

EPIGEN

La esencia

Verónica Guerrero Mothelet

En la frontera del conocimiento, esta joven disciplina estudia los procesos bioquímicos que regulan la actividad de los genes y que responden a la influencia del ambiente.

Desde el descubrimiento de la estructura del ácido desoxirribonucleico, o ADN, comenzó una persistente controversia: ¿qué determina la salud y longevidad de un individuo?, ¿los genes con los que nace o el entorno en el que se desarrolla? Para enriquecer la discusión, en años recientes se han presentado pruebas de que el entorno puede influir en ciertos aspectos de la vida de un organismo que antes se consideraban determinados por los genes. Por ejemplo, se ha observado que los gemelos idénticos pueden, con el paso del tiempo, presentar divergencias fisiológicas, así como de salud e incluso psicológicas, pese a tener la misma infor-

mación genética. Estas diferencias no se deben, pues, a los genes del individuo, que por lo general no cambian, sino a procesos bioquímicos que regulan la actividad de los genes y que responden a la influencia del ambiente. Estos procesos forman una segunda capa de información relacionada con el ADN: la información *epigenética*.

Expresión genética

Cuando miras a una persona lo que ves son proteínas: la piel, el pelo y las uñas están hechas de moléculas de ese tipo. Hay otras proteínas que, en vez de formar tejidos, controlan las reacciones químicas de las células. Para funcionar, el organismo

necesita producir una gran diversidad de proteínas, las cuales se fabrican en el interior de las células.

Las instrucciones para fabricar todas las proteínas que necesita el organismo están escritas en el ADN, molécula complicada que forma un hilo muy largo. El doctor Félix Recillas Targa, investigador del Departamento de Genética Molecular del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM, explica: “Dentro de una célula eucariota, como las de los organismos superiores, existe un núcleo, y en su interior está compactado el ADN con la información genética. Si estiramos la molécula de ADN, ésta tendría una longitud de dos a tres metros lineales. La célula eucariota tuvo que evolucionar hasta convertirse en un sistema altamente complejo que compacta la molécula de ADN en el interior del diminuto núcleo celular”.

Pero no basta simplemente con enredarla y meterla en el núcleo. El mecanismo lector de la célula debe tener acceso a los genes. En esencia, un gen es un tramo de ADN que contienen la información necesaria para fabricar una proteína. Para que pueda ser leída por la maquinaria celular, la molécula tiene que compactarse de una manera organizada. También es necesario que exista algún mecanismo que relaje el ADN compactado.

Las hebras de ADN se enrollan alrededor de unas moléculas llamadas histonas, que hacen las veces de carretes. La fibra

