

Epigenética: una explicación de las enfermedades hereditarias

¿Habrá alguna idea que merezca no ser pensada de nuevo?

Elías Canetti

Estamos ante una nueva visión de la medicina y de la salud: las hazañas científicas y tecnológicas llevadas a cabo en el último decenio han sido espectaculares y gran parte de ellas han estado orientadas a entender los principios biológicos de la vida y la salud. Este año celebramos los primeros 50 años (desde el descubrimiento del ADN por Watson y Crick en 1953) en donde, luego de descifrar el código genético y la síntesis de proteínas, enfrentamos noticias sobre los resultados del proyecto del genoma humano, la medicina genómica, proteómica y nucleómica.¹ Al mismo tiempo nos enteramos de noticias preocupantes (quizás sin bases científicas confiables) que nos informan sobre la posibilidad de que en los próximos meses nazca el primer ser humano clonado. Esto último ocurre sin que todavía podamos conocer las repercusiones que este suceso puede traer en el futuro, ya que aún permanecen grandes espacios por llenar en el conocimiento de la medicina genómica (debido a que entre la factibilidad y la realidad, hay una brecha importante). Todo ello, considerando además que los cambios tecnológicos que el hombre integra a la sociedad, no siempre generan resultados satisfactorios para la misma.

Se calcula que han nacido en todo el mundo, aproximadamente, un millón de niños mediante la técnica de reproducción asistida, la gran mayoría de ellos sanos. No obstante, es legítimo pensar en los riesgos genéticos inherentes (reales y potenciales) que involucran la aplicación de esta tecnología. Sin embargo, el gran misterio se mantiene en el estudio de los genes, la genética y la epigenética (la cual estudia las estructuras que regulan los bloqueadores naturales que alteran la variabilidad y el equilibrio de la vida humana). Es necesario reflexionar sobre cómo los avances que la ciencia genera, producen una creciente preocupación y una mayor conciencia (tanto en la comunidad científica como en la población general) sobre el momento actual que se vive para su utilización y aplicación y mejorar la condición de la salud humana. Esto nos permite hacer un paréntesis en nuestro quehacer diario para señalar la comunión que debe existir entre la ciencia (en tanto arte y *logos*) y la ética (en tanto norma moral), lo que permitirá garantizar que los avances tecnológicos se apliquen efectivamente en beneficio de la humanidad.

Los esfuerzos por consolidar este equilibrio son muchos y de muchos, porque buscan siempre los lineamientos idóneos para su aplicación y control. Avanzar por el camino adecuado es parte del diseño de los trabajos de investigación a corto, mediano y largo plazos, y obtener beneficios con la información y las evidencias surgidas, son actividades esenciales para fundamentar los cambios que pueden generarse en la salud humana. Actualmente, la determinación de la secuencia del

ADN y la anatomía genética constituyen enormes pasos en la actividad científica; sin embargo, persiste la tarea de conocer la expresión regulada por el ADN genómico.

EPIGENÉTICA

Es así como en los últimos años la preocupación de los investigadores del genoma estriba en esclarecer cómo, cuándo y por qué se regula la expresión de los genes. El trabajo central es comprender la influencia del ambiente sobre la expresión del genoma. Ésta es labor de la *epigenética*, la cual puede entenderse como el estudio y análisis de los cambios de las funciones de los genes que son heredables y que no involucren cambios en la secuencia original del ADN; lo que significa determinar las expresiones alternas de un mismo gen. Este interés va más allá de no sólo definir al gen por sus componentes químicos, sino en su(s) expresión(es) y, con esto, volver a la pregunta original: ¿qué es un gen?

