

**EPIGENÉTICA:  
DE LOS MECANISMOS MOLECULARES  
A LA RESPONSABILIDAD HUMANA**

*Comunicación de la Dra. Elba Martínez Picabea de Giorgiutti,  
en la sesión privada del Instituto de Bioética,  
el 28 de julio de 2016*



# **EPIGENÉTICA: DE LOS MECANISMOS MOLECULARES A LA RESPONSABILIDAD HUMANA**

Por la Dra. ELBA MARTÍNEZ PICABEA DE GIORGIUTTI

La incorporación de la genética –en cuanto ciencia de la naturaleza– a la medicina humana tuvo su debut formal a mediados del siglo pasado.

Si bien los mecanismos genéticos de transmisión de la vida habían sido formulados por el monje agustino Gregorio Mendel (1822-1884) casi un siglo antes (1865), con sus trabajos sobre vegetales, el descubrimiento de la primera anomalía cromosómica en nuestra especie constituyó un hecho que marcaría un antes y un después en genética médica.

Efectivamente: Jerome Lejeune y colaboradores describieron la trisomía 21 (es decir: la existencia de un cromosoma 21 de más) asociada al Síndrome de Down en el año 1959<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Lejeune J, Gautier M, Turpin MR. Étude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *C. R. Acad. Sci.* (Paris) 1959; 248, 1721-2.

A partir de entonces numerosas otras alteraciones de los cromosomas fueron descritas y estudiadas en el ser humano y aún se siguen descubriendo nuevas.

Sin embargo, la ocurrencia familiar de ciertos rasgos llamativos como la sordera o la existencia de un dedo de más (polidactilia) con agregación familiar, eran situaciones bien conocidas desde mucho tiempo. En este tipo de características tuvo mucha importancia el trabajo de Victor McKusick con los Amish de Pennsylvania entre los cuales se observa una frecuencia alta de consanguinidad.

La existencia de características que se transmiten en el seno de los consanguíneos era bastante bien conocida en vegetales y animales. Mendel precisamente fue el primero en formular su existencia. Hoy sabemos que responden a la alteración de un único gen en el interior del genoma.

Comenzó a expandirse y profundizarse, en medicina humana, el conocimiento de enfermedades que hoy llamamos monogénicas, de las cuales hay varios tipos: dominantes, recesivas y ligadas al cromosoma X, según su modalidad de funcionamiento.

Corría el año 1990 cuando un consorcio de investigadores bajo la iniciativa de los Institutos Nacionales de Salud y el Departamento de Energía de los EEUU dio inicio a lo que sería el Proyecto Genoma Humano. Se pretendía determinar la secuencia, y por lo tanto conocer, los 3000 millones de bases químicas del genoma humano. El genoma humano es el conjunto de genes de nuestra especie que, como sabemos, ofrece variaciones individuales. La base de datos obtenida debería ser abierta y pública y para su implementación debían ser considerados los aspectos éticos, legales y sociales, que se especificaron en un capítulo del documento inicial bajo la sigla “ELSI”.

Este primer documento especificaba los detalles de la etapa inicial que se extendería desde 1991 hasta 1995. El proyecto –se estimaba– que llevaría 15 años de trabajo.

La colaboración internacional, que aceleró los progresos en el terreno de la genómica, así como los avances en tecnología de comunicaciones especialmente computación, hicieron posible que el primer borrador de este proyecto estuviera elaborado en el año 2000. Para junio del año 2003, es decir casi tres años antes de lo previsto, el PGH estaba finalizado según anunciaron al mundo, conjuntamente, Bill Clinton y Tony Blair. Los principales centros de investigación que colaboraron fueron de Estados Unidos, Canadá, Nueva Zelanda, Gran Bretaña y España.

Mucho se habló y mucho se escribió sobre las posibilidades que el conocimiento del genoma humano significaría para la medicina. Alguna vez se dijo que para el año 2000 numerosas enfermedades genéticas serían controladas gracias a estos descubrimientos.