ÉTICA

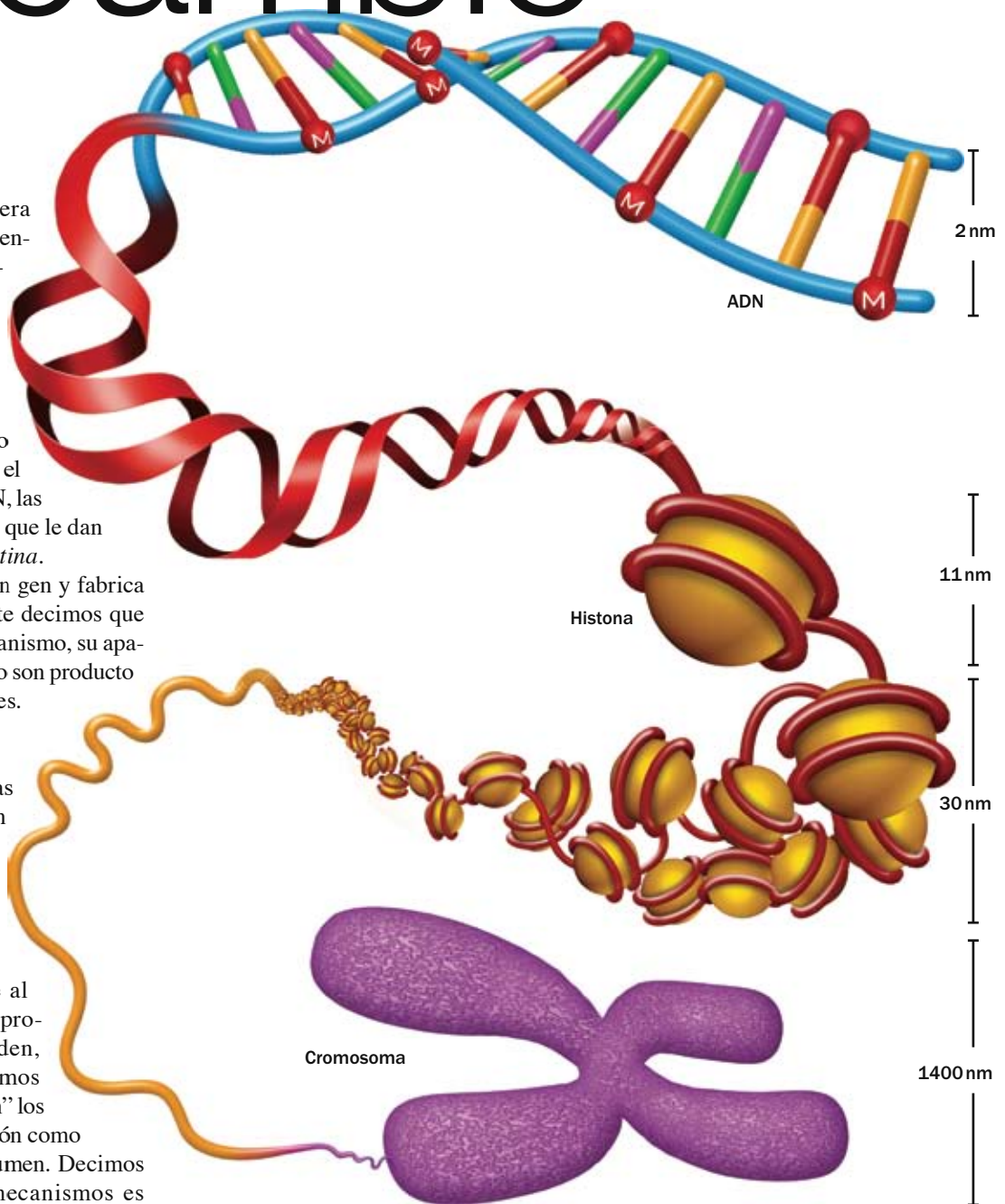
del cambio

que resulta de esta primera etapa de compactación se enreda aún más, y así en varios pasos. Debidamente compactado, el conjunto forma unas cuantas madejas separadas que se llaman *cromosomas*. Al desenredarse para que lo lea la maquinaria celular, el conjunto que forma el ADN, las histonas y otras moléculas que le dan estructura se llama *cromatina*.

Cuando la célula lee un gen y fabrica la proteína correspondiente decimos que el gen “se expresa”. Tu organismo, su apariencia y su funcionamiento son producto de la expresión de tus genes.

El ADN no lo es todo

Una célula no fabrica todas las proteínas catalogadas en el ADN, sino sólo unas cuantas, que dependen del tejido al que pertenece la célula y de sus necesidades del momento. Así, la célula no produce al mismo tiempo todas las proteínas que le corresponden, por lo que hay mecanismos que “encienden” y “apagan” los genes y regulan su expresión como si fueran un botón de volumen. Decimos que el efecto de estos mecanismos es



Ilustraciones: Raúl Cruz Figueroa

epigenético (“epi” significa “encima” en griego) porque no está determinado por la información contenida en la secuencia del ADN, sino por las proteínas y otras sustancias químicas que la rodean y que afectan la expresión de los genes. Estos mecanismos responden a distintos factores del ambiente, como la exposición a sustancias químicas, los hábitos alimenticios y, en general, el estilo de vida.

Uno de los mecanismos reguladores más importantes se conoce como *metilación del ADN*. El metilo es un grupo químico formado por un átomo de carbono y tres de hidrógeno, que tiende a unirse a otras moléculas. El organismo lo extrae de los alimentos. En el núcleo celular, donde se encuentra el ADN, unas enzimas especiales pegan grupos metilo en ciertos puntos de la secuencia genética. Mientras más metilado esté un tramo de ADN, menos probable es que se exprese la información que contiene. La metilación es un mecanismo de defensa de la célula contra la gran cantidad de genes parásitos y defectos que se han acumulado en el ADN a lo largo de la evolución, como si fueran virus informáticos.

