

17. Bromfield JJ, Jasper MJ, Johansson M, Robertson SA. Semen activates the female immune response during early pregnancy in mice. *Immunology*. 2004;112:290-300.
18. Chen W, Hardegen N, Jin W, Lei Ke-Jian, Li Li, Marininos N, et al. Conversion of peripheral CD4+CD25-naive T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3. *J Exp Med*. 2003;198:1875-1886.
19. Andersen KG, Betz AG, Kallikourdis M, Welch KA. Alloantigen-enhanced accumulation of CCR5+ "effector" regulatory T cells in the gravid uterus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:594-599.
20. Guerin LR, Prins JR, Robertson SA. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? *Hum Reprod Update*. 2009;15:517-535.
21. Mold JE, et al. Maternal alloantigens promote the development of tolerogenic fetal regulatory T cells in utero. *Science*. 2008;322:1562-1565.
22. Burt TD, Galkina SA, Michaelsson J, Mold JE, McCune JM, Rivera JM, et al. Fetal and adult hematopoietic stem cells give rise to distinct T cell lineages in humans. *Science*. 2010;330:1695-1699.
23. Burlingham WJ. A lesson in tolerance--maternal instruction to fetal cells. *N Engl J Med*. 2009;360:1355-1357.

Actualización

Epigenética: el futuro es hoy *Epigenetics: the future is today*

Dr. David Fusaro¹ y Dr. Mariano Grilli²

¹Médico Ginecólogo, Director Médico del Instituto Ginecológico Buenos Aires
Especialista Consultor en Climaterio, Fellow ACOG, info@igba.com.ar

²Doctor en Medicina UNLP. Jefe de Clínica, Cátedra B de Ginecología, Facultad de Ciencias Médicas UNLP. Director Científico del Instituto de Ginecología de Mar del Plata.
E-mail: info@igba.com.ar; info@igmdp.com.ar

Resumen

La genética recorrió un largo y exitoso camino. Sin embargo, a pesar de los extraordinarios avances, no puede explicar por sí sola la diversidad de fenotipos que existen en una población, ni puede revelar por qué idénticas secuencias de ADN en gemelos homocigotas o animales clonados tienen diferentes fenotipos y diferentes susceptibilidades a diversas enfermedades.

Surge entonces la epigenética, que consiste en el estudio de los cambios o modificaciones del código genético humano que se realizan sin ser controlados por la secuencia original del ADN.

La epigenética está reavivando la confrontación de las dos grandes teorías biológicas: Darwin versus Lamarck, genoma versus medioambiente, destinada a descifrar la programación del genoma bajo la influencia del ambiente.

Sin lugar a dudas el futuro inmediato nos encontrará vinculándonos con una epigenética ubicada en el epicentro de la tocoginecología posmoderna.

Palabras clave: epigenética, genoma humano, medioambiente.

Abstract

Genetics has made a long and successful way. However, despite enormous advances, can not explain

by itself, the diversity of phenotypes that exists in a population, nor reveal identical DNA sequences in homozygous twins or cloned animals that have different phenotypes and susceptibilities to various diseases.

Epigenetic then arises, as the study of changes or modifications of the human genetic code performed without being controlled by the original sequence of DNA.

Epigenetics is reviving the confrontation between the two major biological theories: Lamarck versus Darwin, genome versus environment; aiming to decode the programming of the genome under the environment influence.

Undoubtedly the immediate future will find us linked with epigenetics, placed it in the epicenter of the post-modern gynecology.

Keywords: epigenetics, the human genome, environment.

Introducción

La genética es la rama de las ciencias biológicas que investiga cómo comprender la herencia biológica que se transmite de generación en generación.

William Bateson, gran defensor del trabajo de Mendel, acuñó la palabra genética en 1905, que, deriva de la palabra griega génesis (γενεσις), 'origen', y fue utilizada por primera vez en un sentido biológico en 1860, obteniendo el significado de descendencia. La genética

estudia los genes y nos ayuda a comprender la replicación celular y cómo en los seres vivos se transmiten características biológicas por el genotipo, contenido del genoma específico de un individuo en forma de ADN, que a su vez controla la estructura y el funcionamiento de cada célula con la capacidad de crear copias exactas de sí misma (1,2).

Bateson popularizó el uso de la palabra “genética” para describir el estudio de la herencia en su discurso inaugural de la Tercera Conferencia Internacional sobre la hibridación de plantas en Londres, Inglaterra, en 1906 (2).

La genética recorrió un largo y exitoso camino desde las primeras apreciaciones del monje Gregor Mendel en 1865, luego Tatum y Beadle que en 1941 describen los genes (ARNm) que codifican las proteínas y más tarde, en 1953, Watson y Crick determinan que la estructura del ADN es una doble hélice de direcciones antiparalelas (3).

