

El Residente

REVISIÓN – OPINIÓN

Epigenética: un nuevo lenguaje, un nuevo destino

Sinthia Lizbeth Sánchez-Serrano,* Mónica Lamas*

RESUMEN. La epigenética (del griego: *epi* -sobre- y *genética*) irrumpe en la biología del siglo XXI para contestar preguntas que durante décadas no habían tenido respuesta: ¿por qué dos células, o aún más impactante, dos individuos, que poseen exactamente la misma dotación génica, el mismo genoma, tienen apariencias, comportamientos y respuestas diferentes?, ¿de qué manera puede el ambiente influir en la función genómica? A través de una nueva perspectiva, la epigenética reinterpreta conceptos conocidos y desvela nuevos mecanismos por los cuales la información contenida en el ADN de cada individuo es traducida. Concepto a concepto, se está descifrando un nuevo lenguaje del genoma e introduciendo la noción de que nuestras propias experiencias pueden «marcar» nuestro material genético de una forma, hasta ahora, desconocida y que estas marcas pueden ser transmitidas a generaciones futuras. Hasta hoy, se han podido discernir mecanismos epigenéticos en una gran variedad de procesos fisiológicos y patológicos que incluyen por ejemplo varios tipos de cáncer, patologías cardiovasculares, neurológicas, reproductivas, inmunes. Esta revisión ofrece algunas herramientas básicas para permitir al lector adentrarse en el extraordinario universo de la epigenética y participar en esta revolución del conocimiento.

Palabras clave: Epigenética, ADN, herencia, genoma.

ABSTRACT. Epigenetics (from the greek: *epi* -over- and *genetics*) bursts into the XXIst century biology to answer some of the most relevant unsolved scientific questions of the last decade: why two cells, or even more striking, to individuals that have exactly the same genomic background, the same genome, act, look and behave differently? How does nurture influence nature? Through a totally new perspective, epigenetics re-interprets old concepts and reveals new mechanisms by which DNA-contained information is translated. Concept by concept, a new language is being deciphered and a new idea introduced that our DNA can get «marked» through our previous experience and that these marks can be passed on to future generations. To date, epigenetic events have been linked with a great amount of physiological and pathological processes that include cancer in various types, cardiovascular, neurological, reproductive and immune diseases. This review offers some basic tools to enable the reader to step into the extraordinary universe of epigenetics and to be a participant of its revolution.

Key words: Epigenetics, DNA, heredity, genome.

* Departamento de Farmacobiología. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN (CINVESTAV). México D.F., México.

Dirección para correspondencia:

Dr. Mónica Lamas

Departamento de Farmacobiología, CINVESTAV-IPN, Sede Sur.

Calzada de los Tenorios No. 235, Col. Granjas Coapa, 14330 México D.F. Tel. (5255) 54832876 Fax (5255) 54832863

E-mail: mlamas@cinvestav.mx

Recibido: 1 de Julio del 2011

Aceptado con modificaciones: 1 de Agosto del 2011

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/elresidente>

Introducción

El 15 de febrero del año 2001, hace únicamente 10 años, la revista Nature hacía públicas las primeras conclusiones obtenidas como resultado de un extraordinario proyecto internacional de investigación que fue engendrado con la promesa de ser un «avance que llevará a la humanidad la posibilidad de conseguir todo aquello que siempre deseamos en el área de la medicina»: *el proyecto del genoma humano*.¹

Los objetivos fundamentales de este proyecto incluían la determinación precisa de la secuencia, es decir, desde la identificación de todas y cada una de las bases nitrogenadas que conforman el ácido desoxirribonucleico (ADN) del genoma humano, la identificación de genes y secuencias reguladoras hasta el almacenamiento de esta información en bases de datos accesibles a la comunidad científica.