El nivel de metilación es muy importante, pues cuando no es el adecuado, puede favorecer el desarrollo de enfermedades, ya sea porque es excesivo y apaga genes que son necesarios, o bien porque es insuficiente y deja activos genes parásitos. Ernesto Soto-Reyes, estudiante e investigador del laboratorio del doctor Recillas, refiere que en la literatura científica la metilación del ADN se considera como el “quinto nucleótido”. Además de las moléculas adenina (A), timina (T),

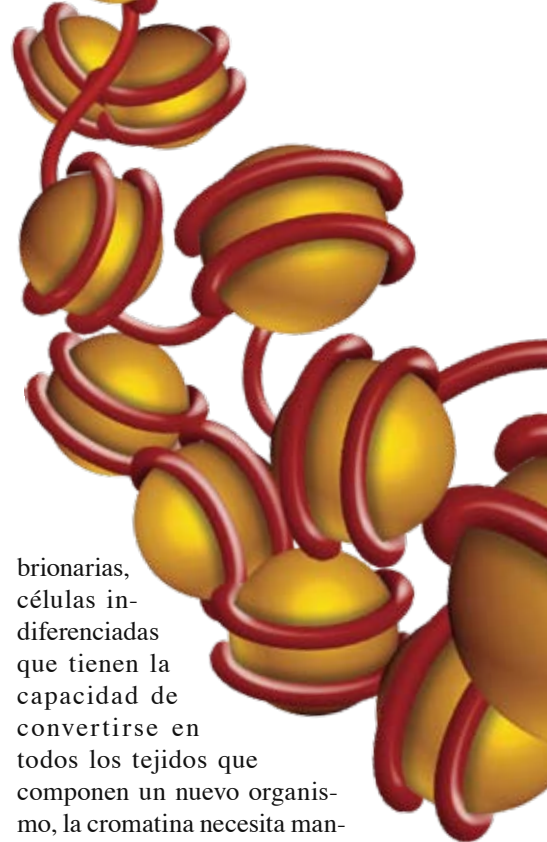
guanina (G) y citosina (C) —llamadas nucleótidos y que forman la secuencia del ADN—, existe la citosina metilada, que contribuye directamente a los fenómenos de regulación de los genes.

Todas las células albergan la misma información genética, pero la función y desarrollo de cada una dependen de los patrones de encendido y apagado de ciertos genes, patrones determinados por la metilación. Esto es más claro en el caso de las células troncales embrionarias, células que son como materia prima que puede convertirse en cualquier tipo de célula, como neurona, leucocito o célula epitelial. Para que una célula troncal se transforme, por ejemplo, en una neurona, deben activarse los genes apropiados y desactivarse todos los que no se requieran. Así, la diferenciación celular está regida por procesos epigenéticos, que producen cambios en la expresión de los genes sin que por ello se modifique la secuencia del ADN.

Cambios con consecuencias

Las histonas que forman la estructura de la cromatina —y que se encargan de enredar y desenredar el ADN— son el blanco de otro mecanismo epigenético que les pega distintos tipos de moléculas para modificar su comportamiento. Cuando se modifican las histonas, el tramo de ADN correspondiente puede relajarse o compactarse, mostrando u ocultando la información.

En los procesos muy tempranos del desarrollo embrionario, cuando todas las células son iguales, los mecanismos epigenéticos son cruciales porque le dicen a cada una en qué se tiene que convertir. Por ejemplo, en las células totipotenciales em-

