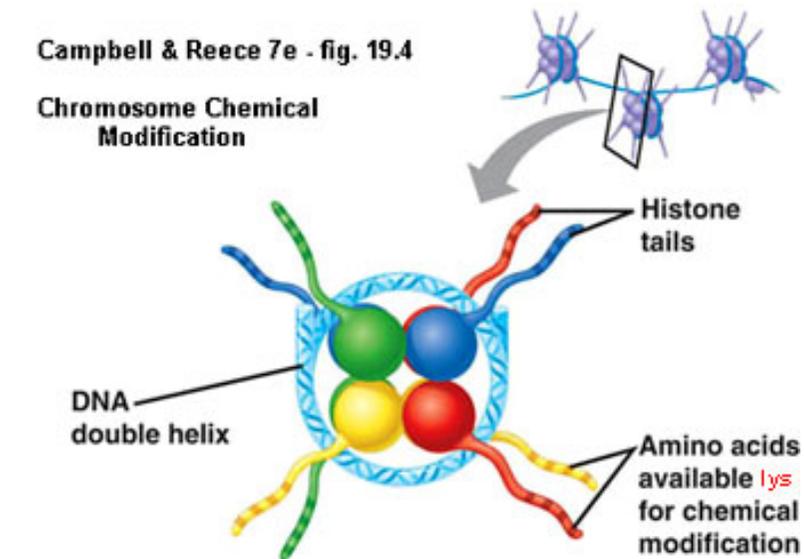
Metilación



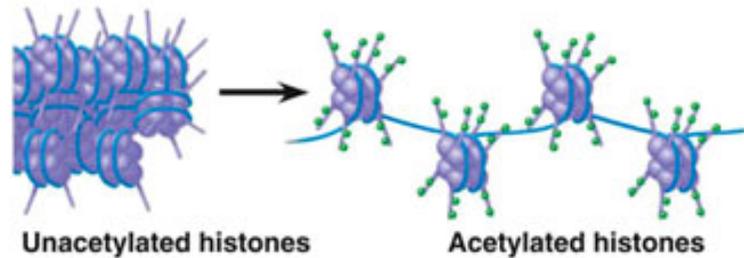
2 marcas posibles en el DNA:

Hipometilación
Hipermetilación

Modificación de histonas



(a) Histone tails protrude outward from a nucleosome



(b) Acetylation of histone tails promotes loose chromatin structure that permits transcription

Hay al menos 5 tipos de modificaciones ...



Cómo funciona

- Diferentes **etiquetas epigenéticas** pegadas al DNA regulan la expresión de genes ...



En la realidad ...

