

# La adaptación biológica heredable: avances y novedades

Eduardo Cuestas\*

## RESUMEN

**Objetivos:** el presente artículo se propone repasar los avances más recientes realizados en epigenética. **Fuente de los datos:** revisión no sistemática de la literatura, para obtener referencias pertinentes y actualizadas relacionadas con el tema. **Síntesis de los datos:** los estudios analizados ponen especial énfasis en los procesos de metilación, modificación de histonas y la acción de ARN no codificante, como mecanismos fundamentales para que ocurran los cambios fenotípicos heredables por efecto ambiental, con fines de adaptación. **Conclusiones:** el entendimiento de estos factores podría revolucionar el enfoque de la biología evolutiva y del desarrollo; y su aplicación a las ciencias médicas determinará sin duda un nuevo abordaje a los conceptos de salud y enfermedad. (MÉD.UIS. 2009;22(1):2-11).  
**Palabras clave:** Epigenética. Genotipo. Fenotipo.

## INTRODUCCIÓN

La epigenética se define como el estudio de las alteraciones heredadas de la expresión génica que no se deben a la secuencia de nucleótidos del ADN original del individuo<sup>1</sup>. Media entonces, la adaptación al medio ambiente, por medio de la plasticidad del genoma para generar diferentes fenotipos ante las distintas condiciones ambientales<sup>2</sup>.

Estos cambios se basan en las modificaciones que se producen en la cromatina nuclear por la combinación de la molécula de ADN con grupos histónicos, quienes tienen relación con la regulación de la expresión genética.

El estado de la cromatina es crítico para determinar cuándo, cómo y dónde debe efectuarse la transcripción de un gen en un producto determinado. Este hecho es fundamental en determinados procesos celulares, como la diferenciación, el crecimiento y la muerte.

La heterocromatina impide el acceso de activadores transcripcionales y determina el silenciamiento génico de la zona. Por el contrario, la eucromatina permite el acceso de activadores que se acoplan con las regiones promotoras, posibilitando el proceso de transcripción.

Existen tres mecanismos por los cuales las marcas epigenéticas regulan el estado “abierto” o “cerrado” de las regiones del genoma y por tanto controlan el estado activado o inactivado de los genes<sup>3</sup>.

## METILACIÓN DEL ADN

La metilación está restringida a la base citosina, la citosina metilada es responsable de la formación de heterocromatina, por ende de la desactivación génica.

La metilación de citosinas, en las secuencias de CpG, dentro de la región promotora de un gen, inactiva su expresión. La denominada “marca de metilación” de un gen, se observa en la inactivación del cromosoma X y en los genes parentales inactivados o silenciados. Por lo tanto las marcas son diferentes en las gametas, presentando un patrón de metilación dependiente del sexo.

Ejemplos de alteraciones de la impronta son por ejemplo, el síndrome de Beckwith Wiedemann que se produce por las dos copias activas (materna y paterna) del gen IGF2 en un mismo individuo. Otros síndromes

\*Servicio de Pediatría y Neonatología. Hospital Privado. Centro formador: facultad de ciencias médicas. Universidad Nacional de Córdoba.

Correspondencia: Dr. Cuestas. Servicio de Pediatría y Neonatología. Hospital Privado Naciones Unidas 346 5016 Córdoba. Argentina. e-mail: ecuestas@hospitalprivadosa.com.ar

Artículo recibido el 10 de Abril de 2008, aceptado para publicación el 19 de abril de 2009

relacionados son el de Angelman, Prader-Willi, Silver-Russel y diabetes neonatal.

La excesiva metilación o la hipometilación de genes reguladores, como los supresores de tumores y reparadores del ADN, puede favorecer el desarrollo de cáncer<sup>9</sup>.

## MODIFICACIÓN DE LAS HISTONAS

Las modificaciones ocurridas en el ADN ocurren simultáneamente con modificaciones de las histonas. El nucleosoma está constituido por pares de bases de ADN en conjunto con proteínas no histónicas.

Las histonas sufren modificaciones postraduccionales que alteran la conformación de la cromatina, estas incluyen: acetilación, fosforilación, metilación, deaminación, ubiquitinización, ADP-ribosilación e isomerización de prolinas histónicas, conformando una gran diversidad en la estructura histónica del nucleosoma la cual es generada por estos cambios.

## ARN NO CODIFICANTES

Las moléculas de ARN no codificantes pueden causar inactivación génica por los denominados ARNi, que interfieren por complementariedad con secuencias de ADN o ARN codificantes<sup>5</sup>.