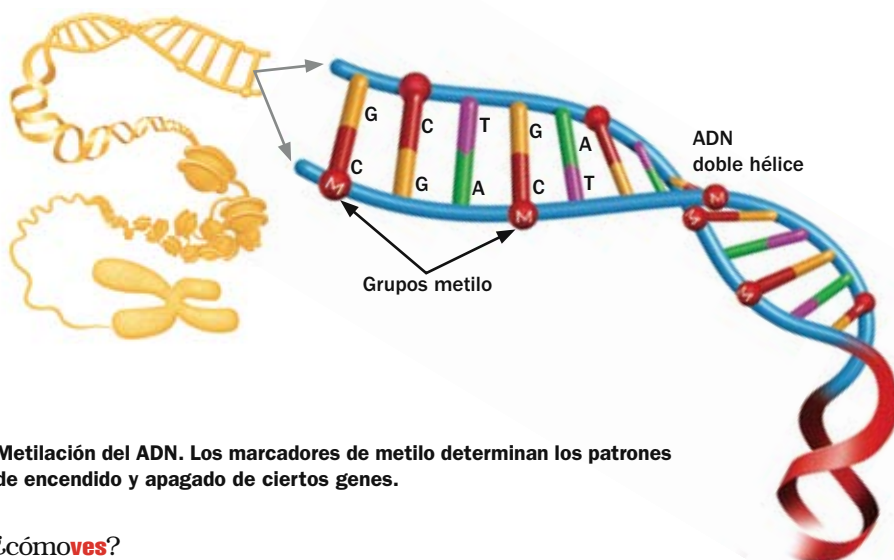


brionarias, células indiferenciadas que tienen la capacidad de convertirse en todos los tejidos que componen un nuevo organismo, la cromatina necesita mantenerse abierta durante una etapa, pero debe cerrarse una vez que las células han tomado su ruta de diferenciación.

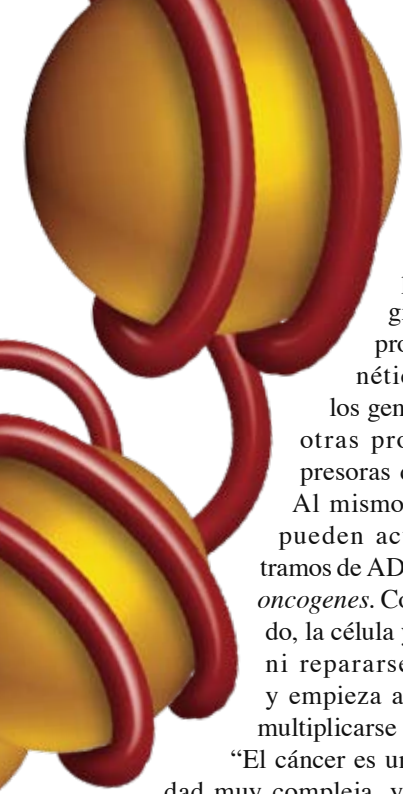
En el curso de la vida, algunos factores ambientales como la alimentación, las sustancias tóxicas y hasta el estrés también actúan sobre las histonas y, al modificarlas, activan o desactivan genes. Los genes afectados pueden producir más o menos proteínas de lo normal, lo que altera las funciones orgánicas. Este cambio en la producción de proteínas puede transmitirse por herencia de una célula a otra y también puede transmitirse de padres a hijos.

Los cambios epigenéticos pueden tener consecuencias de peso para el organismo. Por ejemplo, en la propensión a contraer ciertas enfermedades con componente hereditaria. “Muchos estudios se concentran en el nivel genético, pero la modulación tiene consecuencias en el cáncer”, señala Félix Recillas. Hoy en día se sabe que 50% o más de los procesos tumorales se originan por defectos a nivel epigenético (errores de metilación que dejan activos genes nocivos o que suprimen genes benéficos) y no forzosamente genético.

Soto-Reyes añade que hay genes conocidos como “supresores de tumores”, como el que contiene la información para fabricar la proteína P53, considerada el guardián del genoma. Esta proteína es la encargada de decidir si la célula debe repararse, si puede sobrevivir con el daño



Metilación del ADN. Los marcadores de metilo determinan los patrones de encendido y apagado de ciertos genes.



que tiene o debe morir. El cáncer puede surgir cuando un proceso epigenético bloquea los genes de ésta y otras proteínas supresoras de tumores. Al mismo tiempo, se pueden activar otros tramos de ADN, llamados *oncogenes*. Como resultado, la célula ya no puede ni repararse ni morir, y empieza a crecer y a multiplicarse sin medida.

