



**Universidad de Ciencias Médicas de Granma
Facultad “Celia Sánchez Manduley”**



Fundamentos de epigenómica y biotecnología en tiempos de Inteligencia Artificial

Dra. Aliena Núñez González. Especialista de Primer Grado en Bioquímica Clínica. Profesor Asistente

TEMARIO



Tema 1. Epigenómica, realidades y proyecciones en el siglo XXI.



Tema 2. Biotecnología, desarrollo de la terapia génica. Técnicas biotecnológicas.



Tema 3. Inteligencia Artificial (IA) e Ingeniería Genética.





Tema 1. Epigenómica, realidades y proyecciones en el siglo XXI.

- ✓ Epigenómica. Concepto e importancia en la regulación génica.
- ✓ Mecanismos y tipos de modificaciones epigenéticas.
- ✓ Aplicaciones de la epigenómica. Proyecto ENCODE y Roadmap Epigenomics.





Epigenómica. Concepto e importancia en la regulación génica.

La ***epigenómica*** es la ciencia que estudia el conjunto de ***marcas epigenéticas***, es decir, aquellas modificaciones químicas que se producen en el entorno de la molécula de ADN, sin modificar su secuencia, y que regulan la expresión génica.





Epigenómica. Concepto e importancia en la regulación génica.

La epigenética es el estudio de ***las modificaciones químicas*** que ocurren en el entorno de ***la molécula de ADN que son heredables***, pero que ***no suponen un cambio en la secuencia del ADN***, y que juegan un ***papel fundamental en la regulación de la estructura de la cromatina*** y, por lo tanto, en la regulación de la ***expresión genética***.





Epigenómica. Concepto e importancia en la regulación génica.

El concepto de la **epigenética** surgió en el contexto de la biología del desarrollo, donde se vio que estas modificaciones epigenéticas, que incluyen **modificaciones covalentes a del ADN y de las histonas**, constituyen un **código de información** que se transmite de las células madre a las hijas y que establece qué genes se expresan y cuáles no, determinando el linaje celular.





Epigenómica. Concepto e importancia en la regulación génica.

Un ejemplo admirable se puede encontrar en el páncreas. En este órgano existen células productoras de insulina y células productoras de glucagón, hormonas con acciones muy diferentes. Esta diferencia funcional se debe a la presencia de modificaciones químicas que permiten la activación/inhibición de genes que determinan la función celular. Así, en las células productoras de insulina se observa un patrón epigenético distinto del de las células productoras de glucagón.





Epigenómica. Concepto e importancia en la regulación génica.

Además, los cambios epigenéticos se pueden producir como respuesta a estímulos o agentes externos, como pueden ser la presencia de nutrientes, el estrés o contaminantes ambientales, por lo que los factores a los que se está expuesto no solo afectan a un individuo, sino que también afectan a su descendencia. Esto pone de manifiesto la relevancia del estudio de la epigenética y la epigenómica, disciplinas transversales que permitirán comprender lo que sucede en un organismo en condiciones fisiológicas y patológicas.





Mecanismos y tipos de modificaciones epigenéticas

Existe una gran variedad de modificaciones epigenéticas que son cruciales para la regulación del estado de la cromatina que se pueden clasificar en:

- ✓ ***Modificaciones del ADN.***
- ✓ ***Modificaciones de las histonas.***
- ✓ ***Modificaciones que afectan a la estructura de la cromatina.***





Mecanismos y tipos de modificaciones epigenéticas

Modificaciones del ADN. La primera que se definió y sobre la que más se ha investigado es la metilación del ADN en citosinas, generalmente de lo que se conoce como islas **CpGc**, que suele estar asociada a represión de la expresión. Por ejemplo, volviendo al ejemplo de las células pancreáticas, los genes del glucagón están metilados en las células productoras de insulina para evitar que lo expresen. Así, el hecho de que una parte del genoma esté metilado en mayor o menor medida puede ofrecer mucha información. Además, se ha visto que la metilación también se puede dar en otros nucleótidos del ADN y hay otras modificaciones, como la hidroximetilación, pero para las que su sentido biológico es menos conocido.





