

EPIGENÉTICA: RIESGOS POTENCIALES EN GESTACIÓN SUBROGADA

*Comunicación de la Dra. Elba P. Giorgiutti,
en el Seminario sobre "La maternidad subrogada: enfoque
interdisciplinario de una problemática actual", organizado por el
Instituto de Bioética, el 15 de junio de 2018*

EPIGENÉTICA: RIESGOS POTENCIALES EN GESTACIÓN SUBROGADA

Por la Dra. ELBA P. GIORGIUTTI

Clásicamente la biología ha considerado que el ser vivo, en su estructura y en su función, es el producto de la interacción dinámica, en función del tiempo, de su bagaje genético recibido por herencia y el ambiente en el que le toca vivir y desarrollarse. El fenotipo (estructura física y funcional de la persona) es la resultante final de una suma algebraica de estos dos conjuntos de factores, donde los menos suman tanto como los más.

Corría el año 1990 cuando un consorcio de investigadores bajo la iniciativa del Instituto Nacional de Salud y el Departamento de Energía de los EEUU dio inicio a lo que sería el Proyecto Genoma Humano.

Mucho se habló y mucho se escribió, desde fines del siglo pasado, sobre las posibilidades que el conocimiento del genoma humano significaría para la medicina. Alguna vez se dijo que para comienzos del siglo XXI numerosas enfermedades genéticas serían controladas gracias a estos descubrimientos.

Hoy sabemos que las cosas no son tan sencillas. Hemos descubierto que las secuencias de ADN no revelan la realidad biológica del ser vivo de manera completa: simplemente la primera etapa, el primer plano del mapa de la vida. Pero los segundos y

terceros planos son los que terminan definiendo biológicamente al ser humano.

A medida que se ha progresado en el avance del conocimiento del genoma, se nos ha ido revelando con fuerza la existencia de mecanismos reguladores, tan o más importantes que la estructura codificante del mensaje en el ADN, y de cuya significación - no tan conocida como el genoma – hoy tenemos suficiente evidencia

Quiero decir: cuando se fueron develando nuevos aspectos de la estructura y acción génica, se tomó conciencia de la existencia de ciertos mecanismos no estructurales en el sentido mutacional, que cumplen la función de reguladores de la acción de los genes.

Así nació lo que hoy conocemos como *epigenética*.

Sólo recientemente hemos comenzado a interpretar mejor el funcionamiento de estos recursos de la naturaleza, diferentes de los clásicamente considerados desde mediados del siglo XX.

Son instrumentos de los que se vale “el ambiente” para actuar sobre el genotipo: los “cómos” fundamentales de la interacción del genético-ambiental.

De esto se trata, precisamente, la acción *epigenética*.

El ADN, que se encuentra en el núcleo de la célula, consiste en una secuencia de unidades que, engarzadas a la manera de las cuentas de un rosario, constituyen una larga cadena. Un gen es una unidad estructural y funcional de esta cadena de ADN. La mutación del gen consiste en la modificación o alteración de la estructura íntima del mismo, y por lo tanto de su función. Este proceso es irreversible; es decir: cuando ocurre la mutación no hay retorno.

El mecanismo epigenético, al contrario de lo que ocurre con la mutación, consiste – no en la modificación estructural e irreversible del gen, sino en la activación o inactivación de un gen estructuralmente bien constituido. Esta modificación funcional no sólo es reversible sino que también es heredable.

Este último concepto es crucial. Las epigenéticas son modificaciones – muchas de ellas de origen ambiental – que

influyen en la activación génica, algunas de las cuales además de ocasionar cambios en el fenotipo sin afectar el genotipo, son transmisibles genealógicamente.

Con la modificación epigenética el genoma queda estructuralmente intacto, pero el gen no funciona como lo haría normalmente. Un gen normalmente activo puede inactivarse y otro inactivo en estado normal puede activarse.

Ahora bien: en el mundo que nos rodea existen infinidad de moléculas químicas que podemos encontrar a lo largo de toda la naturaleza: en el aire que respiramos, en el agua, en las cosas que tocamos, en lo que comemos, en el interior de los seres vivos incluyéndonos a nosotros los seres humanos.

También vivimos, desde antes de nacer, rodeados de estímulos positivos y negativos que, provenientes del medio ambiente, coadyuvan a definir nuestro ser más allá de nuestro genoma.

Todos estos factores ambientales que nos rodean, de naturaleza química u otras, puede eventualmente entrar en contacto con nuestro genoma y dejar en él su “*impronta*”; es decir su “*huella*”.

De esta manera el ambiente marca al GEN y modifica su función.