“El cáncer es una enfermedad muy compleja, y a veces se considera más bien un conjunto de enfermedades, que coinciden en que siempre se presenta una elevada división celular, y los fenómenos epigenéticos participan en la modulación de muchos de los genes implicados”, dice Soto-Reyes.

La vida deja huellas

La epigenética está adquiriendo tal relevancia que se investiga desde diversos frentes en muchos países. Un área importante es la de estudios comparativos como los que se hacen con gemelos idénticos. Estos estudios muestran que, pese a tener la misma información genética y ser indistinguibles en apariencia, los gemelos pueden diferir notablemente, en especial en lo que toca a la salud. Una de las investigaciones más conocidas fue llevada a cabo por un grupo español, dirigido por el especialista Manel Esteller, del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas de Madrid. Estudiando componentes epigenéticos de 40 parejas de gemelos de edades que iban de los tres a los 74 años, los investigadores encontraron que, en promedio, el grado de metilación del ADN variaba significativamente en una tercera parte de los gemelos, incrementándose conforme aumentaba la edad de los individuos. Así, puede ser que con el paso del tiempo uno de los gemelos contraiga diabetes y el otro no, por ejemplo.

Las emociones y vivencias de los sujetos también pueden propiciar cambios epigenéticos. El neurocientífico Eric Nestler,

•••••Descifrar el Epigenoma Humano•••••

En agosto de 2008, un grupo de más de 36 investigadores de diversos países publicó en la revista *Nature* la propuesta de iniciar un importante esfuerzo conjunto para descifrar el epigenoma humano, y exhortó a la comunidad científica a apoyar la Alianza para el Epigenoma Humano contra las Enfermedades (AHEAD, por sus siglas en inglés), con el objetivo de ayudar a resolver los problemas que presentan algunos padecimientos mortales o incurables. Así como el Proyecto del Genoma Humano produjo una secuencia “normal” de referencia para estudiar las enfermedades humanas, el proyecto AHEAD pretende crear mapas epigenómicos de alta resolución, que puedan emplearse como referencia. Esa solicitud contó con el apoyo de la Red de Excelencia del Epigenoma, organismo de la Unión Europea, así como de la Fuerza de Tareas para el Epigenoma Humano, un equipo internacional de investigación fundado por la Asociación

Estadounidense para la Investigación del Cáncer hace cinco años.

Un mes después de que se publicara la propuesta en *Nature*, el gobierno de Estados Unidos otorgó 190 millones de dólares a un programa preliminar de epigenómica llamado *Roadmap Epigenomics Program*, a cargo de los Institutos Nacionales de Salud (NIH).

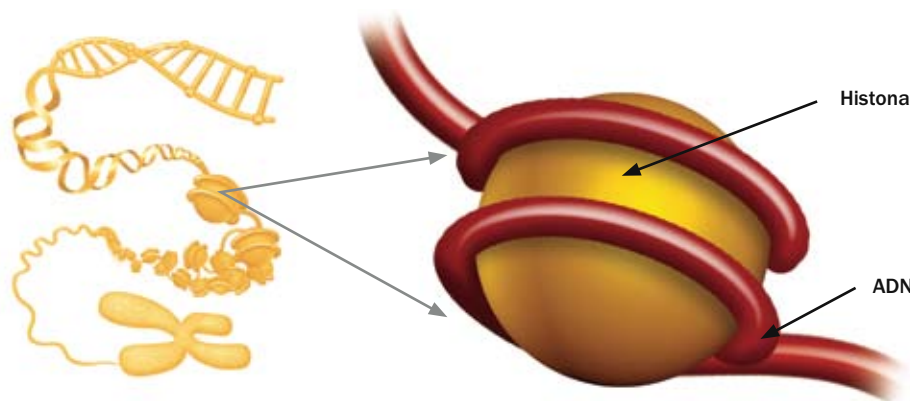
AHEAD no es el primer proyecto para analizar el epigenoma. En 1999, siete instituciones de Gran Bretaña, Alemania y Francia formaron el Consorcio para el Epigenoma Humano (HEC), cuyo objetivo final es “determinar el perfil de metilación de todos los genes en todos los tejidos”. El proyecto piloto del HEC, financiado por la Unión Europea, concluyó en 2004. La siguiente etapa ya está muy avanzada y permitirá conocer con exactitud cuál es la metilación en cada tipo de célula; de allí podrá deducirse cuáles genes se expresan.