Así se fueron divulgando, como probados, algunos conceptos de investigaciones en curso, sin la suficiente contrastación de la hipótesis y –en alguna medida– así debutaron los instrumentos de su comercialización e incluso de ciertos abusos.

Hoy las cosas han demostrado no ser tan sencillas y, a medida que se ha avanzado en completar el conocimiento de prácticamente todo el genoma humano, se nos revela con fuerza la existencia de mecanismos reguladores, tan o más importantes que la estructura codificante del mensaje en el ADN, y cuya significación –no tan conocida como el genoma– reviste una trascendencia que ya podemos comenzar a vislumbrar.

Quiero decir: a medida que se fueron conociendo nuevos aspectos de la acción génica, se tomó conciencia de la existencia de mecanismos no genéticos que cumplen la función de reguladores de la acción génica.

Así nació la *epigenética*.

Estos nuevos mecanismos, diferentes de los clásicamente considerados como responsables de la definición del fenotipo, se

hicieron visibles ya hace algunas décadas, pero entonces sólo era posible la observación de su ocurrencia sin una explicación causal satisfactoria.

Siempre supimos, por la elocuencia de las observaciones, que el fenotipo de un organismo es el producto de la suma algebraica del genotipo y el ambiente. Pero recién ahora comenzamos a comprender algunos de los mecanismos de que se vale “el ambiente” para actuar sobre el genotipo. El “cómo” de la interacción del ambiente con el genotipo.

Hoy hemos descubierto que son procesos extragénicos que intervienen activamente tanto en la reproducción celular como en la perpetuación de los caracteres y, por lo tanto, contribuyen con un peso específico de relevancia, a la definición del fenotipo.

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

Para poder comprender la epigénesis y, sobre todo su significación, debemos primero recordar algunas nociones básicas de los mecanismos de la acción genética.

La célula, en los organismos superiores, es una unidad biológica constituida por un núcleo y un citoplasma.

El ADN, que se encuentra en el núcleo de la célula, consiste en una secuencia de unidades que, engarzados a la manera de las cuentas de un rosario, constituyendo una larga cadena. Esta cadena, doble en el caso del ADN, enrollada helicoidalmente, se extiende a lo largo de un “eje” o “sostén” compuesto principalmente por ciertas sustancias llamadas histonas.

Un gen es una unidad funcional de esta doble cadena de ADN.

El ADN tiene, esquematizando, dos funciones primordiales: la duplicación celular y la codificación de proteínas.

Las proteínas son moléculas complejas que podríamos considerar como los bloques de construcción del organismo (los ladri-

llos); pero también forman parte de enzimas y hormonas y actúan como reguladoras en diversos procesos celulares.

En la cadena de ADN cada gen está constituido, a su vez, por una serie variable de unidades químicas llamadas *nucleótidos*, cada uno de los cuales contiene una base química nitrogenada, un fosfato y un azúcar (que en el caso del ADN es desoxirribosa y en el ARN es ribosa).

Las bases nitrogenadas que encontramos en nuestras células y en las de la inmensa mayoría de los seres vivos son sólo cuatro: Adenina, Guanina, Citosina y Timina (esta última en el ARN es reemplazada por Uracilo que cumple idéntica función). Si cada nucleótido tiene una base, un fosfato y un azúcar, sólo difieren por la base; por lo demás todo es igual. De modo que sólo cuatro son los diferentes tipos de nucleótidos que constituyen todos los genes. Estos nucleótidos, ensamblados entre sí en número y tipo variable, constituyen el gen. Hay genes que sólo están formados por pocos nucleótidos y otros que contienen centenares, o incluso miles.

Tres nucleótidos es el número funcional mínimo, por eso al conjunto de tres nucleótidos se lo llama *tripleto* o *codón*. Lo de “codón” es porque también constituye una unidad de codificación.

Cuando, en un tripleto del gen, una de las bases nitrogenadas es sustituida por otra que no es la que corresponde, ocurre lo que conocemos con el nombre de “mutación”. Esto significa que la estructura, y por lo tanto la función, del gen se altera. Y esta alteración es irreversible.

