

# Temas actuales: epigenética

Bioinformática

28-2-19

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
<b>Trigo</b>	<b>258.123</b>	<b>828.116</b>	<b>53.170</b>	<b>253.542</b>	<b>43.477</b>	<b>121.672</b>	<b>161.476</b>	<b>452.902</b>
-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

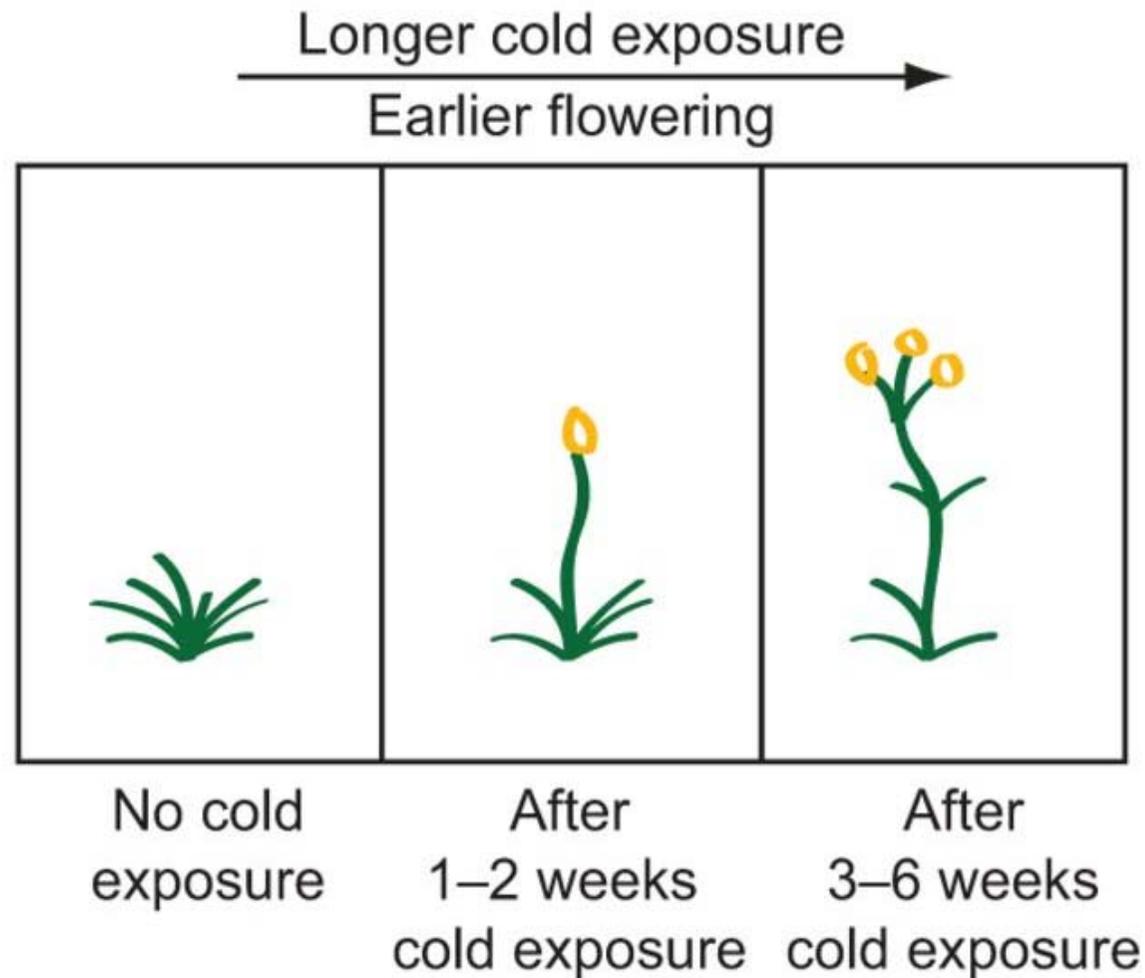


# Vernalización

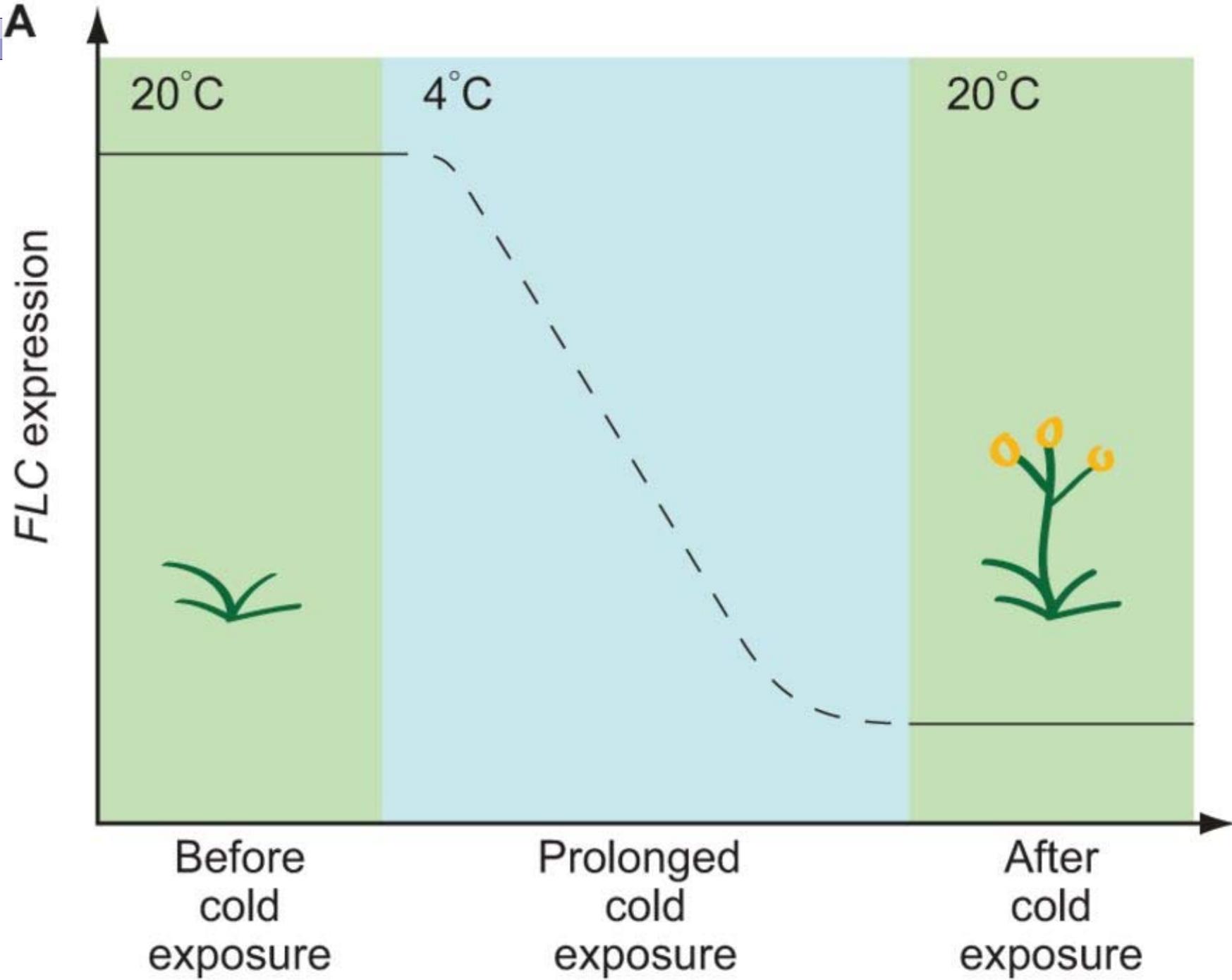
- Hay cereales que se plantan en invierno (necesitan frío) y otros en primavera (florecen enseguida):
  - La vernalización es exponer a los cereales de invierno al frío para poderlos plantar en primavera

