

## MÁS ALLÁ DE LA GENÉTICA: LA EPIGENÉTICA

Rocío García Flores y Félix Recillas Targa

Los seres vivos que habitan nuestro planeta tienen la capacidad de reproducirse y heredar su material genético a las siguientes generaciones. Fue a partir del siglo XX cuando se descubrió que el ADN (ácido desoxirribonucleico) es la molécula responsable de la transmisión de la herencia. Este ADN se transcribe y se traduce mediante la codificación de su secuencia a proteínas que dan lugar a todos los tipos de células y por ende a un organismo. Más tarde se supo también que el ADN se encuentra en un pequeño núcleo de tamaño microscópico en las células nucleadas, que es igual en todas las células de un mismo organismo y que mide aproximadamente dos metros de longitud. Muchas interrogantes surgieron a partir de estos descubrimientos: ¿Cómo es que dos metros de ADN caben en un espacio tan diminuto?, ¿por qué existen células tan distintas en un mismo organismo si su material genético es el mismo? y también, ¿cuál es la relación entre la información genética y el entorno ambiental de cada célula, que en su conjunto determinan una característica o rasgo observable?

Hoy se sabe que la cromatina (o material de la herencia) está constituida por un conjunto de proteínas (histonas) y ADN, y que este último se encuentra "enrollado" alrededor de las histonas, formando su unidad mínima de compactación, y también que la sofisticada organización descrita conforma una estructura altamente compacta que, al descompactarse en ciertas regiones, permite la expresión de los genes que se encuentran en ella.

Bill Sanderson, *La familia de Laocoonte entrelazada en espirales de ADN*, 1990. Wellcome Collection © ▶



## GENÉTICA VS. EPIGENÉTICA

En 1942 Conrad Waddington acuñó el término *epigenética* (del griego "epi", "sobre" o "por encima" de la genética) para tratar de explicar fenómenos biológicos que la genética no lograba clarificar. De esta forma se fue desarrollando la definición que, hoy en día, establece que la expresión de los genes puede ser regulada sin que ocurran cambios en la secuencia del ADN, y que dichos cambios pueden ser transmitidos de una generación celular a la siguiente (no de padres a hijos). Con los avances en el conocimiento se demostró la estricta interdependencia entre la información genética y la regulación epigenética para lograr la expresión de un gen en el momento adecuado del desarrollo de un organismo y en los tipos celulares y en los tejidos necesarios. En función de ello, evolutivamente hablando, se crearon "interruptores moleculares" que permiten controlar las señales para descompactar o compactar la cromatina y, de esta forma, facultar

de manera finamente regulada la expresión de los genes o su silenciamiento.

La expresión de los genes ocurre no solo mediante la lectura y transcripción del material genético, sino que depende también de poder modular (compactar o descompactar) la cromatina. Así pues, la regulación epigenética, además de centrarse en la expresión de genes, es primordial en la organización de la cromatina para alcanzar el mayor grado de compactación después de la duplicación del ADN, lo cual lleva a la posterior división celular y a la perpetuación de la vida.

La estrecha relación entre la genética y la epigenética es indudable. Uno de los ejemplos más claros son los estudios realizados en gemelos idénticos, cuyo genoma (información genética) es igual. Sin embargo, con el transcurso de los años y la influencia del ambiente, sus epigenomas (la manera en que la cromatina está compactada o no compactada) van cambiando. Lo anterior se ve reflejado en los casos



*The Cholmondeley Ladies*, ca. 1600-1610. Tate Collection ©

## *La epigenética, además, permite modular muchas respuestas extracelulares, como al frío, a ciertos alimentos, a la sequía en plantas.*

en que uno de los individuos es sano y el otro presenta una patología, por ejemplo, algún tipo de cáncer o una padecimiento cognitivo como la enfermedad de Alzheimer. La presión social, el sedentarismo, los hábitos alimenticios, incluso los microorganismos que naturalmente cohabitan nuestro cuerpo, entre otros factores, pueden causar estas diferencias en el epigenoma.

### **EL EPIGENOMA**

En el transcurso de las dos últimas décadas y con los avances de las nuevas estrategias de secuenciación a escala de genomas completos (genómica) ha sido posible describir y entender mejor la organización de los distintos epigenomas. Estos estudios se han completado con el desarrollo de nuevas metodologías experimentales, que incluyen la microscopía de fluorescencia de muy alta resolución, los protocolos moleculares sofisticados y la biología computacional, entre otros. De esta forma se ha generado una enorme cantidad de información que se almacena en grandes y complejas bases de datos, cuyo acceso es público. Así, los estudios científicos en este campo ha experimentado un cambio radical con la creación de grandes consorcios internacionales de investigación con un enfoque multidisciplinario. Cabe destacar el surgimiento de la biología computacional o bioinformática, herramienta imprescindible que hoy en día permite efectuar procesos de inteligencia artificial, modelaje computacional y el manejo de la enorme cantidad de datos derivados de la secuenciación para determinar procesos epigenómicos y genómicos.

