



EPIGENÉTICA Y ENVEJECIMIENTO

Francisco Ferraz
e Ignacio Galve

Epigenética

¿Por qué es importante?

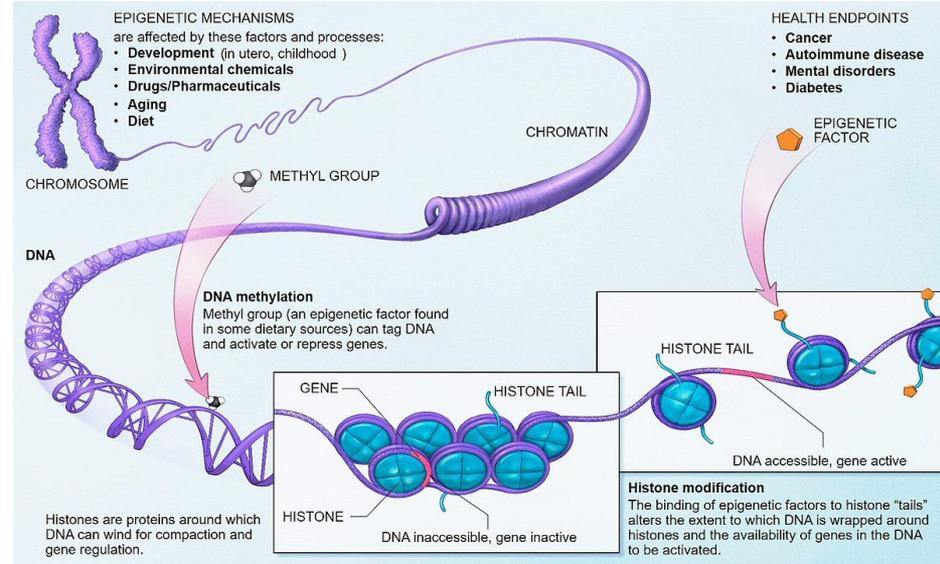
Conceptos importantes

- **Epigenética:** cambios sobre el fenotipo que no involucran cambios directos en el ADN.
- **Metilación del ADN:** grupos metilos se añaden al ADN cambiando el comportamiento de un segmento.
- **Islas CpG:** regiones de ADN donde se encuentran numerosas uniones de una Citosina con una Guanina.
- **Histonas:** proteínas básicas de las células eucariotas que forman la cromatina.
- **Cromatina:** es la forma en la que se presenta el ADN en el núcleo celular. Forma nucleosomas.
- **Acetilación de histonas:** se asocia extensamente a una estructura de la cromatina que esté abierta y accesible a los factores de la transcripción.



Envejecimiento epigenético

- Se ha relacionado de forma reciente la desregulación de la metilación del ADN con el envejecimiento. Se conoce un efecto conocido como *deriva epigenética*, que lleva a la desactivación de ciertos segmentos de ADN.
- Hay diversas formas en las que se pueden producir alteraciones epigenéticas, y algunas de ellas pueden influir directamente en la descendencia.
- Algunos de estas alteraciones epigenéticas pueden explicar cosas como las diferencias entre gemelos o la existencia de abejas reina y obreras.