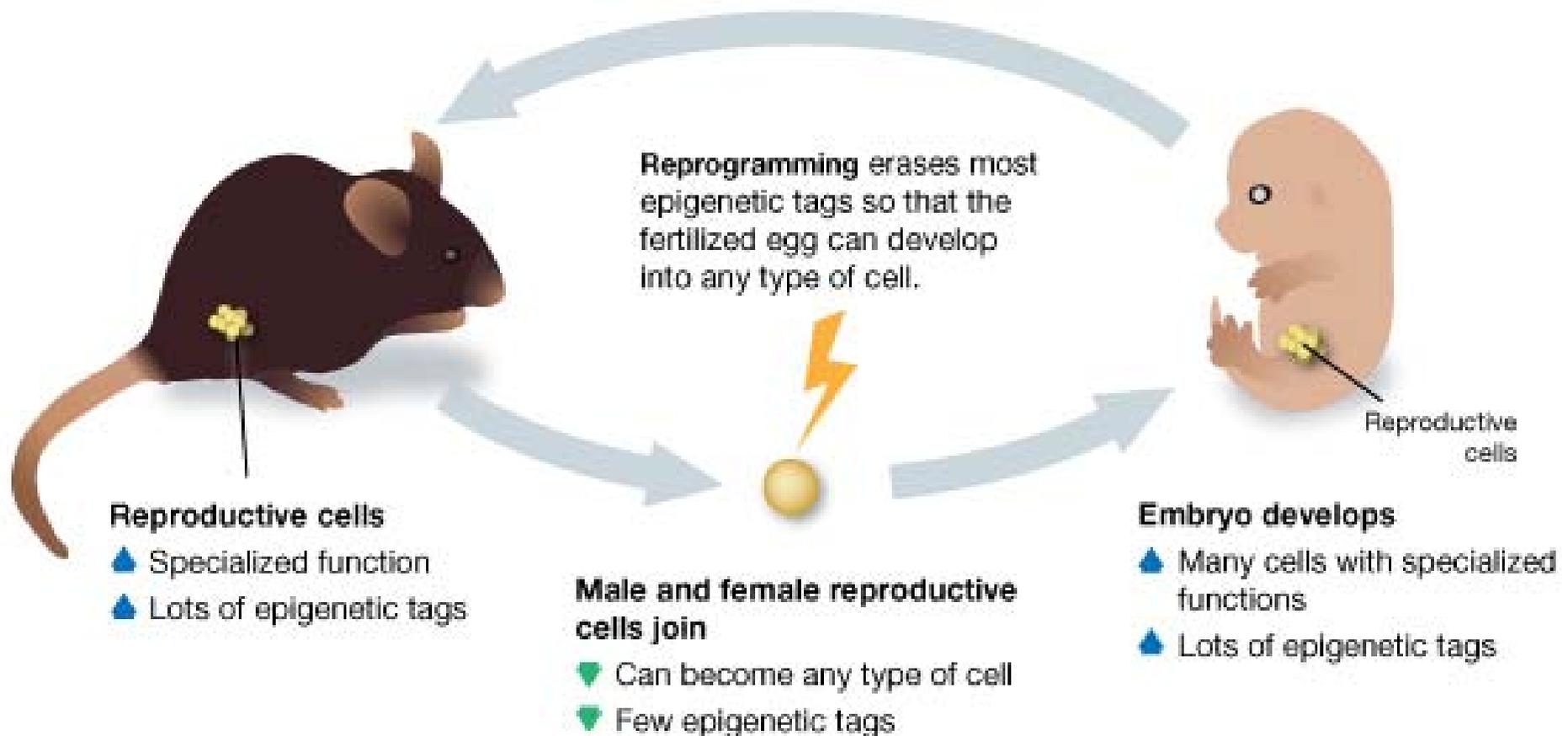
- La información epigenética se propaga por división celular
- Es un mecanismo clave para la **diferenciación celular** y las decisiones sobre el destino de las células



En la realidad ...

- La **reprogramación** resetea el epigenoma del embrión temprano para que pueda formar cualquier tipo de célula
- En el momento de la reproducción el **epigenoma del embrión** debería borrarse completamente y empezar de cero ...
- ¿Y si algunas etiquetas epigenéticas pasaran a la siguiente generación?
- Se estima que el 1% de los genes de mamíferos escapan a la reprogramación mediante el proceso de “**imprinting**” (impronta)

Reprogramación ...





Epigenética

1. Misterios ...
2. ¿Qué es la epigenética?
3. **¿Herencia epigenética?**
4. Líneas de trabajo existentes
5. Retos bioinformáticos



Herencia epigenética

- Supone que el **borrado incompleto de las etiquetas epigenéticas** lleva a herencia no Mendeliana
- Quiere decir que la **experiencia del padre**, en forma de etiquetas epigenéticas, puede pasar a futuras generaciones ...



¿Herencia epigenética?