Lo anterior nos ha llevado a concluir que la regulación epigenética es sumamente compleja, sobre todo por el gran número de paráme-

tros que intervienen. Además, se ha puesto en evidencia que el epigenoma no es continuo y que los cromosomas están compuestos por diferentes tipos de epigenomas, los cuales funcionan como un código de barras que transmite, a lo largo de cada cromosoma, señales que permiten la expresión regulada de los genes e, incluso, el control de la división celular.

### **EFEECTO DE LA EPIGENÉTICA EN EL DESARROLLO DE LOS ORGANISMOS**

En etapas tempranas del desarrollo de un organismo, en particular en las divisiones celulares post-fecundación, la relación genética y epigenética es de suma importancia, ya que son necesarios procesos epigenéticos de "apagado de genes", es decir, la no expresión de genes coordinada con la expresión de otros para determinar y mantener cada uno de los tipos celulares que forman a los tejidos y, por lo tanto, a un organismo completo, sea humano, ratón, planta, etcétera. En cada división celular estos procesos determinan cómo se especializa una célula, es decir, cómo se forma una célula de hígado, muscular, cardíaca, del sistema inmune y así, hasta completar más de 200 tipos celulares distintos en el caso del ser humano. La epigenética, además, permite modular muchas respuestas extracelulares, como al frío, a ciertos alimentos, a la sequía en plantas, a la floración (invierno versus verano), a hormonas y muchos otros aspectos fisiológicos que llevan a la formación, mantenimiento y supervivencia de un organismo.

Lo relevante de conocer a fondo la participación de la epigenética en la diferenciación celu-

lar es que permite diseñar novedosas estrategias de terapia celular para abordar distintas enfermedades, como ciertas leucemias y cardiopatías.

## ASPECTOS FISIOLÓGICOS DE LA EPIGENÉTICA

Recordemos que los aspectos ambientales claramente pueden modificar nuestro epigenoma. En la actualidad, los estudios que intentan entender el origen y desarrollo de diversos tipos de tumores deben tomar en cuenta la contribución de defectos genéticos y epigenéticos. Incluso mutaciones (cambios en la secuencia del ADN) en reguladores epigenéticos pueden amplificar el efecto patológico. Por lo tanto, a nivel clínico es necesario incorporar los procesos epigenéticos en el diagnóstico temprano, así como estrategias terapéuticas de diferentes enfermedades.

En mamíferos se ha demostrado que ocurre un borrado de señales epigenéticas que se inicia después de la fecundación para impedir que estas sean transmitidas de padres a hijos y evitar un proceso de cambio genético y epigenético acelerado e incompatible con las reglas evolutivas de los organismos. Por ello, aún no podemos hablar de determinismo epigenético, decir por ejemplo que “somos lo que nuestros padres comieron”. Sin embargo, algunos indicios sugieren que rasgos epigenéticos pueden ser transmitidos a las siguientes generaciones. Este es un tema de investigación actual muy atractivo, donde se plantean más preguntas que respuestas. Merece la pena mencionar también el carácter reversible de los procesos moleculares a nivel epigenético, lo que nos permite ser optimistas en cuanto a futuras metodologías terapéuticas y preventivas en beneficio de la salud.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Una de las áreas emergentes dentro de la epigenética trata de estudiar cómo ciertos rasgos epigenéticos podrían transmitir un fenotipo a la descendencia entre padres e hijos, por ejemplo, la obesidad, el autismo o la depresión. Empero, los resultados que se tienen hasta el momento no permiten aún contar con claras certezas al respecto. Sabemos que la información genética es transmitida a las nuevas generaciones siguiendo las reglas de la genética clásica, pero aún falta por conocer con qué frecuencia se segregan los rasgos epigenéticos, incluso, si son realmente heredados y con una regularidad identificable.

Sin duda alguna, la combinación de errores genéticos (mutaciones principalmente) y errores epigenéticos son causantes de muchas enfermedades y su estudio es prioritario para un gran número de países e investigadores en todo el mundo. Entre muchas patologías, merecen particular atención desde la perspectiva epigenética: el estudio del cáncer, diabetes, enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares, entre otras.

Nos encontramos en un momento histórico y de indudable evolución en el conocimiento a través de cambios de paradigmas en la biología. Para ello, resulta urgente crear en nuestro país, en nuestra Universidad Nacional, un instituto que se concentre en el estudio multidisciplinario e integral de la epigenética, cuyas investigaciones puedan repercutir en la comprensión, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades que aquejan a nuestra población. Hoy en día, y con el esfuerzo realizado en nuestra universidad y otras instituciones, existen los recursos humanos con suficiente masa crítica y experiencia para lograrlo. Debemos aprovechar esta gran oportunidad. **U**