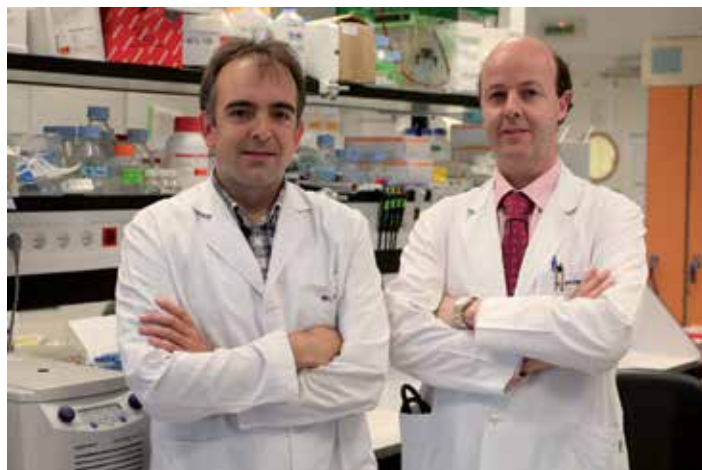


Identifican una conexión entre longevidad celular y cáncer

Investigadores de la Clínica han participado en un estudio que revela una conexión inesperada entre la maduración celular y el cáncer: las células de larga vida de la sangre comparten características epigenéticas con las células tumorales

Imagen microscópica de un linfocito B.

CUN ■ Un equipo de científicos españoles ha revelado la existencia de una conexión inesperada entre los cambios epigenéticos asociados a la maduración de los linfocitos y los observados en cáncer. Ambos procesos comparten modificaciones similares en amplias regiones del genoma (el total de la información genética de un organismo). La investigación ha sido liderada por investigadores del IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer) y de la Universidad de Barcelona, y ha contado con la participación de un grupo de investigadores de la Clínica y del Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de la Universidad de Navarra. Los resultados han sido publicados recientemente en la revista científica de mayor impacto de la especialidad *Nature Genetics*.



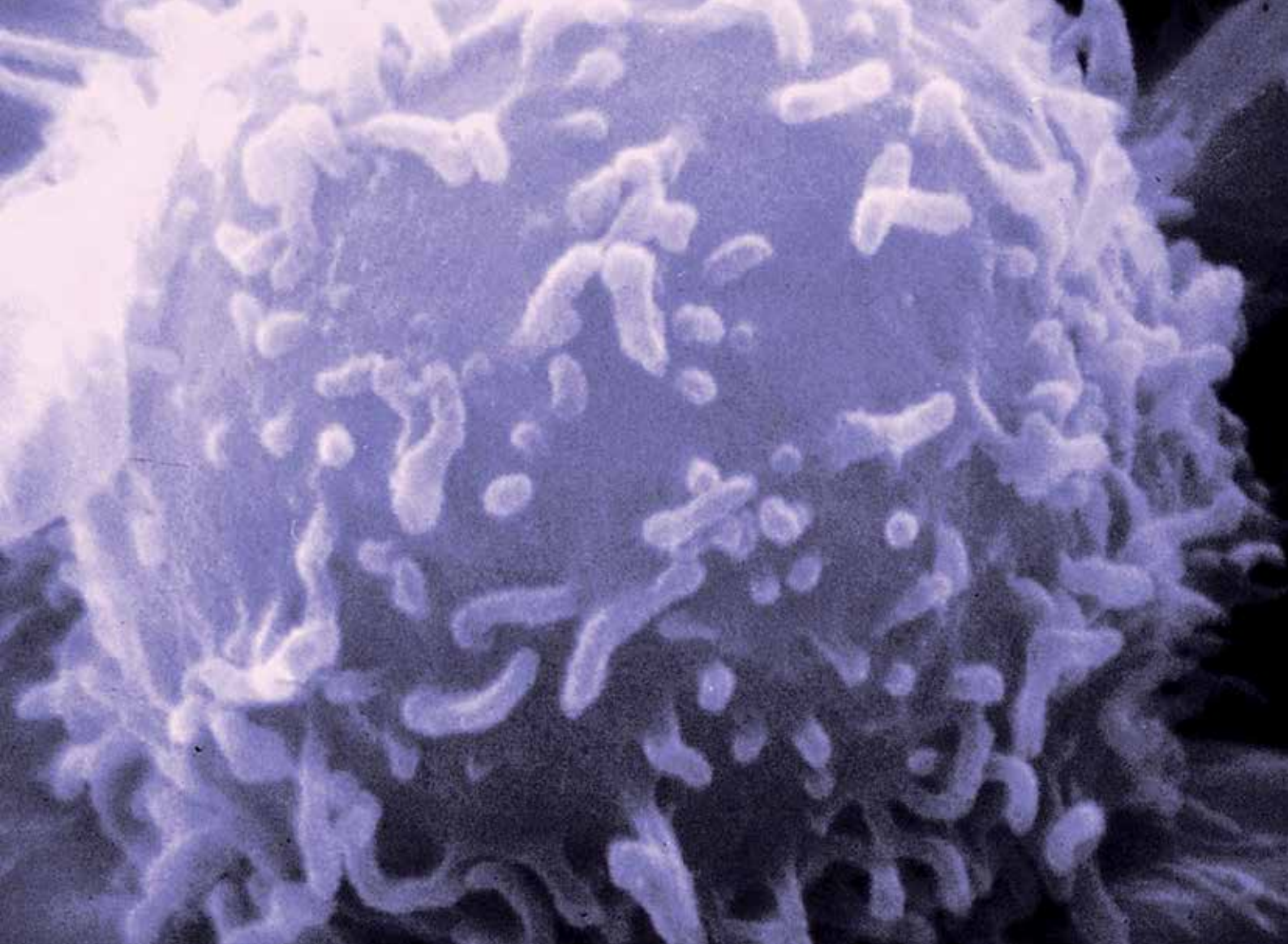
Los doctores Agirre y Prósper, investigadores de la Clínica y del CIMA.

