

Epigenética: el laberinto alrededor de los genes

Paulina Aspra Polo

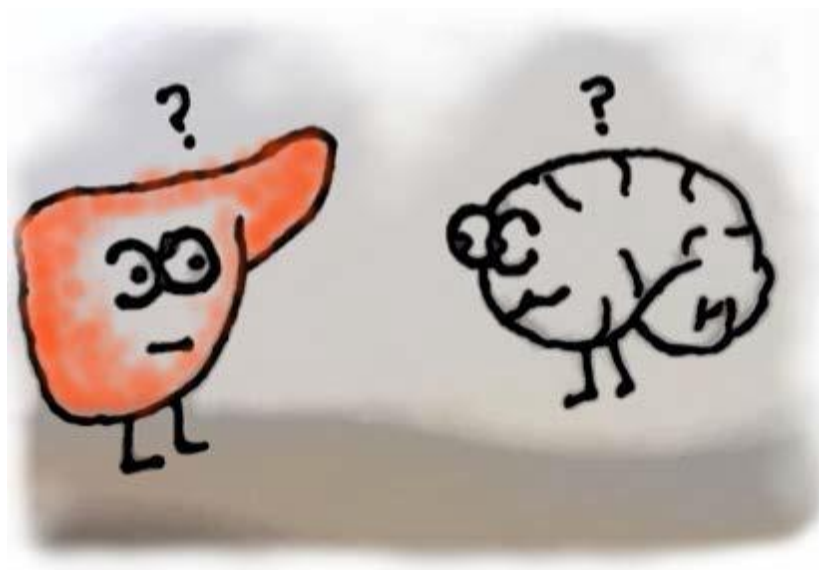
“La genética propone: la epigenética dispone”

Medawar & Medawar, 1983

¿Qué es lo que hace diferente una célula de hígado de una célula de cerebro, si ambas pertenecen al mismo organismo y tienen el mismo genoma? Difieren en el tipo de proteínas que contienen, la forma en que se expresan y en cómo se relacionan con otras células. Por ejemplo, una neurona es capaz de generar cambios en el potencial de acción de su membrana, mientras que una célula de la capa externa de la piel no. Esto se debe a que las neuronas tienen proteínas en su membrana que son sensibles al voltaje interno de la célula y permiten el paso de iones. Las

células de las neuronas funcionan con este tipo de proteínas y no con otras, lo cual las hace ser neuronas y no células de la capa externa de la piel.

Esto quiere decir que aunque las células de todos los órganos tengan los mismos genes en su núcleo, no todos ellos se expresan al mismo tiempo. Entonces ¿qué mecanismos de regulación *apagan* y encienden genes de manera que cada órgano posea una identidad celular? Esto quiere decir también que en el genoma hay algo que regula la expresión de las proteínas de manera que las células lleven a cabo diferentes funciones, y ése es el fenómeno que estudia la epigenética en su sentido más amplio. Una de las definiciones más aceptadas en la actualidad fue acuñada por el geneticista británico Adrian Bird en un artículo publicado en el 2002 y describe a la epigenética como “El estudio de cambios heredables, mediante mitosis o meiosis, en la función de los genes, que no puede ser explicada por cambios en la secuencia de ADN”.



Una disciplina que dejó atrás los pañales

La pregunta con la que inicié este texto se la plantearon muchos científicos desde principios del siglo XX. Cabe señalar que en ese entonces no se hablaba propiamente del genoma, ya que no fue sino hasta la década de los 50 cuando se reconoció el ADN como la molécula que contiene la información heredable. Sin embargo, ya entonces era evidente para los embriólogos que había cambios visibles en el organismo durante el desarrollo y cambios en el fenotipo que no estaban relacionados con cambios en la información genética, es decir “...existen interacciones causales entre los genes y sus productos mediante las cuales se expresan los (diferentes) fenotipos...” Así definió Conrad Waddington, un embriólogo inglés en la década de los 60, lo que se definiría en el 2002 como epigenética.