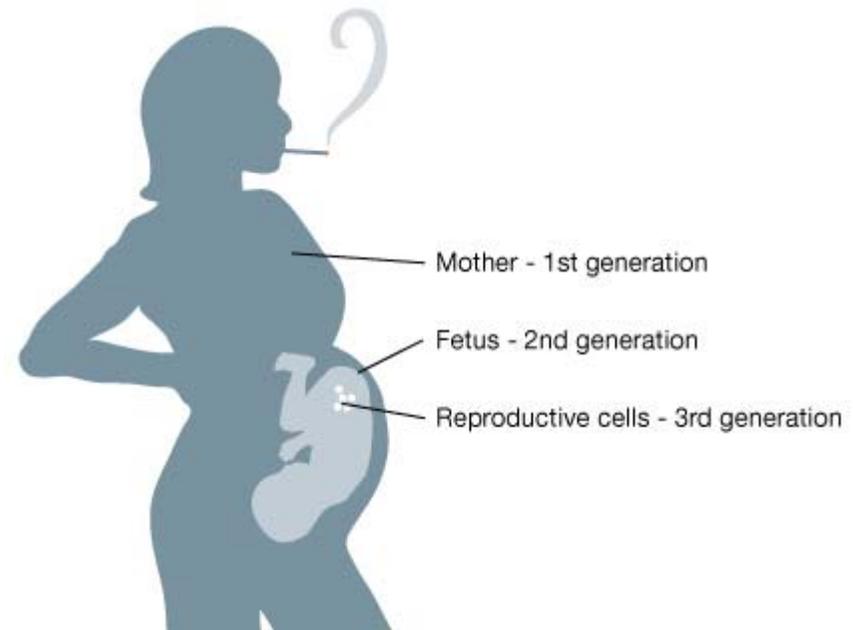
- La herencia epigenética está demostrada para plantas e invertebrados
- Hay escepticismo de que ocurra en **mamíferos**, aunque cada vez hay más pruebas ...

¿Herencia epigenética?

■ Comprobación complicada: 4ª generación

3 generaciones tienen exposición directa al mismo factor ambiental

Un efecto epigenético en la 4ª generación sería heredado ..





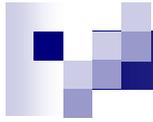
Demostrar que existe herencia

- Hay que **eliminar la posibilidad de cambios genéticos** (en organismos con genomas grandes, una mutación es difícil de detectar)
- Demostrar que el efecto epigenético puede pasar a través de **suficientes generaciones** descartando la posibilidad de exposición directa al mismo factor
- Los cambios epigenéticos son **transitorios** ... Un cambio puede revertirse cuando cambie el factor ambiental