Waddington, en 1942, definió la epigenética como el estudio de la relación entre el genotipo y fenotipo o como el “proceso por el cual el genotipo genera el fenotipo”. En 1987, Robin Holliday puntualizó que los cambios en la expresión genética no sólo se llevan a cabo en el desarrollo temprano de la vida, sino durante toda la vida en estado adulto.²

El control de la expresión genética depende de numerosos procesos dinámicos, así como de la estructura silente, propia del ADN, o sea, la no codificante, que incluye *intrones* y elementos repetitivos. Entre los factores que controlan la expresión genética de un tejido específico se encuentran la metilación y la acetilación del ADN. La presencia de patrones de metilación en el ADN humano determina cierta protección para la conservación de las secuencias y reduce la capacidad de mutación. En la especie *Drosophila melanogaster* (la mosca de la fruta) no existe la metilación, por lo que la capacidad de mutación de esta especie es sumamente elevada. La metilación tiene sitios específicos de gran avidez para la captura de grupos metilo (CH₃), estos sitios son las llamadas islas de citosina-guanina CpG en el ADN, los cuales se asocian a genes funcionales, especialmente cerca de los promotores (o del primer *exon*) aunque no siempre es así. Actualmente, muchas enfermedades como el retraso mental en niñas (como en el síndrome de Rett), algunas anomalías craneofaciales, ciertas neoplasias, la inestabilidad de los centrómeros y algunas inmunodeficiencias son padecimientos potencialmente causados por cambios en la maquinaria de la metilación. Esto es importante de señalar, debido a que dicho proceso no sólo se presenta durante el desarrollo embrionario o fetal, sino a lo largo de toda la vida.

Las llaves enzimáticas (metilasas) son estudiadas para determinar el papel que tienen en la estabilidad cromosómica y de la cromatina. Así mismo, permiten entender este proceso como un estado epigenético y cómo puede ser éste controlado o modulado por los cambios ambientales. De hecho, existen estudios que han demostrado que la metilación forma parte de los mecanismos de defensa del huésped contra virus y parásitos que potencialmente pueden afectar el ADN. Por ello, en la actualidad esta área es una de las más intensamente investigadas.²

IMPRONTA GENÓMICA

Otro proceso en el que participa la metilación es en la impronta genómica (*imprintig*) –mecanismo único de los mamíferos, entre los vertebrados–, es un fenómeno que causa que algunos genes se expresen de acuerdo con su origen parental, lo que da como resultado un desarrollo asimétrico en la función del genoma parental que se expresa. La impronta genómica tiene un papel en el crecimiento prenatal, en el

desarrollo de líneas familiares, en la conducta y se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades humanas. La impronta se inicia durante la gametogénesis y se hereda mediante la maduración de los gametos y así se transmite al embrión. Todo este proceso es controlado, principalmente, por medio de sistemas enzimáticos de metilación-acetilación.³

Otro aspecto fundamental en el estudio de los principios epigenéticos, lo constituye sin duda, determinar el papel que tiene el cromosoma "X" (en su dosis compensatoria en la mujer y en el varón) del que se sabe ahora, su función es fundamental en la reproducción y la salud. El cromosoma "X" es uno de los mayores modificadores del genoma, por lo que debe estudiarse con atención para dilucidar la función que desempeña en el establecimiento de la cronología biológica: desde la gametogénesis hasta la vida adulta. Es por ello que programar o reprogramar el genoma sigue siendo un modelo a estudiar. Los dos genomas (materno y paterno) son generados por modificaciones epigenéticas, desde la gametogénesis y posteriormente se reprogramará durante la fertilización y la constitución del cigoto.

Es importante señalar que no todo el genoma funciona con impronta genómica (*imprinting*), ya que esta reprogramación poscigótica sigue una cronología que antepone y compromete la expresión de los genes tejido-específico; con lo cual se establece y regula la participación de aquellos genes que se requieren en y durante el desarrollo. Esto es de suma importancia dadas las características del genoma, ya que su orientación y regulación ocurren desde la etapa de célula germinal. Por lo que éste es un verdadero paradigma de la clonación, ya que estos fenómenos fundamentales si son alterados o desregulados y no se encuentran en el patrón adecuado de tiempo, podrían ocasionar o precipitar una catástrofe biológica de alcances impredecibles. Es así que para el estudio de la Reproducción Humana, es de gran importancia el estudio de los genes, la genética y la *epigenética*; ya que esta nueva área puede aportar explicaciones en enfermedades que hasta ahora no tienen un origen claro, como es la preeclampsia, las pérdidas recurrentes de la gestación,⁴ el RCIU, las fallas en la reproducción asistida, la infertilidad, la clonación, el cáncer ginecológico, el manejo de células madre para clonación de células somáticas y muchas otras.