Waddington retomó un término de origen griego, *epigénesis*, que se refiere a todo aquello que está encima o más allá de la genética. En la década de los 90, el consenso entre los embriólogos de la época era que “La epigenética es la suma de los factores genéticos y no genéticos que actúan sobre las células para controlar selectivamente la expresión de genes que generan una complejidad fenotípica durante el desarrollo”. Esto, para los embriólogos era evidente, puesto que la información genética de las células no cambia a medida que un organismo crece y se desarrolla, a menos que ocurran mutaciones o eliminaciones en ciertos genes, debido a rompimientos de la doble cadena de ADN por diversas influencias externas como la acción de la luz ultravioleta o por algunos compuestos químicos, fenómeno que ocurre normalmente en nuestras células; pero hay mecanismos propios de la misma célula que reparan errores. Es importante

señalar que no se considera que los cambios en el ADN sean causados por factores epigenéticos. Sin embargo, los organismos pasan por cambios drásticos, por ejemplo las metamorfosis en los insectos o la formación de órganos en los embriones. Entonces, la epigenética representa hoy en día, además, una interfaz en la que dialogan la genética y las condiciones del medio.

¿Cómo funciona el diálogo entre la genética y el medio?

Los genes se componen de secuencias de nucleótidos (adenina, guanina, citosina y timina). En algunos de ellos se pueden agregar grupos metilo (CH_3) como en las citosinas y guaninas. Cuando estos nucleótidos se metilan modifican la expresión de los genes y la producción de proteínas que puede modificar el funcionamiento de la célula completa. Hasta el momento, las únicas marcas epigenéticas sobre el ADN que se conocen son las metilaciones en citosinas y guaninas. Las marcas epigenéticas son como *señales* o *letreros* que le indican a la maquinaria celular de producción de proteínas dónde estacionarse; y se pueden ubicar en el ADN o en las histonas de las que hablaremos más adelante. Es importante señalar que la regulación epigenética no modifica la secuencia de nucleótidos; es decir, no hay eliminaciones o mutaciones, sino que cuando se unen los grupos metilo se dan cambios en el arreglo espacial o en la interacción con otras moléculas y esto permite o no la expresión de ciertas proteínas.



Así lo mostró el estudio de Waterland y Jirtle, en 2003, en ratones en los que cuando se presenta el gen *Agouti*, los animales son obesos y tienen pelaje oscuro. Los investigadores modificaron la metilación del gen *Agouti* al disminuir los alimentos que donan grupos metilo, como las vitaminas del grupo B. Esta variación en la dieta provocó modificaciones en la metilación del gen y se observaron cambios drásticos en el fenotipo de los ratones: los individuos con mayor metilación en el promotor del gen *Agouti* mostraban el pelaje más claro y no presentaban la obesidad que tenían aquellos con metilaciones en el gen. Lo anterior quiere decir que la metilación de algunos nucleótidos que componen el gen, regula la expresión de proteínas importantes tanto para el color del pelaje como para la manifestación de un metabolismo que da como resultado la obesidad.

Una historia de histonas

Las marcas epigenéticas no sólo se ubican en el ADN, también se encuentran en las histonas. Éstas son proteínas que están literalmente sobre la doble cadena de ADN en cada una de nuestras células, y son las que permiten o no el flujo de información. Hace algunos años se pensaba que las histonas servían sólo para empaquetar grandes cantidades de ADN en un pequeño espacio como el núcleo celular. Por ejemplo, si extendiéramos el ADN de un cromosoma de 10 micras (1 cm=10,000 micras) de longitud, obtendríamos una hebra de dos metros. La compactación se logra enredando el ADN alrededor de las histonas como si fuera un tubo para rizar el cabello. El tubo son las histonas y la cabellera es el ADN.



Las histonas son proteínas con una gran cantidad de cargas positivas por lo que se asocian fácilmente con el ADN que es mayormente negativo debido a sus grupos fosfato. En conjunto el ADN y las histonas adquieren el nombre de nucleosoma. En cada nucleosoma hay ocho histonas rodeadas por 147 pares de bases de ADN.

No todas las histonas son iguales y algunas dejan salir colas del nucleosoma. Estas colas de histonas se pueden metilar, acetilar, fosforilar o sufrir otros cambios en su estructura modificando la compactación del ADN y permitiendo así la expresión de los genes. Por ejemplo, el ácido valpróico, un conocido fármaco utilizado como anticonvulsivo, tiene la capacidad de alterar la acetilación de histonas durante el desarrollo de embriones humanos. Se han documentado los efectos negativos que su uso tiene sobre el desarrollo del riñón. Lo anterior nos hace pensar que la modificación de las marcas epigenéticas en estados tempranos de desarrollo incide fuertemente sobre la formación y el funcionamiento posterior de los órganos completos.

