Epigenética, ¿la Biología del futuro?

Dr. Roberto A. Rovasio
Profesor Titular Plenario - Investigador Principal (CONICET)
Cátedra de Biología Celular y Centro de Biología Celular y Molecular (FCEFN, U.N.Cba.),
E-mail: rrovasio@efn.uncor.edu

Resumen

La epigenética es un área de la Biología en progresivo crecimiento que investiga los cambios heredables en la función genómica que ocurren sin alterar la secuencia del ADN. Una idea básica emergente indica la existencia de un código epigenético que amplifica el potencial del código genético para acumular y modular su información. Los núcleos celulares contienen el ADN genómico, muy plegado y compactado con proteínas histónicas, formando la cromatina. Varios cambios de la cromatina, tales como la metilación del ADN y la acetilación, metilación o fosforilación de histonas, ocurren en respuesta a señales del ambiente y regulan los patrones de expresión de los genes. Esta creciente área de estudios tiene importantes proyecciones para la agricultura, la producción y la salud, incluyendo una mejor comprensión de las células madre (*stem cells*), el cáncer, el desarrollo embrionario y sus anomalías, y el envejecimiento.

Palabras claves: ambiente, epigenética, epigenoma, genoma.

Abstract

Epigenetic is a growing field of Biological Sciences, involving studies of heritable changes of genomic function without alterations of the DNA sequence. A basic sprouting idea indicates the existence of an epigenetic code that amplifies the potential of the genetic code to accumulate and modulate the information. Cell nucleus contains genomic DNA, folded and compacted with histone proteins forming chromatin. Several changes of chromatin, such as DNA methylation or histone acetylation, methylation or phosphorilation, occur in response to environmental signals regulating the expression patterns of genes. This growing field of study has important projections to agriculture, production and health, involving the better understanding of stem cells, cancer cells, normal and abnormal development, and aging.

Keywords: environment, epigenetic, epigenome, genome.

El concepto de "epigenética" o "epigénesis" —en su sentido más amplio— extiende un puente entre las bases genéticas y la influencia del ambiente. Aunque la melodía de esta frase suena moderna, el origen del término puede rastrearse hasta Aristóteles (384-322 AC), quien defendía ***el desarrollo de la forma de los organismos a partir de materia amorfa***, como argumento en contra de la creencia en el ***desarrollo a partir de cuerpos minúsculos completamente formados*** (por ejemplo, la teoría del Homúnculo). Muchos años después, Conrad Waddington (1905-1975) definió epigenética como ***la rama de la biología que estudia las interacciones causales entre los genes y sus productos que dan lugar al fenotipo***. Este notable científico concebía la epigenética como un "diálogo" entre los genes y el medio ambiente. Actualmente, transcurriendo el siglo XXI y como un campo de la biología en rápida expansión, se precisa el concepto al decir que ***"epigenética es el estudio de los cambios heredables en la función génica que se producen sin un cambio en la secuencia del ADN"*** (www.epigenome.eu; www.epigenome-noe.net).

En otras palabras, así como la genética estudia el genoma, o sea el ADN que acumula en cada célula toda la ***información*** necesaria para que un organismo pueda ***ser*** y ***funcionar***, la epigenética estudia el epigenoma, que se encarga de realizar la ***gestión*** del genoma; es decir, modula el ***cómo y cuando ser*** un organismo, y el ***cómo y cuando funcionar***. Otra imagen de la diferencia entre genoma y epigenoma surge de la comparación del genoma con un libro —en donde las letras, palabras, frases y capítulos representan las formas de almacenamiento de la información, que será idéntica en todas las copias del libro—, en tanto que el epigenoma sería la lectura e interpretación del libro, que dependerá de una complejidad de factores subjetivos, formativos y emocionales de cada lector. Así, la epigenética permite diferentes "interpretaciones" de un molde fijo (el código genético) dando como resultado diferentes lecturas, dependientes de las condiciones en que se interprete el molde (Jenuwein, 2006).

