

Tema 5

Epigenómica y Nutrición

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

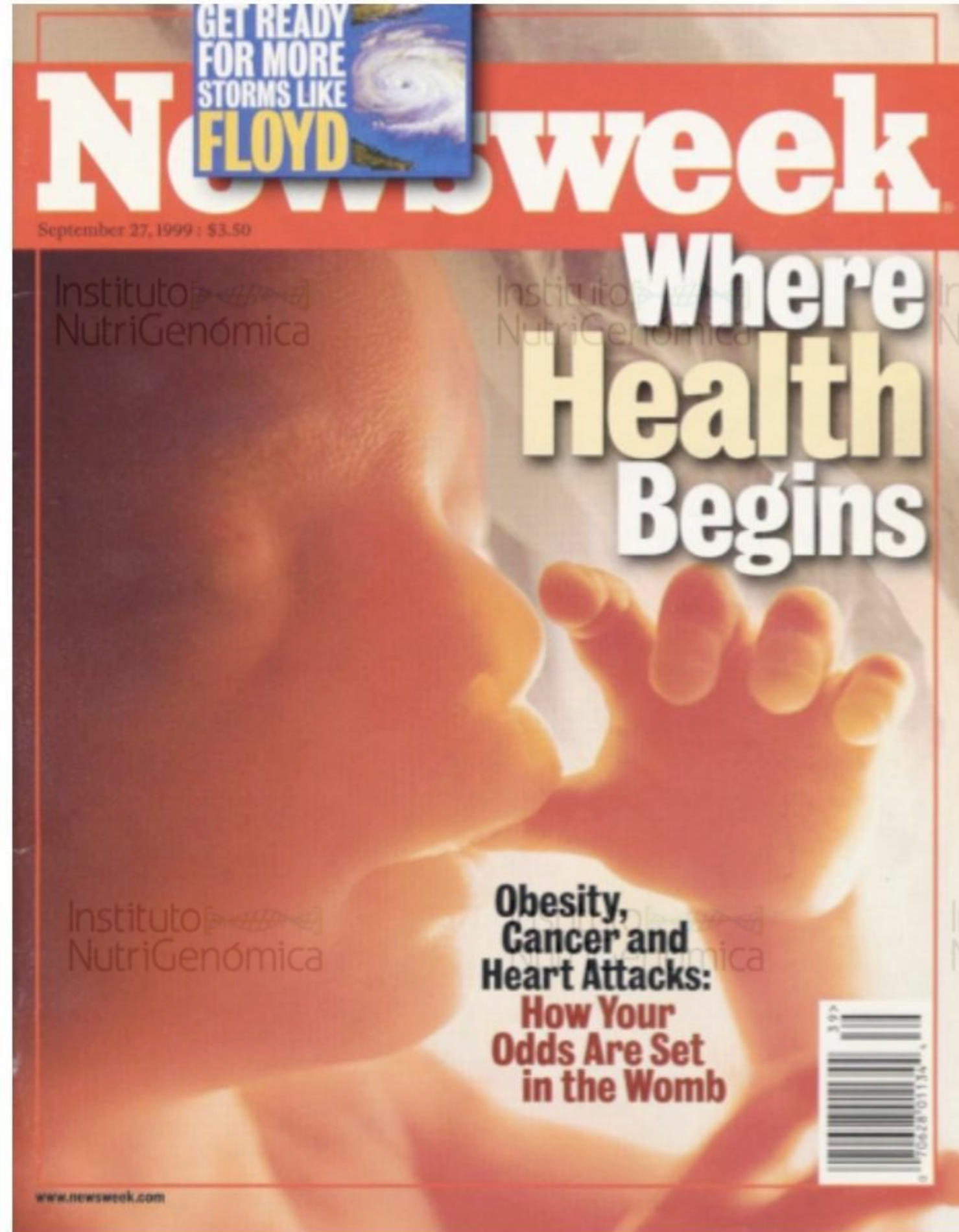
Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

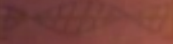
Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

1. Introducción a la Epigenómica
2. Mecanismos moleculares de la Epigenómica
3. Epigenómica y Nutrición
4. Epigenómica y enfermedad



Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Introducción a la epigenética

Retrato de un chico con un dibujo,
de Giovanni Francesco Caroto, hacia 1515



Angelman

Deleción de la región 15q11-q13
del cromosoma de origen materno

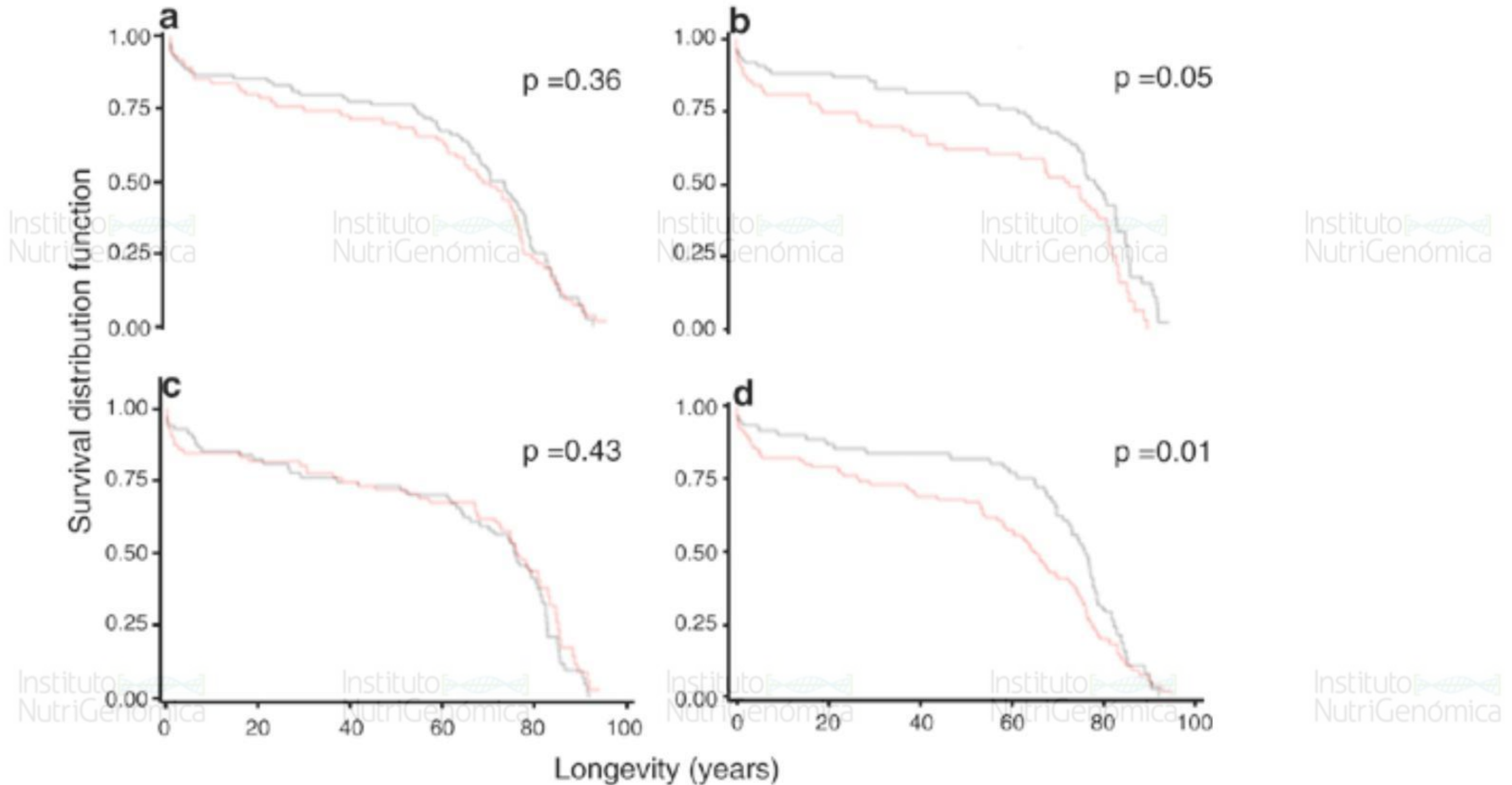
Retrato de Eugenia Martínez Vallejo, de
Juan Carreño de Miranda, hacia 1680



Prader-Willi

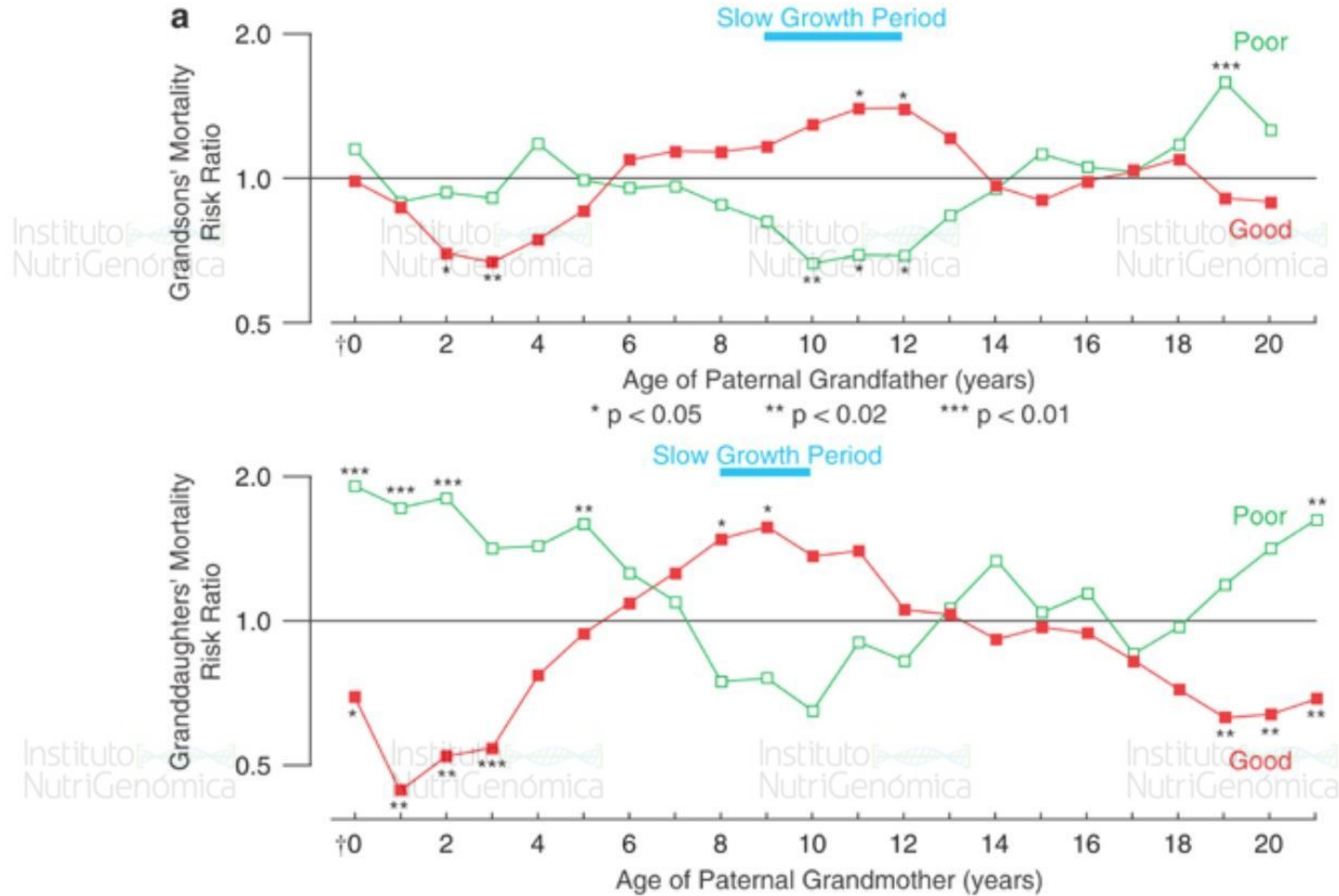
Deleción de la región 15q11-q13
del cromosoma de origen paterno