# 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

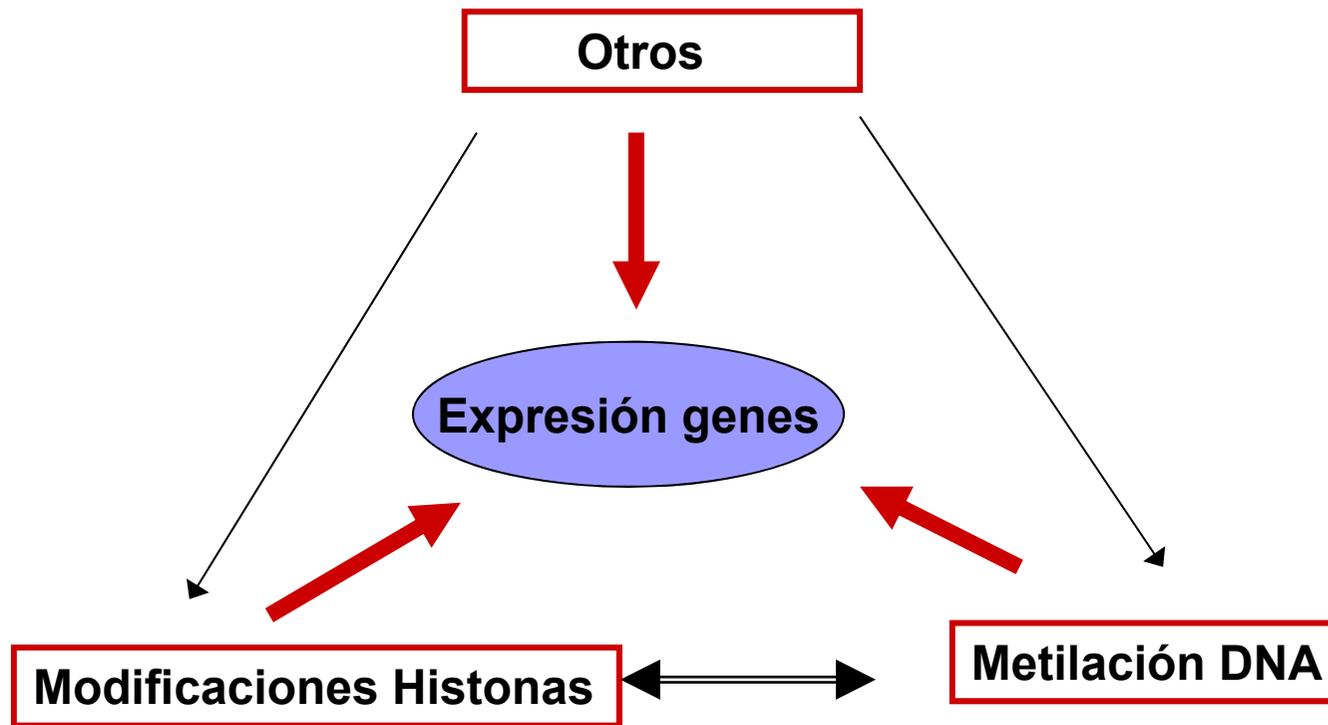


# Epigenética

- 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

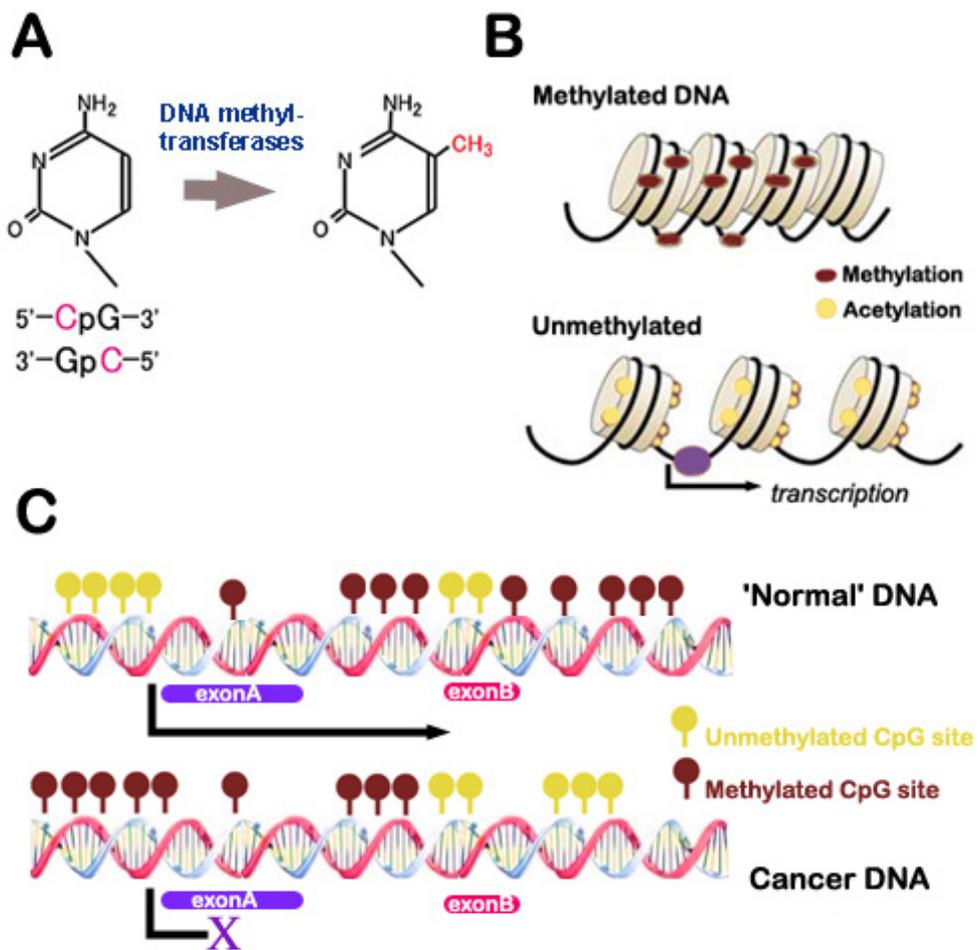