Resulta cada vez más claro que el conocimiento de la evolución y el desarrollo centrado sólo en los genes tiene un alcance limitado. Adicionalmente, se va descubriendo que la modulación epigenética desempeña un importante papel en ambas, ya que fundamenta la idea del efecto de los factores ambientales en un proceso de gradual aumento de la complejidad. Por otra parte, mientras ciertos factores micro- y macro-ambientales pueden producir cambios en la secuencia del ADN (mutación), otros factores ambientales, actuando como fenómenos epigenéticos, modulan el procesamiento y la expresión del ADN mediante mecanismos tales como modificaciones en las histonas, metilación del ADN, etc.

¿Cómo funciona la modulación epigenética?

Es muy conocido que las características hereditarias de todos los organismos están codificadas en el ADN, esa molécula semejante a una escalera en espiral, cuyos peldaños están formados por la combinación en pares de cuatro tipos de bases (adenina, timina, guanina y citosina), que se unen en sus extremos a los "laterales de la escalera" formados por combinaciones de azúcar (desoxirribosa) y grupos fosfato. También sabemos que el "código genético" está basado en la secuencia de bases del ADN, y que el ordenamiento de bases dirige la secuencia de aminoácidos cuando se fabrican las proteínas. Dicho de otra manera, la sucesión ordenada de bases del ADN determina la síntesis de diferentes clases de proteínas de un organismo. Es así que, a partir de la combinación de las cuatro bases, seguida por la disposición de los veinte aminoácidos, un organismo produce muchos miles de proteínas diferentes.

También sabemos que un organismo complejo tiene varios cientos de diferentes clases de células, hasta totalizar varios millones de ellas. (Sólo en el cerebro humano hay unas 10^{12} células). Además, el ADN es idéntico en cada uno de los núcleos de cada célula, y quizás lo más sorprendente es que en el interior de cada núcleo de unas pocas micras de diámetro hay cerca de dos metros de ADN!!! Sin embargo, no todas las células fabrican todas las proteínas; ciertas células sintetizan algunos tipos de proteínas y otras células fabrican proteínas de otras clases. Y para ello —siguiendo con la homología mencionada más arriba—, en algunas células el ADN (el libro escrito) necesita estar abierto en ciertos capítulos, mientras que en otras células necesita estar abierto en otros capítulos diferentes, para que puedan ser leídos e interpretados de diferente manera, para fabricar distintas proteínas. O sea que, cada núcleo de un organismo contiene todo el ADN para dirigir la síntesis de todas las proteínas, pero sólo se utiliza una parte de esa información para sintetizar el conjunto de proteínas correspondiente a cada tipo celular. Los "capítulos cerrados" del libro corresponden a una disposición particular de la cadena de ADN que se enrolla de manera muy apretada alrededor de proteínas histónicas y no histónicas, como se pueden enrollar muchos metros de hilo en un ovillo de pocos centímetros de diámetro. A su vez, el conjunto de ADN + histonas (cromatina) pasa por niveles progresivos de enrollamiento hasta formar los cromosomas, estructuras que son visibles con un microscopio común.

En síntesis, las células poseen toda la información genética almacenada como ADN y organizada como cromatina en cada núcleo (Fig. 1). La secuencia del ADN puede determinar miles de proteínas diferentes, pero no todas son sintetizadas en todas las células. Para regular qué parte del ADN debe funcionar y cual no, existen factores del micro- y del macro-ambiente que determinan el estado de activación/inactivación de segmentos de ADN (genes). Algunos mecanismos conocidos para hacer esta tarea son: (1) cambios en la organización espacial del ADN mediante modificación de las histonas, (2) "marcación" de algunas bases con grupos químicos (metilos, acetilos, fosfatos, etc.), y (3) participación de pequeñas moléculas de ARN de interferencia (ARNsi) que producen el "silenciamiento" de genes (Fig. 1). Como consecuencia de esta modulación epigenética, una célula no sintetiza todas las proteínas codificadas por el genoma, sino de ciertas proteínas seleccionadas. Así, una célula indiferenciada (célula embrionaria, célula madre, "*stem cell*") posee la potencialidad para diferenciarse en distintos tipos celulares (glóbulo rojo, fibroblasto, macrófago, etc.), dependiendo de los estímulos recibidos desde su micro-ambiente (Fig. 1).