Introducción a la epigenética



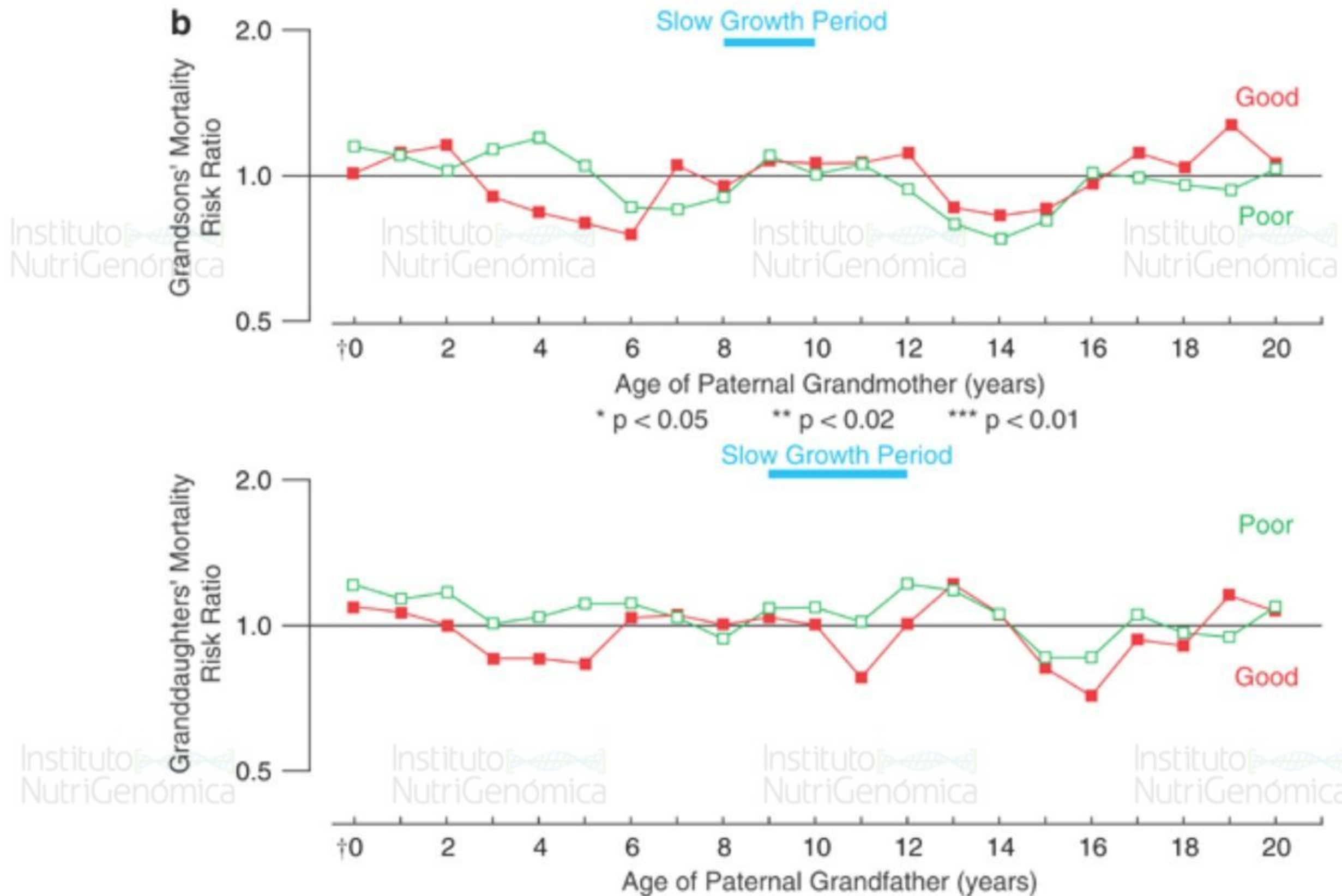
Kaati et al. Transgenerational response to nutrition, early life circumstances and longevity.
European Journal of Human Genetics (2007) 15, 784–790

Introducción a la epigenética



Pembrey et al. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans.
European Journal of Human Genetics (2006) 14, 159–166.

Introducción a la epigenética



Pembrey et al. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans.
European Journal of Human Genetics (2006) 14, 159–166.

Importancia de la epigenética mostrada por la clonación



clon?
→



Importancia de la epigenética mostrada por la clonación

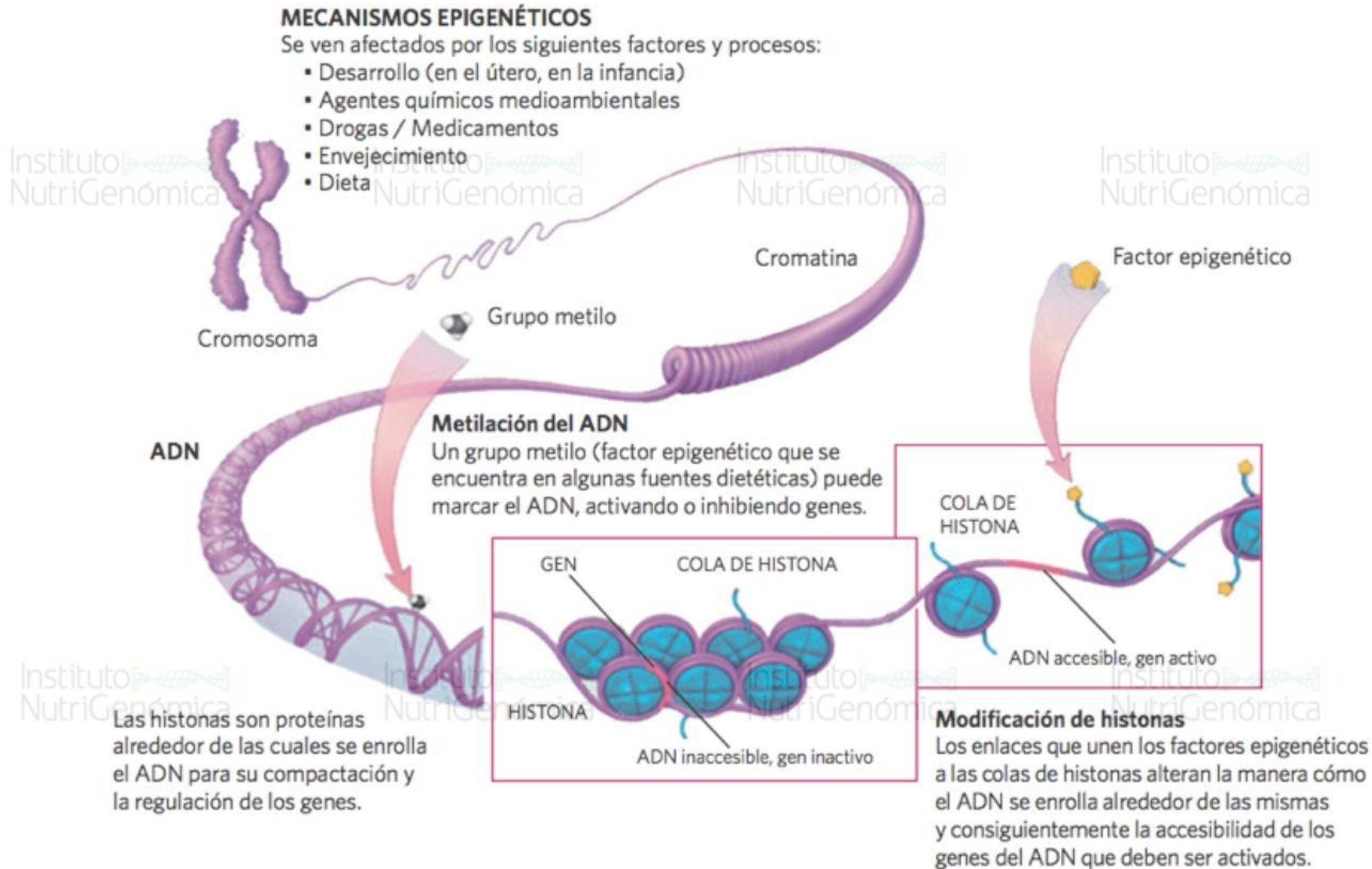


clon!



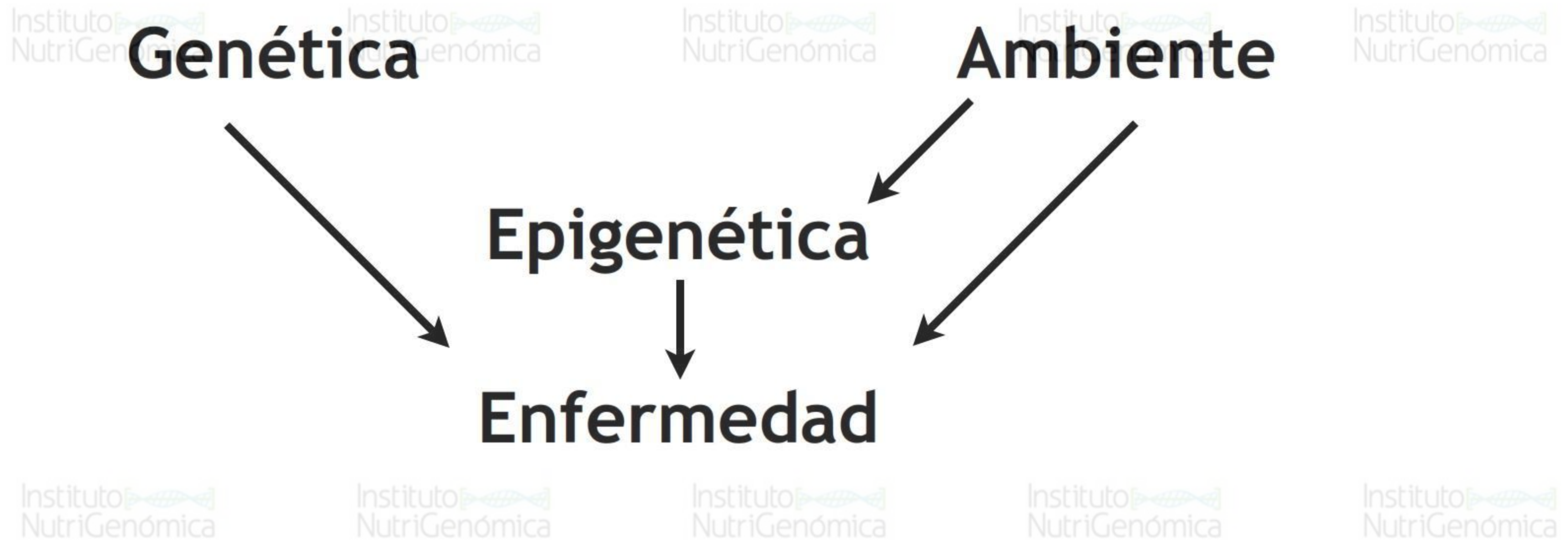
Alteraciones **reversibles** y **heredables**
en la **expresión génica**, que son
independientes de la secuencia de ADN

Mecanismos moleculares de la epigenética



Las modificaciones epigenéticas son susceptibles a factores externos y ambientales (como la nutrición o el tabaco)

Hacen por tanto de nexo de unión entre los genes y el ambiente, proporcionando un mecanismo adecuado para que el ambiente ejerza una influencia heredable en el fenotipo.



