



Segundo Congreso Virtual de
Ciencias Básicas Biomédicas en Granma.
Manzanillo.



EPIGENETICA: LA CAUSA DE QUE SEAMOS UNO EN UN MILLON

Autora: Dra. Aliena Núñez González.

Especialidad: Bioquímica Clínica.

Facultad de Ciencias Médicas de Granma "Celia Sánchez Manduley"

Provincia Granma

e-mail autor principal: alienangzalez937@gmail.com

RESUMEN

La genética por sí sola no puede explicar la variabilidad poblacional y la enfermedad humana. Personas con la misma secuencia de DNA, como los gemelos monocigóticos, pueden presentar diversos fenotipos y discordancias en el desarrollo de enfermedades. El término cada vez más popular de *epigenética* proporciona una explicación parcial de ambos fenómenos. Con el ánimo de describir cuáles son las premisas fundamentales en el desarrollo de esta nueva área de la ciencia y su relación con los procesos morbosos se realizó esta investigación. A partir del análisis de la información consultada se concluyó que la epigenética es una nueva puerta hacia el estudio de las enfermedades con un enfoque ambientalista mucho más flexible dentro del espectro de la Genética Molecular.

Palabras claves: epigenética, ambiente, fenotipos, DNA, variabilidad.

INTRODUCCIÓN

El término *epigenética* fue introducido por Waddington en 1939 para denominar "las interacciones causales entre los genes y sus productos, que generan el fenotipo en sí".¹ De una manera más mecánica fue definida posteriormente como el campo del estudio de los cambios hereditarios en la expresión del gen que no son debidos a ninguna alteración en la secuencia del DNA.



El marcador epigenético más conocido es la metilación del DNA, pero la importancia de la modificación química de las histonas, proteínas que empaquetan/regulan el DNA, está en crecimiento.^{1, 2}

Se puede afirmar también, que la epigenética es el conjunto de reacciones químicas y demás procesos que modifican la actividad del ADN pero sin alterar su secuencia. Considerar las marcas epigenéticas como factores no genéticos nos alejaría de la verdadera visión de la disciplina científica. Las marcas epigenéticas no son genes, pero la genética moderna nos enseña que no sólo los genes influyen en la genética de los organismos.

Tras la finalización del Proyecto Genoma Humano en el 2003, los científicos se han dado cuenta de que hay mucho más en las bases moleculares del funcionamiento celular, el desarrollo, el envejecimiento y muchas enfermedades. La idea que se tenía hace pocos años de que los seres humanos y los demás organismos son sólo fundamentalmente lo que está escrito en nuestros genes desde su concepción, está cambiando a pasos agigantados, y la ciencia avanza para lograr descifrar el lenguaje que codifica pequeñas modificaciones químicas capaces de regular la expresión de multitud de genes.³

La epigenética reinterpreta conceptos conocidos y desvela nuevos mecanismos mediante 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 e inmunes.^{2, 3}



OBJETIVO

Describir cuáles son las premisas fundamentales en el desarrollo de esta nueva área de la ciencia y su relación con los procesos morbosos.

DESARROLLO

Las modificaciones epigenéticas, particularmente la metilación del DNA y de las histonas, deben situarse en un contexto fisiológico. La metilación del DNA tiene un papel crítico en el control de la actividad de los genes y de la arquitectura nuclear. En seres humanos, la metilación del DNA ocurre en la citosina dentro del dinucleótido CpG.⁴ Alrededor del 3%-6% de todas las citosinas se metilan en el DNA normal del ser humano. Los sitios de CpG no se distribuyen aleatoriamente en el genoma humano; en vez de esto, las regiones ricas en CpG, conocidas como islas CpG, se encuentran especialmente enriquecidas en la región reguladora de los extremos-5' de muchos genes, generalmente desmetiladas en células normales. El estado desmetilado se corresponde con la capacidad de estos genes que contienen islas CpG de ser transcritos en presencia de los activadores necesarios.

Sin embargo, se puede encontrar metilación del DNA de subconjuntos particulares de islas CpG en tejidos normales. La metilación del DNA es, por ejemplo, una de las formas de control epigenético de genes específicos de tejidos.

