

---

# CARTAS AL EDITOR

## LA EPIGENÉTICA: ALCANCES, APLICACIONES Y RETOS

Salyoc Tapia Rojas<sup>1,2</sup>

La epigenética se define como el estudio de los cambios heredables en la expresión génica, los cuales no implican cambios en la secuencia del ADN, cambios que pueden ser reversibles; es decir, un cambio en el fenotipo sin cambio del genotipo (1, 2). Los factores epigenéticos generan cambios químicos y estructurales en el ADN y están presentes a lo largo de toda la vida. Uno de los roles importantes de la epigenética es su participación en los diferentes destinos celulares que pueden tomar las células madre, ya que en el proceso de diferenciación celular muchos genes son silenciados (como los genes de pluripotencia) y otros son activados (3). En todos estos procesos está implicada la epigenética.

Entre los ejemplos más conocidos de la influencia de la epigenética se destaca la diferencia entre gemelos monocigóticos, que poseen el mismo genoma, pero en los que se observa diferencia

en el fenotipo. Los factores epigenéticos que influyen en estas diferencias son el medio ambiente y los estilos de vida de cada gemelo, de lo que podemos ver que la información de los genomas son iguales, pero se expresan de formas distintas (4, 5). Otro ejemplo muy simple de epigenética es la determinación del sexo en los lagartos (6); en estos, el sexo (macho o hembra) del nuevo individuo está determinado por la temperatura (factor ambiental) a la cual se desarrolla el huevo. Esta programación epigenética en el sexo de los lagartos puede ser alterada por contaminantes ambientales (7).

Las células tumorales, como en el caso del cáncer, muestran un escenario en el cual se produce una pérdida global en la metilación de las citosinas y, paralelamente, la hipermetilación de las islas CpG en regiones promotoras de genes específicos, como son los supresores de tumores, lo que impide su expresión (8). La pérdida de expresión por

<sup>1</sup> FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS, ESCUELA PROFESIONAL DE GENÉTICA Y BIOTECNOLOGÍA, UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS. LIMA, PERÚ.

<sup>2</sup> INSTITUTO DE MEDICINA REGENERATIVA, UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR. LIMA, PERÚ.

hipermetilación de zonas promotoras afecta funciones importantes para el mantenimiento normal del ciclo celular. Por otro lado, se produce una hipometilación global del genoma y una desregulación de las proteínas implicadas en el complejo equilibrio entre metilación (DNMT) y mantenimiento de la estructura de la cromatina, lo que genera inestabilidad en el genoma (8).

Al menos tres sistemas, incluidas la metilación del ADN, la modificación de las histonas y el silenciamiento génico por ARN no codificante, se considera que inician y sostienen los cambios epigenéticos.

## METILACIÓN DEL ADN

Uno de los procesos mejor conocidos es la metilación del ADN, el cual adiciona un grupo metilo (CH<sub>3</sub>), por medio de una metiltransferasa (DNMT), en regiones conocidas como CpG, formando dímeros de 5-metilcitosina-guanina o retirando el grupo metilo por desmetilasas como la enzima TET1 (1). La metilación del ADN se confirmó por primera vez en el cáncer humano en 1983, y desde entonces se ha observado en muchas otras enfermedades y condiciones de salud. El rol de la metilación del ADN depende de la región en la cual ocurra. Si la metilación sucede en las regiones promotoras, se suprime la expresión de los genes evitando el reclutamiento de factores de transcripción a la región promotora del ADN, de manera que se reprime la transcripción. La metilación también puede ocurrir en el “cuerpo” del gen (1).

## MODIFICACIONES DE HISTONAS

Otro proceso epigenético significativo es la modificación de la cromatina. Esta es el complejo de proteínas (histonas) y ADN que está estrechamente unido para encajar en el núcleo. El complejo puede

ser modificado por sustancias químicas, como los grupos acetilo (el proceso llamado acetilación), metilo (metilación), fosfatos (fosforilación), entre otros. Dicha modificación altera la estructura de la cromatina para influir en la expresión génica (2). En general, la cromatina fuertemente plegada tiende a cerrarse y no expresarse, mientras que la cromatina más abierta es funcional y está expresada (1).

## ARN NO CODIFICANTE

Pese a las modificaciones de histonas y ADN, aún se sabía muy poco sobre cómo estas marcas se agregaban a ubicaciones genómicas específicas. El descubrimiento de ARN pequeños como moléculas que “moldean” la maquinaria epigenética, brindó una explicación parcial a este problema. Esto contrasta con el ARN bicatenario, que actúa para inhibir la expresión génica al bloquear la traducción de ARN mensajeros (ARNm) en el citoplasma, un proceso conocido como interferencia mediada por ARN (ARNi) o silenciamiento génico postranscripcional. En una extensión de este modelo, la transcripción de ARN no codificante (ARNnc) se ha propuesto, generalmente, como un mecanismo de vigilancia de todo el genoma con funciones en el control de calidad de ARN. Los ARN largos no codificantes que funcionan como señales y señuelos están involucrados en la activación o supresión de genes, respectivamente.