Mecanismos de metilación:

ADN-metiltransferasas (DNMT):

DNMT1 (mantenimiento de la metilación en el ADN)

Complejo DNMT3a/ DNMT3b (nuevas metilaciones)

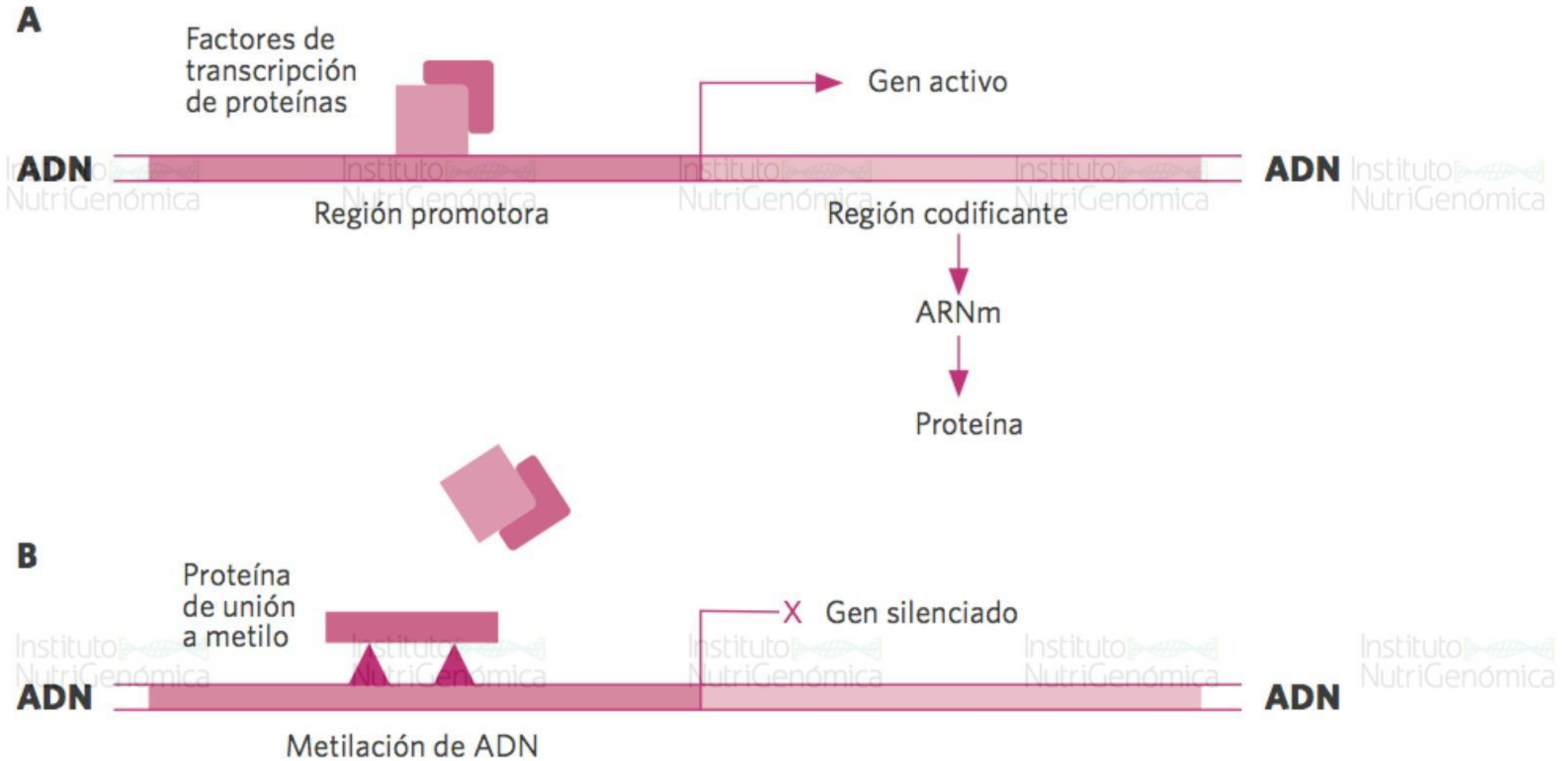
Mecanismos de modificación de histonas:

Más diversos, debido a las diferentes posibilidades.

Acetil-transferasas (HAT)

Deacetilasas (HDAC)

Mecanismos moleculares de la epigenética

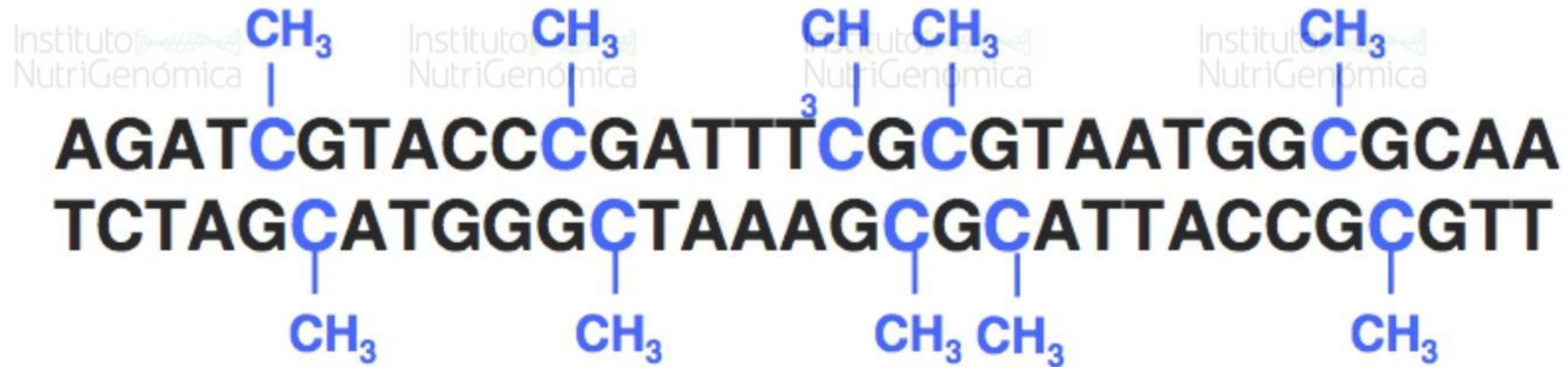


Islas CpG

La metilación del ADN se da principalmente en unas pequeñas regiones del ADN ricas en nucleótidos que contienen las bases **citosa** y **guanina**.

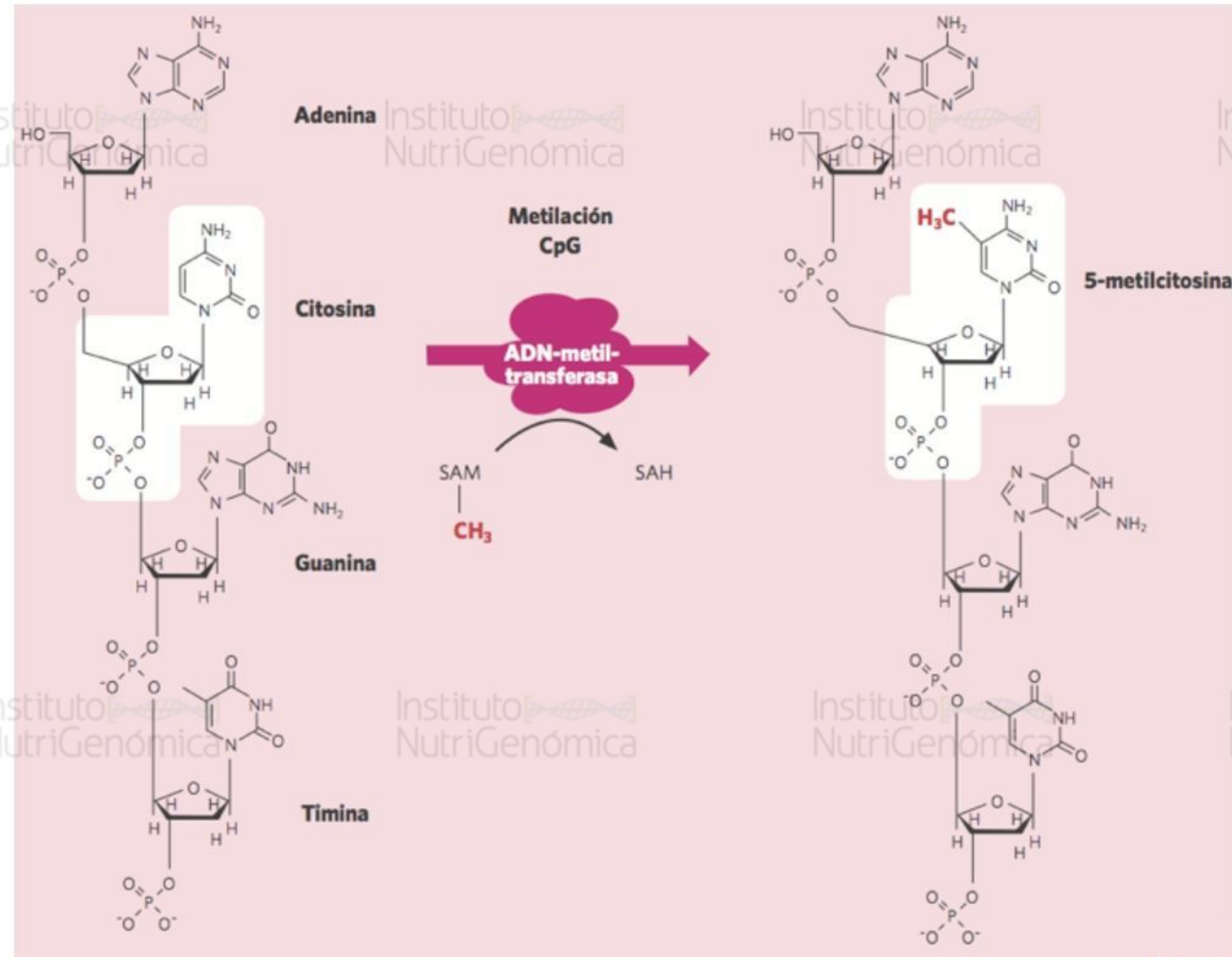
Estas regiones, con un contenido en estas dos bases superior al 50%, están formadas por la secuencia CG repetida varias veces, en lo que actualmente se conoce como **islas CpG**

