

Impacto de la Epigenética en el desarrollo normal y patológico

-nuevas perspectivas terapéuticas-

Dr. Roberto Rampoldi Bestard

Médico Dermatólogo. Montevideo, Uruguay.
Medicare. Summum. Laboratorio Celsius - Dermur



Resumen: A partir del estudio de los cambios heredables en la función de los genes, la epigenética ha permitido entender nuevos aspectos de la fisiología y fisiopatología del desarrollo embrionario, del cáncer y otras enfermedades crónicas.

El conocimiento más profundo de las modificaciones epigenéticas y de las "marcas epigenéticas" en cada tipo de enfermedad, permitirá diseñar mejores estrategias terapéuticas, con fármacos más específicos y con menores efectos colaterales.

Los fármacos epigenéticos constituyen hoy un prometedor futuro terapéutico, así como la prevención de la acción de los agentes metilantes en el medio ambiente en su más amplio concepto.

Palabras clave: Epigenética, epigenoma, marcas epigenéticas, agentes metilantes, fármacos epigenéticos.

Abstract: From the study of heritable changes in gene function, epigenetics has allowed to understand new aspects of the physiology and pathophysiology of embryonic development, cancer and other chronic diseases.

The deeper understanding of epigenetic modifications and "epigenetic marks" in every kind of disease, allow the design of better therapeutic strategies, more specific drugs with fewer side effects.

Epigenetic drugs are now a promising future therapeutic and prevention of the action of methylating agents on the environment in its broadest sense.

Keywords: Epigenetics, epigenome, epigenetic marks, methylating agents, epigenetic drugs.

Introducción

La comprensión de la complejidad de los seres vivos no se logra al conocer la secuencia del ADN, se debe también entender como **se expresan** los genes. La Epigenética es la disciplina que estudia los **cambios en la función de los genes**, que acontecen sin que exista alteración de la secuencia del ADN, comportándose como cambios heredables, dinámicos y reversibles.

Waddington en 1939 utilizó el término epigenética - cuyo significado etimológico es "*por encima de la genética*" -, para explicar el hecho observado de individuos que siendo portadores de genotipos idénticos podían derivar en una amplia variedad de fenotipos durante su desarrollo ^(1,2).

Por medio de las modificaciones en la expresión de los genes se integran señales extrínsecas provenientes del medio ambiente a la fisiología de los organismos. En las últimas décadas los planteamientos de Waddington han tomado una nueva perspectiva, por lo que se reconoce el papel que ejerce *el ambiente extranuclear; extracelular y social en la modulación de la actividad genética*, incluso se ha demos-

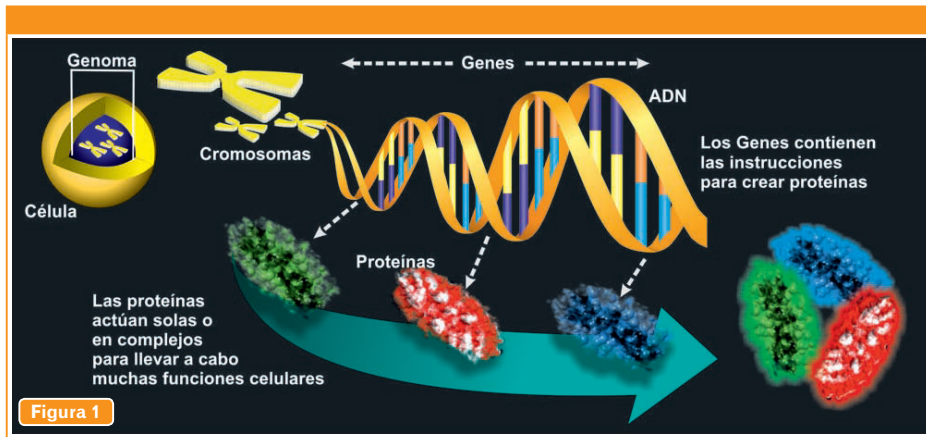
trado como el nivel socioeconómico modifica la herencia del coeficiente intelectual de manera no lineal ⁽³⁾.

Las células somáticas de un organismo pluricelular tienen básicamente la misma información genética, no obstante, cada uno de los tipos celulares que forman parte del organismo tienen una estructura y función característica. Esto se debe a la expresión diferencial del genoma, la cual es regulada principalmente por los mecanismos epigenéticos.