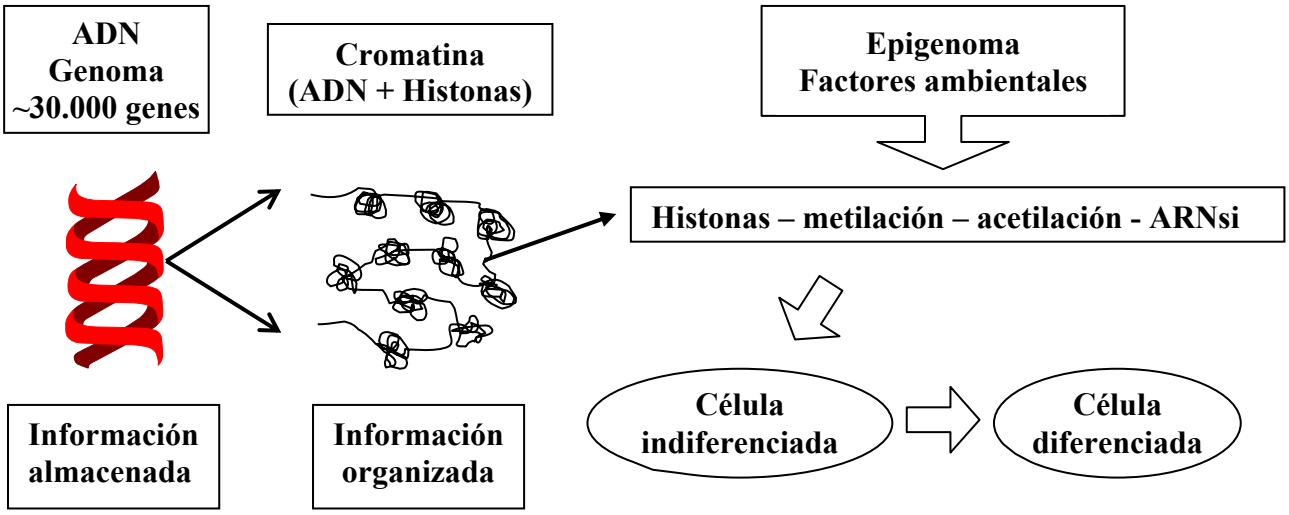

Figura 1. Concepto global de la acción del epigenoma. Todas las células de un organismo poseen el conjunto de la información genética almacenada (ADN), organizada con proteínas asociadas (cromatina) dentro de cada núcleo. Aunque la secuencia del ADN determina miles de proteínas diferentes, la acción de factores ambientales sobre la organización espacial del ADN (histonas) o "marcando" algunas bases (metilación, acetilación), o bloqueando segmentos del ADN (ARNsi), regulan la expresión o el "silenciamiento" de segmentos definidos del ADN (activación/inactivación de genes), e inducen la síntesis de ciertas proteínas seleccionadas. Como consecuencia, una célula indiferenciada (célula madre, "*stem cell*") posee la potencialidad para diferenciarse en distintos tipos celulares (glóbulo rojo, fibroblasto, macrófago, etc.), dependiendo de los estímulos recibidos desde su micro-ambiente.

¿Qué importancia tiene la epigenética?..., ¿para qué sirve?

La epigenética es un área de la Biología en rápida expansión, hasta el punto de haber creado un nuevo "oma" (genoma, proteoma, epigenoma, etc.). Esto se debe a dos aspectos asociados y complementarios: (1) La investigación epigenética contribuye con nuevos conocimientos básicos que ayudan a encontrar respuestas que estaban pendientes al considerar sólo el determinismo genético, y (2) Este nuevo tipo de conocimiento (y de razonamiento) contribuye a optimizar las transferencias hacia diferentes áreas de aplicación, como la salud (terapia génica), producción (transgénesis), etc. Veamos algunos ejemplos.