Islas CpG

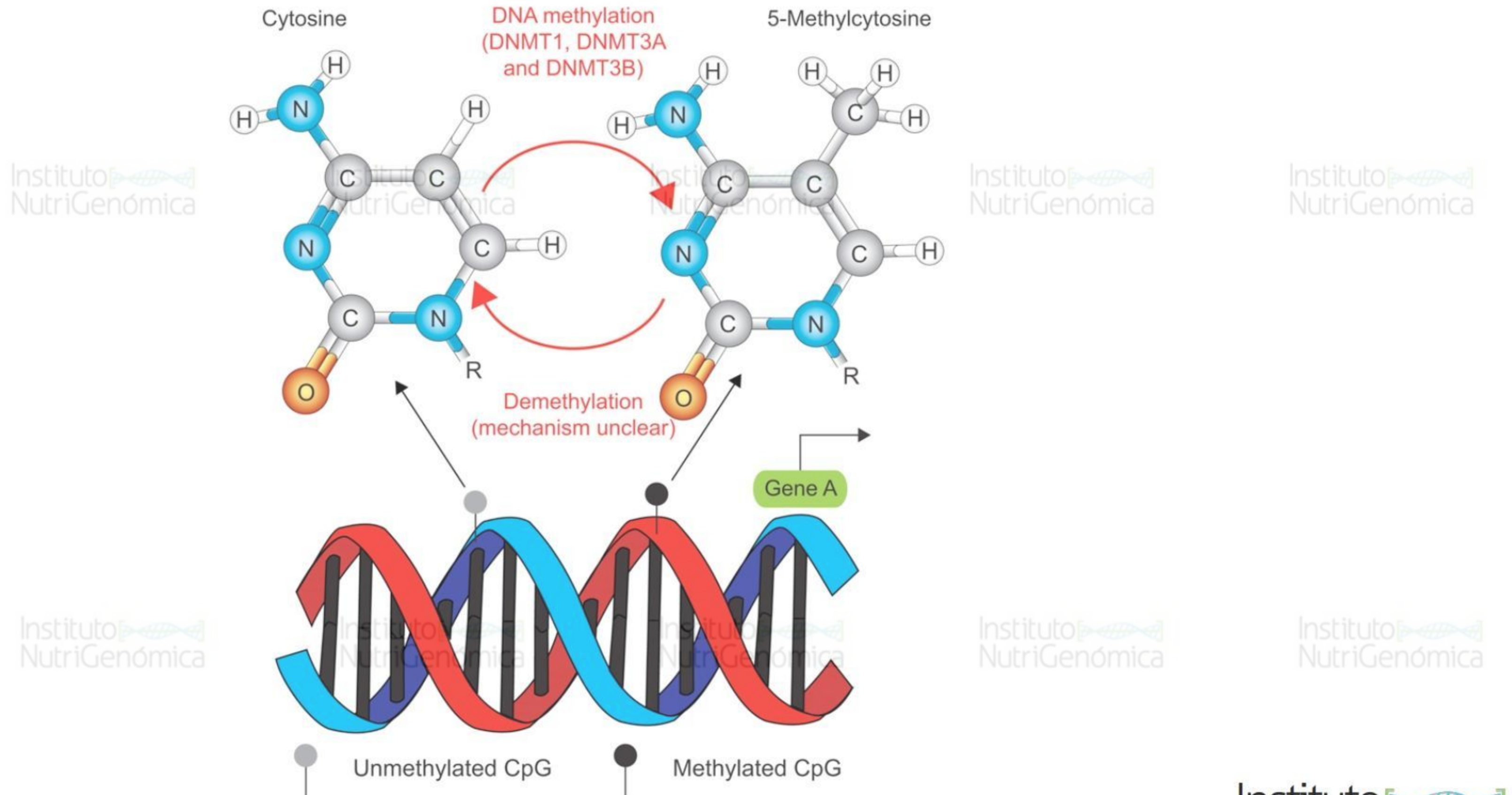


- Modificación covalente del ADN
- Supresión de la iniciación de la transcripción

Islas CpG



Mecanismos moleculares de la epigenética

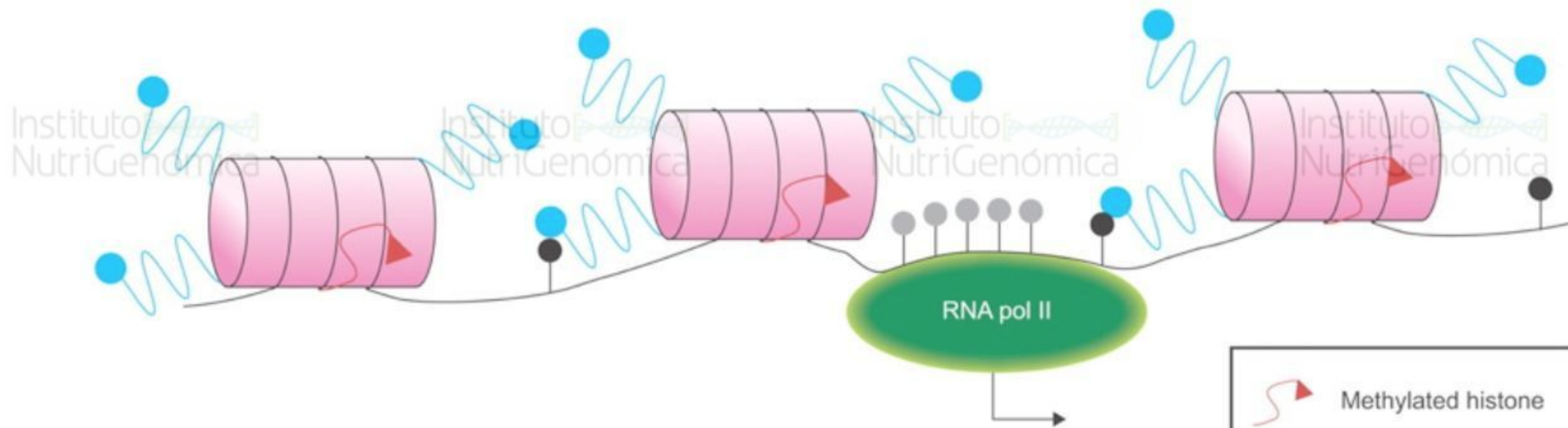


Las proteínas de unión a metil-CpG (Methyl-CpG-binding proteins, MBP) se unen a regiones metiladas del ADN y forman complejos proteicos con deacetilasas (HDAC), que eliminan entonces las acetilaciones en histonas próximas a estas regiones metiladas del ADN, facilitando su mayor condensación.

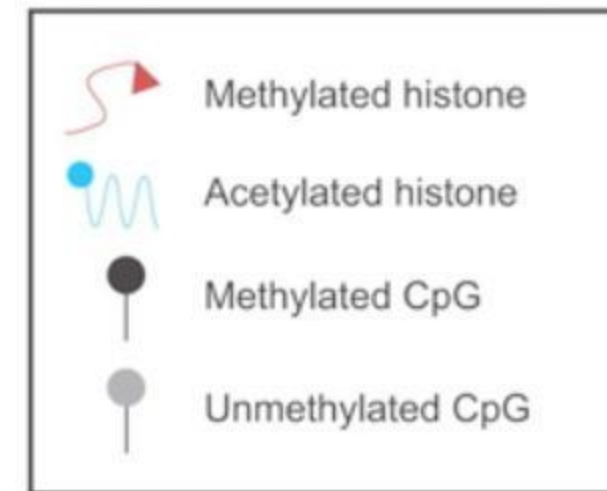
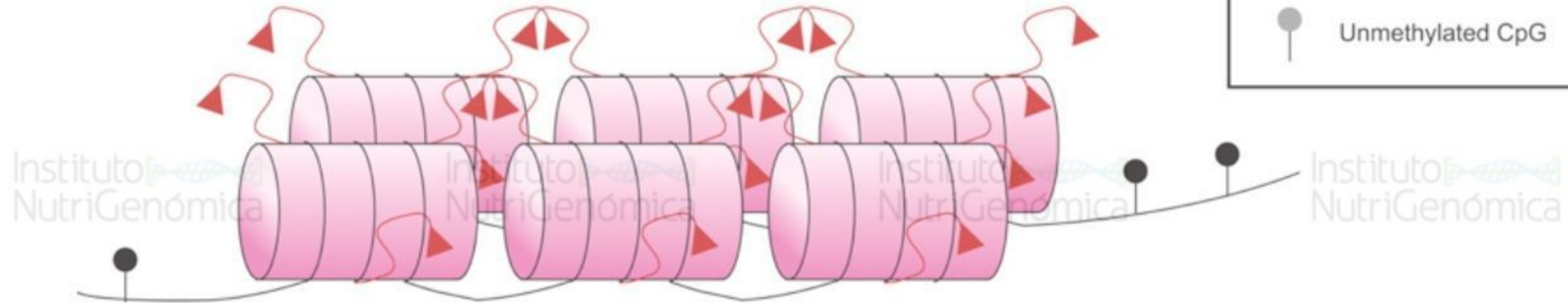
Por tanto la **desacetilación de histonas**, al igual que la **metilación del ADN**, provoca la inactivación de la **transcripción génica** (normalmente de genes beneficiosos)