Genoma y Epigenoma

El 15 de febrero del año 2001, la revista Nature hacía públicas las conclusiones de la composición genética de los seres humanos, el Proyecto Genoma Humano había finalizado. Los objetivos fundamentales de este proyecto incluían la determinación precisa de la secuencia, es decir, desde la identificación de todas y cada una de las bases nitrogenadas que conforman el ácido desoxirribonucleico, ADN del genoma humano, la identificación de los genes y secuencias reguladoras hasta el almacenamiento de esta información en bases de datos accesibles a la comunidad científica. Dichos mapas serían utilizados para determinar

E-mail: rampoldi.roberto@gmail.com



los cambios en las secuencias del ADN, o mutaciones que posteriormente afectarán la función biológica (4, 5, 6, 7, 8). (Ver Figura 1).

Después que el proyecto Genoma Humano revelara la composición genética de los seres humanos, Manel Esteller (9) lidera el desarrollo del Proyecto **Epigenoma Humano**, que según el científico es más complicado porque cada uno de nosotros tiene un sólo genoma pero una centena de epigenomas, porque cada tipo de célula tiene un epigenoma distinto; p.e. el de las neuronas es distinto a las células del corazón o del pulmón.

Bases moleculares de la epigenética

La comprensión en la relación entre genes y ambiente surge de los descubrimientos de las bases moleculares epigenéticas que controlan la **activación y el silenciamiento de los genes**. Holliday propuso por primera vez en el año 1987 el posible papel de la epigenética en la herencia de las enfermedades y distinguió funciones de los genes en dos niveles: en la **trasmisión del material genético** de generación en generación (campo de la **genética**), y en el **funcionamiento de los genes** desde la fertilización hasta el adulto (campo de la **epigenética**).

La genética clásica no puede explicar la totalidad de la diversidad fenotípica de una población. Los gemelos monocigóticos tienen idéntica secuencia de ADN y presentan diferencias fenotípicas como susceptibilidad a enfermedades a mayor edad, por lo que la definición de Epigenética deja bien claro que ello se debe a **cambios heredables (por mitosis o meiosis) en la expresión génica** que no se deben a alteraciones en la secuencia del ADN.

Los hijos pueden heredar y expresar lo que aparentan ser nuevos rasgos provenientes del comportamiento y entorno de sus padres sin cambios en el ADN, pero sí variando su **expresión** (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17), y esto se produce con el **"silenciamiento o encendido"**.

La **expresión** selectiva de los genes y su influencia en el comportamiento de las células se afecta por **modificaciones químicas del ADN y sus proteínas asociadas (histonas)**. La alteración de estos factores epigenéticos o la pérdida de su control pueden causar cáncer u otras enfermedades.

Se han identificado en los individuos patrones epigenéticos heredables, respecto a la **metilación del ADN y la acetilación de las histonas**. Cuando estos patrones son identificados (a través de la identificación del Epigenoma), es posible lograr un diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las enfermedades que son causadas por estas alteraciones epigenéticas.

El comportamiento de la célula entonces, es definido por sus proteínas constituyentes, las cuales son el resultado de patrones específicos de **la expresión de genes**. El ADN no existe en la célula como una molécula desnuda; está asociado a proteínas llamadas histonas, con las que constituye asociaciones llamadas **nucleosomas**, que a su vez forman un componente complejo conocido como **cromatina**, que a su vez conforma los cromosomas (18). Los cambios estructurales de la cromatina tienen una profunda influencia sobre **la expresión génica**.

Si la cromatina se condensa, las enzimas involucradas en la expresión (p.e. ARN polimerasas) no pueden llegar y los genes están entonces "apagados" (silenciamiento cromosómico). Por el contrario, si la cromatina está "abierta", los genes pueden ser "encendidos" cuando se requieran.

Mientras varios desórdenes heredables por humanos son causados por mutaciones en las secuencias del ADN, un número de enfermedades como ciertos tipos de cáncer, son debidos a un silenciamiento de genes originados por **modificaciones epigenéticas** (19, 20, 21).

Varios factores epigenéticos que afectan la expresión de nuestros genes responden a distintos factores del ambiente, como la **exposición a sustancias tóxicas** en el más amplio sentido (inhalantes, ingestión, por contacto), los

hábitos alimenticios y en general el **estilo de vida** que lleva cada individuo, y esto es de fundamental importancia para entender los cambios epigenéticos (19).