Por ejemplo, se ha visto que durante el proceso de diferenciación de células multipotenciales a células musculares, existe una enzima que lleva a cabo la acetilación de histonas (acetil-transferasa) y que se asocia al gen responsable de la transcripción de proteínas importantes para el músculo, como la miogenina, y en conjunto la enzima y el gen generan la diferenciación de las células musculares durante el desarrollo fetal.



La acetilación nos da alas

Un ejemplo de acetilación de histonas lo reportaron investigadores del Instituto Pasteur en Francia. Los investigadores encontraron que en la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*), la inhibición de la actividad de un acetilador provocaba que las larvas permanecieran en ese estado y nunca alcanzaran la formación de la pupa o “capullo”, por lo tanto tampoco alcanzaron el estado de adultez y al poco tiempo murieron. Los investigadores señalaron que la correcta acetilación de ciertas regiones del genoma permite la proliferación celular para formar la pupa y las alas que presenta en su forma adulta. No basta con tener presente el conjunto de genes que determinan la formación de la pupa, alas y extremidades, sino

que es importante el proceso de acetilación que permite la expresión de dichos genes.

¿De qué lado viene, del novio o de la novia?

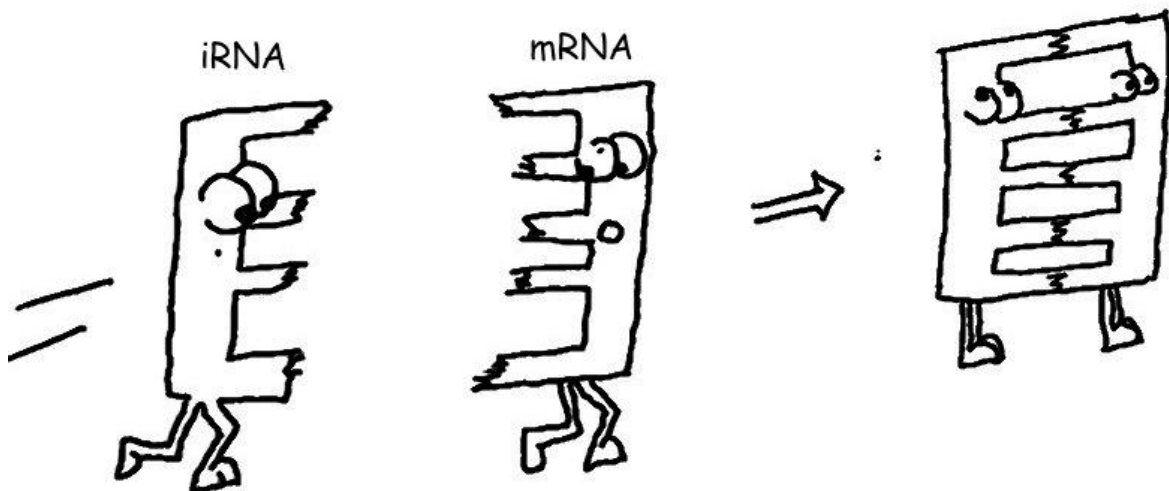
Así como le preguntamos a los invitados a una boda, de qué lado vienen, si del novio o de la novia, no da lo mismo si los genes que tenemos los hemos heredado del padre o de la madre, pues aunque tengan la misma secuencia pueden tener marcas epigenéticas distintas. Las marcas epigenéticas que hemos mencionado también están presentes en las células germinales, o sea, óvulos y espermatozoides; esto quiere decir que puede haber marcas epigenéticas que prevalezcan en las futuras generaciones.

Un ejemplo de esto es la impronta que, como el vocablo lo sugiere, es una suerte de impresión que está grabada, ya sea en el gen o en las histonas provenientes de la madre o el padre. Dichas impresiones llevan instrucciones precisas sobre el momento y tipo de tejido en el que se expresarán esos genes. En algunas ocasiones, el gen de la madre y el padre son iguales o tienen la misma secuencia, pero su metilación es distinta por lo que sólo uno de los dos se expresará. Por ejemplo, durante el desarrollo embrionario de los ratones, los alelos del gen para *Igf2* del padre y de la madre se expresan en las meninges del cerebro (membranas que lo cubren), mientras que en el resto del organismo se silencia el gen que proviene de la madre y sólo el gen del padre se expresa.

En la actualidad existen bases de datos que se actualizan periódicamente y que registran numerosos genes en los que ocurren fenómenos de [imprinting en ratones](#).