Mecanismos moleculares de la epigenética

a) Euchromatin

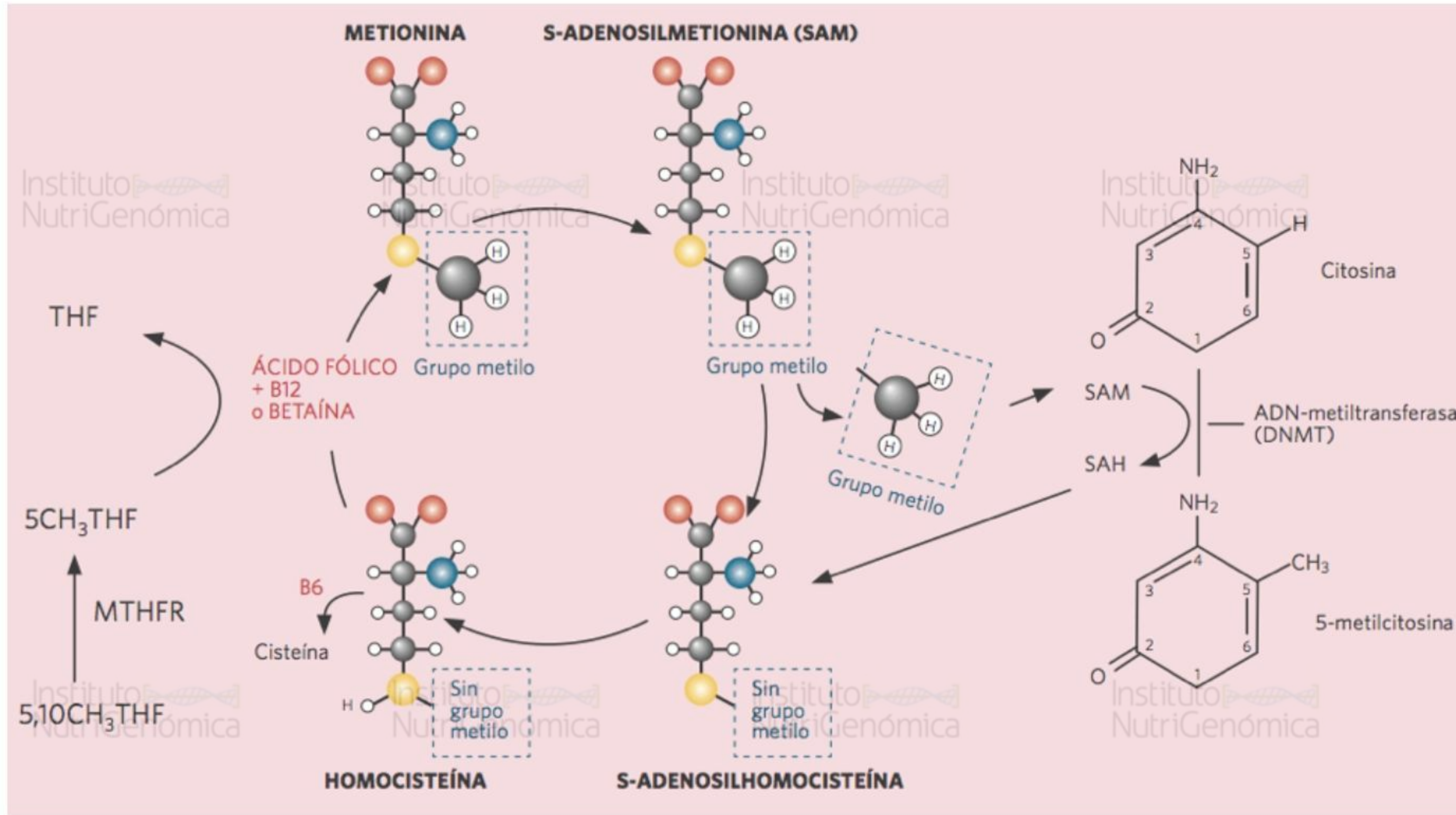


b) Heterochromatin



Factor ambiental	Evidencias experimentales
Donadores de grupos metilo (folato, vitamina B12, colina, betadina)	Su administración a ratones causa un cambio en el color del pelaje mediado por la metilación del ADN de la región próxima al gen Agouti, determinante del color del pelo.
Tabaco	Obesidad como efecto transgeneracional, sólo en la línea paterna.
Nutrición escasa	Efecto transgeneracional en la mortalidad (en determinadas líneas parentales).
Vitamina D	El complejo de unión del receptor de la vitamina D puede causar cambios epigenéticos.
Estrés	En ratas, situaciones de estrés y situaciones límite causan cambios epigenéticos en el promotor del receptor de glucocorticoides. En seres humanos, aquellas personas que han sufrido abusos durante su edad infantil presentan cambios epigenéticos en el mismo promotor del receptor de glucocorticoides.

Epigenómica y Nutrición



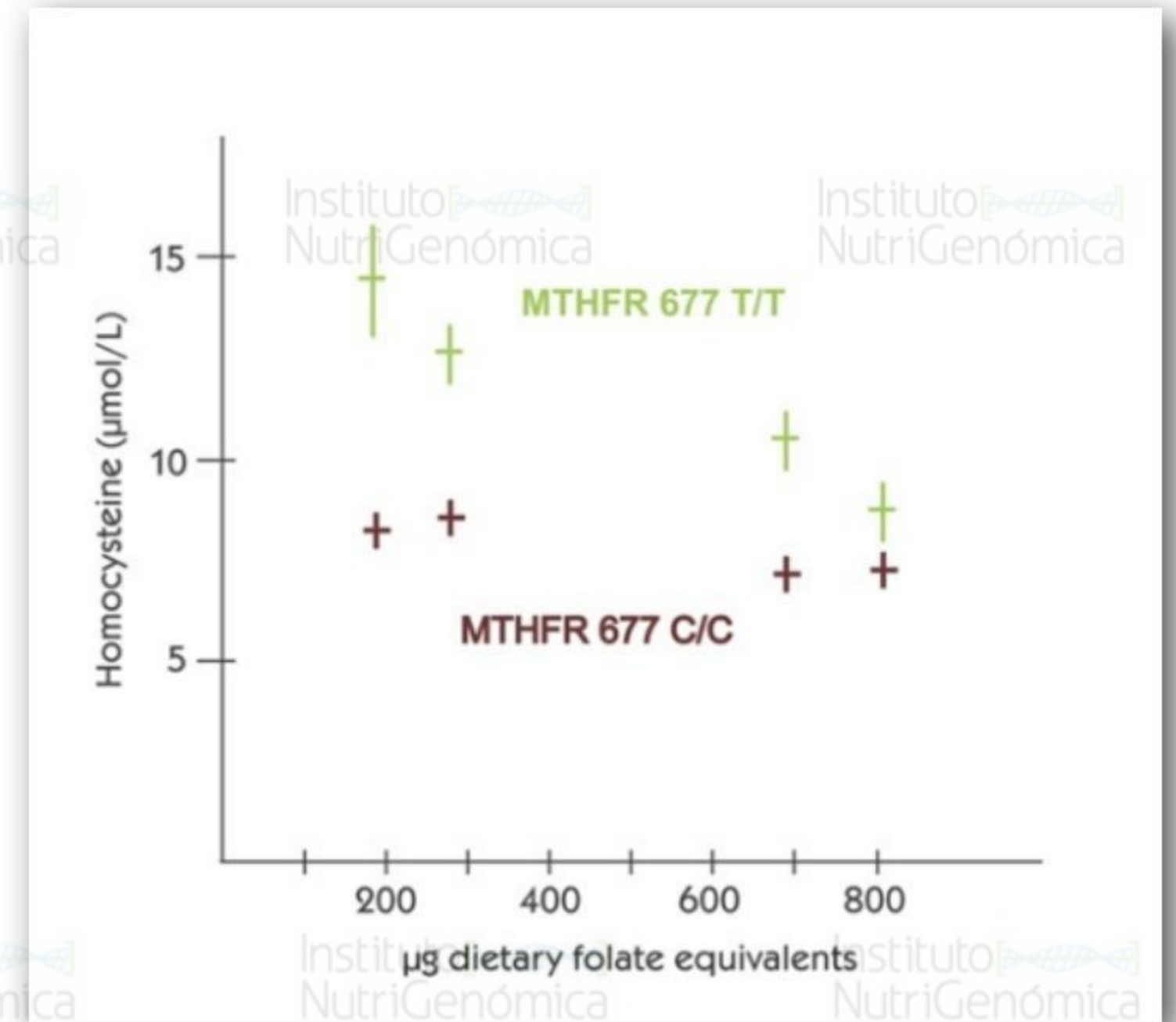
The diagram illustrates the methylation cycle and its role in DNA methylation. On the left, the cycle starts with 5,10-methylenetetrahydrofolate (5,10CH₃THF), which is converted to 5-methyltetrahydrofolate (5CH₃THF) by the enzyme MTHFR. 5CH₃THF then donates a methyl group to homocysteine, forming methionine and regenerating THF. This step is dependent on Vitamin B6 and Cysteine. Methionine is then converted to S-adenosylmethionine (SAM) by the addition of a methyl group from the methionine molecule. SAM is the primary methyl donor for DNA methylation. On the right, SAM is used by DNA methyltransferase (DNMT) to methylate cytosine in DNA, converting it to 5-methylcytosine. This reaction produces S-adenosylhomocysteine (SAH) and a methylated cytosine. SAH is then converted back to homocysteine, which can re-enter the cycle. The diagram also shows the chemical structures of methionine, SAM, homocysteine, and S-adenosylhomocysteine, highlighting the methyl group transfer. Chemical structures for cytosine and 5-methylcytosine are also shown on the right.

Instituto  NutriGenómica

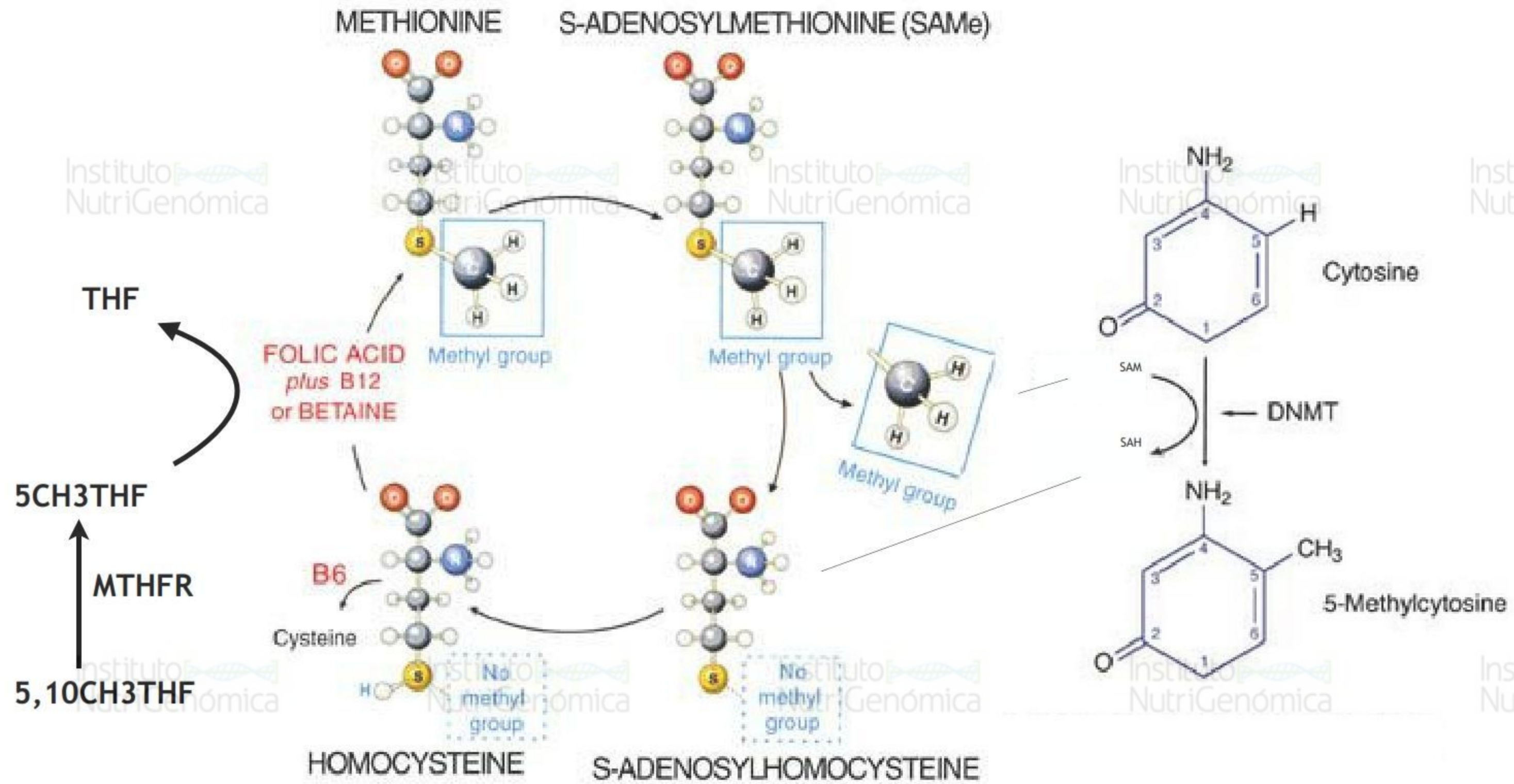
- Bajos niveles de folato asociados a un mayor riesgo de problemas cardiovasculares
- Algunos utilizan folato más eficientemente que los demás
- Dependiendo de una variante del gen MTHFR
- Resultados: Con base en el genotipo del individuo para MTHFR, recomiendan la ingesta de folato objetivo