Eventualmente, la configuración de la cromatina en la división celular, exige la producción continua de estos ARN, por lo que pueden considerarse como marcas epigenéticas.

Investigaciones recientes han descrito algunas interrelaciones entre nuevas funciones y rasgos fenotípicos en modelos *in vivo*, como por ejemplo, en la función de regulación génica en la producción de procesos tumorales, acción de agentes medioambientales con desregulación de la función reproductiva con transmisión transgeneracional, alteración en la metilación del ADN durante el envejecimiento, relación entre el estrés prematuro y conducta del adulto por metilación de genes neurales.

Otros ejemplos son: relación entre trastornos del desarrollo fetal como el retardo del crecimiento intrauterino, prematuridad, riesgo por diabetes materna y fenómenos epigenéticos.

Mientras continúan las investigaciones, los nuevos conocimientos aportan nuevas modalidades terapéuticas. Entre éstas, se incluyen los agentes que

reverten el silenciamiento génico, como en el caso de los azanucleósidos que inhiben a la enzima ADN metiltransferasa para el síndrome mielodisplásico. El uso reciente de un modelo de ratón genéticamente manipulado para provocar el síndrome de Rett demostró que la restauración de niveles normales de proteína MeCP2 en las neuronas, revertiría los signos autistas que conforman parte del síndrome<sup>6</sup>.

Es de notable interés la heredabilidad de las marcas epigenéticas, que ofrecen por tanto un medio de transmitir el estado de activación/desactivación de los genes a través del proceso de división celular y de una generación a otra<sup>5-8,10</sup>.

En términos de desarrollo evolutivo, los cambios estructurales de la cromatina, determinados por factores medioambientales, al adquirir la propiedad de ser heredables, operarían como un determinante selectivo, cobrando significación en el marco de la expresión adaptativa al medio.

A la luz de la mirada epigenética, la teoría de la evolución centrada en los genes tendría un alcance limitado. El dogma de la era genética atraviesa una silenciosa revolución. Estamos empezando a pensar menos en términos de secuencias de genes y más en términos de cómo se comportan estos genes en el contexto de su ambiente.

La comprensión de estos factores podría revolucionar el enfoque de la biología evolutiva y del desarrollo; y su aplicación a las ciencias médicas determinará sin duda un nuevo abordaje a los conceptos de salud y enfermedad, con una mejor comprensión de cómo interactúan los genes y medio ambiente, dejando atrás viejas antinomias como *natura et nurtura*. La implementación de la investigación traslacional es esencial para superar éstas perspectivas<sup>11</sup>.

## SUMMARY

The biological inheritable adjustment: advances and innovations

Objectives: to present the most recent advances made in epigenetics research. Sources: Non-systematic review of the literature, in order to obtain relevant and updated references related to the subject. **Summary of findings:** studies remarks methylation, histone modification, and the action of non-coding RNA processes, as key mechanisms to occur phenotypic changes by heritable environmental effects. Conclusions: the knowledge of these factors could change the approach of developmental and evolutionary biology, and its applications to medical science with a new approach to the concepts of health and disease (MÉD.UIS. 2009;22(1):9-11).

Key words: Epigenetics. Genotype. Phenotype.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

1. Devaskar SU, Raychaudhuri S. Epigenetics-A science of heritable biological adaptation. *Pediatric Res* 2007;61:1R-4R2.
2. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 2003;33(Suppl):245-54.
3. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 2007;8(4):253-62.
4. Feil R. Environmental and nutritional effects on the epigenetic regulation of genes. *Mutat Res* 2006;600(1-2):46-57.
5. Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD, Hanson MA. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatric Res* 2007;61(5 Pt 2):5R-10R.6.
6. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science* 2001;293(5532):1089-93.
7. Ting AH, McGarvey KM, Baylin SB. The cancer epigenome components and functional correlates. *Genes Dev* 2006;20(23):3215-31.
8. Saugstad LF. From genetics to epigenetics. *Nutr Health* 2006;18(3):285-300.
9. O'Driscoll L. The emerging world of microRNAs. *Anticancer Res* 2006;26(6B):4280-10.
10. Cuestas E. ARN. Premio Nobel de Medicina 2006. *Arch Argent Pediatra* 2007;105:197.
11. Cuestas E. Implementación de la medicina traslacional. *Arch Argent Pediatra* 2006; 104:571.