Implicaciones para la evolución

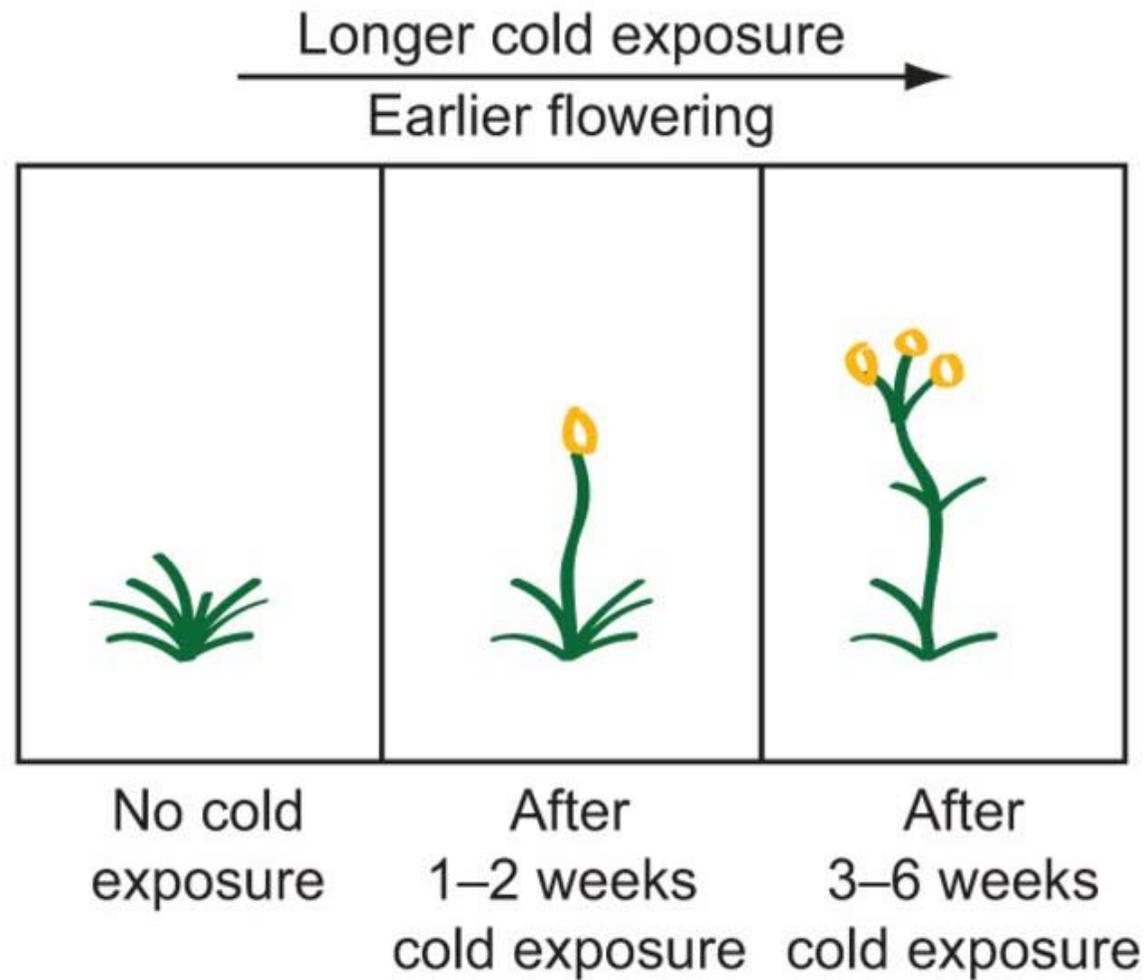
- El **genoma cambia despacio** a través de mutaciones aleatorias y selección natural
- Lleva muchas generaciones que un rasgo genético se haga común en una población
- El **epigenoma cambia rápidamente** a partir del entorno y **afecta a muchos individuos** a la vez.
- Por herencia epigenética la experiencia de los padres pueden pasar a los hijos, mientras el epigenoma sigue siendo flexible a futuros cambios del entorno.
- La herencia epigenética permite a los organismos **adaptar continuamente** su expresión genética al entorno sin cambiar su DNA



La herencia epigenética
explicaría algunos de los
misterios mencionados ...