Estas son aquellas modificaciones del gen que hemos conocido con el nombre de mutaciones dominantes y recesivas, y que manifiestan diferentes formas de expresarse en una misma familia, es decir: en la genealogía.

Una mutación en el ADN puede producir daño o ser relativamente inofensiva.

Ahora bien, dijimos anteriormente que una de las funciones de la célula es la codificación o “construcción” de proteínas. Y esto la célula lo lleva a cabo mediante el concurso de la información contenida en el gen, y otros mecanismos celulares coadyuvantes.

A su vez, las proteínas –que dijimos que son moléculas complejas– están formadas también por un conjunto de pequeñas unidades químicas más pequeñas químicas denominadas “aminoácidos”.

¿Qué son y de dónde salen los aminoácidos?

Son pequeñas moléculas, algunas de las cuales incorporamos al organismo con nuestro alimento; a algunos los comemos, otros son sintetizados por el mismo organismo. Alrededor de una veintena de aminoácidos son los que el ser humano necesita de manera imprescindible para no sucumbir, y por eso se los llama esenciales. Histidina, leucina, isoleucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina y alanina provienen de la alimentación; arginina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, ornitina, prolina, serina, taurina y tirosina, los sintetiza el mismo organismo.

Cuando la célula necesita fabricar una proteína apela al recurso de reclutar, de entre los aminoácidos disponibles, aquellos que debe ensamblar para formar la cadena proteica requerida en ese momento. Esto es lo que hace la célula mediante un complejísimo sistema que no analizaremos en detalle: sólo someramente lo imprescindible.

De modo que la célula toma aminoácidos provenientes del medio y otros del propio organismo y, obedeciendo órdenes del ADN y mediante el concurso del propio ADN y otros elementos del aparato celular, fabrica proteínas que son imprescindibles para el organismo.



Señalamos previamente que el PGH apuntaba a secuenciar los genes que constituyen el conjunto que llamamos Genoma Humano.

En el año 1953 el genetista escocés Conrad H. Waddington (1905-1975), propuso el término *epigenética* para denominar al estudio del conjunto de ciertos factores no génicos que, en interacción con los genes, intervienen en la definición del fenotipo<sup>2</sup>. Hoy sabemos bastante más que entonces respecto de cómo son muchos de los mecanismos de regulación de la acción génica y, por lo tanto, incluimos en el capítulo de la *epigénesis* a todos aquellos cambios, fundamentalmente ambientales, que producen modificaciones fenotípicas sin el recurso de la mutación.

En realidad la epigénesis consiste –no en mutar irreversiblemente el gen– sino en la activación o inactivación de un gen estructuralmente bien constituido, mediante mecanismos reversibles pero heredables. Este último concepto es crucial. Además ¡aquí reside lo realmente novedoso!

Se trata de ciertas modificaciones en la activación génica, algunas de las cuales además de ocasionar cambios en el fenotipo, sin afectar el genotipo, pueden ser eventualmente heredables. Aquí el genoma queda intacto.

La activación e inactivación de los genes es un proceso que ocurre regularmente en el genoma y es –como dijimos– reversible. Un mismo gen puede estar activo hoy y no mañana, o viceversa, sin que ello signifique modificación estructural alguna en su secuencia de bases. Recordemos que la mutación, que es irreversible, consiste en la sustitución de una base por otra en la estructura del gen. Aquí tenemos al gen intacto pero “silenciado”.

¿Cuáles son los principales factores que inducen la supresión de la función de genes activos, o la activación de genes inactivos o “dormidos”?

---

<sup>2</sup> Waddington C. H. “Genetic assimilation of an acquired character”. *Evolution* 1953; 7:118-126.

En primer término debemos mencionar que una proteína requiere, para su conformación final, que se completen tres etapas celulares sucesivas.

La primera es aquella en la que el triplete de ADN, que está en el núcleo, es copiado por el ARN del citoplasma que se introduce en el núcleo para hacer esta copia al estilo de un “negativo” fotográfico que permite imprimir un “positivo”. Esta etapa recibe el nombre de *transcripción*.

