

De la genética a la epigenética

La epigenética o estudio de los factores no genéticos que intervienen en el desarrollo de los organismos vivos y la interacción entre los genes y el medio ambiente, será el centro de la investigación biológica en los próximos años. Este libro describe en forma sencilla la evolución de esta disciplina y su enorme potencial para el mejoramiento de la salud humana.

CLELIA DE LA PEÑA
Y VÍCTOR MANUEL
LOYOLA VARGAS

El descubrimiento de la estructura del ADN en 1953 sentó las bases moleculares de la herencia que permitieron comprender cómo la información hereditaria es transmitida de generación en generación.

Desde entonces hemos aprendido que la información genética cifrada en la secuencia de nucleótidos de esta molécula es ilimitada; que los mecanismos que, por medio de moléculas de ARN, traducen el lenguaje genético del ADN a uno bioquímico, en forma de proteínas, incrementa aún más el número de estructuras y funciones posibles que han dado lugar a la casi increíble diversidad que existe en el mundo viviente. Los millones y millones de virus, bacterias, plantas y animales, desde organismos microscópicos hasta gigantes dinosaurios que han poblado este planeta, son el resultado de la multiplicidad de combinaciones que permite la información guardada en estas macromoléculas. Hemos aprendido también que la interacción entre los ácidos nucleicos y las proteínas es un mecanismo que permite interactuar con el ambiente y brinda aún más opciones de variabilidad regulando la expresión de los genes.

Parecía que estos mecanismos de flujo de información eran suficientes y creíamos tener una buena idea de cómo se controla el funcionamiento temporal de los genes. Sin embargo, en los últimos 10 años hemos empezado a comprender cómo ciertos mecanismos de interacción entre las proteínas y el ADN incrementan aún más las posibilidades de variación y explican cambios más duraderos que pueden, inclusive, ser heredados. Estos cambios, sin embargo, no son genéticos, ya que no alteran la información genética contenida en la secuencia de bases del ADN, tan sólo la modifican pegando o quitando grupos químicos a las bases del ADN o a las proteínas que lo envuelven formando la cromatina.

La epigenética, como se conoce genéricamente a estas modificaciones, no es algo nuevo; algunos fenómenos difíciles de explicar parecían ser el resultado de algo que escapaba a las leyes de la herencia, pero por muchos años no fueron otra cosa que curiosidades científicas. Hoy en día, los nuevos métodos de secuenciación del genoma han revelado los mecanismos responsables de estos fenómenos y se han convertido en la herramienta de moda que permitirá estudiar a fondo muchos otros fenómenos biológicos. La epigenética no es sólo un mecanismo más de la regulación del funcionamiento celular, es la forma en que se controlan los procesos biológicos fundamentales que determinan nuestro ciclo de vida a través de la diferenciación y el envejecimiento celulares, o nuestro comportamiento social por medio de los sentimientos. La epigenética será el centro de la investigación biológica en los próximos años.

La historia de la epigenética en sí se remonta a Aristóteles (384-322 a.C.), quien proponía a la epigénesis como un método del desarrollo de los embriones en animales. Durante el siglo XIX hubo un gran debate entre los embriólogos acerca de la naturaleza y localización de los componentes responsables para llevar a cabo el plan de desarrollo de un organismo. A fin de cuentas, los embriólogos se dividieron en dos disciplinas: los que pensaban que cada célula contenía elementos preformados que crecían durante el desarrollo y los que aseguraban que el proceso involucraba reacciones químicas entre los componentes solubles que ejecutaban un plan complejo en el desarrollo. El diccionario de la Real Academia Española define a la epigenética como "perteneciente o relativo a la epigénesis", y define la epigénesis como "los rasgos que caracterizan a un ser vivo en el curso del desarrollo, sin estar preformados en el huevo fecundado".

Uno de los principales personajes en la historia de la epigenética es Conrad Hal Waddington (1905-1975), quien es considerado como el padre de esta disciplina. Waddington se graduó en 1926 de la famosa Universidad de Cambridge, en Inglaterra, y era un hombre perseverante, con un gran interés en la integración de la genética, la embriología y la evolución. Se ha descrito a Waddington, al principio de su carrera científica (entre 1930 y 1940), como un investigador que no encontraba una posición estable y siempre estaba en posiciones de



medio tiempo, ya fuera en laboratorios privados o incluso como profesor visitante en el laboratorio de algún amigo o conocido.