A comienzos del siglo XX la genética era considerada la ciencia de la herencia y la embriología, la del desarrollo. Waddington trató de demostrar que ambas disciplinas estaban estrechamente ligadas entre sí y con la evolución, de manera que la explicación del desarrollo desde el genotipo al fenotipo tendría que necesariamente integrar el conocimiento de ambas ciencias (4).

En los últimos años de la década de los 70, Sanger, Gilbert y Maxam secuencian el ADN completo del genoma del bacteriófago, un virus que infecta exclusivamente a bacterias (5), y en 1990 se funda el Proyecto Genoma Humano (6).

Bajo la dirección de James Watson, con un presupuesto de 90.000 millones de dólares y con un plazo de 15 años se inició el proyecto y dos años antes de lo esperado, en 2003, se presentó finalmente a toda la comunidad el genoma completo (<http://www.genome.gov/11510908>). El genoma humano es la secuencia de ADN de un ser humano, conformado por los 23 pares de cromosomas (22 pares de autosomas y 1 par de cromosomas sexuales) y a su vez contiene entre 25.000 y 30.000 genes distintos. El genoma humano es absolutamente único excepto en los gemelos homocigotas y los organismos clonados (7).

Ahora bien, a pesar de los extraordinarios avances, la genética clásica por sí sola no puede explicar la diversidad de fenotipos que existen en una población, ni tampoco puede revelar por qué idénticas secuencias de ADN en gemelos homocigotas o animales clonados tienen diferentes fenotipos y diferentes susceptibilidades a diversas enfermedades.

Surge entonces la era de la epigenética, área clave de investigación que combina la genética y el medioambiente para direccionar sistemas biológicos

complejos. Concretamente consiste en **el estudio de los cambios o modificaciones del código genético humano que se realizan sin ser controlados por la secuencia original del ADN**. Los fenómenos epigenéticos desempeñan un importante papel en el desarrollo y la evolución, e incluyen las modificaciones de las histonas y la metilación del ADN y que el fenotipo o propiedades morfológicas y funcionales de un organismo está definido por la programación del genoma bajo la influencia del ambiente (8).

El término epigenética fue concebido por C. Waddington en 1939 y está provocando que se reavive la confrontación de las dos grandes teorías biológicas: Darwin *versus* Lamarck (8,9).

Charles Darwin (1809-1882), con su teoría de la selección natural de las especies, implica una separación del organismo del medioambiente. Previamente, Jean Baptiste Lamarck (1744-1829) expresó su teoría sobre las transformaciones de un organismo a través de su propia interacción con el medioambiente. Durante muchos años prevaleció la teoría Darwiniana, pero quizás a la luz de los nuevos hallazgos de la epigenética, la teoría Lamarckiana sería mucho más cercana a la realidad (10-12).

Así como surgió el proyecto Genoma Humano, se está desarrollando el proyecto Epigenoma Humano, a través de un consorcio que incluye *Wellcome Trust Sanger Institute* en Reino Unido, *Epigenomics AG*, en Alemania, y el *Centre National de Génotypage* en Francia (13).

Hoy se está complementando lo genético con lo epigenético. De qué se está hablando ahora, lo sintetizan las siguientes definiciones conceptuales (14,15):

Genoma: es el set completo de ácido desoxirribonucleico (ADN) de la célula, que posee todas las instrucciones para la construcción de las proteínas que harán que cada ser vivo sea único.

Epigenoma: “por arriba” del genoma. Consiste en componentes químicos que modifican o marcan al genoma durante su camino. Estas marcas que no son parte del ADN pueden pasar de célula en célula mientras esta se divide y puede pasar de una generación a otra. El epigenoma funciona como un puente entre el genoma, estático e inflexible y el ambiente que rodea al individuo, altamente variable y dinámico.

Ambioma: relación entre la genética, el ambiente y las experiencias propias. Cada ser humano es producto de su genoma único, pero quizás en mayor medida, producto de las experiencias únicas de “su mundo”, es decir, el conjunto de sus experiencias que hacen de ese ser humano un ser irreplicable.

Epigenética: es el estudio de los cambios en la función de los genes que son heredables por mitosis y meiosis, pero que no conlleva una modificación de la

secuencia del ADN y que pueden ser reversibles, es decir, variabilidad genética sin cambios en la secuencia de nucleótidos.

Procesos epigenéticos: son las modificaciones que contribuyen a activar o inhibir los procesos de transcripción, afectando así el grado de expresión del ARN mensajero, lo que puede influir en el desarrollo de patologías.