La noción sobre la cual se asentó el proyecto y las promesas asociadas a él fue que el ADN constituye el principal reservorio de información genética heredable y, por lo tanto, su estudio sería la ruta más rápida para el descubrimiento de genes, la comprensión de su función y el aprovechamiento clínico de este conocimiento. Los mapas genéticos generados serían utilizados para determinar cambios en la secuencia del ADN (o *mutaciones*) que posteriormente afectarían la función biológica de un gen determinado que pudiera estar asociado con una patología específica. Así, el proyecto del genoma humano constituiría la llave de acceso para la «nueva era de la medicina molecular». Indudablemente, el avance en estos años no ha tenido precedentes y se ha acelerado drásticamente la investigación en el área de la biomedicina. El número de enfermedades monogénicas (causadas por un solo gen) que se ha podido asociar con mutaciones específicas en el gen responsable de la patología ha pasado de 100 a más de 2,000 en la última década.² En el caso de las enfermedades poligénicas o causadas por más de un gen, como el cáncer, el número de genes relevantes que se han podido identificar se ha triplicado en este mismo tiempo.²

Sin embargo, a lo largo del camino han surgido dudas y preguntas relevantes. Las evidencias experimentales han demostrado con contundencia que el ambiente influye en el genoma, lo cual podría explicar cómo individuos con genomas idénticos, como los gemelos, presenten diferentes comportamientos, diferentes respuestas ante tratamientos farmacológicos y diferente susceptibilidad frente a una patología determinada, es decir, diferentes «*fenotipos*» (características observables de un individuo).

No obstante, podría esto también explicar ¿por qué ha sido tan difícil encontrar mutaciones en el ADN asociadas a ciertas patologías? y ¿a través de qué mecanismos el ambiente puede influir en la función genómica? La simple existencia de estas preguntas y la incapacidad para resolverlas, ciertamente, no minimizan la magnitud del avance realizado hasta ahora, pero no se puede negar que también significan un impedimento para realizar la promesa de trasladar el conocimiento generado en el laboratorio a la práctica clínica.

Actualmente, surge una nueva ciencia: la «*epigenética*» (del griego *epi* -sobre- y *genética*), disciplina capaz, por un lado, de explicar algunas de estas cuestiones por medio de una nueva perspectiva sobre los procesos fisiológicos que antes creíamos entender y, por otro lado, de desvelar aspectos sobre el funcionamiento del genoma y el proceso de la herencia biológica.

Un nuevo lenguaje

El ADN está molecularmente constituido por nucleótidos que, a su vez, están formados por un azúcar, una base nitrogenada y un fosfato. Es, precisamente, la base nitrogenada la que distingue un nucleótido de otro. Existen cuatro tipos de bases nitrogenadas en el ADN: la adenina (A), la guanina (G), la timina (T) y la citosina (C). El orden secuencial de estas moléculas en las regiones del genoma denominadas «codificantes» determina la naturaleza química de las proteínas que son codificadas por estos genes y, por lo tanto, su función. En las regiones del genoma

denominadas «reguladoras» el orden de las bases nitrogenadas define con precisión cómo la maquinaria celular va a reconocer y procesar esta información. Necesariamente, para ser funcionales las moléculas de ADN deben someterse al proceso de «transcripción» por el que son copiadas fielmente a otra molécula con una naturaleza química similar, el ARN, o ácido ribonucleico. En este proceso juegan un papel relevante las secuencias reguladoras, es decir, conjuntos de nucleótidos que son reconocidos por la maquinaria celular o «factores de transcripción», de tal forma que se posibilita la formación de un complejo multiproteico que tras unirse físicamente al ADN comienza a copiarlo. La accesibilidad de las secuencias reguladoras determina la posibilidad de que se produzca el proceso de transcripción.

Durante décadas, se interpretó la secuencia de nucleótidos como el «lenguaje del genoma». De la misma manera que en cualquier otro idioma el orden de las letras determina el significado de la palabra y el orden de las palabras determina el significado de la frase, en el genoma, la secuencia de nucleótidos en las regiones codificantes indica la composición y función de la proteína y la secuencia de nucleótidos en las regiones reguladoras determina la funcionalidad de los genes, su significado en el conjunto del genoma. En este contexto, el esfuerzo en la determinación de la secuencia completa del genoma a través del desarrollo del proyecto del genoma humano iba encaminado, entre otras cosas, al desciframiento del lenguaje del genoma, que, sin embargo, nos siguió resultando incomprensible en su gran mayoría.