director del Instituto del Cerebro de la Escuela de Medicina Monte Sinaí, en Nueva York, encontró que el estrés social crónico puede alterar la cromatina, modificando la expresión de los genes que regulan dos importantes regiones cerebrales: el núcleo *accumbens* y el hipocampo. Estos cambios llegan a afectar rasgos fisiológicos y conductuales de los individuos y, además de transmitirse a nivel celular cuando las células se duplican, pueden transmitirse a la descendencia.

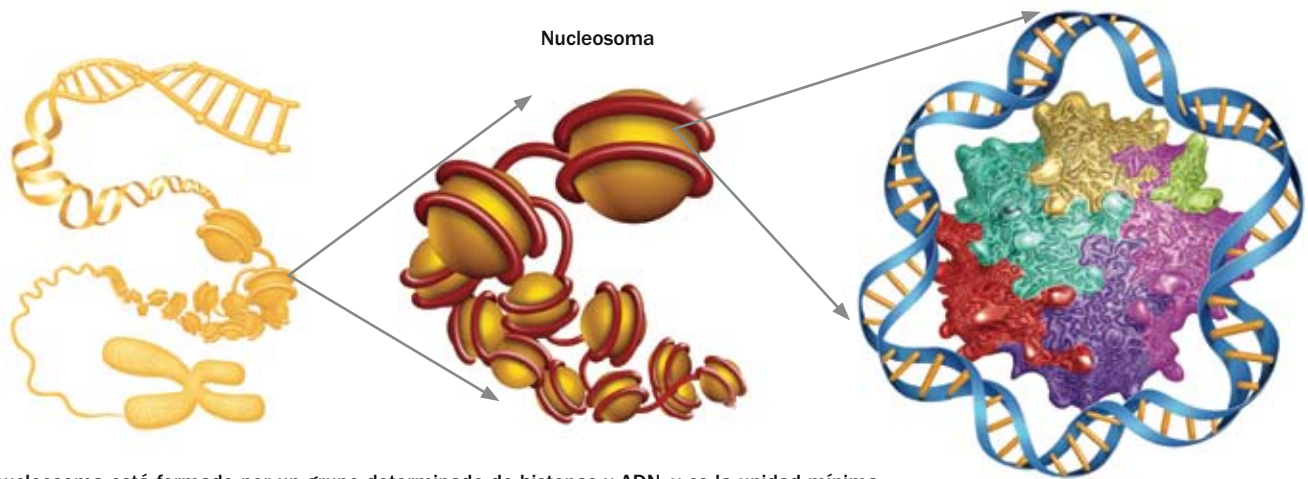
En un estudio con ratas, el investigador Ian Weaver, del Hospital Infantil de Toronto, encontró resultados parecidos, pero descubrió asimismo que la modificación

epigenética puede revertirse por medio de fármacos. Sus resultados sugieren que la información epigenética es dinámica y que podríamos manipularla, a condición de conocerla mejor.

Otros experimentos sugieren que los cambios epigenéticos favorables se heredan tanto como los negativos. Larry Feig, de la Universidad Tufts, Estados Unidos, llevó a cabo una investigación para buscar efectos generacionales. Feig utilizó ratones modificados genéticamente para padecer trastornos de la memoria y los crió en un ambiente enriquecido, con interacción social, juguetes y aparatos de ejercicio. Como resultado, sus ratones



Histonas. Cuando las señales de la célula ocasionan que las histonas se compacten, las moléculas que leen el código no pueden tener acceso al ADN, con lo cual se “apaga” el gen. Cuando las señales de la célula permiten que las histonas se separen entre sí, las moléculas pueden entonces leer el ADN y el gen está “activo”.



El nucleosoma está formado por un grupo determinado de histonas y ADN, y es la unidad mínima de compactación del genoma. El conjunto de nucleosomas forma la cromatina.

adquirieron una memoria normal. Pero lo más asombroso fue que la siguiente generación heredó la buena memoria pese a padecer el mismo defecto genético y no criarse en el mismo ambiente estimulante que sus padres.