La influencia de papá y mamá Cuando se cruza un león con una tigresa, el tamaño de la cría (ligre) es mucho mayor que el de sus progenitores; en cambio, al aparearse un tigre con una leona, el tamaño del hijo (tigón) es mucho menor que el de sus padres. Diferencias equivalentes ocurren en la descendencia de una cruza entre caballo y burra, o entre burro y yegua. Estas diferencias en la prole no están determinadas en la secuencia del ADN parental, y muestra que los padres (aún dentro de la misma especie) pueden ejercer influencias diferentes sobre cómo funcionan los genes de sus crías. Cuando un espermatozoide se fusiona con un óvulo, ambos genomas se convierten en uno solo y se produce una reprogramación del huevo fertilizado, en cuyo núcleo se empaquetan los dos metros de ADN y un conjunto de "marcadores" epigenéticos (aún poco conocidos) que determinan los fenómenos de activación o silenciamiento de genes. De la misma forma en que papá y mamá pueden cumplir roles diferentes y complementarios a medida que un niño crece, ya desde la fertilización, un nuevo individuo es la resultante del genoma y de las "señales" reguladoras epigenéticas de papá y mamá, así como de aquellas señales ambientales que ingresan al organismo en desarrollo, incluso con la dieta alimentaria.

¿Qué pasa con los mellizos? La investigación epigenética nos enseña que existen mecanismos que van más allá del determinismo genético (más allá del "diseño inteligente"), y un paradigma de esto es el caso de los gemelos idénticos. Ambos tienen la misma composición genética (la misma información de base), pero ambos pueden desarrollar perfiles funcionales, patológicos y sociales distintos, bajo la influencia de moduladores ambientales (factores epigenéticos). En otras palabras, somos mucho más que la suma de nuestros genes. Las pequeñas diferencias entre los genomas idénticos de los gemelos están dadas por pequeñas "marcas" de metilación, acetilación u organización del ADN, y estas diferencias son

más marcadas cuanto mayor es la edad de los individuos, apoyando la idea de las influencias ambientales a lo largo de la vida.

Epigenética y células madre En los últimos años, las células madre (*stem cells*) han provocado comentarios y controversias —dentro y fuera del laboratorio—. En pocas palabras, son células con capacidad de auto-renovación, que pueden convertirse en distintos tipos celulares en respuesta a señales moleculares específicas. Desde las primeras etapas embrionarias y también en los tejidos adultos existen células madre, cuya función es proporcionar células para el proceso normal de desarrollo y para reparar los tejidos en caso de lesiones. Cuando un embrión está formado por unas pocas células, todas ellas pueden ser consideradas células madre, ya que cada una es capaz de diferenciarse en cualquier célula especializada del organismo. En consecuencia, la modulación precisa de cultivos de células madre permitiría obtener células "a la carta", y esta característica fundamentó la propuesta de células madre como posible terapia de sustitución para muchas enfermedades (Parkinson, Alsheimer, diabetes, lesiones medulares y cardíacas, etc.). Sin embargo, desde el trabajo serio de laboratorio hasta la primera plana de los diarios, queda mucho camino por recorrer para que esa idea pueda ser realidad, incluyendo aspectos tecnológicos, prácticos, bioéticos y, también, políticos. No entraremos por el momento en esa discusión, sino en señalar algunos aportes de la epigenética.

La investigación epigenética es fundamental para desarrollar la tecnología de células madre ya que sus preguntas básicas son ¿qué hace que una célula madre sea una célula madre? y ¿cómo se convierte en un tipo celular específico? Como sabemos, la decisión que toma una célula enfrentada con dos o más caminos de diferenciación —la decisión entre abrir o cerrar capítulos de ADN—, se basa en señales ambientales (modulación epigenética) que determinan la utilización de un subconjunto particular de genes (ver Fig. 1). Al poder generar todos los tipos celulares, el ADN de las células madre está abierto a recibir instrucciones epigenéticas; de hecho, a medida que las células se desarrollan hacia destinos específicos, ciertas regiones de su genoma son "cerradas" por señales epigenéticas que determinan una limitación progresiva de su potencial de diferenciación.