MTHFR gene

- ❖ 677C = 100% activity
- ❖ 677T = ~35% activity
- ❖ 20-30% people are TT
- ❖ linked to raised homocysteine



Gen MTHFR, Folato y riesgo cardiovascular

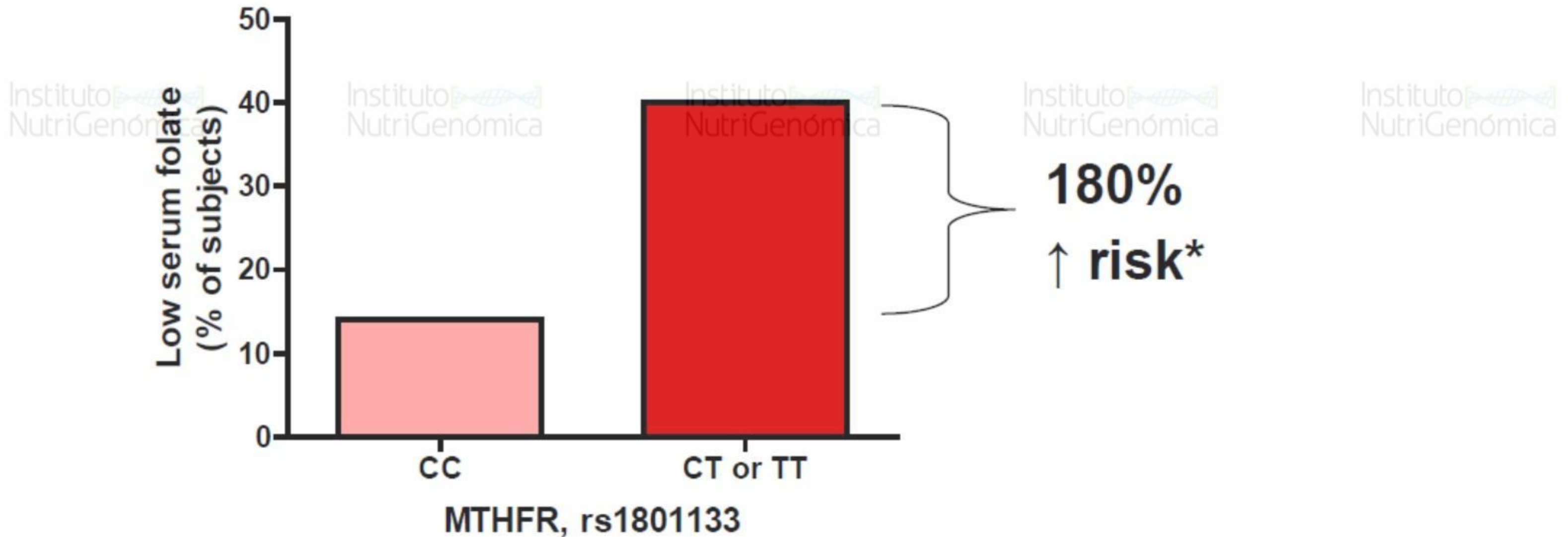


Consecuencias

- If you have the 677CT or 677TT version of the MTHFR gene, your enzyme activity is reduced compared to the 677CC genotype.
- Low MTHFR activity is associated with increased homocysteine levels when dietary intake of folic acid is too low.
- The reduced activity can be compensated for by increased dietary folic acid, vitamin B6 & B12. You should increase your intake of these vitamins to reach your personal daily goals.

Gen MTHFR, Folato y riesgo cardiovascular

Frequency (%) of subjects who had low serum folate after repletion with 400 $\mu\text{g}/\text{day}$ of daily folate equivalents, by *MTHFR* genotype



* Relative risk of low serum folate for those with the risk variant (CT or TT genotype) compared to those with the CC genotype.

Mecanismos ambientales modificadores de metilación:

Algunos polifenoles como pueden ser la genisteína de la soja y la epigallocatequina del té verde son inhibidores de las ADN-metiltransferasas

Mecanismos ambientales de modificación de histonas:

Otros polifenoles como el resveratrol y los isotiocianatos (presentes en alimentos como el brócoli, las coles de Bruselas o la coliflor) inhiben la actividad de las histonas deacetilasas

Compuesto bioactivo	Mecanismo epigenético de influencia en la salud
Polifenoles (soja, té verde)	Inhibidores de las ADN-metiltransferasas
Resveratrol (vino tinto)	Inhibidores de las Histonas-Deacetilasas
Isotiocianatos	

Evitan la inactivación de genes supresores de tumores por metilación/deacetilación

“Metabolic Imprinting”

- Respuestas adaptativas a los alimentos.
- Efecto persistente.
- Susceptibilidad limitada a un periodo corto y crítico en el desarrollo.

OBJETIVOS:

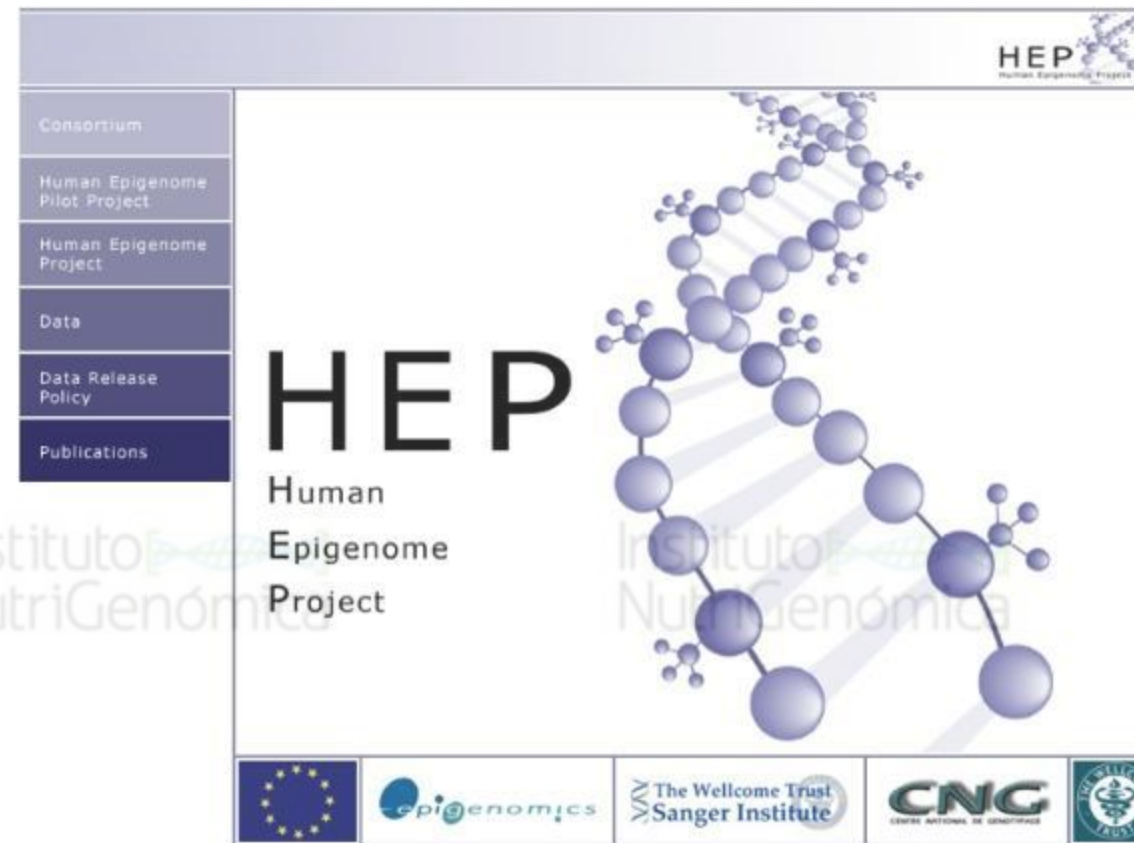
1. Estudio de los patrones de modificación epigenética (el epigenoma) y su correspondiente efecto en la actividad génica.
2. Catalogación de los patrones de metilación de todos los genes humanos en todos los tejidos principales del ser humano
3. Caracterización de las posiciones de metilación variables (MVP), de la misma manera que los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)