Nuevas investigaciones, continuamente, están descubriendo el papel de la epigenética en una variedad de trastornos humanos y enfermedades mortales. Si bien, históricamente, el descubrimiento en epigenética ha sido extenso, las herramientas adecuadas para su estudio no han existido y la interpretación de datos ha sido desafiante. Sin embargo, actualmente ya varias empresas biotecnológicas están apostando por la

epigenética, ya que han visto en esta nuevas formas para tratar enfermedades, entre ellas el cáncer en humanos.

El desarrollo de nuevas herramientas usadas en ingeniería del genoma, tales como los dedos de zinc nucleasas (ZFN), TALEN y CRISPR Cas 9, ahora son usadas para modificar el epigenoma; para ello, realizaron modificaciones del sitio catalítico de las endonucleasas de estas herramientas. Una vez modificados, se los denomina ZF, TALEs y CRISPR dCas9 (Cas null) (9), y permiten el surgimiento de la ingeniería del epigenoma. Esta manipulación del epigenoma ayudará a dilucidar varios problemas en la investigación científica; un claro ejemplo son las células madre pluripotentes inducidas (iPSC o iPS), las cuales son obtenidas por un proceso de reprogramación de células diferenciadas (por ejemplo, fibroblastos). En dichas células se induce la expresión de genes como Sox2, Oct-3/4, c-Myc y Klf4, conocidos como factores de Yamanaka, y son insertados por medio de un vector (retrovirus, lentivirus, adenovirus, etc.) (10).

Pero en las iPSC aún se observan problemas, pese a la mejora de técnicas, principalmente en la reprogramación incompleta y la formación de tumores que generan riesgos en su uso para la medicina regenerativa, y también problemas en la investigación científica. Dichos problemas están asociados a la epigenética, ya que las células diferenciadas tienen un entorno epigenético y estas, al inducirlas en iPSC, mantienen parte de ese entorno (memoria epigenética y regulación espacial), lo que puede influir en los esfuerzos de diferenciación dirigida para aplicaciones en modelado o tratamiento de enfermedades (11).

Lo mencionado sugiere que se comience a realizar estudios relacionados con la epigenética en el país, ya que son muy pocos los trabajos realizados en esta área tan interesante, puesto que nos abriría la posibilidad a nuevos descubrimientos que ayudarán a entender mejor los mecanismos celulares.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nat Publ Gr*; 2016; 17 (8): 487-500. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1038/nrg.2016.59>
2. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet*. 2003; 33: 245-54.
3. Atlasi Y, Stunnenberg HG. The interplay of epigenetic marks during stem cell differentiation and development. *Nat Publ Gr [Internet]*. Nature Publishing Group; 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrg.2017.57>
4. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci*. 2005; 102 (30): 10-5.
5. Tan Q, Christiansen L, Hjelmberg JVB, Christensen K. Twin methodology in epigenetic studies. *J Exp Biol*. 2015; 218 (1): 134-9.
6. Crews D. Sex determination : where environment and genetics meet. *Evol Dev*. 2003; 55: 50-5.
7. Jr G, Parrott BB, Nilsson E, Haque MM, Michael K, Biomedicine M. Epigenetic programming alterations in alligators from environmentally contaminated lakes. *Gen Comp Endocrinol*. 2017; 238: 4-12.
8. Feinberg AP, Koldobskiy MA, Göndör A. Disease mechanisms: epigenetic modulators, modifiers and mediators in cancer aetiology and progression. *Nat Rev Genet*. 2016; 17 (5): 284-99. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrg.2016.13>
9. Lo A, Qi L. Genetic and epigenetic control of gene expression by CRISPR – Cas systems. *F1000Research*. 2017; 6: 1-16.
10. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006; 126 (4): 663-76.
11. Lee D, Shin J, Tonge PD, Puri MC, Lee S, Park H, et al. An epigenomic roadmap to induced pluripotency reveals DNA methylation as a reprogramming modulator. *Nat Commun*. 2014; 5: 1-10.

RECIBIDO: 06/06/2017

ACEPTADO: 18/07/2017

AUTOR: SALYOC TAPIA ROJAS

CORRESPONDENCIA: saltaproj@gmail.com