

Artículo especial

Epigenética, ciencia de la adaptación biológica heredable

Epigenetics: the science of heritable biological adaptation

Dra. Patricia Kaminker*

Conrad Waddington (1905-1975) acuñó el término "Epigenética" y lo definió como "la rama de la biología que estudia la interacción causal entre los genes y sus productos, de los cuales emerge el fenotipo final".

La regulación epigenética mediaría la adaptación al medio ambiente, mediante la plasticidad del genoma, para generar distintos fenotipos ante las diferentes condiciones ambientales.

Devaskar y col.¹ acaban de realizar una revisión de los contenidos de este campo del conocimiento en rápido desarrollo, que involucra cambios heredables en la expresión génica no determinados estrictamente por la secuencia de bases de ADN descrita por Watson y Crick.

Los estudios se basan en las modificaciones que se producen en la conformación de la cromatina nuclear (resultante de la combinación de la molécula de ADN con un grupo proteico denominado histonas) y su relación con la regulación en la expresión de los genes.

El genoma humano contiene alrededor de 30.000 genes codificantes. El estado de la cromatina es crítico para determinar cuándo, cómo y dónde debe efectuarse la transcripción de un gen en un producto determinado. Este fenómeno es crucial en determinados procesos, como por ejemplo el de diferenciación celular.

La cromatina altamente condensada (heterocromatina) impide el acceso de los elementos activadores de la transcripción y determina el silenciamiento génico de la zona.

Por otra parte, regiones más laxas de cromatina (eucromatina) permiten el acceso de activadores que se acoplan con las regiones promotoras de los genes, dando lugar al proceso de transcripción.

Las marcas epigenéticas regulan el estado "abierto" o "cerrado" de las regiones del genoma y por tanto controlan el estado activado o inactivado de los genes.

Los tres mecanismos básicos referidos como fenómenos epigenéticos son: la metilación del ADN, la modificación de las histonas y la intervención de secuencias de pequeños ARN no codificantes.¹⁻³

Metilación del ADN

El ADN está compuesto por cuatro bases diferentes que representan las cuatro letras del código genético: adenina, citosina, guanina y timina. A veces, el pequeño grupo químico denominado metilo se añade a una base, lo cual agrega un nivel extra de información. En organismos superiores, la metilación está principalmente restringida a la base citosina. La citosina metilada se asocia a la formación de cromatina "cerrada" y por tanto con la desactivación de genes. La metilación puede estar sujeta a la acción de agentes ambientales.²⁻⁴ En los mamíferos, la metionina y la colina, y cofactores como el ácido fólico y las piridoxinas provenientes de la ingesta operan como dadores de grupos metilos.

La metilación de citosinas, en las denominadas secuencias de "islas" CpG, dentro de la región promotora de un gen, puede silenciar su expresión. La impronta o "marcas de metilación" de un gen, que determinan su silenciamiento, se observa por ejemplo en la inactivación del cromosoma X y en los genes parentalmente improntados.

Recordemos que recibimos de cada progenitor una de las copias del par de genes denominados alelos. En ciertos genes, una de las dos copias (la materna o la paterna) puede encontrarse normalmente "silenciada" por la impronta, con lo que

* Sección de Genética, Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde", Buenos Aires. Departamento de Biología Celular, Histología, Embriología y Genética, Universidad de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. Patricia Kaminker
pkaminker@fibertel.com.ar

se produce una expresión monoalélica, es decir de uno solo de los genes del par. (Ej.: genes IGF2 y receptor de IGF2).^{1,5}

Las marcas de metilación son diferentes, entonces, en las gametas, según sean estas femeninas o masculinas (patrón de metilación sexo-dependiente).⁶ Un trastorno en este delicado proceso puede determinar alteraciones en el fenotipo generado por gametas con alteraciones de la impronta, como ocurre, por ejemplo, en el síndrome de Beckwith Wiedemann. Este síndrome se caracteriza por sobrecrecimiento y propensión a tumores. En general, se produce porque un individuo puede recibir dos copias activas del gen IGF2, cuando normalmente sólo una de las copias (la paterna) debe estarlo. Otros síndromes relacionados con la impronta son el de Angelman y Prader-Willi (ambos involucran genes improntados de la misma región del cromosoma 15), Silver-Russel y diabetes neonatal.^{1,5}

La metilación excesiva de genes reguladores del ciclo celular, como los genes supresores de tumores y reparadores del ADN, puede favorecer el desarrollo de cáncer. La pérdida de metilación genómica (hipometilación), como evento primario, se asocia frecuentemente con el proceso neoplásico y es proporcional a la gravedad de la enfermedad.^{3,7}

Modificación de las histonas

Las modificaciones químicas mencionadas en el ADN operan en concierto con modificaciones de las histonas. El nucleosoma (unidad básica de repetición de la cromatina) consiste en 147 pares de bases de ADN "enrolladas" en un octámero de histonas, conformado por dos copias de las histonas H2A, H2B, H3 y H4 ligadas por la histona H1 en asociación con proteínas no histónicas.