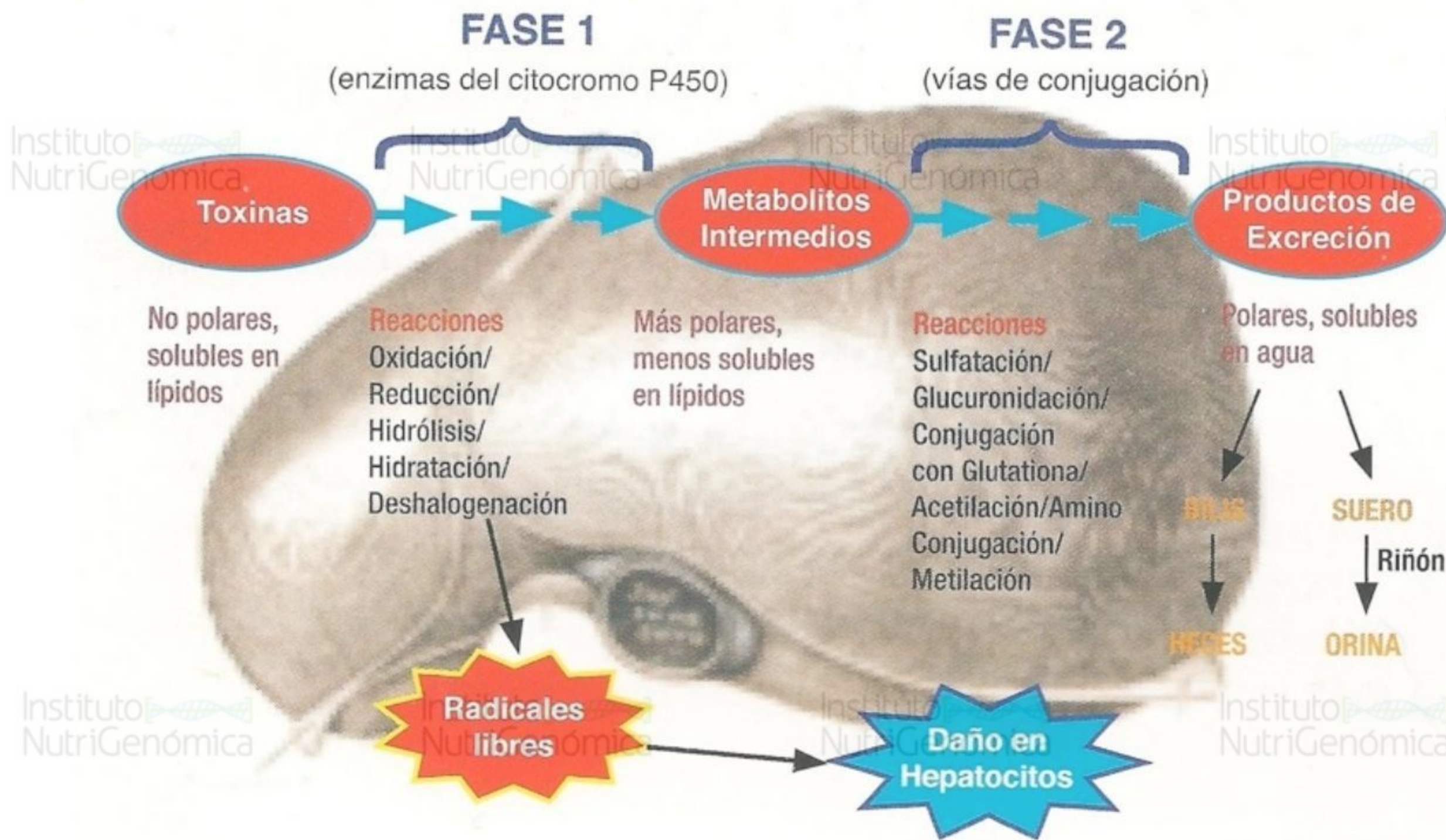
Consortios internacionales

Project Name	Start Date	Affiliations	Completed and Expected Data Contributions	Selected Publication	Access Data
Encyclopedia of DNA Elements	2003	NIH	Dnase-seq, RNA-seq, ChIP-seq, and 5C in 100s of primary human tissues and cell lines	ENCODE Project Consortium et al., 2012	http://encodeproject.org/ENCODE/
The Cancer Genome Atlas (TCGA)	2006	NIH	DNA methylomes in 1,000s of patients samples from more than 20 cancer types	Garraway and Lander, 2013	http://cancergenome.nih.gov/
Roadmap Epigenomics Project	2008	NIH	Dnase-seq, RNA-seq, ChIP-seq, and MethylC-seq in 100 s of normal primary cells, hESC, and hESC derived cells	Bernstein et al., 2010	http://www.epigenomebrowser.org/
International Cancer Genome Consortium (ICGC)	2008	15 countries, includes TCGA	DNA methylation profiles in thousands of patient samples from 50 different cancers	The International Cancer Genome Consortium, et al., 2010	http://dcc.icgc.org/web
International Human Epigenome Consortium (IHEC)	2010	7 countries, includes BLUEPRINT, Roadmap	Goal: 1,000 Epigenomes in 250 cell types	American Association for Cancer Research Human Epigenome Task Force; European Union, Network of Excellence, Scientific Advisory Board, 2008	http://ihc-epigenomes.org

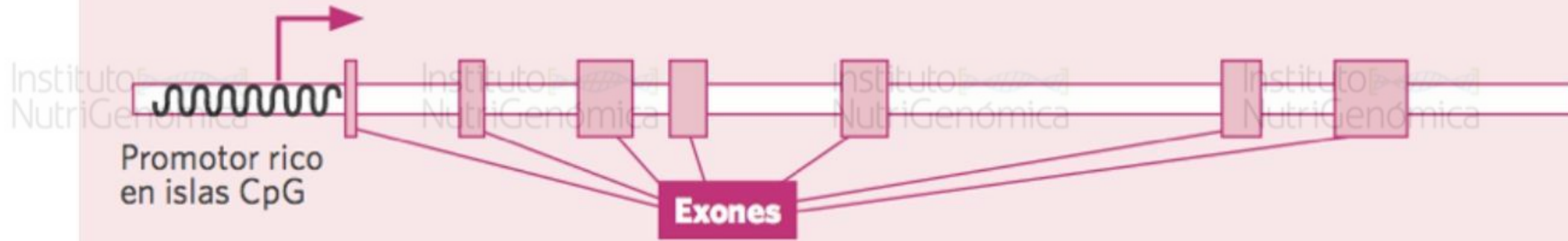
Teoría del código de histonas

Según la teoría del código de histonas, cada combinación de modificaciones tendría unas consecuencias específicas en la facilidad de acceso de la maquinaria enzimática celular al ADN, ampliando la información contenida en el ADN

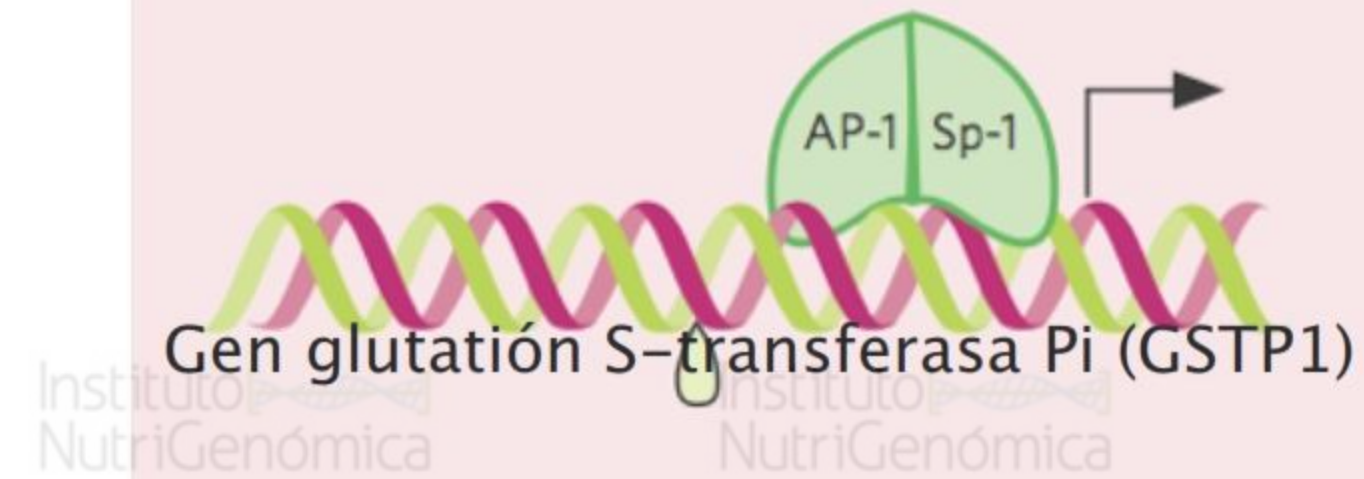




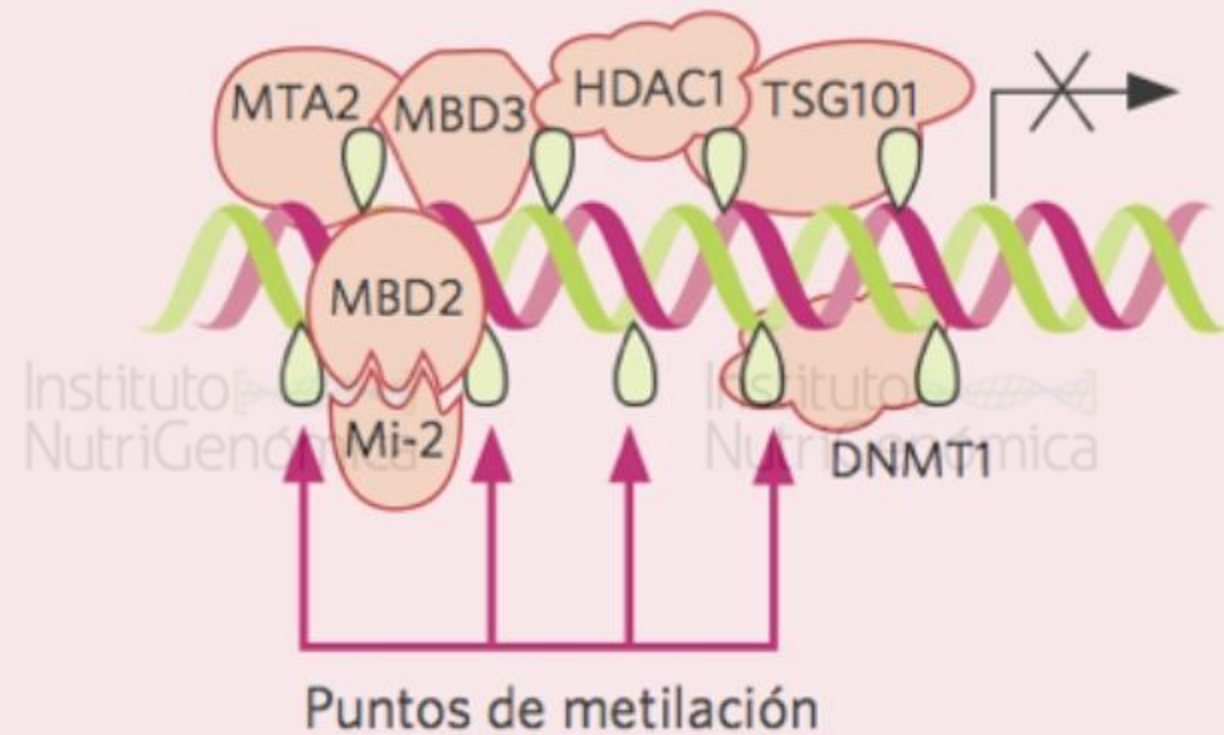
A Gen GSTP1



B Promotor activo



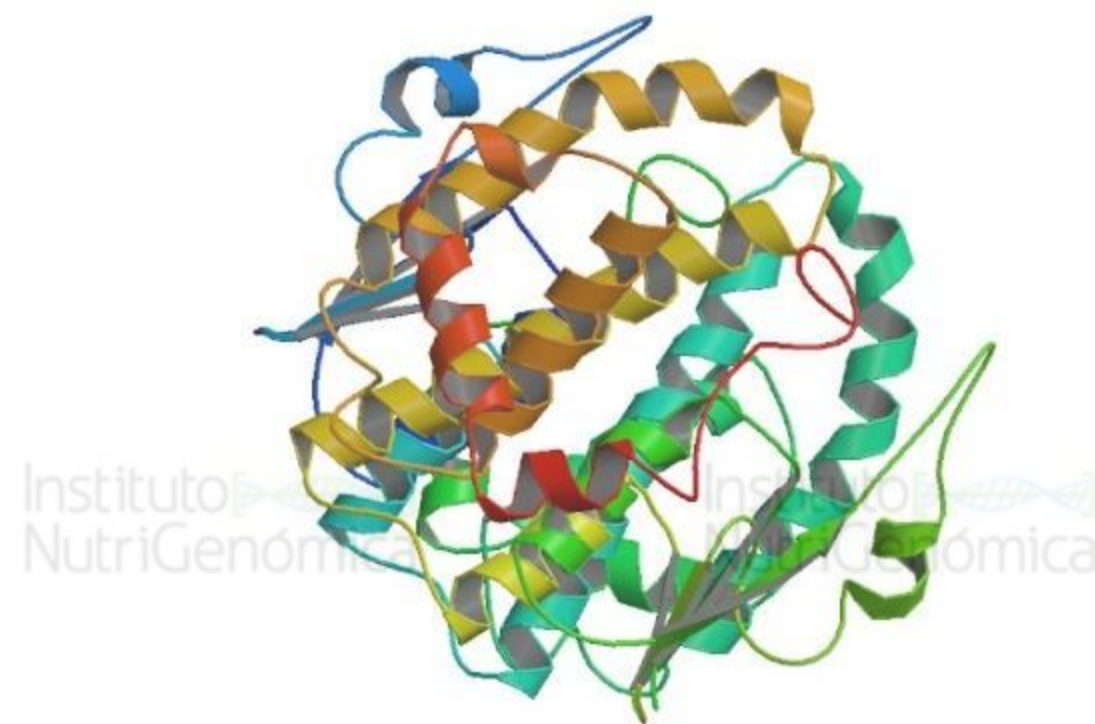
C Silenciación de genes debido a la unión de proteínas de metilación