La «epigenética» recoge observaciones clásicas de la biología molecular, las integra en una nueva perspectiva y arroja, de esta forma, una nueva luz sobre algunas de las incógnitas generadas a pesar de los años de investigación. Se conocía desde hace algún tiempo que el ADN no se encuentra en forma lineal dentro del núcleo celular sino que, por el contrario, se encuentra extraordinariamente empaquetado. Esto es posible gracias a la organización estructural conocida como «cromatina», mediante la cual pequeños segmentos de ADN se enrollan alrededor de unos octámeros de proteínas denominadas histonas y

dan lugar a una fibra de ADN que puede llegar a compactarse hasta 50,000 veces desde su tamaño original. Esta organización posibilita que dos metros de ADN se localicen en cada núcleo celular pero también deja inaccesibles la mayoría de las secuencias de nucleótidos para que se pueda producir la interacción necesaria con la maquinaria celular, la transcripción y, en consecuencia, la expresión funcional de los genes. Por lo tanto, esta organización estructural debe, necesariamente, ser dinámica y atravesar por estadios de mayor o menor compactación que permitan la transcripción génica. La «epigenética» se basa en la existencia de un nivel de regulación de la expresión génica que no está relacionado con la secuencia de bases nitrogenadas sino con la organización estructural que ésta adopta en un momento determinado dentro del núcleo celular. Esta ciencia se define como el estudio de los cambios de expresión génica que son potencialmente heredables y que no implican cambios en la secuencia del ADN.

De la misma manera que en un idioma los signos de puntuación o los acentos modifican el sentido de una frase; por ejemplo, no es igual escribir árbol que arbol (ya que arbol no significa absolutamente nada); la epigenética sostiene que la cromatina está marcada, acentuada, señalizada y que estas marcas determinan el significado funcional de la secuencia.

Pero ¿cuáles son estas marcas? y ¿cuál es su significado?

Comenzaremos puntualizando cuáles son las plataformas moleculares de las marcas epigenéticas. Los componentes principales de la cromatina son el ADN y las proteínas histonas; ambas unidas son el blanco de modificaciones epigenéticas.

El ADN está sujeto a la marcación de la metilación (adición de un grupo metilo, $-CH_3$) y la recientemente descrita hidroximetilación (adición de un grupo $OH-CH_3$), ambas marcas ocurren en el nucleótido citosina. En eucariotas, el proceso de metilación del ADN está mediado por las enzimas ADN metiltransferasas que son responsables del establecimiento del patrón de metilación del ADN durante el desarrollo embrionario y también de la transmisión de este

patrón a las células hijas tras el proceso de replicación. La metilación del ADN puede modular la transcripción de genes a través de dos mecanismos: el impedimento físico de la unión de factores transcripcionales al promotor y la unión al ADN metilado de proteínas que, a su vez, reclutarán otras enzimas remodeladoras de la cromatina, que podrían modificar las histonas y formar estructuras inactivas o silentes de cromatina.³ Los estados de «hipermetilación» se han relacionado con una inhibición de la transcripción o de la expresión génica y los estados de «hipometilación» con inestabilidad cromosomal y abundancia de mutaciones. En consecuencia, se ha podido determinar que existe una estrecha relación entre el patrón de metilación del ADN y el proceso de carcinogénesis; siendo el estudio de la relación «metilación del ADN/cáncer» una de las áreas más activas y avanzadas de investigación tanto básica como clínica en el área.⁴ Patrones específicos de metilación del ADN se utilizan ahora como marcadores de diagnóstico y prognosis en diferentes tipos de cánceres e incluso ciertos fármacos epigenéticos han sido aprobados para su uso en clínica y han