Vernalización

B





Vernalización

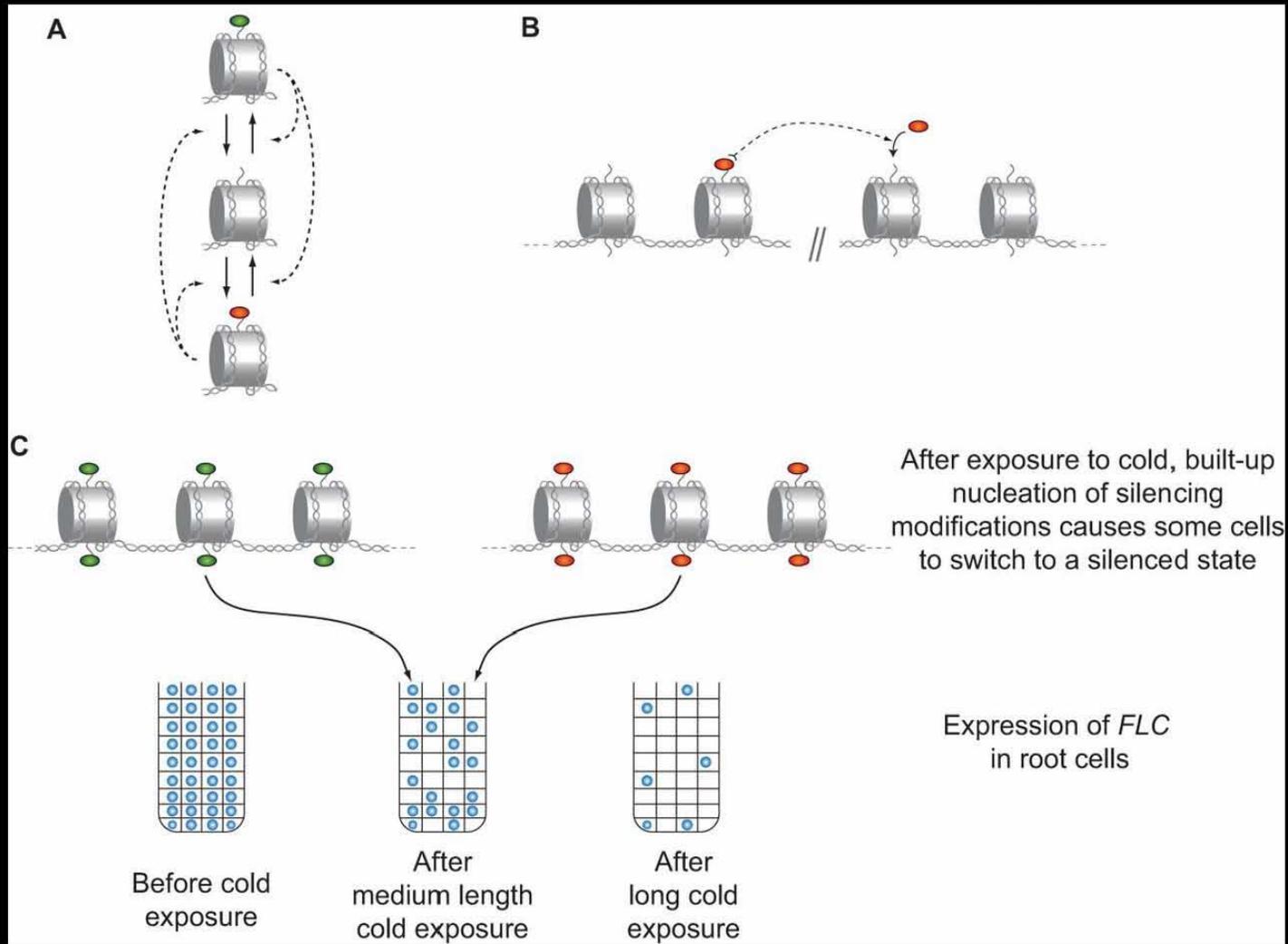
- Es la promoción del florecimiento en plantas en respuesta a las bajas temperaturas
- Cuanto más larga es la exposición al frío, más pronto florecen
- Las plantas recuerdan que han experimentado el invierno, de hecho recuerdan **cuánto ha durado el invierno**
- Las plantas no saben contar, ¿**cómo miden** la duración del invierno?



Explicación epigenética ...

- El que la planta no florezca lo controla el gen FLC (Flowering Locus C)
- Las histonas se van modificando conforme la planta experimenta el frío (a más tiempo de frío más histonas modificadas)
- Las histonas modificadas producen el silenciamiento del FLC (y por tanto el florecimiento)

Key modelling principles and the quantitative nature of the vernalization response: repressing *FLC*





La hambruna holandesa de 1944

- De noviembre de 1944 al final de la primavera de 1945 los holandeses (invadidos) sobrevivieron con el 30% de las calorías necesarias
- Hijos de embarazadas entonces más pequeños (**¡¡y nietos también!!!**)
- Hijos y nietos con mayor riesgo de diabetes y enfermedades cardiovasculares



Epigenética

1. Misterios ...
2. ¿Qué es la epigenética?
3. ¿Herencia epigenética?
4. **Líneas de trabajo existentes**
5. Retos bioinformáticos



Enfermedades investigadas

- Cancer
- Envejecimiento
- Enfermedades mentales
- Enfermedades autoinmunes



Cancer ...