En busca de transformaciones

Un área muy prometedora en el futuro de la epigenética se relaciona con las células troncales. Uno de los retos es programar células pluripotenciales (que pueden convertirse en cualquier tipo de célula) para transformarse en un tipo celular específico, como neuronas dopaminérgicas, que podrían corregir el mal de Parkinson. “Eso sólo se podrá lograr si comprendemos el código epigenético”, dice Félix Recillas. “No es suficiente con conocer el genoma completo; también es importante saber cómo se modula”, añade.

Más novedosa es una línea de investigación relacionada con las células llamadas iPS (*induced pluripotent stem cell*, “célula troncal de pluripotencialidad inducida”) y que explora la posibilidad de convertir células diferenciadas tomadas de un adulto en células pluripotenciales (indiferenciadas) iguales a las que se extraen los embriones. Las células de pluripotencialidad inducida podrían reprogramarse para convertirse en células del tipo que se desee, por ejemplo, para regenerar tejidos dañados (como el corazón o el cerebro). En opinión del doctor Recillas, esto es posible, pero todavía está muy lejos de conseguirse.

Si bien el aspecto terapéutico de este tipo de reprogramación puede tomar mucho tiempo, el proceso podría permitir probar

fármacos en tejidos humanos sin poner en riesgo a nadie. “Podrían hacerse cultivos de células de un paciente, transformarlas en las células requeridas y analizar en ellas el efecto de los medicamentos o vectores virales, que de funcionar podrían servir, por ejemplo, para corregir defectos genéticos”, señala Recillas.

“El desafío es enorme”, dice Félix Recillas, “porque cualquier error podría resultar muy peligroso. Por ello las aplicaciones terapéuticas todavía están restringidas. Sin embargo, desde el punto de vista de la ciencia básica y del análisis de medicamentos, podría ser una de las primeras aplicaciones”.

Algunos grandes laboratorios multinacionales están desarrollando fármacos para modificar la cromatina, es decir, para manipular la información epigenética. Esto sería muy útil en padecimientos como ciertos tipos de leucemias, en los cuales se produce una proteína anormal que desactiva genes que deberían encenderse. En general, descifrar el código epigenético y aprender a manipularlo podría aportarnos terapias epigenéticas e impulsar la medicina epigenética.

Hacia la raíz de los problemas

En México son todavía contados los grupos que se dedican a esta ciencia, aunque ya existe una corriente fuerte. Uno de los equipos orientados a esta disciplina es el de Félix Recillas, cuya estrategia es com-

prender los mecanismos finos de la epigenética. El equipo estudia la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas. Su principal línea de investigación es la base epigenética del cáncer, más cercana a la raíz de este mal que la genética.

Pero también se estudian otros trastornos que pueden tener un origen epigenético. Georgina Guerrero, investigadora del laboratorio del Dr. Recillas, está interesada en la *alfa* talasemia, defecto en la síntesis de la hemoglobina que provoca anemia aguda, que no se cura con complementos de hierro y que puede ser mortal. Para eso estudia los procesos epigenéticos en células de pollo muy similares a las humanas.

La idea del doctor Recillas es construir un grupo sólido de especialistas en epigenética, con jóvenes que hayan estudiado distintas áreas de esta disciplina en los grandes laboratorios del mundo. Para él, “uno de los mayores retos es integrar toda la información racionalmente, pues creo que dentro de la regulación epigenética existen jerarquías y un orden lógico de los elementos cuyas reglas aún desconocemos”.

El genoma suele compararse con un libro y las mutaciones con los errores de imprenta. Para ampliar esta metáfora, hoy la epigenética se equipara con los signos de puntuación. Todo es parte del mismo texto, y para que éste pueda leerse adecuadamente no debe tener faltas de ortografía... pero tampoco de puntuación. 🐣

Más información

- <http://www.youtube.com/watch?v=V1lweOJUMwk&feature=related>
- <http://epigenome.eu/es>

Verónica Guerrero, periodista y divulgadora de la ciencia, colabora en *¿Cómo ves?* y otras áreas de la Dirección General de Divulgación de la Ciencia, y como corresponsal ocasional para la revista *Nature Biotechnology*.