La copia será “en espejo” y el triplete de ADN, así copiado en el ARN, se corresponderá de manera específica, al final del proceso, con un aminoácido específico. Incidentalmente podemos deducir que, cada triplete del ADN se corresponde con un aminoácido de la proteína. Es decir: la secuencia de tripletes del ADN se corresponde, punto por punto, con la secuencia de aminoácidos para la proteína a fabricar.

A partir de la *transcripción*, el ARN con la información extraída del ADN, sale del núcleo celular hacia el citoplasma llevando su mensaje (por eso ahora lo llamamos *ARN mensajero*) y se dirige a unas estructuras citoplasmáticas llamadas *ribosomas*.

En el *ribosoma* –que constituye algo así como la usina celular– el mensaje que originalmente estaba contenido en el *triplete* es leído y *traducido* a un aminoácido específico. Entramos en la etapa llamada *traducción*.

Recordemos que los aminoácidos constituyen las unidades estructurales de las proteínas.

La sucesión de aminoácidos engarzados a modo de las cuentas de un rosario, en el ribosoma, constituye la proteína que el organismo estaba demandando. Esta es la última etapa llamada *maduración o posttransduccional*).

Pasamos de una sucesión de tripletes en el ADN a una sucesión de aminoácidos en el citoplasma. Esta sucesión de aminoácidos conforma la proteína.

Aquellas moléculas llamadas “histonas”, que habíamos mencionado como al pasar, y de las cuales dijimos que constituyen el “sostén” o “eje” del ADN, cumplen además un papel esencial en el proceso de *maduración* proteica. Es durante su función, cuando pueden ocurrir algunos eventos que constituyen el meollo de la acción epigenética.

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 una fracción de la histona a la que se fija el gen, y dejar en ella su “*impronta*”, es decir su “marca”.

El factor ambiental deja su marca en la histona.

Esta *impronta* ejerce una acción muy específica en el período final de la síntesis proteica, mediante la activación o inactivación del gen o los genes que se encargan de la codificación.

De todo esto existe abundante comprobación científica en especies animales y vegetales y muchas también en el ser humano.

Los factores químicos responsables de acción epigenética son muchos, pero entre los más conocidos y frecuentes destacan dos radicales químicos llamados metilo (-C-H3) y acetilo (-O-C-H3), pero no son los únicos.

En general la *metilación* (es decir: la *impronta* con un radical metilo) se vincula con la *represión o inactivación* del gen metilado, mientras que la *acetilación* se relaciona con el proceso contrario: la *expresión* del gen.

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 potencial de la información contenida en el *código genético*.

De modo que, definimos 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 en la secuencia de las bases.

Los grupos funcionales como *metilos*, *acetilos*, *fosfatos* y otros que se incorporan al ADN y lo “marcan”, activan, inactivan, o 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.

Así ocurre con ciertos patrones de hipometilación que activan oncogenes, con la consecuente aparición o desarrollo de procesos cancerosos, lo mismo que la hipermetilación y, por lo tanto, la represión de genes supresores de tumores, que anula la acción protectora anticancerígena.

Algunos ejemplos de enfermedades en las cuales se ha comprobado, o está en investigación, algún mecanismo epigenético en su etiología, son:

La diabetes neonatal transitoria. Es una enfermedad poco frecuente que, si bien remite a poco de nacer, en muchos casos recidiva en la adultez (TNDM1; OMIM 601410). Se debe a la hiperexpresión del alelo paterno de los genes *PLAGL1* and *HYMAI* del cromosoma 6 (6q24). La expresión de estos genes es en el alelo paterno debido a la metilación (inactivación) del alelo materno<sup>3</sup>.

---

<sup>3</sup> Baglivo I. *et al.* “Genetic and epigenetic mutations affect the DNA binding capability of human ZFP57 in transient neonatal diabetes type 1”. *Federation of European Biochemical Societies (FEBS)*. 2013 May 21;587(10):1474-81.