Los genes que sufren fenómenos de impronta también requieren hipermetilación del DNA en uno de dos alelos parentales para asegurar la expresión monoalélica. La metilación de islas CpG también está implicada en la reducción de la dosis génica relacionada con la inactivación del cromosoma X en mujeres. Por otra parte, las secuencias genómicas repetitivas también están sujetas a una densa metilación.⁵ El mantenimiento de la metilación del DNA de las mismas garantiza la integridad cromosómica; previene inestabilidad, translocaciones y deleciones, y evita la reactivación de secuencias endoparasitarias adquiridas en la evolución.



La metilación del DNA no es un fenómeno epigenético aislado: se produce en el contexto de las modificaciones químicas de las proteínas llamadas histonas. Consideradas en principio sólo como proteínas empaquetadoras del DNA, las histonas se consideran ahora coprotagonistas en el almacenamiento de la información epigenética a través de un sistema complejo de modificaciones postraduccionales.^{5, 6}

La mayoría de estas modificaciones (ej., acetilación del aminoácido lisina, metilación de la arginina y de la lisina y fosforilación de la serina, entre otros) tienen efectos directos y efectos arquitectónicos indirectos en una variedad de procesos nucleares, incluida la transcripción del gen, la reparación y la replicación del DNA.

La acetilación de las lisinas de la histona se asocia generalmente a la activación transcripcional, mientras que la metilación de las mismas tiene diversas consecuencias funcionales según el tipo de aminoácido, lisina (K) o arginina (R), y el sitio específico que se modifica. Por ejemplo, la metilación de histona H3 en K4 se asocia a transcripción, mientras que la metilación de H3 en K9 se relaciona con represión.⁷

Finalmente, los microRNA (miRNA) forman también parte de los mecanismos epigenéticos. Estos miRNA, de 22 nucleótidos de longitud, son RNA no traducidos que son transcritos para regular la expresión de genes por hibridación con una secuencia específica diana en las regiones 3'-no traducidas (UTR) del RNA mensajero (mRNA) regulado por ellos, para inducir la degradación directa del mRNA o la inhibición de la traducción. Se considera que estos miRNA desempeñan papeles importantes en la proliferación, la apoptosis y la diferenciación de la célula.^{6, 8}

En plantas, los miRNA pueden inducir hipermetilación del DNA, silenciar promotores y evitar la transcripción del gen correspondiente, pero este mecanismo no parece ser común en células de mamíferos. Sin embargo, el número de genes humanos conocidos que pierden actividad como resultado de la interacción de miRNA con la UTR de su mRNA ha crecido rápidamente y está relacionado con todas las vías de señalización celulares.⁹



La impronta genómica es un sistema de la herencia no mendeliana que es único en las especies de mamíferos más evolucionadas. Es un mecanismo epigenético de regulación de un número de genes durante el desarrollo que determina la expresión sólo de los alelos que provienen de uno de los progenitores.

Los genes que se someten a impronta están marcados en la línea germinal del varón y de la mujer y conservan memoria molecular de su origen parental, para dar como resultado diferencias alélicas de la expresión. La metilación del DNA es un mecanismo básico para el establecimiento y el mantenimiento del concepto de impronta genómica como mecanismo posible para explicar diferencias funcionales entre los genomas maternos y paternos en mamíferos, que fue propuesto en 1984.¹⁰

Pocos años más tarde, se sugirió un papel de la impronta en enfermedades humanas, el síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Angelman, y fue identificado el primer gen sometido a impronta, IGF2.¹¹ Los métodos de investigación sistemáticos han contribuido a la identificación de numerosos genes que sufren este fenómeno y a la localización exacta de regiones cromosómicas con impronta. Hasta la fecha se han identificado cerca de 60 genes sometidos a impronta genética en el ser humano y el ratón.