demostrado ser efectivos y menos tóxicos que la quimioterapia convencional.⁴⁻⁷

Los otros componentes de la cromatina que son sujetos de marcas epigenéticas son las histonas. Éstas son proteínas y por lo tanto todos los aminoácidos que las componen pueden estar sujetos a la marcación. Hasta ahora se ha descrito que los aminoácidos susceptibles de marcación son: lisina (K), arginina (R), serina (S) y treonina (T). A ellos pueden unirse distintos grupos químicos en procesos como la acetilación (adición de un grupo acetilo, $-\text{COCH}_3$), la fosforilación (adición de un grupo fosfato), la metilación (adición de un grupo metilo, $-\text{CH}_3$), la ubiquitinación (adición de una molécula de ubiquitina), entre otras. Todos estos cambios químicos tienen una incidencia importante en la estructura de la cromatina y la función genética, que difieren dependiendo del tipo y localización de la modificación. Una serie de actividades enzimáticas son responsables de estas modificaciones, histona acetil-transferasas (HATs), histona deacetilasas (HDACs), fosfatasa, histona desmetilasas (HDMs) etc. Como si de un código se tratara, la presencia o ausencia de estas marcas

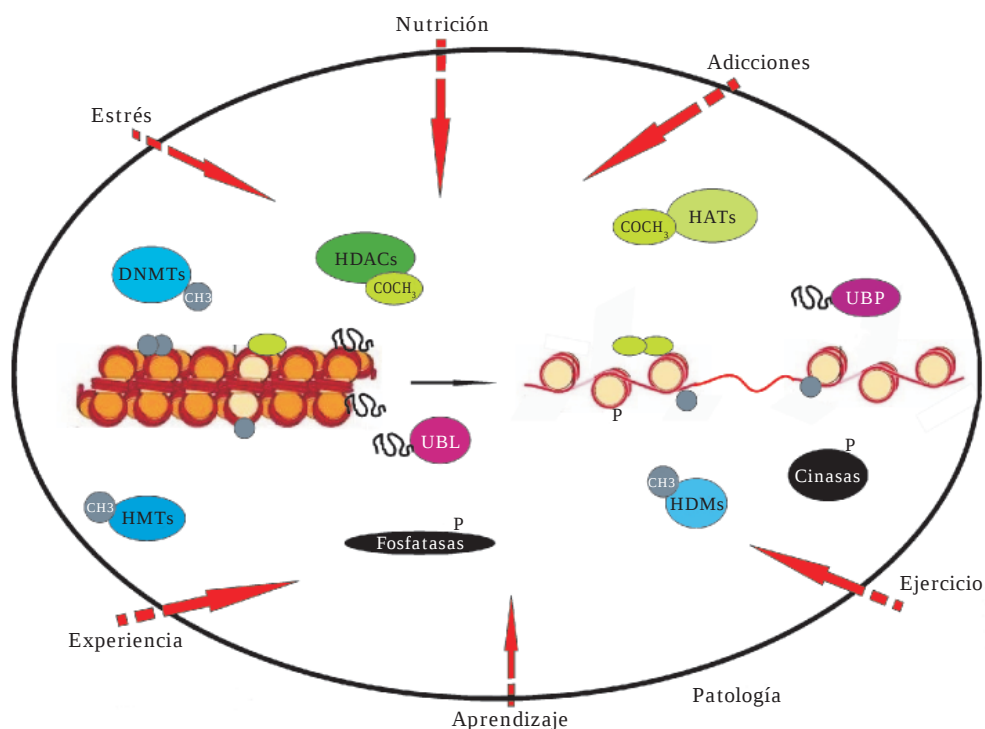


Figura 1. Modificaciones epigenéticas de la cromatina inducidas por estímulos ambientales.³ DNMTs, DNA metil-transferasas; HMTs, histona metil transferasas; HDMs, histona desmetilasas; HATs, histona acetil-transferasas; HDACs, histona deacetilasas; UBL, ubiquitina ligasas; UBP, ubiquitina proteasas. CH₃, grupo metilo; CO-CH₃, grupo acetilo; P, grupo fosfato.³