En la enfermedad de Alzheimer, mediante estudios *post mortem* de la corteza cerebral, fue posible detectar epimutaciones por hipometilación en varios sitios. Uno de los hallazgos más frecuentes ocurre en el gen *ANK1* que mostró cambios en la metilación en la corteza cerebral pero no en el cerebelo (región protegida de la neurodegeneración en el Alzhéimer), ni en sangre<sup>4</sup>.

En enfermedades psiquiátricas como esquizofrenia y desorden bipolar de han detectado hipometilación en los genes *NR3B* y *GRIA2* entre otros<sup>5, 6</sup>.

Enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso.

Cardiopatías adquiridas. Estudios en animales de experimentación han revelado la existencia de acción epigenética, tanto por alteración de la metilación del ADN como por alteración de la metilación y acetilación de histonas, en fallos cardíacos agudos<sup>7</sup>.

En algunos cánceres de pulmón se ha demostrado que la metilación de los genes supresores de tumores conduce a la expresión inactivación de genes y presenta un importante mecanismo de desarrollo de tumores.

En el cáncer gástrico la bacteria *Helicobacter pylori* y la infección por el virus *Epstein Barr*, conducen a la hipermetilación de la mucosa gástrica que predispone para el desencadenamiento de cáncer.

En el cáncer colorrectal, se han comprobado de altos niveles de metilación en combinación con la mutación del gen *BRAF*.

---

<sup>4</sup> De Jager P. L., *et al.* "Alzheimer's disease: early alterations in brain DNA methylation at ANK1, BIN1, RHBDF2 and other loci". *Nat Neurosci.* 2014 Aug. 17. doi: 10.1038/nn.3786.

<sup>5</sup> Gupta D.S., McCullumsmith R.E., Beneyto M., *et al.* "Metabotropic glutamate receptor protein expression in the prefrontal cortex and striatum in schizophrenia". *Synapse.* 2005; 57: 123-131.

<sup>6</sup> Carolyn Ptak and Arturas Petronis. "Epigenetics and Complex Disease: From Etiology to New Therapeutics". *Annual Review of Pharmacology and Toxicology.* Vol. 48: 257-276. 2008.

<sup>7</sup> Roberto Papait *et al.* "Epigenetics: a new mechanism of regulation of heart failure?" *Basic Res Cardiol.* 2013; 108(4): 361.

Estaríamos frente a un mecanismo mixto. Otro recurso es la epimutación del gen protector MLH1.

También en el cáncer de próstata, que es una de las neoplasias humanas más comunes, se ha observado la epimutación del gen GSTP1, así como mecanismos mixtos de alteraciones genéticas y epigenéticas.

El cáncer de mama es una enfermedad multicausal, de la cual hay muchos tipos. Sin embargo, es en este cáncer que se ha podido observar frecuentemente alteraciones epigenéticas de ciertos genes supresores de tumores, cuya acción se inhibe porque la metilación bloquea su expresión. El ejemplo más clásico de este último aspecto es el bloqueo del gen BRCA1.

Se han demostrado factores epigenéticos en la etiología de linfomas no Hogkin y otras neoplasias hematopoyéticas.

En cánceres de piel, especialmente melanoma.

En el tumor de Wilms (tumor canceroso renal).

En enfermedades congénitas como: síndrome de Beckwith Wiedemann, el de Prader Willi, el de Angelmann, el de Rett, el síndrome de Rubinstein-Taybi, algunas inmunodeficiencias congénitas, entre otros.

Los síndromes de Prader Willi y de Angelmann fueron de los primeros que pusieron en evidencia un fenómeno central de la acción epigenética en patología humana.

Efectivamente: en ambos síndromes, que son fenotípicamente absolutamente diferentes, se observa la impronta incorrecta de dos genes (los genes SNRPN y UBE3A) ubicados en los brazos largos del cromosoma 15. Lo realmente novedoso es que si el cromosoma que experimenta la alteración es de origen paterno se produce el síndrome de Prader-Willi, mientras que si este cromosoma es de origen materno, se produce el síndrome de Angelman.

¿Qué significa esto?

Significa que los factores de epigénesis guardan memoria de su origen parental: son capaces de memoria y además esta memoria es intergeneracional. Y, si bien aún se desconoce la forma en que se opera la transmisión de esta información entre una generación y la siguiente, el trozo de cromosoma “marcado” tiene “memoria” de su origen parental.