POLIMORFISMOS

Se abre actualmente un amplio panorama en el estudio de las variaciones genéticas, que pueden ser la clave para aclarar la predisposición a enfermedades genéticas y la variación de la respuesta individual a factores ambientales. La identificación y genotipificación de un gran número de polimorfismos en poblaciones grandes, aumentará la posibilidad de identificar los genes responsables de las enfermedades, especialmente de las más comunes y las de presentación tardía como diabetes, Alzheimer, alcoholismo, esquizofrenia, homosexualidad y cáncer, entre otras. Para ello será necesario aplicar la tecnología apropiada para el estudio de los microarreglos del ADN, como es el uso de la técnica de polimorfismos de nucleótido simple (SNP's, por sus siglas en inglés).⁵ De esto dependerá el futuro cambio de la práctica médica, el cual permitirá prescribir a partir de una medicina basada en el entorno genético del paciente. Existen entre seis millones y diez millones de posiciones en el genoma humano, donde un solo nucleótido (SNP's) puede tener diferentes variaciones. Algunas de estas variaciones confieren resistencia o susceptibilidad a las enfermedades comunes, y otras, sirven como marcadores dentro de las secuencias del genoma. Actualmente, la tecnología disponible es costosa y su aplicación se limita a grandes centros de investigación. Existen dos tipos de polimorfismos:



- a) Los que no tienen efectos fenotípicos, los cuales se utilizan para comprobar la identidad o huella genética (como sucede en la identificación de la paternidad biológica, la identificación de sospechosos en procedimientos penales, la identificación *pos-mortem*, los trasplantes, etcétera).
- b) Los polimorfismos que tienen una importante contribución a la susceptibilidad a ciertos procesos patológicos, los cuales poseen interés médico, ya que son marcadores genéticos, especialmente útiles en la prevención de enfermedades complejas, como: anemia de células falciformes, asma, lupus, preeclampsia, abrupto placentario, pérdidas recurrentes de la gestación, cáncer ginecológico, embarazo molar recurrente, arteriosclerosis sin hiperlipidemia y defectos congénitos aislados.

En la actualidad, las decisiones, orientaciones e indicaciones médicas en Gineco-Obstetricia y sus disciplinas afines se encuentran sometidas a un análisis profundo, debido a los cambios científicos actuales. Esto permitirá, en un lapso de tiempo corto, establecer una nueva normatividad en el manejo del estado de salud de los pacientes. La investigación básico-clínica, combinada con una actitud médica de cambio, se traducirá, en el corto tiempo, en una mejor atención y un manejo exitoso para los casos que hoy son prioridades de salud y verdaderos paradigmas. Las presiones asistenciales sólo deben ser la llave que module e influya sobre las decisiones médicas, ya que de ello depende, en gran parte, la calidad de la atención y el éxito en la consolidación de la salud de un país. Finalmente, no podemos ignorar el valor de los progresos y el redescubrimiento de las ciencias médicas que nos permitirán apoyar el éxito de la tarea médica que desarrollan actualmente, incorporando el punto de vista ético y humano.

Dr. Ricardo García Cavazos
Subdirección de Investigación Biomédica del INPer

REFERENCIAS

1. Murray AW. Whiter genomics? *Genome Biology* 2000; 1.
2. Riddihough G, Pennisi E. The evolution of epigenetics. *Science* 2001; 293(5532): 1063-7.
3. Ferguson-Smith AC, Azim SM. Imprinting and the epigenetic asymmetry between parental genomes. *Science* 2001; 293(5532): 1086-9.
4. Unfried G, Griesmacher A, Weismuller W, Nagele F, Huber JC, Tempfer CB. The C677T polymorphism of the mefuylente-trahydrofolate reductase gene and idiopathic recurrent miscarriage. *Obstetric Gynecol* 2002; 99: 614-9.
5. Shi MM. Technologies for individual genotyping detection of genetic polymorphism in drugs targets and disease genes. *Am Pharmacogenomics* 2002; 2: 197-205.