- Se sabe hace tiempo que las **mutaciones y borrados** pueden destruir los genes supresores de tumores ...
- Ahora sabemos que una parte sustancial de los genes supresores de tumores han sido **silenciados epigenéticamente**
- Una comparativa entre las características epigenéticas de las células cancerígenas y las células madres sugiere que la **programación epigenética es muy anterior** a la identificación visual de una célula como tumoral
- Ideas prometedoras: el **diagnóstico epigenético** es más temprano, el efecto es **farmacológicamente reversible**



Epigenética

1. Misterios ...
2. ¿Qué es la epigenética?
3. ¿Herencia epigenética?
4. Líneas de trabajo existentes
5. **Retos bioinformáticos**



Grandes proyectos de recopilación

- AHEAD: Alliance for the Human Epigenome and Disease
- ENCODE: the ENCyclopedia Of DNA Elements
- HEP: the Human Epigenome Project and the Highthroughput Epigene
- HEROIC: the Highthroughput Epigenetic Regulatory Organisation In Chromatin



Técnicas experimentales

- chip-on-chip, chip-seq, secuenciación por bisulfito
- 3 pasos:
 1. Se convierte bioquímicamente la información epigenética en información genética (p. ej. tratar las regiones de DNA que tienen una modificación de histona)
 2. Técnicas estándar de secuenciación de DNA y microarrays
 3. Algoritmos de inferencia de información epigenética a partir de los resultados de 2.
- Todos los métodos experimentales generan grandes cantidades de datos y requieren métodos eficientes de procesamiento de datos de bajo nivel y control de calidad.



Recopilación y análisis de datos

- ... para las técnicas experimentales existentes
- Por ejemplo para cada posición de DNA (¿o quizás sólo una parte?) guardar cuál de la treintena posible de modificaciones de histona se ha producido



Recopilación y análisis (ejemplos)

- Extracción y análisis de patrones de metilación de DNA en varios tipos de cancer
- Uso de las herramientas “tradicionales” de análisis de DNA para completar y predecir epigenética



Recopilación y análisis (reto)

- Secuenciación (chip-on-chip, chip-seq, secuenciación por bisulfito):
 - Herramientas informáticas especializadas para cada uno de los tres métodos
 - Problema crítico: correspondencia precisa de lecturas cortas en el genoma de referencia



Cancer ...

- Se sabe que las células tumorales tienen mucha mayor variación en patrones de metilación de DNA que las normales
- Dada una lista de regiones genómicas con diferencias epigenéticas entre células tumorales y control
 - ¿Podemos detectar patrones comunes?
 - ¿Podemos encontrar pruebas de la relación de estas regiones con el cáncer?
- Lo mismo si se trata de regiones genómicas con diferencias epigenéticas entre diferentes tipos de enfermedad
- ¿Podemos detectar y clasificar subtipos de enfermedad (para diagnosis y tratamiento)?



Proyectos en curso (Cáncer)

- Identificar patrones de metilación de DNA correlacionados con el progreso del cáncer
- Hay muchos proyectos europeos, ligados a distintos tipos de cáncer
- Especial atención a las islas CpG (trozos de DNA en los que abunda CG), donde aparece más la metilación “patógena”



Predicción

- Si podemos predecir los datos epigenéticos:
 1. Podemos sustituir hasta cierto punto los datos experimentales que expliquen fenómenos epigenéticos
 2. Podemos modelizar fenómenos a partir de los datos existentes



Predicción (ejemplos)

- Modelado y predicción de patrones de metilación de DNA:
 - Se han probado numerosos métodos de aprendizaje: Artificial neural networks, SVM, HMM, ...
 - Resultados en observación, faltan datos de prueba
- También para predecir modificaciones de histonas



Otros ...

- Células madre (en su epigenética se pueden descubrir patrones sospechosos mucho antes de que se desarrollen células cancerígenas)
- Estudios poblacionales
- Comparativas entre especies (aparentemente epigenética similar en mamíferos)
 - Identificar regiones de DNA importantes
- Herramientas amigables para visualizar y procesar datos epigenéticos
- Extracción de conocimiento para concretar/descartar/proponer hipótesis experimentales sobre las potenciales causas epigenéticas de enfermedades