He aquí un tipo de memoria no génica, que se puede transmitir a lo largo de las generaciones y que no se debe a mutación.

Esto es la gran novedad en biología.

Entonces la pregunta sería: ¿qué es más importante: poseer determinada constitución genética, de acuerdo con nuestro particular genoma, o que nuestros genes estén activos o inactivos, es decir: “prendidos” o “apagados” en su función codificadora y reguladora? ¿Es posible establecer una jerarquía en este sentido?

Hace algunos años el Profesor Marcus Pembrey del Colegio Universitario de Londres, con la colaboración de Olov Larsen Bygren de Suecia, realizó algunos descubrimientos en zonas remotas y aisladas de Suecia, que le permitieron elaborar una hipótesis que aún permanece en aquel terreno, es decir: faltan nuevas investigaciones que confirmen o refuten lo postulado<sup>8</sup>.

Este investigador británico trabajó sobre la base de observaciones relacionadas con los síndromes genéticos de Angelman y Prader-Willi que mencionamos previamente y en los cuales es absolutamente evidente que la *impronta de metilación* se hereda entre generaciones.

Como vimos, lo realmente significativo en estos síndromes parece ser, no tanto el segmento cromosómico involucrado, sino el origen parental del mismo.

---

<sup>8</sup> Pembrey M, Bygren L. O., et al.: “Sex-specific, sperm-mediated transgenerational responses in humans”. *Eur. J. Hum. Genet.* 2005; 14: 159–166.

El etiquetado, o *impronta*, con la memoria del origen parental de los genes, ocurriría durante la formación gamética: hacia la edad de la pubertad en el varón, para el espermatozoide, y durante la vida prenatal en la mujer, para el óvulo. Si esta hipótesis se confirmara, no sólo la secuencia del ADN sería heredable entre padres e hijos, sino “algo más” que significaría información diferente relacionada, no ya con la constitución estructural de genoma, sino con sus propiedades de “activación” o “silenciamiento”. Este “algo más”, es aquello que, precisamente, podría depender de factores ambientales o de otros genes moduladores.

Pembrey sospechaba que algún tipo de enfermedad crónica, como cierto tipo de diabetes, podría guardar relación etiológica con regulaciones *epigenéticas*. Investigó sobre antecedentes históricos muy antiguos y postuló que la privación de alimento produce efectos transgeneracionales diferentes si aquella ha ocurrido en la abuela o en el abuelo de los sujetos investigados, sugiriendo transmisión por vía paterna. Los “períodos sensibles del desarrollo”, según él mismo los llamó, serían –como señalamos– durante la vida intrauterina en la mujer y antes de la pubertad en el varón. Allí aparecerían las *improntas* que podrían ser transmitidas transgeneracionalmente, independientemente de la secuencia génica en el ADN original. Ambos períodos, en la vida del varón y de la mujer respectivamente, son precisamente aquellos en que ocurre la formación de óvulos y espermatozoides.

¿Es posible que alguna información medioambiental quede impresa en las gametas en el momento de su formación?

Pembrey y Bygren por lo menos así lo creen.

Por otra parte, no son las únicas investigaciones al respecto. Estudios realizados en ámbitos universitarios (en Duke University de Carolina del Norte y en McGill University de Montreal), parecerían demostrar 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 crías<sup>9</sup>, <sup>10</sup>. Ambos resultados responderían a procesos de *metilación* en regiones específicas de los segmentos cromosómicos involucrados<sup>11</sup>.

Si seguimos avanzando en el tema, no podemos dejar de tener en cuenta la influencia que tienen muchos factores ambientales sobre el epigenoma: toxinas como metales pesados, o toxinas endógenas, incluso hormonales estrogénicas o androgénicas, pueden alterar el patrón de metilación del ADN. Lo mismo ocurre con ciertos alimentos y sus contenidos vitamínicos: por ejemplo, una carencia alimentaria de ácido fólico y metionina produce una impronta incorrecta del gen IGF2 que es un factor de crecimiento.