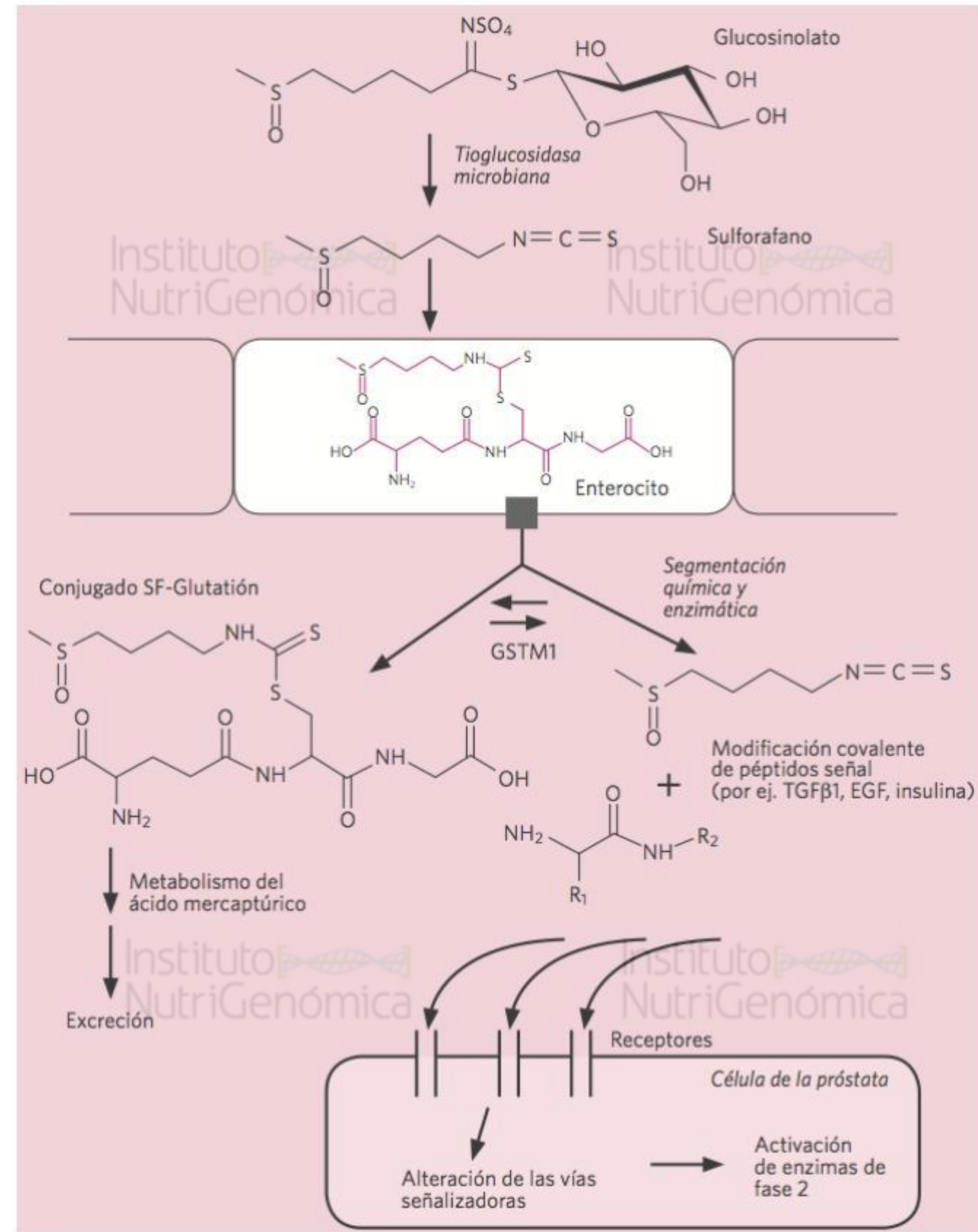
Epigenómica y Enfermedad



Instituto NutriGenómica



Glutathione S-Transferase Mu 1



Instituto NutriGenómica

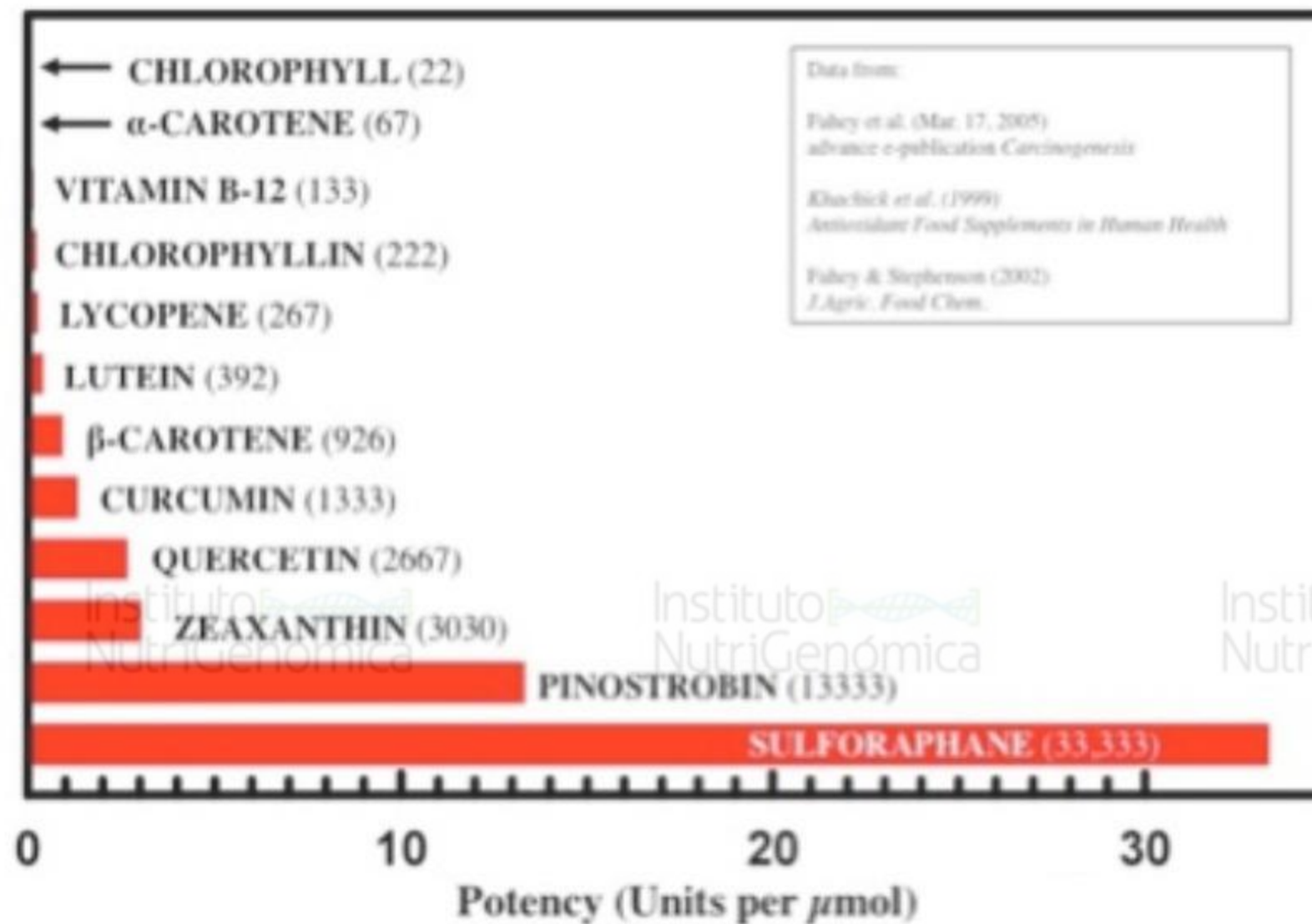
Instituto NutriGenómica

Gen GSTM1

- Su presencia - ausencia es muy polimórfica: existen personas con dos copias del gen, con una copia o incluso sin copias funcionales del gen (variante “null”)
- Esta variación genética (“null”) puede determinar la susceptibilidad de sus portadores a toxinas y carcinógenos, así como la toxicidad y eficacia de ciertos fármacos.
- En concreto las variantes “null” se conocía hace tiempo que estaban asociadas a una mayor susceptibilidad a padecer determinados tipos de cáncer.
- En el caso concreto del cáncer de próstata, se han observado modificaciones epigenéticas que ayudan a controlar la proliferación celular.



Induction of the Phase 2 Response by Phytochemicals



CONSECUENCIAS



- Consumo de brócoli recomendado para ser eficaz contra el cáncer depende de las variantes GSTM1 presente en cada persona (mayor en GSTM1-null)

CONSECUENCIAS



- Consumo de brócoli recomendado para ser eficaz contra el cáncer depende de las variantes GSTM1 presente en cada persona (mayor en GSTM1-null)
- Además, en individuos GSTM1-null, mayor riesgo de cáncer, pues GSTM1 es importante en la detoxificación del organismo



Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

Así, el consumo de una porción de brócoli por semana puede llegar a ser suficiente en personas con al menos una copia del gen GSTM1, pero probablemente sea necesaria la ingesta de más de una porción por parte de los individuos GSTM1-null para que sea efectiva su contribución a la reducción del riesgo de cáncer de próstata.

Instituto
NutriGenómica

1. El genotipo no es un destino inevitable.
2. Un elevado número de factores (tanto externos como internos) influyen en la expresión génica.
3. Un estilo de vida adecuado pueden contrarrestar un genotipo con tendencia a la enfermedad.
4. La epigenómica es un factor clave en esta interacción entre el estilo de vida y la predisposición genética a enfermedades.
5. Se ha sugerido el uso de algunos marcadores epigenéticos para el diagnóstico/pronóstico de enfermedades (p ej la metilación del promotor del gen P16 para el cáncer de pulmón, y el promotor del gen GSTP1, entre otros, en el caso de cáncer de próstata).