Mecanismos y tipos de modificaciones epigenéticas

Modificaciones de las histonas. Se trata de modificaciones covalentes que actúan de forma coordinada con la metilación del ADN regulando la compactación de la cromatina y, por lo tanto, regulando la actividad transcripcional, pudiendo en este caso activar o silenciar la expresión de genes. Estas modificaciones pueden ser de diferente naturaleza, como acetilaciones, metilaciones o fosforilaciones (adición de un grupo acetilo, metilo o fosforilo, respectivamente); que a su vez pueden variar en cuanto a su número (siendo mono-, di-, tri-, etc.) y en cuanto a la localización en que se producen dentro de la propia histona. De hecho, se han descrito más de 100 tipos de modificaciones covalentes diferentes de la cromatina² y, gracias al avance en las técnicas de estudio del **epigenoma**, cada vez se descubren más.





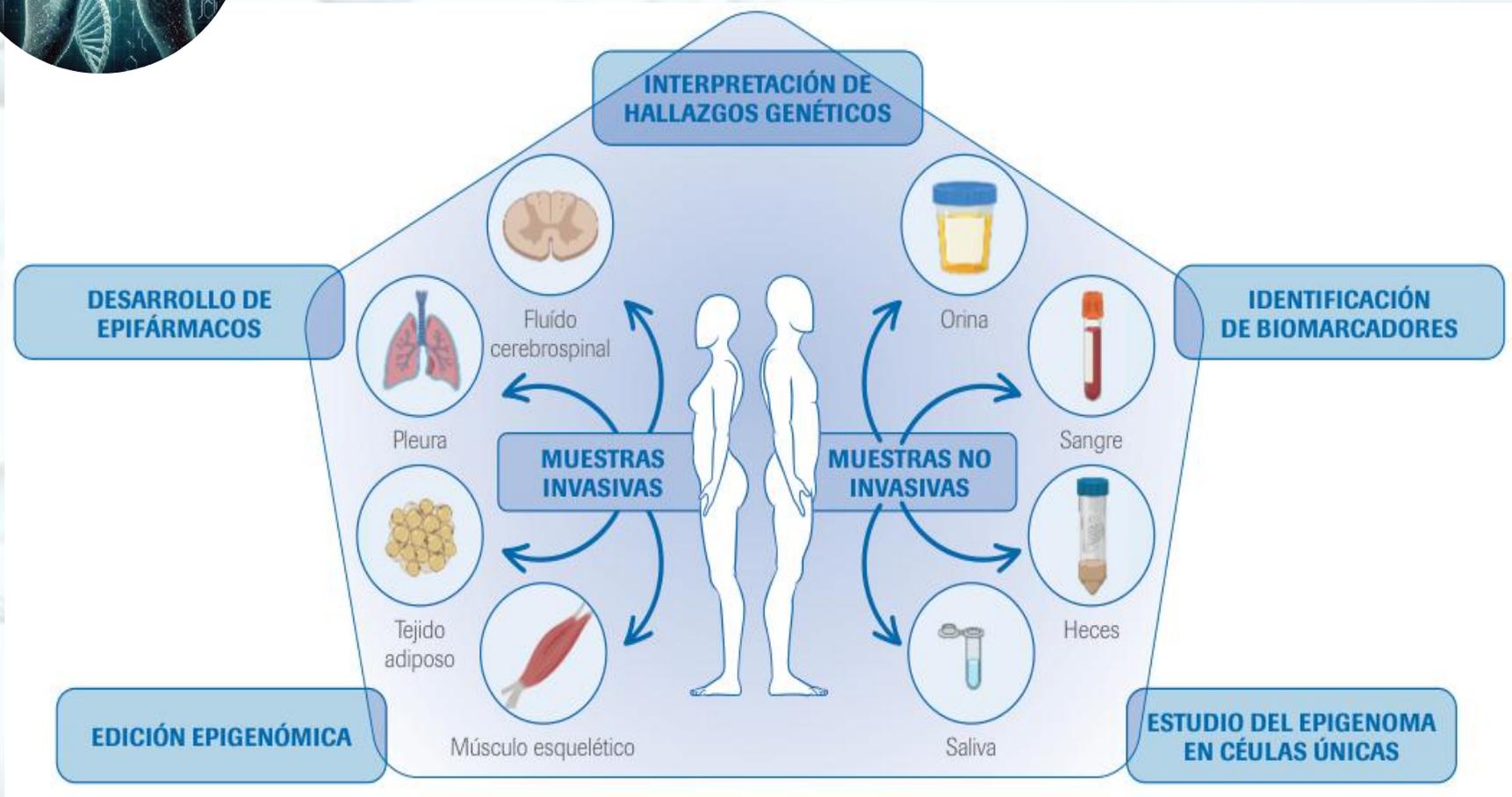
Mecanismos y tipos de modificaciones epigenéticas