En un muy buen estudio de revisión sobre el tema Bedregal y colaboradores, de la Escuela de Medicina de la Universidad Católica de Chile, consideran que existen evidencias de asociación entre eventos prenatales y cambios epigenéticos cuya manifestación podría ocurrir tanto en la vida prenatal como en la adulta<sup>12</sup>.

Ejemplos comprobados en especies inferiores son alteraciones en la nutrición materna durante la preñez, o el estrés materno, que influirían en el desencadenamiento u ocurrencia de algunas patologías crónicas del adulto como enfermedades cardiovasculares, obesidad y diabetes, fallas en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, y otras.

En cultivo de embriones *in vitro* se ha demostrado, en animales de laboratorio, que la fertilización asistida en roedores se asocia a cambios en los marcadores epigenéticos, con su conse-

---

<sup>9</sup> *New Scientist* 2003. Agosto 9. (p. 14).

<sup>10</sup> *Nature Neuroscience*, 2005. vol.7. (p.847)

<sup>11</sup> *New Scientist*, 2005. Noviembre 19. (p.12).

<sup>12</sup> Berengal P. *et al.* "Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano". *Rev. méd. Chile* v.138 n. 3. 2010.

cuencias en la expresión génica y en el desarrollo de las crías<sup>13, 14</sup>; hechos observados también en humanos en los que anomalías en la metilación del ADN, asociadas a técnicas de reproducción asistida, han mostrado una frecuencia significativamente aumentada de síndromes de Beckwith-Wiedemann<sup>15, 16</sup> y de Angelman<sup>17</sup> en los recién nacidos.

También se observan alteraciones de la conducta en la descendencia, como consecuencia de la ocurrencia de *imprinting epigenético* en etapas postnatales precoces, por lo menos en el laboratorio. Por ejemplo, se ha podido comprobar que la conducta materna en ratas afecta la respuesta al estrés de sus crías mediante una expresión diferencial del gen GR que regula la secreción de glucocorticoides a nivel del sistema nervioso central, y, como consecuencia de ello, se manifiesta una respuesta diferencial de las crías al estrés durante la vida adulta<sup>18</sup>.

Hay quienes piensan que este tipo de estudio, en roedores y primates, podría fortalecer la hipótesis según la cual la predisposición para padecer algunas enfermedades crónicas, en el ser humano, podrían ser respuestas endócrinas exageradas eventualmente relacionadas con un vínculo materno alterado.

---

<sup>13</sup> Thompson I. G., Mitchell M., Kind K. L. "Embryo culture and long-term consequences". *Reprod. Fertil. Dev.* 2007; 19: 43-52.

<sup>14</sup> Rivera R. M., Stein P., Weaver J.R. "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.

<sup>15</sup> Huntriss J., Picton H. M. "Epigenetic consequences of assisted reproduction and infertility on the human pre-implantation embryo". *Human Fertility* 2008; 11: 85-94.

<sup>16</sup> Debaun M. R., Niemitz E. L., Feinberg A. R. "Association of in Vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19". *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 72: 156-60.

<sup>17</sup> Cox G. "Intracytoplasmatic sperm injection may increase the rise of imprinting defects". *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71: 162-4.

<sup>18</sup> Mc Cormick J. A., Lyons V, Jacobson M. D., Noble J., Diorio J., Nyirendam *et al.* "5-Heterogeneity of glucocorticoid receptor messenger RNA is tissue specific: differential regulation of variant transcripts by early-life events". *Molecular Endocrinology* 2000; 14: 506-17.

Entre las enfermedades que se podrían relacionar con este tipo de mecanismo se mencionan: la obesidad, la hipertensión arterial, la intolerancia a la glucosa, la depresión, ciertas adicciones y la enfermedad coronaria, entre otras<sup>19</sup>.

¿Existen perspectivas terapéuticas para las enfermedades en que el epigenoma juega un rol significativo?