# Cómo funciona

- 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

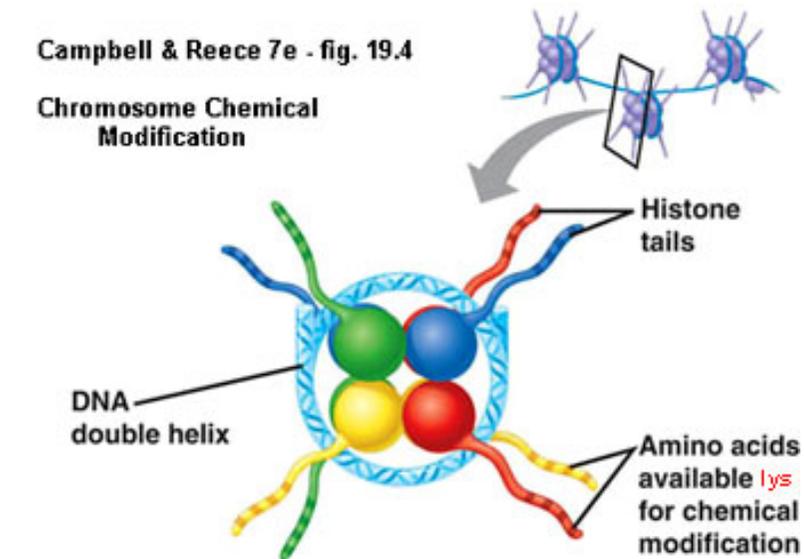
# Metilación



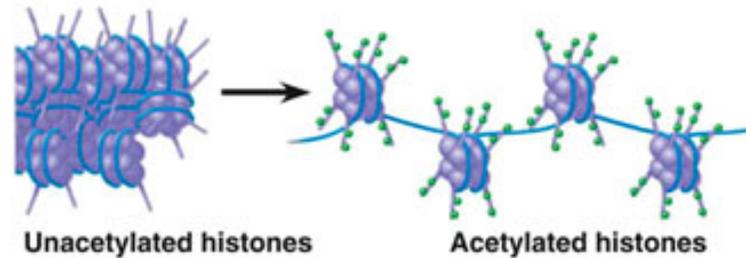
2 marcas posibles en el DNA:

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 ...