Los genes sometidos a impronta en mamíferos comparten una gama interesante de características moleculares, genéticas y epigenéticas que se pueden resumir en algunos puntos principales:

- Los genes inhibidos por impronta raramente se encuentran dispersos, ya que alrededor del 80% de ellos se colocalizan en regiones cromosómicas muy cercanas a otros genes con igual regulación por impronta.
- Según se cree, la organización en equipo (cluster) de estos genes refleja la regulación coordinada de los genes en un dominio cromosómico; en los mismos existen centros de control de impronta (IC). La delección o la metilación inadecuada de las regiones IC se



asocian a la pérdida de impronta y la expresión de los alelos parentales.¹²

- Las enfermedades de un gen con impronta demuestran frecuentemente diferencias en el patrón de la metilación del DNA. Las regiones diferencialmente metiladas (DMR) pueden tener diversas características y patrones de metilación durante el desarrollo y en células germinales y somáticas. La inhibición de DMR da lugar a la pérdida de impronta. Las DMR son generalmente ricas en CpG y satisfacen a menudo los criterios que definen las islas CpG. Algunas DMR (H19, IGF2R) contienen también elementos de DNA repetitivo.
- Los genes sometidos a impronta se pueden diferenciar con respecto a la estructura general de la cromatina por poseer modificaciones específicas de las histonas y de RNA no codificante que determina una diferente accesibilidad al DNA¹³ y, por tanto, una expresión distinta del gen subyacente.
- Las bases moleculares de la regulación de la impronta genómica son complejas y sólo se entienden parcialmente. Se ha establecido que la metilación del DNA desempeña un papel principal. La metilación del DNA marca generalmente alelos no expresados, pero no es una regla absoluta. La impronta genética cambia durante el ciclo vital del organismo y es diferente en células somáticas y germinales.
- La impronta se establece durante la maduración de las células germinales al esperma o a los óvulos. Después de la fertilización, la marca epigenética diferenciada de alelos paternos y maternos en células somáticas se mantiene durante el desarrollo del organismo y se regula de una manera tejido- específica. En las células germinales del nuevo organismo, la impronta se borra en una primera etapa en las células germinales primordiales, y en una fase posterior del desarrollo, en masa interna de la célula, se establecen otra vez de una manera específica según el sexo.

La demostración de que los niveles de metilación del DNA son inferiores en tumor de humanos comparados con sus correspondientes tejidos normales



fue una de las primeras alteraciones epigenéticas que se describieron en cáncer. Esta observación fue corroborada en estudios subsiguientes que demuestran que las células malignas tienen en su DNA un 20%-60% menos de 5-metilcitosina que sus respectivas células normales. Esta pérdida se debe principalmente a la hipometilación de las secuencias repetitivas del DNA, que suponen el 20%-30% del genoma humano, y la desmetilación de los genes (exones e intrones).¹⁴

El grado de hipometilación genómica del DNA aumenta con la evolución de la tumorigénesis. Por lo menos pueden ser invocados tres mecanismos que explican este hecho: generación de inestabilidad cromosómica, reactivación de elementos tipo transposón y pérdida de impronta.

La desmetilación del DNA puede favorecer la recombinación mitótica, lo que conduce a reordenamientos cromosómicos como pérdidas de heterocigosidad y translocaciones. Además, la desmetilación del DNA a gran escala en secuencias centroméricas es común en tumores humanos y puede desempeñar un papel en la aneuploidía. La hipometilación del DNA de las células malignas puede también reactivar el DNA parásito intragenómico, como las repeticiones de secuencias L1 y Alu. Estos y otros transposones previamente inactivos se pueden ahora transcribir e incluso desplazar a otras regiones genómicas donde pueden interrumpir genes celulares normales.

Finalmente, la pérdida de grupos metilos del DNA puede afectar a genes inhibidos por impronta. El caso mejor estudiado se refiere a los efectos en el locus H19/IGF-2 en el cromosoma 11p15 en ciertas neoplasias infantiles, como los tumores de Wilms, y a su papel como modificador del riesgo a desarrollar tumores colorrectales.¹⁵

Finalmente, puesto que la mayoría de las regiones de los promotores de los genes están ya desmetiladas en células normales, la hipometilación genómica no se asocia a sobreexpresión de oncogenes como se pensó originalmente. Sin embargo, hay un subconjunto relativamente pequeño de islas CpG asociadas a genes con expresión específica de tejido o germinal, que se metila



normalmente en los tejidos somáticos que podrían desmetilarse y reexpresarse en células tumorales.¹³

El conocimiento de estos fenómenos ha permitido que se den avances en terapias génicas. Se ha estado trabajando en revertir el silenciamiento de genes. Este trabajo se hizo en ratones con el síndrome de Rett que al ser tratados recuperaron su capacidad de producir niveles normales de la proteína MeCP2, disminuyendo así los signos de autismo que presentaban antes del tratamiento.