Sin duda, los recursos necesarios y, en alguna medida actualmente disponibles, para la incorporación o remoción de los grupos funcionales y, por lo tanto, para eventuales acciones terapéuticas, serían aquellas enzimas cuya función consiste precisamente en incorporar o remover los respectivos grupos funcionales.

Es precisamente la reversibilidad epigenética la que permite el tratamiento de algunos tipos de cánceres con enzimas que actúan sobre radicales metilo o acetilo u otros en el ADN o en la histona.

Muchos compuestos que actúan modificando el epigenoma, se están estudiando como posibles fármacos.

Por ejemplo, se realizan ensayos clínicos con dos grupos de sustancias que actúan en particular en cáncer de mama y leucemias. Se trata de ciertos compuestos demetilantes del ADN y otros inhibidores de las deacetilasas de histonas que ya están mostrando su eficacia en estas enfermedades.

Señalamos previamente que las modificaciones epigenéticas –a diferencias de las genéticas– son esencialmente reversibles. El conocimiento e identificación de los cambios en la metilación de genes o segmentos cromosómicos constituye un recurso de gran utilidad para el diagnóstico, la definición del pronóstico y su condición de blancos para la acción terapéutica específica.

---

<sup>19</sup> Teicher M. H., Andersen S. L., Polcari A., Anderson C. M., Navalta C. R. “Developmental neurobiology of childhood stress and trauma”. *Psychiatric Clinics of North America* 2002; 25: 397-426.

Finalmente:

Con el descubrimiento de la etiología epigenética de muchas patologías humanas se han comenzado a desmoronar, en alguna medida, las expectativas de desentrañar los misterios de la herencia a partir del secuenciamiento del genoma humano. Hemos avanzado a lo largo de la era de la genética y comenzamos a transitar la de la epigenética<sup>20</sup>.

La ciencia finalmente está comenzando a convencerse de que el genoma no es una fatalidad. Está, además, vislumbrando los mecanismos a través de los cuales el ambiente actúa sobre el genoma y modifica sus efectos. E, incluso, aparece claramente la conciencia de la responsabilidad humana, basada en el concepto de que *homo sapiens* es el único ser vivo que puede, con conocimiento, voluntad y honestidad, modificar la acción génica más allá de la ingeniería genética.

Ahora comenzamos a comprender algunas de las maneras en que factores genéticos y ambientales se vinculan a lo largo de la vida, y cuál es la medida del factor humano –más allá de constitución biológica de base– para modificar situaciones adversas.

El hombre puede modificar la herencia biológica y esta es la razón por la que aparece en el horizonte el tema de la responsabilidad humana en relación con la heredabilidad de los caracteres genéticos y su modificación por la acción deliberada o no de factores externos que el ser humano maneja.

¿Qué influencia, o efecto epigenético a la distancia, podrían ejercer costumbres como el fumar o consumir drogas, para las generaciones que nos sucedan?

¿Qué acciones tóxicas podrían significar, para futuros descendientes, la tarea de quienes trabajan en basureros electrónicos, o de quienes viven en sitios contaminados?

---

<sup>20</sup> Neissa J. I., Guerrero C. “Del código genético al código epigenético: nuevas estrategias terapéuticas”. *Rev. Fac. Med. Univ. Nac. Colombia*, 2004. Vol. 52. No. 4: 287.

Cierto es que no podemos aislarnos en una campana de cristal, ni controlar a voluntad absolutamente todos los factores de nuestro medio externo ni de nuestro medio interno. Pero debemos saber que los posibles y necesarios recaudos que tomemos no nos pertenecen con exclusividad; ellos pertenecen también a las generaciones venideras, cuya salud dependerá en alguna medida de nuestros cuidados de hoy, o sufrirán mañana nuestra falta de sensibilidad y responsabilidad.

El concepto de epigénesis ha instalado en nuestra ciencia un paradigma nuevo. También, creemos, abre un nuevo capítulo en bioética.

Ahora disponemos de nuevos elementos para valorar –desde la mirada de la biología– la importancia de los contextos en que el hombre nace, vive y muere, y nuestra responsabilidad para con nuestra propia salud, la de nuestros contemporáneos y también para la de quienes nos sucederán.