"La Epigenética explica como actúan los estilos de vida sobre los genes [...] Todos los tumores tienen alterado su Genoma y su Epigenoma y ambas alteraciones son igual de importantes para el desarrollo del cáncer [...] La Epigenética ayuda a entender, entre otras cosas, por qué aparecen las enfermedades y por qué somos distintos unos de otros". Manel Esteller (9, 22)

Mecanismos de las modificaciones epigenéticas

El "silenciamiento" de los genes y las principales formas de modificación epigenética estudiadas son:

- la metilación del ADN
- la desacetilación de las histonas.

El estudio de la Epigenética dio su primer paso con el descubrimiento de las ADN-metil transferasas (DMTs), enzimas que catalizan la unión de los grupos metilo (-CH₃) a los nucleótidos de citosina de una de las dos bandas, en base al molde de la banda complementaria, conociéndose este fenómeno como la **"Teoría de la Metilación"** (23, 24, 25).

Estas modificaciones químicas del ADN producen los fenómenos epigenéticos denominados **"marcas epigenéticas"**. Estas marcas constituyen una capa adicional de información (epigenoma) superpuesta a la derivada de la secuencia de nucleótidos, que constituyen el genoma. Las modificaciones de las histonas incluyen diversos mecanismos, tales como acetilación, metilación, fosforilación y afectan a diferentes aminoácidos. Estos procesos determinan efectos específicos que se traducen en la **"activación"** o en la **"represión"** de la actividad génica (26, 27, 28).

El ADN está compuesto por cuatro bases diferentes que representan las cuatro letras del código genético, adenina, citosina, guanina y timina. A veces un grupo químico denominado metilo se añade a una base, lo cual agrega un nivel extra de información. En los organismos superiores la metilación está restringida principalmente a la base citosina, la cual cuando se metila se asocia a la formación de cromatina "cerrada" y por lo tanto se asocia a desactivación de los genes (29, 30, 31, 32).

La **metilación** puede ser influida por agentes ambientales, infinidad de agentes tóxicos se comportan como agentes metilantes. La metilación generalmente silencia la expresión génica, y si altera la expresión de un gen, cambiará la estructura o expresión génica del individuo, es decir sus características, propagándose su patrón genómico desde una generación a otra, pudiendo durar hasta cuatro generaciones y siendo un fenómeno reversible, elemento a tener en cuenta por la posibilidad de una Terapia Epigenética.

La metilación puede ser por exceso y por defecto y ambas causan variaciones, por ejemplo la hipometilación a lo largo del genoma puede activar oncogenes cercanos, y demasiada metilación puede apagar genes supresores de

tumores. Existen patrones de metilación aberrantes (hipermetilación e hipometilación) en algunos cánceres que conducen a genes supresores de tumores e inestabilidad del genoma (33, 34).

En los mamíferos, la metionina y la colina y cofactores como el ácido fólico y las piridoxinas provenientes de la dieta operan como dadores de grupos metilo compitiendo con los agentes metilantes nocivos del ambiente, previniendo y/o evitando las enfermedades. La metilación excesiva de genes reguladores del ciclo celular como los genes supresores de tumores y reparadores de ADN puede favorecer el desarrollo de cáncer (35, 36, 37, 38).

Las modificaciones químicas mencionadas operan en el ADN en concierto con modificaciones de las histonas sufriendo modificaciones postraduccionales (acetilación, fosforilación, metilación, deaminación y otras), modificando la estructura histona/nucleosoma, con lo cual se crea una nueva vía de señalización para la activación o la represión génica (29, 33, 35).

El conocimiento de **patrones de metilación** en diferentes regiones del genoma (**epigenoma**), permitirá establecer en forma precisa, la aparición de cambios asociados con el estado de malignidad de diversos tumores y otras enfermedades. Además, como los cambios epigenéticos son reversibles, el diseño de estrategias terapéuticas encaminadas a corregir las alteraciones en la metilación del ADN con agentes desmetilantes, permitirá una nueva terapéutica para dichas afecciones.

