

EDITORIAL**EPIGENÉTICA Y MEDICINA*****Dr. Ricardo Almon***

***Family Medicine Research Centre
School of Health and Medical Sciences
Örebro University, Örebro, Sweden***

El concepto de la epigenética se refiere a fenómenos que no afectan la secuencia de ADN de los genes, pero que sí varían su expresión. La epigenética describe asimismo la herencia de patrones de expresión de genes que no vienen determinados por la secuencia genética. Entre los mecanismos epigenéticos que pueden afectar la función genómica se incluyen la organización espacial del ADN alrededor de las proteínas histónicas y la marcación bioquímica. El conjunto de los factores epigenéticos que inciden en el estado de una célula se denomina epigenoma. Los principales tipos de información epigenética son: la metilación de la citosina del ADN y la modificación de histonas, además del posicionamiento de nucleosomas en el ADN, cambios post-traslacionales mediados por miRNA y la noción de la impronta genética (imprinting). Todos estos factores están relacionados con cambios en la estructura de la cromatina. La cromatina define por medio de su estructura la forma espacial, por medio de la que la información genética, el ADN, está organizada dentro de una célula. La cromatina forja el genoma hacia una estructura compacta y determinada. Esta organización específica y compacta del genoma determina qué sets o series de genes se encontrarán activados o desactivados (silenciados).

Las células de un organismo se derivan de un mismo punto de partida, la célula madre totipotente o cigoto. A medida que el embrión se desarrolla, sus células van perdiendo progresivamente su propiedad de totipotencia, es decir, la capacidad de generar cualquier tipo de célula o tejido. Esta transformación de las células conduce a una progresiva especialización de las mismas, para formar tejidos específicos, como por ejemplo, el tejido hepatocelular o neuronal y, está sujeto a un progresivo y selectivo silenciamiento de genes. Factores epigenéticos, como la metilación del ADN, gobiernan parte de este desarrollo. Los patrones de metilación del ADN son el modelo epigenético más estudiado y, ya se describieron en los años 70 del siglo pasado.

El concepto de la impronta genética (imprinting) es de especial interés, ya que representa un patrón de herencia no mendeliano y dependiente del sexo del progenitor. La impronta genética es un proceso que implica metilación y modificación de histonas, para incidir en la expresión de genes monoalélicos sin alterar la secuencia genética. En la gran mayoría de los genes, la expresión de ambos alelos sucede simultáneamente. Sin embargo, una pequeña proporción de los genes (<1%) está "impresa", lo que implica, que su expresión depende de sólo uno de los alelos. Un gen impreso tiene uno de los dos alelos silenciado y es funcionalmente haploide, lo que elimina la protección que confiere ser diploide contra mutaciones recesivas y son susceptibles a alteraciones genéticas y epigenéticas. La expresión adecuada de genes impresos es esencial para el desarrollo embrionario. Ejemplos de defectos en la impronta de genes asociados con patologías son: el síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Silver-Russel y el síndrome de Angelman.

El síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Angelman constituyeron una paradoja en la era en la que se suponía, que describir el genoma humano conllevaría una aclaración exhaustiva de la variación fenotípica del género humano. Ambos síndromes muestran exactamente el mismo defecto genético: una delección en el cromosoma 15, pero exhiben un fenotipo, una patología completamente diferente. Se pudo demostrar que el origen de la delección en el cromosoma

15, i.e., si era de origen materno o paterno, era el factor decisivo. Obviamente, una "marca" anterior al desarrollo fetal, es decir durante la espermatogénesis o ovulogénesis, debía existir para poder resolver la aparente paradoja. Se demostró que los progenitores poseían diferentes series de genes desactivados (silenciados) y activados en el cromosoma 15 (región 15q 11-13) y, que a raíz de éstas diferencias, la delección heredada del padre se asociaba al síndrome Prader-Willi y la delección heredada de la madre se asociaba al síndrome Angelman. Este tipo de fenómenos ha generado conceptos y nociones nuevas como, por ejemplo, "programación epigenética" (epigenetic programming) o "herencia trasgeneracional" (transgenerational inheritance), (que requiere la línea germinal para propagar cambios epigenéticos de una generación a la siguiente).

Durante los últimos años se ha acumulado evidencia, que los genes precisan de definidas instrucciones para funcionar en el tiempo-espacio y la epigenética se ocupa en esclarecer estos mecanismos. Gemelos idénticos poseen exactamente el mismo genoma, pero pueden generar un epigenoma completamente distinto conforme pasan los años de vida, acumulando diferentes marcas o signaturas epigenéticas. En estudios con gemelos idénticos se ha mostrado además que, como en todos los otros individuos, estas marcas genéticas se van acumulando durante el paso de la vida (1).

Se está encontrando evidencia, de que el medio ambiente, la nutrición, hábitos y el estilo de vida y factores psico-sociales podrían potencialmente modificar nuestro epigenoma (2). Existe la hipótesis, de que el epigenoma podría constituir un puente, un interfaz entre el genoma, que aparece estático, inflexible y que solo puede ser alterado por factores de carácter violento como, por ejemplo, radiación nuclear, o bien por un largo proceso evolutivo, que exige siglos y milenios, para generar cambios en la secuencia genética, y, el ambiente que rodea al individuo, que es altamente variable y dinámico. Algunos estudios tratan de demostrar, que también el ambiente psico-social en el que un individuo se cría y se forma, puede dar paso a cambios epigenéticos.