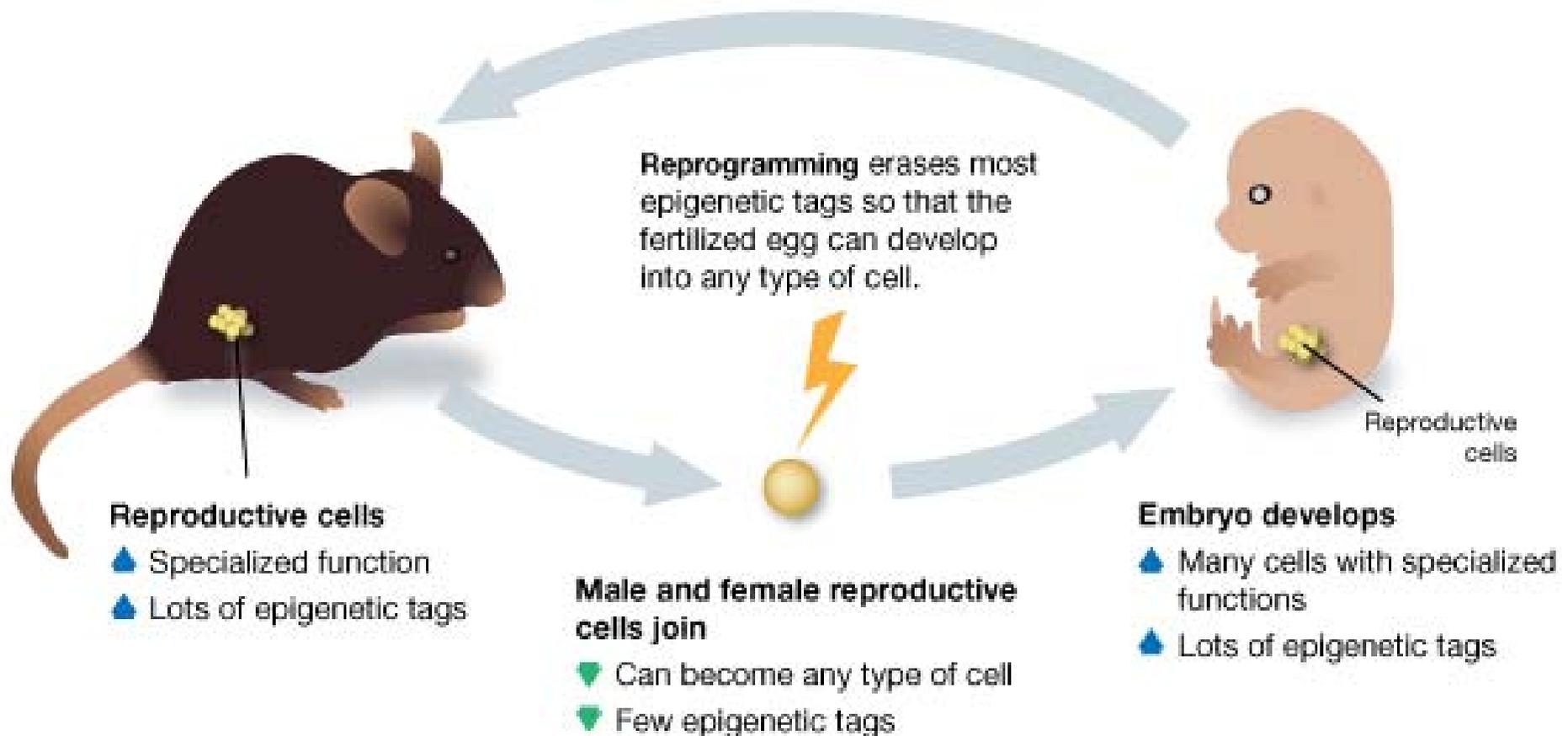
- La información epigenética se propaga por división celular
- Es un mecanismo clave para la **diferenciación celular** y las decisiones sobre el destino de las células



## 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?

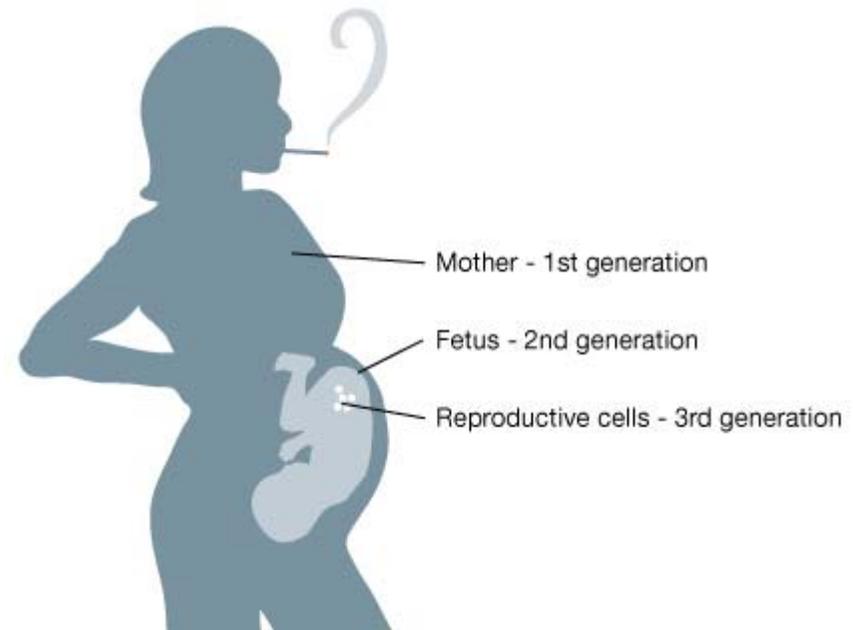
- La herencia epigenética está demostrada para plantas e invertebrados
- Hay escepticismo de que ocurra en **mamíferos**, aunque cada vez hay más pruebas ...