o de ciertas combinaciones le confieren al ADN su significado biológico. Es decir, establecen si la expresión de un gen determinado va a ser inducible por un cierto estímulo o si, por ejemplo, un gen se va a expresar en un momento dado del desarrollo y se va a silenciar a medida que la célula va adquiriendo madurez. Además, la accesibilidad al ADN está modulada también por las enzimas remodeladoras de nucleosomas (subunidad de la cromatina compuesta por un pequeño fragmento de ADN enrollado sobre un octámero de histonas). Las enzimas remodeladoras de la cromatina utilizan la energía del ATP para interferir los contactos del ADN en el nucleosoma, desplazarlos y removerlos o intercambiarlos a lo largo de la cromatina. Por lo tanto, esto hace a la cromatina o al ADN disponibles a las proteínas que necesitan acceder directamente al ADN o a las histonas en los procesos celulares.⁸

Delineando el panorama de los reguladores epigenéticos se encuentran los micro ARN (ARN de 20 a 25 nucleótidos no codificantes). Estas moléculas no sólo son capaces de controlar de forma postraducciona la expresión genética y, por lo tanto, considerarse una clase nueva e importante de moléculas reguladoras, también están directamente vinculadas a la maquinaria epigenética a través de un bucle regulador.⁹ Es decir, se ha demostrado que las modificaciones epigenéticas, como la metilación de ADN o la acetilación de histonas, afectan la expresión de los micro ARN y recíprocamente los micro RNA pueden controlar la maquinaria epigenética uniéndose directamente a sus componentes enzimáticos.

Año tras año, las evidencias experimentales van reforzando la noción de que todos estos componentes, genéticos y epigenéticos, constituyen un «lenguaje» que excede con mucho, en complejidad y significado, al mensaje codificado en el ADN.¹⁰ Es, precisamente, hacia el desciframiento de este código hacia donde se ha dirigido en los últimos años un enorme esfuerzo de la investigación dando como resultado el crecimiento exponencial del área y, sobre todo, generando un cambio conceptual sin precedentes en nuestra perspectiva sobre numerosos aspectos de la fisiología de los seres vivos que incluyen el

funcionamiento del sistema nervioso, aspectos conductuales, aspectos patológicos, metabolismo y herencia.

Un nuevo destino

El impresionante desarrollo de la genética en las últimas décadas ha contribuido a asentar la idea de que el ADN dicta sin ambigüedades qué somos, qué hacemos y cuál es nuestro futuro. Hemos consolidado mediante la interpretación de las evidencias científicas el convencimiento de que nuestro destino está «escrito» en el genoma. Como sociedad hemos utilizado esta información tanto de forma positiva para predecir y tratar de contrarrestar el advenimiento de ciertas patologías, como de forma negativa para justificar, por ejemplo, un comportamiento criminal.

Una de las aportaciones más relevantes de la epigenética es la observación de que la actividad enzimática de las proteínas responsables del «marcaje» de la cromatina (HATs, HDACs, metil transferasas de ADN y otras) es sensible a señales del entorno, de tal manera que el ADN y las histonas pueden quedar marcadas en función de ciertos estímulos ambientales. Está claro que la genética subyace a numerosas características individuales. Sin embargo, no todo está dicho, pues la interacción cotidiana con el ambiente es capaz de modificar la expresión genética. Por ejemplo, existe una vasta evidencia de que la metilación (*Figura 1*) del ADN y la modificación de histonas varía en función de factores nutricionales, químicos, físicos e incluso psicosociales y esto, por supuesto, tiene repercusión en la expresión genética. Además, como los cambios epigenéticos se heredan mitóticamente en células somáticas, éstos proveen un posible mecanismo a través del cual los efectos de los factores ambientales externos en etapas específicas a lo largo de la vida pueden propagarse en el desarrollo, produciendo cambios fenotípicos a largo plazo.¹¹ Es así que nuestro epigenoma puede cambiar en función del cuidado materno,¹² lo que comemos,^{13,14} lo que bebemos,¹⁵ lo que fumamos,¹⁶ cuando nos exponemos a drogas de abuso,¹⁷ cuando nos ejercitamos,¹⁸ cuando nos estresamos,¹⁹ y, por supuesto, cuando aprendemos.²⁰