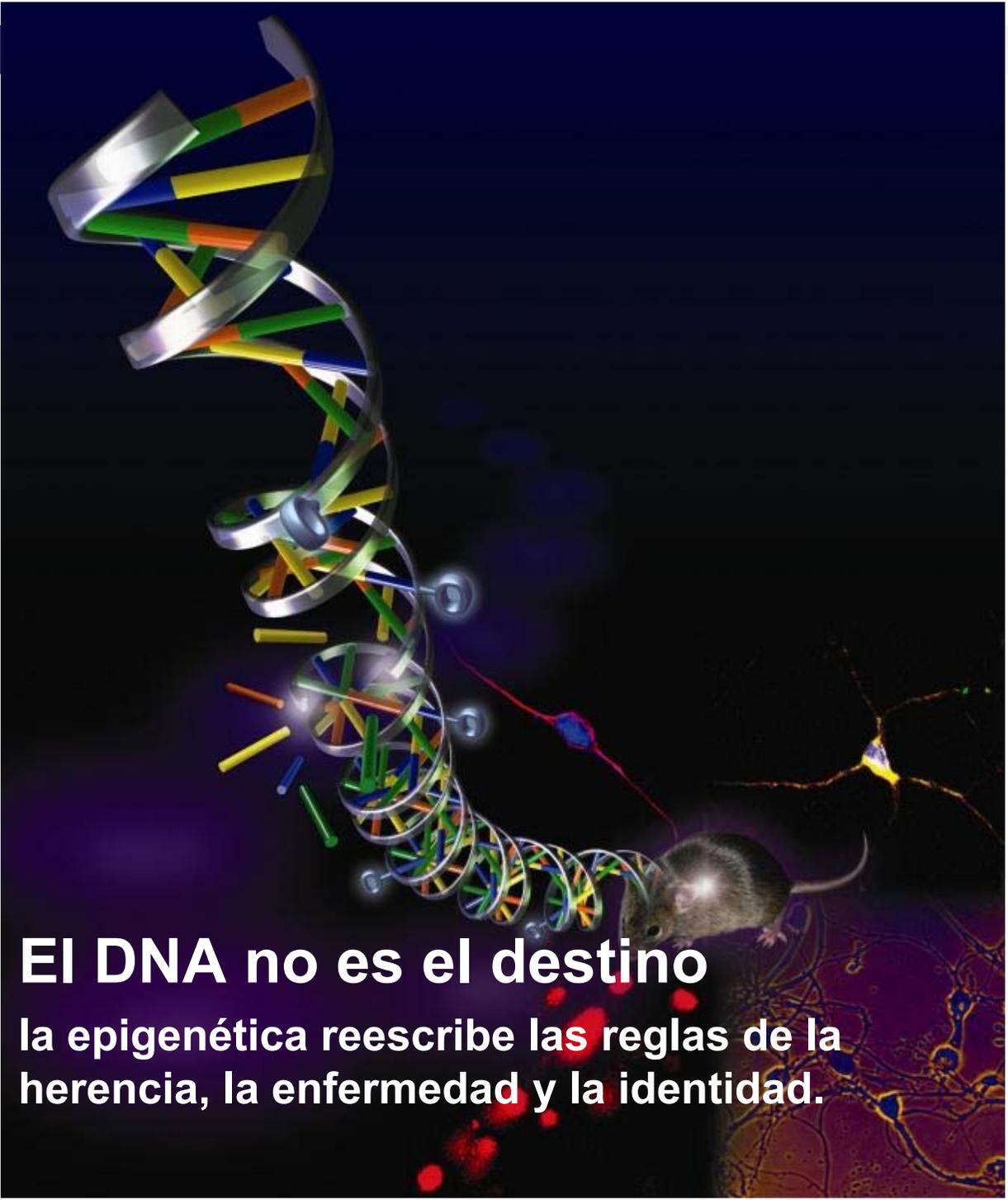
Estados del arte recientes (de la parte bioinformática)

- S.J. Lim, T.W. Tan, and J.C. Tong: Computational epigenetics: the new scientific paradigm. *Bioinformatics*, 4(7): 331-337 (2010)
- C. Bock, T Lengauer: Computational epigenetics. *Bioinformatics*, 24(1):1-10 (2008)



Soñando

- Llegaremos a secuenciar el genoma y epigenoma de cada individuo
- Lo usaremos para desarrollar medicinas personalizadas con menor toxicidad y efectos secundarios



El DNA no es el destino
la epigenética reescribe las reglas de la herencia, la enfermedad y la identidad.