El epigenoma humano es todo aquello que altera la expresión de los genes, pero sin modificar la cadena de ADN. Es “como el software que controla las funciones del genoma, que, en este caso, representaría el hardware”, explica el doctor Iñaki Martín-Subero, director del trabajo e investigador del Departamento de Anatomía

Patológica, Farmacología y Microbiología de la UB y del IDIBAPS. El estudio analiza por primera vez el epigenoma durante la maduración celular de los linfocitos B, las células del sistema inmune encargadas de producir los anticuerpos, y proporciona los mapas epigenéticos de cada paso del proceso.

En el trabajo han participado cinco investigadores de la Clínica Universidad de Navarra y del Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) (Felipe Prósper, Xabier Agirre, Marien Pascual, Diego Alignani y Bruno Paiva). La colaboración del CIMA/Clinica Universidad de Navarra ha sido esencial para poder estudiar subpoblaciones de células de la médula ósea y de la sangre.

En concreto, los laboratorios dirigidos por los doctores Prósper y Paiva se han encargado de separar las células plasmáticas y las células memoria, cuyos epigenomas han sido analizados en el laboratorio del doctor Martín-Subero. En este trabajo, coordinado por científicos del IDIBAPS y de la Universidad de Barcelona y que forma parte del Consorcio Internacional del Epigenoma Humano (Proyecto Blueprint), han participado 42 investigadores de 7 países.



INVESTIGADOR PRINCIPAL, EL PAMPLONÉS IÑAKI SUBERO. El doctor Subero, investigador de la Universidad de Barcelona, es natural de Pamplona. Estudió Bioquímica en la Universidad de Navarra y se doctoró bajo la supervisión de la Dra. María José Calasanz en 2001. En la actualidad, el equipo del doctor Martín-Subero dirige un grupo de investigación en epigenética y su actividad principal es la de estudiar el epigenoma durante la maduración celular y en el cáncer. Su grupo participa activamente en el Consorcio Internacional del Epigenoma Humano y en concreto, está encargado de generar el epigenoma de referencia de los linfocitos B y de varios cánceres derivados de este tipo celular.

LA IMPORTANCIA DEL ESTUDIO DEL EPIGENOMA. En 2001, tras finalizar la secuenciación del

genoma humano, los científicos vieron que conocer la secuencia completa del ADN no permitía comprender su función o cómo una misma secuencia genética podía dar lugar a los múltiples tipos celulares que componen el organismo. De ahí emerge la importancia del estudio del epigenoma, que es todo aquello que altera la expresión de los genes pero sin modificar la cadena de ADN.

El artículo que publica *Nature Genetics* profundiza en los procesos epigenéticos que tienen lugar durante la maduración de los linfocitos B de la sangre y demuestra que el epigenoma humano es mucho más dinámico de lo que se creía. De hecho, en el proceso de maduración normal de estas células cambia un 30% del epigenoma lo que afecta a varios millones de regiones del genoma. “Esta puede ser la

clave para que un solo genoma pueda generar la gran cantidad de células con funciones diferentes que componen nuestro organismo”, ha remarcado el doctor Martín-Subero.

NUEVO ENFOQUE. Por otro lado, este nuevo estudio revela que más de la mitad de los cambios epigenéticos que se creían específicos de las células tumorales se observan ya en células de la sangre de larga vida. Este hallazgo inesperado cuestiona los modelos actuales de la epigenética del cáncer. “Hemos encontrado una firma epigenética en los linfocitos de larga vida que anteriormente solo se asociaba a las células del cáncer. Este trabajo propone un nuevo modelo integrador en el cual la longevidad celular, tanto si ocurre en el contexto del cáncer, del envejecimiento o de células sanas, se asocia con características

epigenéticas similares”, explica Martín-Subero.

En este trabajo, coordinado desde el IDIBAPS y la UB, han participado laboratorios de Barcelona, Madrid y Pamplona e investigadores de instituciones de Alemania, Francia, Holanda, Reino Unido, Estados Unidos y Corea del Sur. Para poder descifrar cómo cambia el epigenoma a medida que los linfocitos maduran, han sido claves la capacidad de secuenciación masiva del ADN y el poder de computación del Centro Nacional de Análisis Genómico de Barcelona, dirigido por Ivo Gut.

El estudio abre nuevos horizontes en el estudio de las células del sistema inmune, el envejecimiento y el cáncer y ofrece a la comunidad científica una nueva herramienta con implicaciones tanto en investigación básica como traslacional.