Si bien se conocen desde hace mucho tiempo la existencia de las enfermedades genéticas con mutaciones que dan lugar a un fenotipo alterado con consecuencias patológicas, debemos destacar la influencia de los factores epigenéticos en la expresión de los genes, concluyendo que el fenotipo puede resultar alterado también como consecuencia de errores epigenéticos. No obstante las lesiones epigenéticas son más difíciles de delimitar que las genéticas; mientras que es fácil precisar la naturaleza y alcance de un error genético, las alteraciones del Epigenotipo son más difíciles de advertir (17, 39, 40).

Terapia epigenética

De la misma manera que se puede hablar con total propiedad de enfermedades epigenéticas, desde hace algunos años se ha comenzado a hablar de **terapia epigenética**, término acuñado por Baylin y Jones en el año 2006 (42).

Si muchas enfermedades epigenéticas tienen como causa una aberrante metilación del DNA o una modificación errónea de las histonas, un medicamento que corrigiera estos defectos podría llamarse legítimamente **medicamento epigenético**.

Hasta ahora se han utilizado fundamentalmente **inhibidores de la metilación del DNA** y de la **desacetilación de histonas**, con lo que se ha llegado a hacer numerosos ensayos clínicos. Se están experimentando **inhibidores de histona desacetilasa** para tratar tumores, policitemia y el virus de la inmunodeficiencia humana latente y otros ensayos para reducir la hipermetilación del DNA (43).

Los **inhibidores de la metilación del DNA** que se utilizan en terapéutica son, principalmente, la 5-azacitidina,

la 5-aza-2'-desoxicitidina y la zebularina, que pueden incorporarse a células tumorales. En ellas se convierten en trifosfatos, se incorporan al DNA e interaccionan con las DNA metilasas que quedan covalentemente unidas a estos análogos, inhibiéndose la metilación del DNA en las siguientes rondas de replicación.

Para la *inhibición de la histona desacetilasa* se utilizan derivados del butirato, ácido hidroxámico y depsipéptidos, pero como inhiben todas las desacetilasas de forma inespecífica, resulta difícil predecir los efectos secundarios ⁽³⁹⁾.

Conclusiones

Los avances logrados en la Epigenética han permitido entender nuevos aspectos de la fisiología y fisiopatología del desarrollo embrionario, del cáncer y otras enfermedades crónicas.

El conocimiento más profundo de las modificaciones Epigenéticas (Epigenoma) y de las "marcas epigenéticas" en cada tipo de enfermedad, permitirá diseñar mejores estrategias terapéuticas. El reto para los investigadores en este campo es diseñar fármacos más específicos y con menores efectos colaterales ^(44, 45, 46).

Los fármacos epigenéticos constituyen hoy un prometedor futuro terapéutico.

Para prevenir los cambios epigenéticos, la Medicina apunta a prevenir la acción de los agentes metilantes en el medio ambiente en su más amplio concepto, tomando un papel muy importante en dicha prevención los avances en Nutrigenética y Nutrigenómica.