# ¿Herencia epigenética?

## ■ Comprobación complicada: 4ª generación

3 generaciones tienen exposición directa al mismo factor ambiental

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





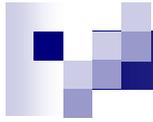
# Demostrar que existe herencia

- 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

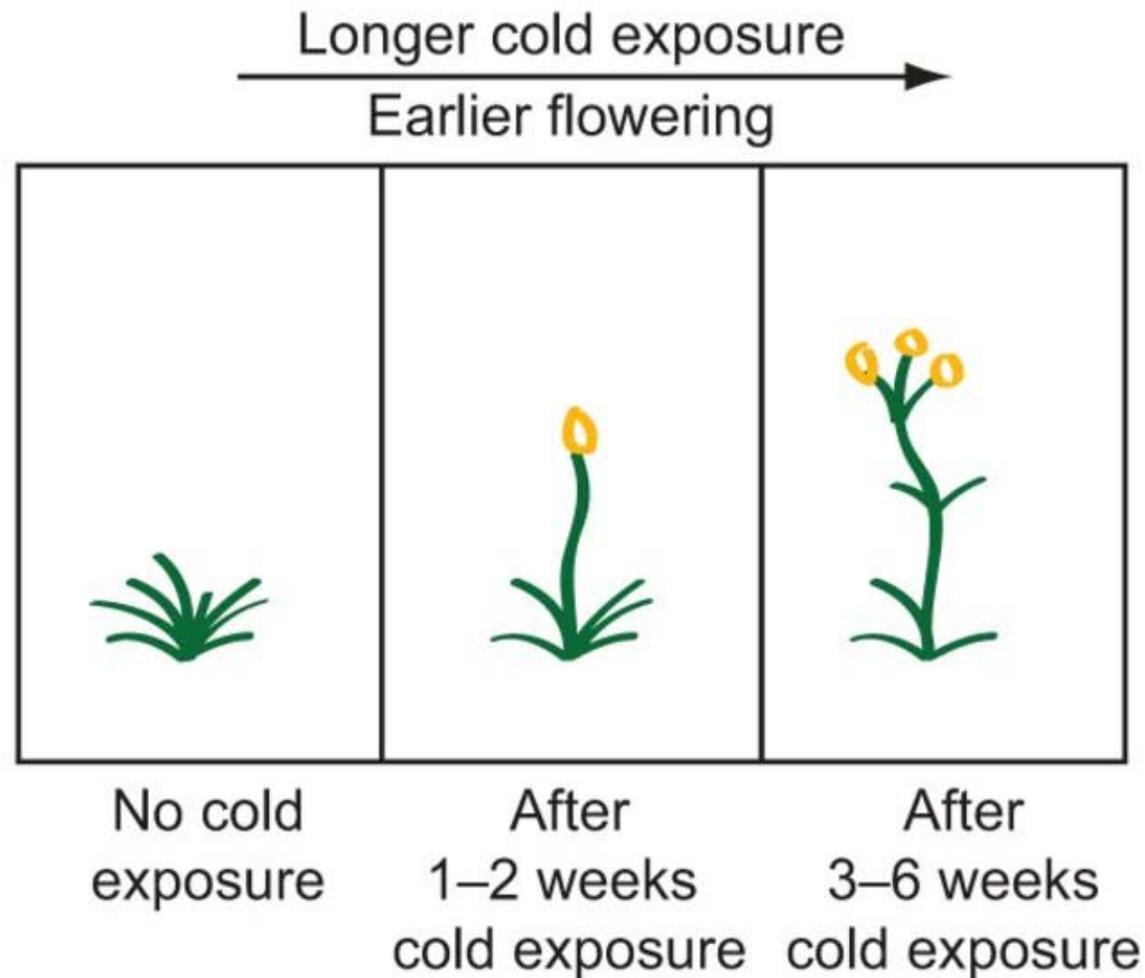
- El **genoma cambia despacio** a través de mutaciones aleatorias y selección natural
- Lleva muchas generaciones que un rasgo genético se haga común en una población
- El **epigenoma cambia rápidamente** a partir del entorno y **afecta a muchos individuos** a la vez.
- Por herencia epigenética la experiencia 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