Existen ocasiones en las que el gen que está activo se encuentra dañado (mutado, mutilado etc.) y aunque se tengan dos copias, una materna y una paterna, sólo una tiene “permiso” de expresarse debido al empaquetamiento del cromosoma, el cual depende de las marcas epigenéticas que tengan las histonas.

Tal es el caso del *Síndrome de Angelman*, en donde el gen que la madre aporta para una proteína está dañado; sin embargo, únicamente en el cerebro se inactiva el proveniente del padre, entonces al quedar activo el de la madre, se produce una serie de anomalías en el desarrollo de los niños que lo padecen, tales como pobre desarrollo del lenguaje e intelectual, epilepsia, cambios en los patrones de sueño, entre otros.



Interferencias en la expresión.

Existen otras maneras de modular la expresión de ciertos genes y una de ellas es la expresión de segmentos cortos de ARN. Estos segmentos se unen e inactivan a los segmentos de ARN mensajero (mRNA) que están en camino de servir para la fabricación de proteínas y se denominan ARN de

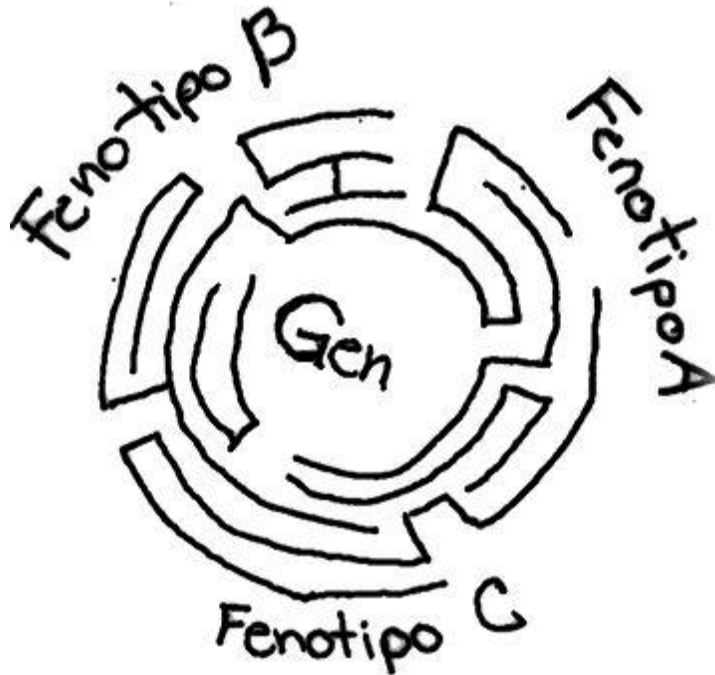
interferencia (iARN); en humanos son micro ARN (miARN) y se transcriben de regiones del ADN que se localizan entre aquellas que codifican para proteínas y que se pensaba que no tenían alguna función. Se ha descrito su función como una manera de neutralizar el ARN de virus que se hospedan en células de mamíferos y éste ha sido un mecanismo de defensa tan exitoso que se ha mantenido durante la evolución e incluso ha adquirido funciones como la de regular o interferir con la expresión de proteínas de la misma célula.

Entonces, la regulación epigenética es la interacción de todos los mecanismos que hemos mencionado que permiten o no la expresión de ciertos genes y que impactan el fenotipo de los organismos.

El laberinto de la epigenética

Debemos señalar que los mecanismos epigenéticos de regulación del genoma también están sujetos a presiones de selección natural, y es posible que mediante regulación epigenética no sólo cambien los probables fenotipos a partir de un solo genotipo, sino que ocurra lo contrario; es decir, que se mantenga el mismo fenotipo con un genotipo distinto, lo que significa que mediante mecanismos epigenéticos también se pueden enmascarar cambios o mutaciones sin que éstos sean graves o dañinos.

La epigenética parece un laberinto con varias salidas a través del cual un mismo genoma puede dar lugar a diferentes fenotipos. Por el momento lo describo como un laberinto porque hay mecanismos que utiliza la epigenética que escapan a nuestra comprensión. Ahora, si concebimos un laberinto que cambia y se mueve continuamente, entonces puede multiplicar los fenotipos de manera inimaginable.



Bibliografía

1. Allis CD. Epigenetics. 2007. CSHL Press
2. Jirtle RL, Skinner MK. 2007. Environmental epigenomics and disease susceptibility. Nat Rev Genet. Apr;8(4):253-62
3. Jablonka E, Lamb MJ. 2002. The changing concept of epigenetics. Ann N Y Acad Sci. Dec;981:82-96