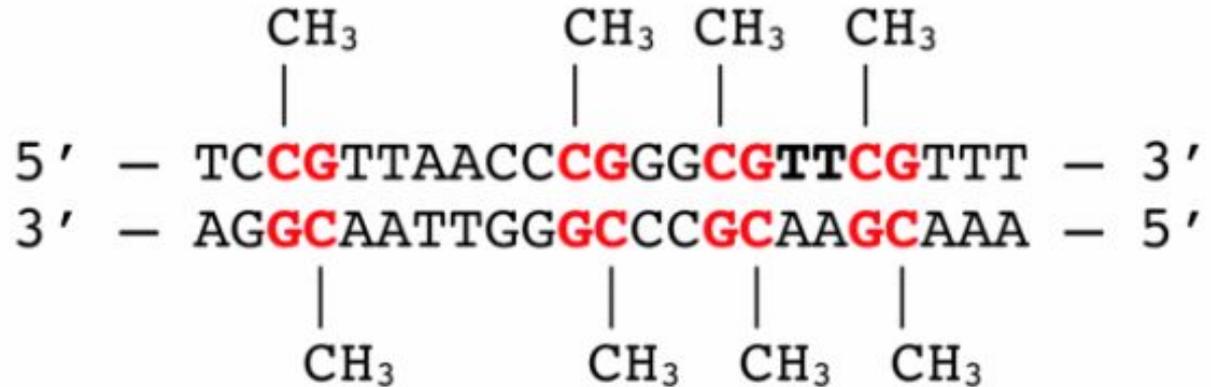


Envejecimiento epigenético II

Se ha descubierto que los epigenomas sufren una pérdida progresiva en su configuración con la edad.

Algunos de los modelos de envejecimiento propuestos:

- Pérdida de heterocromatina
- Reducción del total de histonas
- Relajación de la cromatina
- Histonas variantes
- Modificación de histonas
- Remodelado del nucleosoma
- Metilación del DNA
- ncRNA
- Regímenes funcionales



Alteraciones neurológicas

Los diferentes mecanismo epigenéticos ya comentado tienen un papel directo en la salud mental, en concreto las modificaciones de las histonas tienen relación directa con enfermedades como Alzheimer y Huntington.

Algunos ejemplos de alteraciones:

- Desmetilación de zonas CpG del ADN
- Cambios de la estructura de regulación
- Factor silenciador restrictivo de neuronas (NRSF)
- Acetilación de las histonas

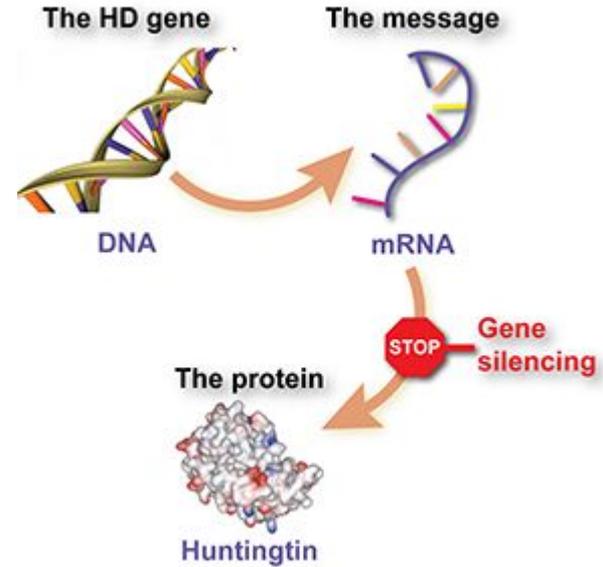


Alteraciones neurológicas II

Relación de la enfermedad de Huntington con la epigenética:

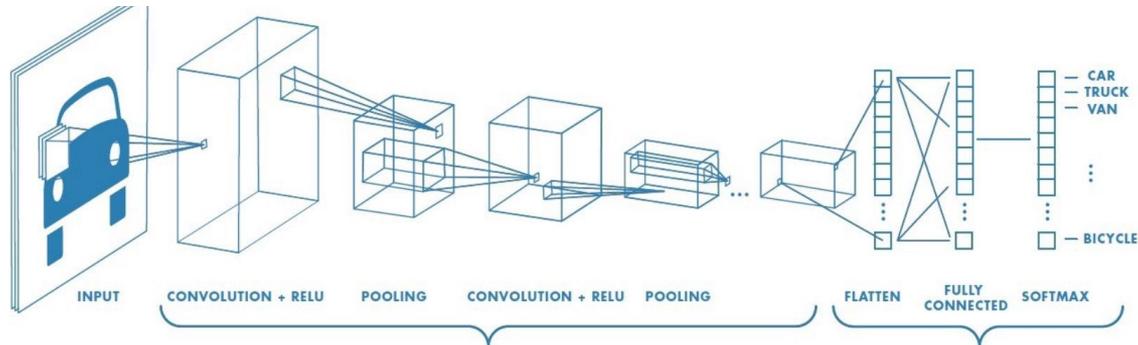
- Incremento de H3K9me3 (proteína)
- Modificación epigenética a la proteína de histonas H3

Se ha intentado paliar esta enfermedad atacando la metilación de las histonas, reduciendo la presencia de H3K9me3. Se han probado otros enfoques del problema con diferentes intentos de modificar la expresión de las variantes de histonas.