De todo esto existe, en los días actuales, abundante comprobación científica en especies vegetales, animales y también en el ser humano.

¿Cuáles son algunas de estas múltiples moléculas que pueden dejar su marca en el gen?

Los factores químicos responsables de acción epigenética son muchos y muy difundidos en la naturaleza; pero entre los más conocidos y frecuentes destacan dos radicales químicos llamados respectivamente metilo (-C-H₃) y acetilo (-O-C-H₃); aunque no son los únicos.

En general la *metilación* (es decir: la marcación del gen con un radical metilo) se vincula con la *represión o inactivación* del

gen (un gen metilado es un gen inactivado); mientras que la *acetilación* se relaciona con el proceso contrario: con la *activación* de un gen “dormido”.

Todo este sistema configura un cierto patrón en estas combinaciones químicas, variables, reversibles y heredables; patrón que recibe el nombre de “*código epigenético*” (o “*código de histonas*”) y que constituye una extensión funcional de la información contenida en el *código genético*.

De modo que tenemos: código genético y código epigenético.

Definimos, entonces, como *epigenéticos* a ciertos cambios en el fenotipo causados por alteraciones en la expresión de la información genética sin la ocurrencia de mutación en el ADN, es decir: sin variación estructural en las unidades o bases del mismo.

Entonces: estos grupos químicos funcionales, generalmente provenientes del medio ambiente, modifican la expresión de los genes que conservan intacta su secuencia de bases, contribuyendo en algunos casos, al desarrollo de patologías que afectan la salud humana.

Tomemos algún ejemplo: supongamos un gen “X” capaz de inducir cáncer (oncogen), pero que normalmente se encuentra inactivo porque su estado natural es estar metilado siempre. Este gen, metilado en condiciones normales, ejerce un efecto protector contra el cáncer para quien lo porta. Pero si pierde su radical metilo, se activa, pierde su función protectora y aparece el efecto indeseado, es decir: el cáncer.

¡Esto está definitivamente comprobado! Son muchos los ejemplos de enfermedades en las cuales interviene algún mecanismo epigenético en su etiología. No sólo muchos tipos de cánceres, sino también algunas formas de diabetes, enfermedades psiquiátricas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades autoinmunes, entre otras.

La primera pregunta que surge entonces en relación con la maternidad subrogada es:

¿Cuánto del epigenoma del feto podría configurarse a partir de las características del microambiente materno subrogado durante la gestación por subrogación?

Varios especialistas han señalado el tema, pero Kopec y colaboradores, trabajando en la Universidad de Cleveland (Ohio, USA) y Bedregal y colaboradores (de la Universidad Católica de Chile), lo han publicado con suficiente evidencia:

El desarrollo in-útero en un ambiente materno poco favorable (insuficiencia placentaria, desnutrición u obesidad materna) provoca cambios epigenéticos en el feto con efectos secundarios precoces y también eventualmente con efectos alejados determinantes del metabolismo en el adulto¹².

A nivel experimental, estudios realizados en la Universidad Mc Gill de Montreal, sugieren que, en la rata, el suministro de algunos suplementos alimenticios a la madre y también algunas conductas maternas, podrían influir la expresión génica en sus crías³. Los resultados experimentalmente observados responderían a procesos de metilación en regiones específicas de los segmentos cromosómicos involucrados⁴.

También en primates está comprobado que la nutrición in-útero y el estrés materno durante la preñez aumentan las probabilidades de ocurrencia de ciertas enfermedades por alteración del epigenoma de la cría con eventuales consecuencia a corto, mediano y largo plazo; se trata de enfermedades cardiovasculares, obesidad, diabetes, y aún ciertas deficiencias

¹Kopec G, Shekhawat P, Mhanna M *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 40:285-295,Jul2017

²Bedregal P. et al. *Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano*. Rev. méd. Chile v.138 n.3. 2010.

³Weaver IC, et al. *Epigenetic programming by maternal behavior*. Nat Neurosci. 2004 Aug;7(8):847-54.

⁴ New Scientist, 2005. Noviembre 19. (p.12).

hormonales en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal⁵. No son las únicas.

Pero el hecho tal vez más significativo, sobre la cuestión de la subrogación materna, en este sentido, han sido las comprobaciones en animales de laboratorio obtenidos mediante fertilización in vitro, en los que se observan cambios en los marcadores epigenéticos, atribuibles al procedimiento de fertilización, es decir: de manipulación. Estos cambios llevan a modificaciones en la expresión génica y en el desarrollo de las crías⁶⁷.