Fue en 1936 cuando Waddington y el bioquímico Joseph Needham (1900-1995) —quien fue el primer director de la sección de Ciencias Naturales de la Unesco en París (1946-1948)— intentaron establecer un centro interdisciplinario en la Universidad de Cambridge para investigar la bioquímica y genética del desarrollo. Sin embargo, la propuesta fue rechazada por la universidad, ya que sentían que el dinero debería de ir a los grupos existentes de fisiología y anatomía. Por otro lado, la fundación Rockefeller también se opuso a la propuesta porque, a decir de la fundación, Waddington y Needham estaban trabajando en una “isla desierta” entre dos de las más ortodoxas disciplinas, y fueron vistos con escepticismo. Pero a pesar de todos los obstáculos que los investigadores tuvieron que afrontar, siguieron trabajando. Waddington se dedicó por muchos años al desarrollo embrionario y encontró que cuando trasplantaba regiones embrionarias de un pollo a un embrión de conejo sucedían cambios que no podían ser explicados por la genética. Observaba que el embrión seccionado del conejo respondía a señales inducidas por el embrión del pollo, formando la red neuronal y desarrollándose de forma normal.

Fue así que Waddington enfocó su investigación en las células competentes más que en la inducción de células para establecer los mecanismos no genéticos en el desarrollo embrionario. Waddington decía que las células necesitaban de un inductor para que se desarrollaran en su forma final, describía a este inductor como sólo “un empujón” y pensaba que la competencia era la responsable de los detalles del desarrollo. Esto llevó a Waddington a proponer que esta competencia se debía a la existencia de rutas controladas genéticamente.

Waddington visualizaba los mecanismos causales de la embriología como una búsqueda crucial en los procesos del desarrollo. Estos procesos fueron clasificados en tres grandes vertientes: histogénesis (diferenciación en el tiempo), organogénesis (diferenciación en el espacio) y morfogénesis (diferenciación en la forma). Sostenía que si la ruta del desarrollo era ventajosa para el organismo, entonces esa ruta se mantenía; si no era ventajosa, se *canalizaba* de un estado a otro. La canalización significa que la ruta está amortiguada de tal manera que será difícil salir del canal una vez en él (umbral de canalización), y una vez que la ruta ha sido introducida, el destino de la célula es fijado rígidamente. Es decir, si una célula entraba en el canal para la formación de células del cerebro, ya no era posible que saliera de esa ruta para formar parte de las células del corazón. Fue la visualización de este concepto de canalización lo que llevó a Waddington a diseñar el “paisaje epigenético” para explicar cómo la regulación genética determina el desarrollo. En este paisaje, Waddington proponía que al principio de la canalización todas las células eran iguales, y una vez que pasaran el umbral de la canalización, cada célula tenía una orientación para convertirse en células del cerebro, del corazón, del ojo o de una extremidad del cuerpo. Antes de pasar el último umbral de la canalización, las células podían cambiarse de canal, pero una vez que lo pasaran ya no había retorno y la célula se diferenciaba hacia el tejido u órgano que formaría finalmente.

Años más tarde, en 1939, Waddington usó el término *epigenotipo* para referirse al “grupo de organizadores y relaciones de organización a las cuales un cierto trozo de tejido es sustancial durante el desarrollo”. El epigenotipo es el que determina el estado del desarrollo de los genes. Para Waddington, el curso del desarrollo es determinado por la interacción de muchos genes entre sí, así como con su medio ambiente. Recordemos que durante los experimentos que Waddington realizó todavía no se sabía que el ADN era el material genético responsable de la herencia, por lo que todos sus hallazgos fueron revolucionarios durante esa época. Todos estos experimentos e hipótesis le ayudaron a proponer la metáfora de paisaje epigenético.

Puesto que la genética era el campo propio de los genetistas, era muy extraño ver a un biólogo que se interesara en ella. Waddington fue la excepción, él fue uno de los primeros biólogos en observar las mutaciones genéticas que ocasionaban anomalías en el desarrollo y definió por primera vez, en 1942, a la epigenética como “la

rama de la biología que estudia las interacciones causales entre los genes y sus productos que dan lugar al fenotipo” —el fenotipo es el conjunto de rasgos físicos y conductuales de un individuo—. En 1947 Waddington obtuvo una posición como profesor en la Universidad de Edimburgo, una de las universidades más antiguas de Escocia, donde permaneció hasta su fallecimiento. De hecho, en la universidad se construyó un edificio en 2009 con su nombre, en el cual se realizan investigaciones sobre sistemas biológicos en temas emergentes.

La palabra *epigenética* se deriva del griego *ἐπί*, *epi*, “sobre, encima”, y *γένεσις*, *genesis*, “generación, origen, creación”. Este *epi* de la epigenética se refiere a un fenómeno que va “más allá” de los genes, es decir, a todos los factores no genéticos que intervienen en el desarrollo de un organismo, y de las interacciones entre los genes y el medio ambiente. Así, la epigenética son todos los mecanismos que no dependen de las mutaciones en los genes, sino de las modificaciones que sufre la cromatina de estos genes. Esto puede explicarse mejor con el ejemplo de los gemelos homocigóticos —esto es, que provienen del mismo óvulo fecundado—, quienes comparten el mismo ADN y, aunque la información genética es idéntica, presentan ligeras diferencias fenotípicas, dadas por modificaciones epigenéticas que ocurren a lo largo de la vida del individuo debido a la exposición a un medio ambiente diferente, experiencias di-

Hoy sabemos que todo lo que hagamos no sólo nos afecta a nosotros, sino que también afectará a nuestros hijos, nietos y hasta tataranietos.

ferentes e incluso comida diferente. Más adelante abordaremos la importancia de los alimentos en los cambios epigenéticos que conducen a un fenotipo saludable.