Métodos computacionales

- El entendimiento en profundidad de los mecanismos de la epigenética es esencial. La gran cantidad de estudios en la materia ha generado grandes cantidades de datos que han quedado sin procesar, de los cuales puede obtenerse conocimiento.
- Para analizarlos, la disponibilidad de métodos computacionales eficientes es crítico, pues se trabaja con complejos sets de datos.
- Se van a explicar algunas de las técnicas más avanzadas utilizadas por los expertos para la recopilación, tratamiento y predicción de datos en materia de epigenética en base a sus resultados experimentales, con un foco especial sobre aquellos que tratan el envejecimiento cerebral o cómo reducir su sintomatología.

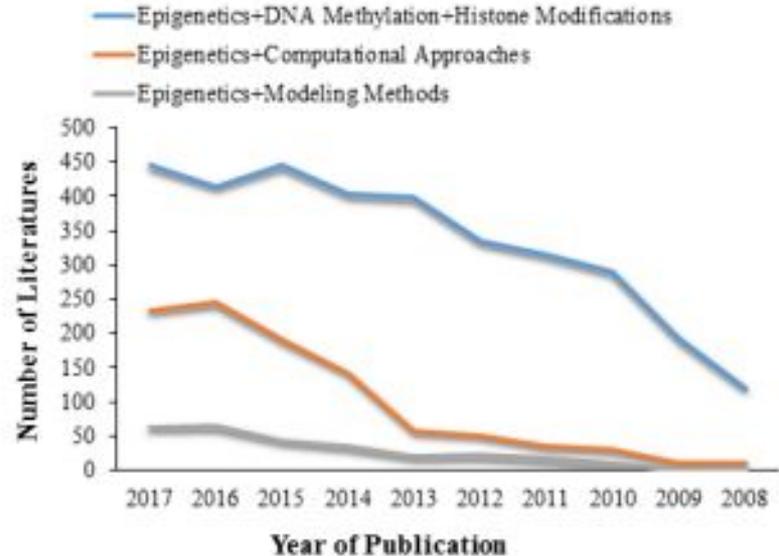


Herramientas existentes

La epigenética opera en múltiples niveles y es necesario poder trabajar con volúmenes masivos de datos, para lo que es necesario tener herramientas que permita un análisis rápido de todos ellos.

Tipos de herramientas según el uso:

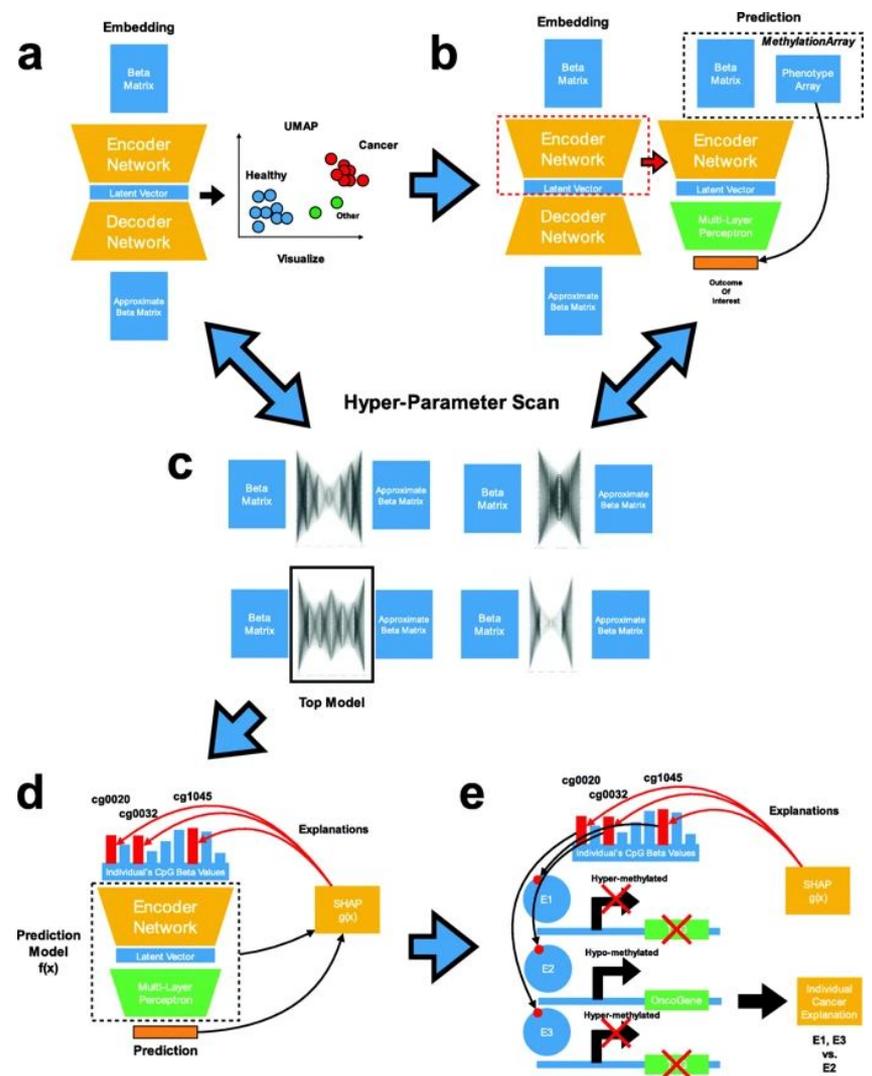
- Detección de la metilación del ADN
- Predicción, modelado y análisis de la modificación de histonas
- Apoyo computacional a la investigación



Machine Learning

Entrenamiento de 10 ANN para detección de cáncer de pulmón: Se utilizan bases de datos para recoger información de la metilación del ADN en 20 localizaciones y su clasificación como célula cancerígena o sana. Cada una de las 10 redes neuronales tiene pequeñas variaciones de entrenamiento. Entre los resultados, las entrenadas con 20 variables obtienen una precisión del 100%, mientras que las entrenadas con 5 obtienen un 62%.

Methyl Net: Framework de aprendizaje profundo para línea de comandos, es capaz de realizar muy diversas tareas relacionadas con la metilación del ADN, como desconvolución del tipo de célula, clasificación de tipos de cáncer por el genoma y predicción de envejecimiento de un sujeto. El encoder que tiene es capaz de generar un espacio latente que representa muy fielmente los el conjunto de datos de entrada.

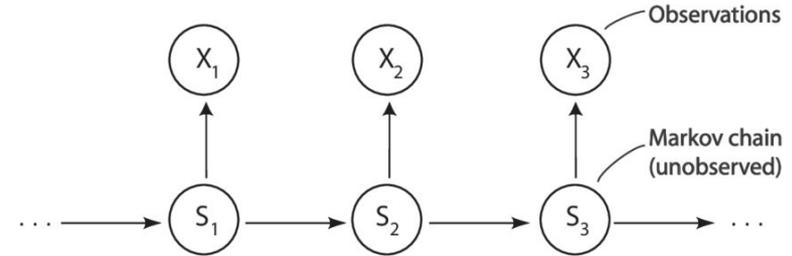


Modelo matemáticos

ChIPDiff: Un modelo oculto de Markov HMM que puede identificar las señales de modificación de las histonas mediante el análisis de secuenciación de la inmunoprecipitación de cromatina.

Con este modelo se consiguen resultados mucho mejores que con el resto de métodos matemáticos de esta materia, teniendo una ratio de acierto del 80% y una reproducibilidad del 57%.

Veremos cómo funciona de forma básica un HMM y qué se analiza en este caso específico.





Artículos de interés

- [Reconfiguration of DNA methylation in aging](#)
- [Computational-Based Approaches in Epigenetic Research](#)
- [Age-adjusted nonparametric detection of differential DNA methylation with case-control designs](#)
- [MethylNet](#)
- [An HMM approach to genome-wide identification of differential histone modification sites from ChIP-seq data](#)
- [Classification of Individual Lung Cancer Cell Lines Based on DNA Methylation Markers](#)