Los investigadores esperan que al descubrir la naturaleza de esas instrucciones epigenéticas sea posible mejorar la tecnología *in vitr*o para convertir las células madre en tipos celulares específicos, sin necesidad de intervenir en la secuencia del ADN. Con el tiempo, las células madre del propio paciente podrían ser manipuladas con la utilización de medicamentos dirigidos a "blancos" epigenéticos específicos. Y, en consecuencia, podría ser

que en el futuro cambie el actual paradigma y las terapias de sustitución con células madre no fuesen necesarias, ya que sería más económico, factible y seguro estimular las células madre existentes dentro del paciente para que proliferen y desarrollen. Esto podría ser factible cuando los científicos aprendan más sobre los nichos habitados por las células madre, y sobre las señales y mecanismos epigenéticos que controlan su destino. Debido a las diversas limitaciones de tipo técnico, ético y práctico, ciertas terapias celulares pueden aún tardar mucho en llegar. Pero el futuro uso terapéutico de células madres será, sin duda, dependiente de entender sus secretos epigenéticos.

También en el cáncer… Las modificación de las histonas también son conocidas en ciertos tipos de cánceres, lo cual puede facilitar la etapa del diagnóstico, y también se sabe que esas "marcas" epigenéticas pueden cambiar en relación al avance del tumor, con lo cual servirían como criterio pronóstico e indicador del curso de la enfermedad. Asimismo, se ha observado que muchas enfermedades con base genética pueden ser modificadas por factores epigenéticos, abriendo nuevas perspectivas de aplicación terapéutica en el área de la salud, ya que sería más fácil establecer o modificar las "marcas" del ADN (terapia epigenética: metilación, acetilación, etc.) que cambiar la secuencia del ADN (terapia génica).

En síntesis, desde el momento en que algunos griegos comenzaron a preguntarse cómo se desarrolla un organismo, han pasado más de 2500 años, y aún no tenemos una respuesta que nos conforme. No obstante, el estudio de la célula ha realizado aportes durante cientos de años, la investigación en genética ha producido un enorme paso adelante habiendo llegado recientemente a conocer la secuencia completa de los 3.000.000.000 de pares de bases del genoma humano y establecer un importante "diccionario biológico" y, actualmente, la epigenética y su énfasis sobre los factores ambientales que pueden modular el funcionamiento del ADN sin cambiar su secuencia, abre enormes perspectivas para explicar cosas que no pueden ser explicadas sólo por la genética. También se abren enormes perspectivas para la aplicación de tales conocimientos a la esfera práctica, sobre bases quizás más eficientes y seguras.

Bibliografía

Jenuwein, Thomas. (2006) Coordinador de la Red de Excelencia para la Investigación del Epigenoma. Citado en: *¿Epigenética?* Material editado por Epigenome NoE, pp 55.

www.epigenome.eu y www.epigenome-noe.net, son respectivamente las páginas web de acceso público y para los miembros, de la Red de Excelencia para la Investigación del Epigenoma (Epigenome NoE). Se recomienda consultarlas para mayor información, detalles y bibliografía sobre el tema. Epigenome NoE es una red europea, con asociados en muchos países del mundo, que promueve la investigación en diversos campos de la epigenética y facilita la colaboración entre científicos. Actualmente, está integrada por 25 grupos de investigación, 26 miembros asociados y 12 equipos de reciente formación, dentro del Sexto Programa Marco de la Unión Europea.

Glosario

Acetilación de histonas: Agregado de grupos acetilos a las histonas, lo cual modifica su actividad. Por ejemplo, la escasa acetilación de histonas está asociada a regiones más inactivas del genoma (heterocromatina).

ARNsi: Moléculas cortas de ARN involucradas en la configuración "cerrada" (silenciosa) de la molécula de ADN, especialmente en las secuencias repetidas de ADN que se encuentran en el centrómero. Interrumpen la traducción ARNm > Proteína, evitando la expresión génica.