Es cierto que los rasgos físicos los adquirimos de nuestros padres, ya sea el color de los ojos o la forma de la nariz, pero ¿de dónde adquirimos nuestra personalidad o los talentos musicales o académicos? ¿Es acaso que los adquirimos de nuestros padres y ya estaban predeterminados en nuestros genes, de manera que nosotros solo los desarrollamos con nuestro estilo de vida y nutrición?

Hoy sabemos que todo lo que hagamos no sólo nos afecta a nosotros, sino que también afectará a nuestros hijos, nietos y hasta tataranietos. La creencia de que el alcohol, el tabaco, las drogas o los agroquímicos (fungicidas y pesticidas) sólo les afectan, fisiológicamente hablando, a los que los usan o consumen, ha sido complementada con el descubrimiento de que también afecta a la salud de nuestra futura, y a veces hasta muy lejana, descendencia.

Las variaciones fenotípicas que son transmitidas a los nietos o bisnietos y que no vienen de cambios en la secuencia del ADN se originan en los cambios en el funcionamiento de los genes a partir de las modificaciones epigenéticas producidas por el medio ambiente en el que vivieron los abuelos o bisabuelos. Por años se creyó que los genes eran los principales protagonistas en la transmisión de las características fenotípicas de una generación a otra, pero ahora se sabe que también participan variaciones no genéticas que pueden ser heredadas. Existe una creciente evidencia de que las modificaciones epigenéticas son transgeneracionales, esto es, que se heredan a través de múltiples generaciones,

para dar lugar a un fenotipo. Algunos científicos han definido la transferencia transgeneracional como un cambio en la fisiología de la progenie en respuesta al estrés en los padres antes de que se llevara a cabo la fertilización. Ejemplos de estos casos son el color del pelaje en los mamíferos, el color de los ojos en la mosca, la simetría en las flores y la longevidad del gusano *C. elegans*, el cual es el animal multicelular más simple y por ello ha sido usado como organismo modelo para explicar la genética del desarrollo.

Los cambios epigenéticos producidos por químicos o por una alimentación deficiente ya se habían estudiado por muchos años, pero fue hasta hace poco que se descubrió que esta memoria epigenética es transgeneracional. Así, la dieta de nuestros padres, incluso la de nuestros abuelos, puede influir en nuestro metabolismo, comportamiento y hasta nuestra personalidad por medio de mecanismos epigenéticos (algunos de estos temas los abordaremos más adelante).

A principios del 2010 un estudio con ratas reveló que los padres alimentados con una dieta alta en grasas podía provocar problemas de salud en sus crías hembras, ya que algunos eventos epigenéticos sólo son heredados de padres a hijas y no de padres a hijos. Otro estudio mostró que los genes de ratones, cuyos padres habían sido alimentados con una dieta baja en proteínas, desde que dejaron de amamantarse hasta que alcanzaron la madurez sexual, mostraban cambios en “cientos de genes” en el hígado de los descendientes. Lo que esto demuestra, dicen los científicos, es que la información nutricional puede pasarse también por el esperma. De hecho, se ha encontrado que la cantidad de comida que el abuelo consumió entre los nueve y 12 años de edad fue primordial, dado que ésta es la edad en que los varones pasan por un periodo de crecimiento lento y es cuando forman las células que darán lugar a los espermatozoides. Durante la formación de estas células el epigenoma es copiado junto con el ADN y, dado que la dieta de los varones impacta directamente en la fidelidad con la que se transcribe el epigenoma, éste puede ser heredado a las generaciones futuras a través del esperma.

Hasta el momento, aunque ha habido un gran avance para comprender la herencia epigenética, ésta sigue siendo un gran misterio. Lo que resulta fascinante del estudio de la epigenética es conocer que algo que ocurrió en generaciones pasadas produce un efecto biológico en generaciones futuras. Para entender por qué y cuándo las variantes celulares epigenéticas serán heredadas, necesitamos saber primero las condiciones que promueven su inducción y estabilidad en las futuras generaciones. La epigenética confiere memoria a las células, en las que deja marcas muy estables que se pueden propagar en los primeros años de vida de las generaciones futuras. En un resumen general, se debe decir que cuidando las condiciones alimenticias y ambientales de los padres, estaremos contribuyendo a un mejor desarrollo de los hijos, nietos y bisnietos. La epigenética puede tener un alcance sin precedente en la programación genómica durante el desarrollo embrionario, probablemente a través de aproximaciones terapéuticas en la medicina regenerativa que más adelante retomaremos. •