Un factor clave en este campo es la heredabilidad de la marcación epigenética de una generación a otra, lo que permite aumentar el éxito de las terapias génicas. Si los cambios estructurales de la cromatina pueden ser determinados en gran medida por los factores ambientales y esto puede ser heredable, serían importantes en la expresión adaptativa según el ambiente. Estos últimos descubrimientos han llevado a considerar no sólo la expresión de los genes, sino también la manera en que dicha expresión puede ser modificada por factores ambientales.⁸

La regulación epigenética se hace por medio de cambios estructurales, como es la adición de metilos, que pueden llevar a que se den alteraciones en los lugares de acción de enzimas, y como resultado, se pueden tener pérdidas en la estabilidad de dichas regiones. Por lo tanto, estas regiones se vuelven más sensibles a que en ellas se den variaciones cromosómicas o que se llegue a transformar la célula por pérdidas en el mecanismo de control de crecimiento o por activación de la apoptosis. Todo esto puede resultar en cambios en el fenotipo y una alta posibilidad del desarrollo de enfermedades.

CONCLUSIONES

La epigenética es una nueva puerta hacia el estudio de las enfermedades con un enfoque ambientalista mucho más flexible dentro del espectro de la Genética Molecular.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Daly AK. Pharmacogenetics and human genetic polymorphisms. *Biochem J* 2010; 429: 435-449.
2. Dahl ML. Cytochrome p450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing? *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 453-470.
3. Ma Q, Lu AYH. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. *Pharmacol Rev* 2011; 63: 437-459.
4. Shah J. Criteria influencing the clinical uptake of pharmacogenomic strategies. *BMJ* 2004; 328: 1482-1486.
5. Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. *N Engl J Med* 2011; 364: 1144-1153
6. Berger SL, Kouzarides T, Shiekhattar R, Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. *Genes Dev* 2009;23:781-783.
7. Waddington CH. Preliminary notes on the development of the wings in normal and mutant strains of drosophila. *Proc Natl Acad Sci USA* 1939;25:299-307.
8. Epigenética, mucho más que genes, ADC Murcia, 30 de enero de 2014.
9. José Luis García-Giménez (2012). Epigenética. La gramática del código genético: *Journal of Feelsynapsis*, ISSN 2254-3651. 4:34-38.
10. García Azkonobieta, T.(2005). Evolución, desarrollo y (auto)organización. Un estudio sobre los principios filosóficos de la evo-devo: tesis doctoral dirigida por Miren Arantzazu Etxeberria Agiriano. Universidad del País Vasco, Donostia-San Sebastián.
11. Administrator. «Epigenética». www.revistaeidon.es. Consultado el 10 de septiembre de 2016.
12. Geutjes E, Bajpe P, Bernards R. Targeting the epigenome for treatment of cancer. *Oncogene* 2012; 31(34): 3827-3844, August 23, 2012.
13. Emlen, D. J. (2000). Integrating development with evolution: a case study with beetle horns. *BioScience*, 50, 403-418.
14. Black, M. P., Moore, T. B., Canario, A. V., Ford, D., Reavis, R. H., & Grober, M. S. (2005). Reproduction in context: Field-testing a lab model of socially



**Segundo Congreso Virtual de
Ciencias Básicas Biomédicas en Granma.
Manzanillo.**



controlled sex change in *Lythrypnus dalli*. *Journal of Experimental Marine Biology and Ecology*, 318, 127-143

15. Mark A. Dawson, Tony Kouzarides, and Brian J.P. Huntly. Targeting epigenetic readers in cancer. *N Engl J Med*, 2012; 367:647-657, August 16, 2012.