No debería sorprendernos, entonces, el hecho reconocido de que en el ser humano los síndromes de Beckwith-Wiedemann⁸⁹ y de Angelman¹⁰ detectables al nacimiento, ambos de naturaleza epigenética, se asocian con una frecuencia de ocurrencia mayor cuando se emplean técnicas de reproducción asistida. Esto está ampliamente corroborado.

Al respecto deberíamos preguntarnos entonces: si la fertilización in vitro, que es un evento de ocurrencia aún anterior a la implantación del embrión en el útero subrogado, ocasiona modificaciones epigenéticas, ¿no deberíamos evaluar las posibilidades de cambios de este tipo como consecuencia del intercambio metabólico materno fetal durante la gestación, especialmente cuando es por subrogación?

⁵Teicher MH, et al. *Developmental neurobiology of childhood stress and trauma*. Psychiatric Clinics of North America 2002; 25: 397-426.

⁶Thompson IG, Mitchell M, Kind KL. *Embryo culture and long-term consequences*. Reprod Fertil Dev 2007; 19: 43-52.

⁷Rivera RM, Stein P, Weaver JR. *Manipulations of mouse embryos prior to implantation result in aberrant expression of imprinted genes on day 9.5 of development*. Hum Mol Genet 2008;17:1-14.

⁸Huntriss J, Picton HM. *Epigenetic consequences of assisted reproduction and infertility on the human pre-implantation embryo*. Human Fertility 2008; 11: 85-94.

⁹Debaun MR, Niemitz EL, Feinberg AR. *Association of in Vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19*. Am J Hum Genet 2003; 72: 156-60.

¹⁰Cox G. *Intracytoplasmic sperm injection may increase the rise of imprinting defects*. Am J Hum Genet 2002; 71: 162-4.

Perera y colaboradores, de la Universidad Columbia de NY, demostraron que existe suficiente evidencia con respecto al hecho de que durante la vida prenatal se observa una alta susceptibilidad fetal a modificaciones epigenéticas, cuya implicancia no se circunscribe a los efectos para la salud a lo largo de la vida, sino que también pueden ser de efecto transgeneracional. Recordemos que la impronta epigenética se transmite, al igual que el gen.

Estos mismos autores han publicado otras investigaciones en las que ponen claramente de manifiesto que la polución ambiental induce cambios epigenéticos que pueden llevar a deficiencias del desarrollo neurológico.

Muestran que hay suficiente evidencia respecto de que cierto, hidrocarburo policíclico llamado HAP que es un compuesto orgánico que se encuentra en el petróleo, el carbón y en el alquitrán es, vía de mecanismos epigenéticos, inductor de carcinogénesis y teratogénesis (es decir: cáncer y malformaciones congénitas). Lo mismo ocurre con el bisphenol A (BPA) que es otro compuesto orgánico que se encuentra en plásticos y residuos de plásticos¹¹.

Nos preguntamos por añadidura: ¿Qué influencia, de efecto epigenético, podrían ejercer costumbres como el fumar o consumir drogas, para el feto en gestación en subrogación?

La responsabilidad de la madre subrogante, y del consiguiente ambiente de subrogación, no se limita a la entrega del hijo recién nacido. Los efectos epigenéticos intrauterinos pueden ser de manifestación tardía y eventualmente transmisibles genealógicamente. Esto significa que el recién nacido podría poseer, y eventualmente transmitir, improntas genéticas que no son las de sus padres biológicos.

Pero:

También podríamos preguntarnos, sin pretensiones de exageración, si es posible la inversa; es decir: si el feto pudiera

¹¹Frederica Perera and Julie Herbstman. *Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease*. *Reprod Toxicol*. 2011 April ; 31(3): 363–373.

ejercer algún tipo de influencia sobre la salud de la madre subrogante.

Dicho de otra manera:

Está probado que el micro ambiente materno durante la gestación actúa sobre el feto y sobre el epigenoma del feto:

¿Es posible asimismo que ocurra la inversa?

La pregunta no parece tan descolocada desde que la situación gestacional siempre supone riesgos maternos inherentes a la gestación en sí, más allá de que dicha gestación sea por subrogación o no.

El concepto de epigénesis ha instalado en nuestra ciencia un paradigma nuevo. También, creemos, que abre el horizonte a nuevos desafíos médicos.

Debemos saber que los posibles y necesarios recaudos que tomemos en el control del ambiente en que nos desarrollamos no nos pertenecen con exclusividad; ellos pertenecen también a las generaciones venideras, cuya salud dependerá en alguna medida de nuestros cuidados de hoy.

Urge asumir la responsabilidad que nos corresponde para con nuestra propia salud, la de nuestra generación y también la de quienes nos sucederán mañana.