Células madre: Células con capacidad de autorenovación, que se pueden diferenciar en distintos tipos celulares en respuesta a señales moleculares específicas. Todos los tejidos embrionarios y adultos tienen su propio depósito de células madre que actúan en el crecimiento, renovación y reparación de los tejidos.

Código genético: Correspondencia entre los tripletes de nucleótidos (codones) del ADN o ARN y los aminoácidos de las proteínas. Cada secuencia de 3 bases corresponde a un aminoácido.

Cromatina: Estructura del núcleo celular formada por el complejo de ADN y proteínas, con variable grado de compactación, entre compacto (heterocromatina) y laxo (eucromatina). El grado de compactación es acorde con el grado de "apertura" o "cierre" de la molécula de ADN.

Epigenética: Estudio de los cambios heredables en la función génica no controlados por la secuencia del ADN. Los fenómenos epigenéticos cumplen importantes funciones en el desarrollo y la evolución, involucrando la acción de factores micro- y macro-ambientales.

Epigenoma: Se refiere a la totalidad de las características epigenéticas de un organismo.

Fosforilación de histonas: Agregado de grupos fosfatos a las histonas, con lo cual se modifica su actividad funcional. Es una de las "marcas" epigenéticas, junto con la acetilación y la metilación, que regulan la expresión del ADN.

Gen: Unidad fundamental del ADN que codifica una característica hereditaria de un organismo que habitualmente se corresponde con una proteína o un ARN.

Genoma: Secuencia completa del ADN de un organismo. El ADN se repite en cada célula de un organismo, aunque algunas regiones se "expresan" (dirigen la síntesis de proteínas) y otras son "silenciosas". La apertura y cierre de la molécula de ADN es modulado por factores epigenéticos.

Histonas: Grupo de proteínas básicas del núcleo celular, alrededor de las cuales se enrolla el ADN para formar la cromatina. La actividad del ADN es regulada por modificaciones químicas de las histonas.

Metilación de histonas: Agregado de grupos metilo a las histonas, lo cual modifica su actividad. Es una de las "marcas" epigenéticas, junto con la acetilación y la fosforilación, que regulan la expresión del ADN.

Metilación del ADN: Agregado de grupos metilo en los sitios citosina-guanina del ADN, que influyen en la actividad de los genes cercanos. Los patrones de metilación del ADN están alterados en varios tipos de cáncer.

Mutación: Cambio heredable en la secuencia de nucleótidos del ADN. Puede ser al azar, espontánea o inducida por factores experimentales, ambientales, tóxicos, etc.

Organización espacial del ADN: Doble cadena en espiral formada por combinaciones en pares de cuatro tipos de bases (adenina, timina, guanina y citosina), unidas en sus extremos a cadenas de azúcar (desoxirribosa) y grupos fosfato. La cadena se enrolla sobre proteínas histónicas, que a su vez se organizan en grupos llamados nucleosomas. Las pequeñas modificaciones en la organización espacial (sin cambios en la secuencia de nucleótidos) son la base de la modulación epigenética.

Proteoma: Se refiere a la totalidad de las proteínas de un organismo. El proteoma no es sólo el producto del genoma, sino también de todas las modificaciones que se producen durante o *a posteriori* del mecanismo ADN > ARN > Proteína.

Secuencia del ADN: Ordenamiento primario y lineal de nucleótidos. La secuencia del ADN especifica su función biológica precisa al dirigir (mediante el código genético) la secuencia de aminoácidos de la proteína sintetizada.

***Stem cells*:** (ver "células madre")

Terapia génica: Término general utilizado para indicar la administración de genes en un organismo con fines terapéuticos. Por ejemplo, introducción de genes normales para sustituir genes defectuosos. Es parte de la transgénesis (ver).

Transgénesis: Es la introducción en un organismo de genes extraños de otro organismo, o de genes "manipulados" para conseguir ciertos efectos. Por ejemplo, introducción de genes que otorgan la resistencia a la sequía en vegetales de zonas áridas, o introducción de genes que otorgan resistencia a ciertas enfermedades.