Recibido: 6 febrero 2014

Aprobado: 30 abril 2014

Bibliografía

- Waddington H. Development as an epigenetic process: An introduction to modern genetics. London. Alien and Unwin, 1939.
- Waddington H. The pupal contraction as an epigenetic crisis. In *Drosophila*. Proc. Zool Soc London 1941;(111):181-8.
- Perrod S et al. Long-range silencing and position effects at telomeres and centromeres: parallels and differences. *Cell Mol Life Sci* 2003;(60):2303-2318
- Skinner MK et al. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in the disease etiology. *Trends Endocrinol Metab* 2010.
- International Human Genome Sequencing Consortium Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;(409):860-921
- Lander ES. Initial impact of the sequencing of the human genome. *Nature* 2011;(470):187-197.
- Sanchez Serrano S. Epigenética: un nuevo lenguaje, un nuevo destino. *El Residente Revisión*. Vol VI (2): 105-110
- Reggie Garcia Robles et al. Epigenética: definición bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Rev Cienc Salud* 2012;10(1):59-71.
- Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone modifications maps. *Nat Rev Genet* 2007;(8):286-298.
- Roldán Arjona T. Epigenética: entre la estabilidad del genotipo y la plasticidad del fenotipo. SEBBM Divulgación. Departamento de Genética de la Universidad de Córdoba set 2010. Disponible en: <http://www.sebbm.es/ES/divulgación-ciencia-para-todos>.
- Allis CD et al. *Epigenetics*. NY. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2007.
- Holliday R et al. DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science* 1975;(187):226-32.
- M.J Cañal et al. Epigenetics, the role of DNA methylation. *Current topics in Plant Biology* 2003;(4).
- Holliday R. Epigenetics: A historical overview. *Epigenetics* 2006;(1):76-80.
- Holliday R. The inheritance of epigenetic defects. *Science* 1987;(238):163-80.
- Holliday R. Epigenetics comes of age in the twenty first century. *Journal of Genetics* 2002;(81):1-4.
- Fraga MF et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(30):10604-10609.
- Kornberg RD. Chromatin structure: a repeating unit of histones and DNA. *Science* 1974;(184):868-871.
- Ondarza R. La Epigenética, la otra cara de la genética. Mensaje Bioquímico Univ Autónoma de México 2012;(XXXVI):200-211. Disponible en: <http://bq.unam.mx/mensajebioquimico>.
- Jaenisch R, Bird A. *Nature reviews* 2003;33(3s):245-254.
- Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell* 2007;(128):693-705.
- <http://epigenome.eu/es/>
- Steven S et al. Proceedings of the National Academy of Science 1992;89(10):4748-4744.
- Kumar S et al. The DNA (cytosine-5) methyltransferases. *Nucleic Acids Res* 1994;(22):1-10
- Law J A, Jacobsen SE. Establishing maintaining and modifying DNA methylation patterns in plants and animals *Nat Rev Genet* 2010;(11):204-220
- Morales Ruiz T et al. Demeter and Repressor of Silencing 1 encode 5-methylcytosine DNA glycosylases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;(103):6853-6858.
- Jeltsch A et al. DNA methylation and molecular enzymology of DNA methyltransferases. *Chemobiochem* 2002;(3): 274-93.
- Campion J, et al. Individuality and epigenetics in obesity. *Obes Rev* 2009;(10): 383-92.
- Kaminer P. Epigenética, ciencia de la adaptación biológica heredable. *Arch Argen Pediatr* 2007(105)6.
- Jones P A, Liang G. The human epigenome. In: *Michels KB ed. Epigenetic Epidemiology*, Springer Science +Bussiness Media B.V 2012:5-20.
- Jones PA, Liang G. Rethinking how DNA methylation patterns are maintained. *Nat Rev Genet* 2009;(10):805-811
- Maunakea AK et al. Conserved role of intragenic DNA methylation in regulating alternative promoters. *Nature* 2010;(466):253-257.
- Herman JG et al. Gene silencing in cancer in association with promoter hypomethylation. *N Engl J Med* 2003;(349):2042-54.
- Leone G et al. DNA methylation and demethylation drugs in myelodysplastic syndromes and secondary leukemias. *Haematologica*. 2002;(87):1324-1341.
- Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals . *Nat Genet* 2003;(33) (Suppl): 245-54.
- Godfrey KM et al. Epigenetic mechanism and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatr Res* 2007;(61(1):5P1-2-);5R-10R.
- Jirtle RL et al. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 2007;8(4):253-62.
- Ting AH et al. The cancer epigenome components and functional correlate genes *Dev* 2006; 20(23):3215-31.
- Vera LF. Enfermedades epigenéticas: desde el cáncer hasta la sordera *Rev R Acad Cienc Exact Fis Nat* 2009;(103(1):79-96.
- Korenke GC et al. Cerebral adrenoleukodystrophy (ADL) in only one of monozygotic twins with an identical ADL genotype. *Ann Neurol* 1996;(40):254-257.
- Baylín SB, Jones PA. Epigenetic determinants of cancer. In: Allis CD et al. *Epigenetics*. New York. Cold Spring Harbor Laboratory Press 2006:457-476.
- Cox GF et al. Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects. *Am J Hum Genet* 2002;(71):162-174.
- Valdespino Gomez VM et al. Terapia epigenética en el cáncer - Logros y perspectivas. *Cir Cir* 2012;(80):470-480.
- Rodenhise D et al. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical application. *C M A J* 2006;(174):341-348.
- Smith R, Mill J. *Epigenetic and chronic diseases: an overview*. In: Helmutrud IR, Bronner F, Orefroy OC. *Epigenetics Aspects of Chronic Diseases*. Springer-Verlag London Limited 2011:1-20.