Se ha determinado que las histonas pueden sufrir modificaciones postraduccionales que alteran la conformación de la cromatina. Las modificaciones postraduccionales de las histonas incluyen principalmente: acetilación, fosforilación, metilación, deaminación, ubicuitinización, ADP-ribosilación e isomerización de prolinas histónicas. Una gran diversidad en la estructura histona/nucleosoma es generada por estos cambios.

Existen estudios que apuntan a que combinaciones específicas de modificaciones de las histonas puedan leerse como un código, que determina, por ejemplo, si el gen asociado debería estar activado o inactivado, con lo cual se crea una nueva vía de señalización para la activación o represión génica.^{2,3}

Pequeños ARN no codificantes

No siempre la secuencia de ADN de un gen determina un ARN que se traduce en proteína. Pequeños ARN no codificantes pueden causar el silenciamiento génico a través de los denominados ARN de interferencia, que representan un importante elemento regulatorio de la actividad génica.^{2,3} Estas secuencias de ARN interfieren por complementariedad con secuencias de ADN o ARN codificantes (Ej.: ARN pequeños de interferencia y ARN antisentido). Esta propiedad está siendo utilizada en el desarrollo de nuevas terapéuticas.

Existen casos en los que la transmisión de la memoria de la configuración abierta o cerrada de la cromatina, en la división celular, exige la producción continua de estos ARN y, en este sentido, los ARN pueden considerarse como marcas epigenéticas.^{8,9} Recientes investigaciones han descubierto las implicancias de estos procesos "in vivo", en un contexto más abarcativo en términos de fisiología corporal y fenotipo.

Algunos ejemplos incluyen:^{1,3,5}

- Rol preponderante de la regulación génica en la producción de procesos tumorales.
- Acción de agentes medioambientales con desregulación de la función reproductiva con transmisión transgeneracional.
- Perturbación en la metilación del ADN durante el envejecimiento.
- Vinculación entre el estrés prematuro y conducta del adulto por metilación de genes neurales.
- Relación entre trastornos del desarrollo fetal como el RCIU, prematuridad, riesgo por DBT materna y fenómenos epigenéticos.

Mientras continúa la búsqueda de respuestas, los nuevos conocimientos aportan nuevas estrategias terapéuticas. Entre ellas, se incluyen los agentes que revierten el silenciamiento génico, como en el caso de los azanucleósidos que inhiben a la enzima ADN metiltransferasa para el síndrome mielodisplásico.¹ El uso reciente de un modelo de ratón genéticamente manipulado para provocar el síndrome de Rett demostró que la restauración de niveles normales de proteína MeCP2 en las neuronas, revertiría los signos autistas que conforman parte del síndrome.¹

Un punto clave es la heredabilidad de las marcas epigenéticas, que ofrecen por tanto un medio de transmitir el estado de activación/desactivación de los genes a través del proceso de división celular y de una generación a otra.^{5,8}

En términos evolutivos, los cambios estructurales de la cromatina, determinados por factores

medioambientales, al adquirir la propiedad de ser heredables, operarían como un determinante selectivo y cobrarían significación en el marco de la expresión adaptativa al medio.^{4,8}

A la luz de los fenómenos epigenéticos, la teoría de la evolución centrada en los genes tendría un alcance limitado. El dogma de la era genética atravesaría una silenciosa revolución. Estamos empezando a pensar menos en términos de secuencias de genes y más en términos de cómo se comportan estos genes en el contexto de su ambiente.

Al igual que una compleja partitura musical, sin una orquesta de células (intérpretes) y epigenotipos (instrumentos) que lo expresen, el contenido genético es algo inerte.

El entendimiento de estos factores podría revolucionar el enfoque de la biología evolutiva y del desarrollo; y su aplicación a las ciencias médicas determinará sin duda un nuevo abordaje a los conceptos de salud y enfermedad, con una mejor comprensión del “diálogo” entre genes y medioambiente, sentando las bases para nuevas terapéuticas que dejarán atrás obsoletas antinomias, como

la expresada en el conocido dueto “natura contra nurtura” (lo innato y lo adquirido). ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Devaskar SU, Raychaudhuri S. Epigenetics-A science of heritable biological adaptation. *Pediatric Res* 2007; 61(5 Pt 2):1R-4R.
2. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 2003; 33(Suppl):245-54.
3. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 2007; 8(4):253-62.
4. Feil R. Environmental and nutritional effects on the epigenetic regulation of genes. *Mutat Res* 2006; 600(1-2):46-57.
5. Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD, Hanson MA. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatr Res* 2007; 61(5 Pt 2):5R-10R.
6. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science* 2001; 293(5532):1089-93.
7. Ting AH, McGarvey KM, Baylin SB. The cancer epigenome-components and functional correlates. *Genes Dev* 2006; 20(23):3215-31.
8. Saugstad LF. From genetics to epigenetics. *Nutr Health* 2006; 18(3):285-300.
9. O'Driscoll L. The emerging world of microRNAs. *Anticancer Res* 2006; 26(6B):4271-8.