Durante los últimos decenios la epigenética ha comenzado a ocupar espacio en la investigación clínica relacionada con el cáncer y en la terapia del cáncer. Aberraciones o distorsiones epigenéticas pueden aparentemente constituir un sello distintivo de la carcinogénesis y el carácter reversible de algunas de estas aberraciones ha abierto paso a posibles terapias epigenéticas en ciertos tipos de cáncer. Distorsiones epigenéticas denominadas también, epimutaciones, junto con alteraciones del genoma juegan potencialmente un papel importante en el inicio y la progresión de la carcinogénesis. El epigenoma de las células cancerígenas se caracteriza por una desregulación global a nivel epigenético, que incide en el desarrollo y progresión del cáncer. Existe evidencia de que cambios en la metilación del ADN, variaciones en la modificación de histonas, así como perfiles alterados de encimas modificadoras de la cromatina están asociadas al cáncer (3). Estas epimutaciones presentes en epigenoma del cáncer, en conjunción con mutaciones deletorias o delecciones en el genoma, corresponden al "two-hit model" de la carcinogenesis propuesto por Alfred Knudson (4). La epigenética también incide en el "cancer stem-cell model" de la carcinogénesis. El 'cancer stem-cell model' sugiere que cambios epigenéticos, que ocurren en células madre normales y en células progenitoras son los desencadenantes de la iniciación de la carcinogénesis, si ocurren de modo no fisiológico (5).

El carácter reversible de algunas específicas epimutaciones ha potenciado la búsqueda de posibles fármacos capaces de revertir la metilación del ADN o trastornos en la modificación de histonas. Fármacos como 5-Aza-CR (azacitidine) o 5-Aza-CdR (decitabine) han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de específicas formas de cáncer.

La lista de publicaciones científicas de posibles enfermedades asociadas a cambios epigenéticos crece de forma exponencial. Trastornos como autismo, esquizofrenia o el síndrome de Rett han sido asociados a cambios epigenéticos. También se discute la posible conexión entre el epigenoma y enfermedades de tipo autoinmunitario (6).

Resumiendo se puede decir, que el concepto de la epigenética sugiere que el modo, la forma de "empaqueamiento" del genoma es potencialmente igual de importante que el mismo genoma, en relación a procesos celulares dirigidos a preservar la identidad celular y que, alteraciones del epigenoma pueden estar asociados con cuadros patológicos

como el cáncer (7). La reversibilidad de específicos cambios deletorios del epigenoma y, el uso de fármacos capaces de revertir cambios epigenéticos deletorios, ha generado el concepto de la “terapia epigenética”. La combinación de fármacos de efecto epigenético con terapias estándar engloba posiblemente capacidad para el diseño de nuevas estrategias terapéuticas contra determinadas formas de cáncer y potencialmente contra otras enfermedades.

En conclusión queda por dilucidar y analizar la función global del epigenoma; aún quedan muchas preguntas fundamentales por contestar. La hipótesis del epigenoma implica una memoria, a priori independiente del genoma, que afecta al genoma en su constelación espacio-temporal y por consiguiente en la expresión de genes e implica la noción de marcas o signaturas epigenéticas remitidas de forma trasgeneracional, es decir, una herencia trasgeneracional, no mendeliana, basada en las líneas germinales. El concepto epigenético contiene potencialmente todos los ingredientes necesarios para un cambio del canon genético actual con una etiología de patologías basada en mutaciones genéticas, polimorfismos y aberraciones cromosomales.

REFERENCIAS

1. Fraga MF, *et al.* 2005 Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. Proc Natl Acad Sci U S A 102 (30): 10604-9.
2. Skinner MK, M Manikkam and C Guerrero-Bosagna. 2010. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. Trends Endocrinol Metab
3. Jones PA, and SB. Baylin 2002. The fundamental role of epigenetic events in cancer. Nat Rev Genet 3 (6): 415-28.
4. Jones PA, and PW.Laird 1999. Cancer epigenetics comes of age. Nat Genet 21 (2): 163-7.
5. Feinberg AP, R Ohlsson and S. Henikoff 2006 The epigenetic progenitor origin of human cancer. Nat Rev Genet 7 (1): 21-33.
6. Brooks WH, *et al.* 2010. Epigenetics and Autoimmunity. Journal of Autoimmunity.
7. Sharma S, TK Kelly, and PA Jones. 2010. Epigenetics in cancer. Carcinogenesis 31 (1): 27-36.



Revista de la Facultad de Salud Pública y Nutrición
Ave. Dr. Eduardo Aguirre Pequeño y Yuriria
Col Mitras Centro, Monterrey, N.L. México 64460
Tels. (8)348-4354, 348-6080, 348-6447
respyn@faspyn.uanl.mx



Universidad Autónoma de Nuevo León
webmaster@uanl.mx