Finalmente, es muy importante señalar que la capacidad de los estímulos ambientales de alterar el epigenoma (o conjunto de marcas del genoma) también puede alcanzar a las células germinales de manera que estas alteraciones pueden heredarse a las generaciones siguientes en procesos conocidos como «efectos epigenéticos transgeneracionales». Es evidente que exposiciones tempranas a agentes modificadores o exposiciones transgeneracionales pueden ser factores relevantes, incluso

para patologías que se desarrollan en la etapa adulta.²¹

El reto consiste ahora, en descifrar los mecanismos por los cuales el entorno modifica el ADN, cuál es la durabilidad de estas marcas y cómo podemos utilizarlas en nuestro propio beneficio para cambiar nuestro destino o, incluso, el de nuestros descendientes. Con el desarrollo de la epigenética se introduce el concepto de «libre albedrío» en nuestra idea de genética y, con ello, una innegable responsabilidad.

Bibliografía

1. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860-921.
2. Lander ES. Initial impact of the sequencing of the human genome. *Nature* 2011; 470: 187-197.
3. Cedar H, Bergman Y. Linking DNA methylation and Histone modification: patterns and paradigms. *Nature Reviews Genetics* 2009; 10: 295-304.
4. Watanabe Y, Maekawa M. Methylation of DNA in cancer. *Adv Clin Chem* 2010; 52: 145-167.
5. Bumber Y, Issa JP. Epigenetics in cancer: what's the future? *Oncology* 2011; 25(3): 220-226.
6. Khandige S, Shanbhogue VV, Chakrabarty S, Kapettu S. Methylation markers: a potential force driving cancer diagnostics forward. *Oncol Res* 2011; 19(3-4): 105-110.
7. Rodríguez-Paredes M, Esteller M. Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nat Med* 2011; 17(3): 330-339.
8. Hargreaves DC, Crabtree GR. ATP-dependent chromatin remodeling: genetics, genomics and mechanisms. *Cell Res* 2011; 21(3): 396-420.
9. Iorio MV, Piovan C, Croce CM. Interplay between microRNAs and the epigenetic machinery: an intricate network. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1799(10-12): 694-701.
10. Ooi SL, Henikoff S. Germline histone dynamics and epigenetics. *Curr Opin Cell Biol* 2007; 19: 257-265.
11. Dolinoy DC, Weidman JR, Jirtle RL. Epigenetic gene regulation: linking early developmental environment to adult disease. *Reprod Toxicol* 2007; 23(3): 297-307.
12. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004; 7(8): 847-854.
13. Brasacchio D, Okabe J, Tikellis C, Balcerzyk A, George P, Baker EK, Calkin AC, Brownlee M, Cooper ME, El-Osta A. Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail. *Diabetes* 2009; 58(5): 1229-1236.
14. Ling C, Groop L. Epigenetics: A molecular link between environmental factors and type 2 diabetes. *Diabetes* 2009; 58(12): 2718-2725.
15. Pandey SC, Ugale R, Zhang H, Tang L, Prakash A. Brain chromatin remodeling: a novel mechanism of alcoholism. *J Neurosci* 2008; 28(14): 3729-3737.
16. Maccani MA, Avissar-Whiting M, Banister CE, McGonnigal B, Padbury JF, Marsit CJ. Maternal cigarette smoking during pregnancy is associated with down regulation of miR-16, miR-21, and miR-146a in the placenta. *Epigenetics* 2010; 5(7): 583-589.
17. Maze I, Nestler EJ. The epigenetic landscape of addiction. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1216: 99-113.
18. Levin BE. Epigenetic influences on food intake and physical activity level: review of animal studies. *Obesity* 2008; 16 Suppl 3: S51-54.
19. Meaney MJ, Szyf M. Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues Clin Neurosci* 2005; 7(2): 103-123.
20. Day JJ, Sweatt JD. Epigenetic mechanisms in cognition. *Neuron* 2001; 70(5): 813-829.
21. Skinner MK, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21(4): 214-222.