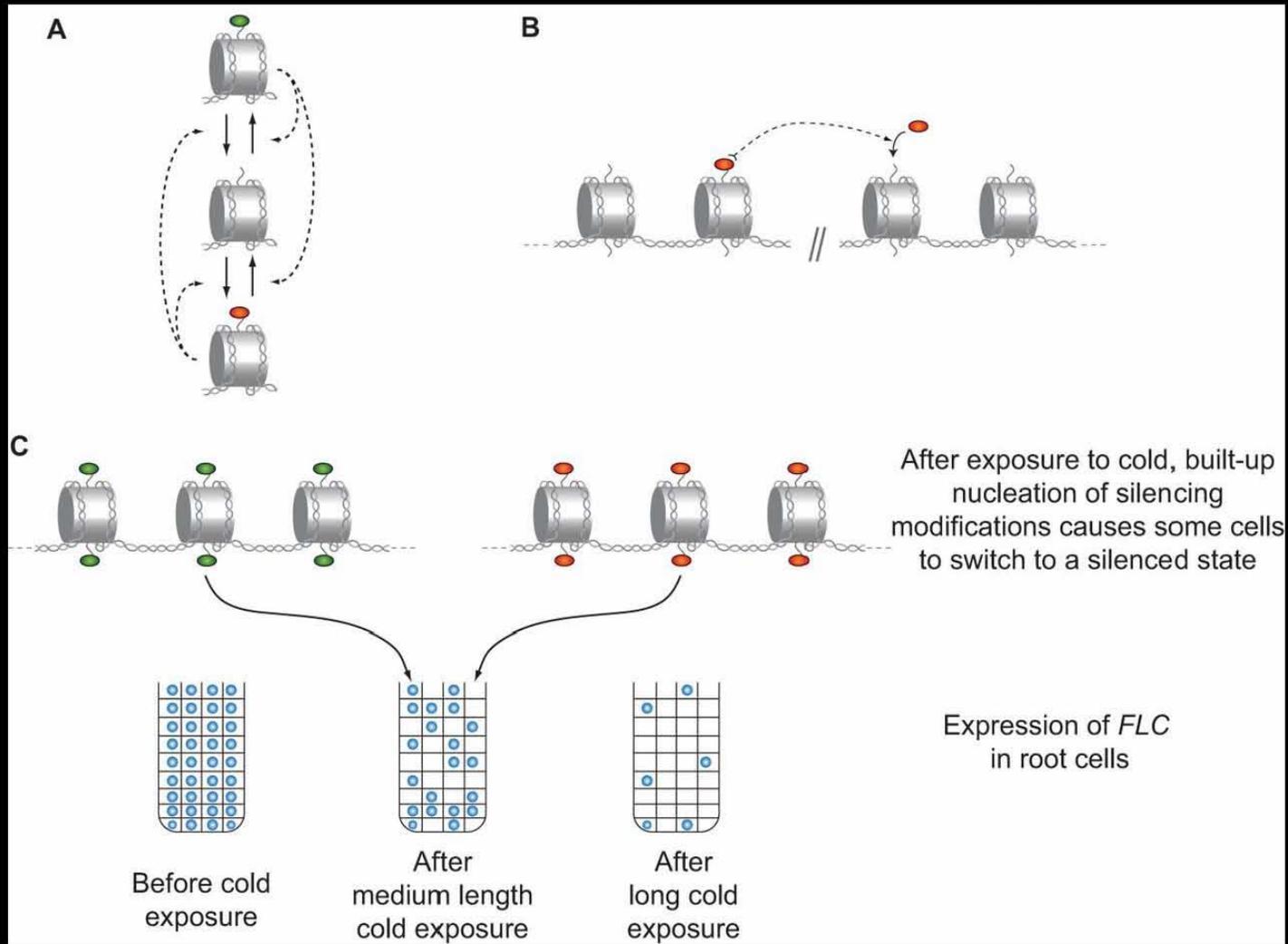
- Es la promoción del florecimiento en plantas en respuesta a las bajas temperaturas
- Cuanto más larga es la exposición al frío, más pronto florecen
- Las plantas recuerdan que han experimentado el invierno, de hecho recuerdan **cuánto ha durado el invierno**
- Las plantas no saben contar, ¿**cómo miden**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