Modificaciones que afectan a la estructura de la cromatina. Estas modificaciones afectan a la manera en la que el material genético se pliega en el núcleo, lo que afecta a la forma en que se están expresando los genes. Estas interacciones pueden ser de rango largo o de rango corto (entre regiones lejanas o cercanas en la secuencia de ADN).





Aplicaciones de la epigenómica





Proyecto ENCODE

El **proyecto ENCODE** ha permitido identificar un total de 399.124 regiones que actúan como *enhancers*, otras 70.292 que tienen características de promotores y cientos de miles de zonas quiescentes. Igualmente, ha permitido correlacionar cuantitativamente tanto la producción y el procesamiento de RNAs con marcas situadas en la cromatina, como la unión de factores de transcripción a promotores, con resultados que indican que la funcionalidad de los promotores puede explicar la mayor parte de las variaciones en la expresión del RNA.





Proyecto ENCODE

El ***proyecto ENCODE*** ha cambiado la forma de ver nuestro propio genoma, dejando atrás el viejo concepto de DNA basura con el que se conocía lo que desconocíamos. ENCODE ha puesto de manifiesto el nivel complejidad del genoma humano, sus elementos reguladores y su intrincada interconexión tridimensional. El conocimiento arrojado por este proyecto tendrá una importante repercusión sobre el diagnóstico y la terapia de numerosas enfermedades humanas.





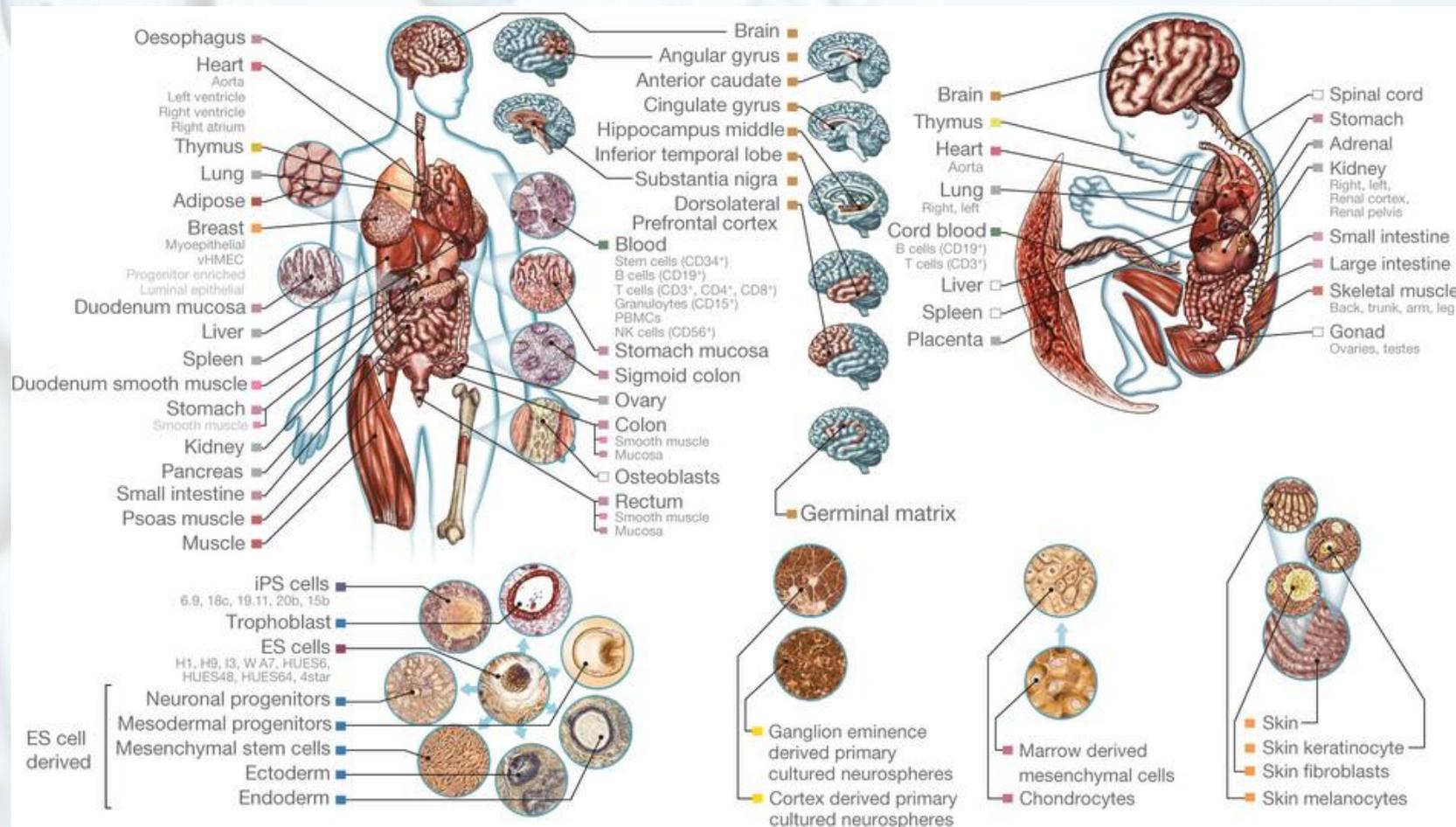
Roadmap Epigenomics

Roadmap Epigenomics es un **proyecto de mapeo genómico** que mide la distribución genómica de nucleoproteínas como histonas, factores de unión al ADN y proteínas accesorias, así como el patrón genómico de modificaciones covalentes reversibles en el ADN y las nucleoproteínas. El proyecto ha permitido mapear los perfiles epigenéticos en alrededor de 100 tipos de células primarias en tejidos humanos, constituyendo un poderoso arsenal para el diagnóstico y la terapia génica.



Roadmap Epigenomics Program

Mapo de perfiles epigenéticos en más de 100 tipos celulares de la economía





Conclusiones del tema

- ✓ La epigenómica como área del conocimiento encargada de estudiar las modificaciones al ADN constituye un baluarte para comprender los mecanismos de regulación que operan a nivel molecular en la expresión de la información genética.
- ✓ Entre el conglomerado de aplicaciones que ofrece la epigenómica para resolver problemáticas se insertan alternativas diagnósticas y terapéuticas a partir de proyectos y programas como es el caso de **Roadmap Epigenomics** y el **proyecto ENCODE**.



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA



- Jones, P.A. (2012). Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nature Reviews Genetics*.
- Kelsey, G. et al. (2017). Epigenetics and imprinting in human disease. *Trends in Genetics*.
- Luo, C. et al. (2018). Single-cell methylomes identify neuronal subtypes and regulatory elements in mammalian cortex. *Science*.