Mecanismos epigenéticos: son aquellos por los cuales se controla la expresión de los genes a nivel molecular.

En la iniciación y mantenimiento de las modificaciones epigenéticas están implicados en principio cuatro mecanismos (4, 15-21):

1. Metilación del ADN: adición de un grupo metilo (CH₃) en posición 5 al nucleótido citosina por acción de la enzima ADN metiltransferasa, que transforma la citosina en 5 metil-citosina.
2. Modificaciones postraduccionales de las histonas de la cromatina: las colas aminoterminales de las histonas sobresalen del nucleosoma. Dichas colas, sobre todo H3 y H4, constituyen una fuente de variabilidad, ya que muchos de sus aminoácidos son modificados después de la traducción. Existen modificaciones activadoras como la acetilación de las histonas, y también la metilación de la arginina y de la lisina. Por otro lado, coexisten modificaciones represoras. Las histonas cambian su densidad y permiten el acceso a los genes y su expresión. La metilación del ADN y la acetilación de las histonas son procesos que funcionan en forma coordinada. A diferencia de las mutaciones, la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas son reversibles.
3. Silencio de genes asociados al ARN: existen varios tipos de ARN, en especial uno pequeño de 21-27 nucleótidos denominado micro-ARN (miARN), que participa en la regulación de la expresión endógena de los genes.
4. Impronta genómica (*imprinting*): mecanismo celular que “marca” o “etiqueta”, deja una impronta en los genes con impronta paterna o materna.

A partir del desarrollo de esta reciente y nueva área de la medicina se plantea una nueva comprensión del concepto salud-enfermedad. A pesar del poco tiempo transcurrido, existen múltiples publicaciones de estudios en varios capítulos de la medicina, como por ejemplo, en oncología, obesidad, psiquiatría, diabetes, dolor y envejecimiento.

Holliday propuso por primera vez en 1987 el posible rol de la epigenética en la herencia de enfermedades. Holliday distinguió funciones de los genes en dos niveles: primero, en la transmisión del material genético

de generación en generación, lo que sería el campo de la genética; segundo, cómo ellos funcionan durante el desarrollo de un organismo desde la fertilización del óvulo hasta el adulto, lo que sería el campo de la epigenética. Actualmente se define como epigenética al estudio de los cambios en la función de los genes que son heredables por mitosis y/o meiosis, que no entrañan una modificación en la secuencia del ADN y que pueden ser reversibles (22).

En lo referente a la mujer, la epigenética se relacionará con nuevos escenarios clínicos como medicina pre y posnatal, climaterio, oncología ginecológica, reproducción, endometriosis, osteoporosis, etc. En el cáncer de mama, especialmente en terapéutica, se están viendo avances promisorios en el desarrollo de nuevos esquemas de tratamiento.

Terapia epigenética en el cáncer de mama

La metilación del ADN es indispensable para la vida, ya que regula la adecuada expresión de los genes, pero su producción en exceso o escasa trae problemas. El cáncer es una alteración de la metilación global, es decir, hay donde no debería y falta donde es necesaria. Esta descompensación hace que el material genético se rompa más fácilmente y acumule mutaciones y alteraciones, o que se inserten señales de *stop* inadecuadas que inhiben la expresión de genes supresores de tumores, sin los cuales las células tienen la irresistible tentación de dividirse, proliferar e invadir tejidos: la metástasis. Por ello, desde hace más de dos décadas, la patogénesis y progresión del cáncer se estudian también desde la epigenética, ya que la combinación de cambios en este nivel se asocia con la inhibición de la transcripción de genes clave en la regulación celular, control del ciclo celular y apoptosis (23).

El gen BRCA1 es un claro ejemplo del efecto epigenético en los procesos cancerígenos. Chiang y cols. (2006) han demostrado que:

- Los patrones aberrantes de metilación en el promotor de BRCA1 tienen relación con la aparición de cáncer de mama.
- La hipermetilación del promotor de BRCA1 en carcinomas de ovario y mama reduce los niveles de expresión de ARNm de BRCA1.

Estos datos sugieren que la metilación del promotor de BRCA1 está asociada a peor pronóstico y que BRCA1 podría formar parte de esquema global de genes metilados asociados a enfermedades agresivas (20).

A diferencia de las mutaciones, la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas son reversibles. Los genes supresores de tumores que se encuentran (inactivados) hipermetilados, pueden ser activados por drogas

(9). Los efectos adversos comunes que se pueden advertir en estos tratamientos son: toxicidad cardíaca, fatiga, náusea, diarrea, trombocitopenia y linfopenia.

Por ejemplo, si se demetila el gen MLH1 en la región promotora, lleva a la reactivación del gen y aumenta la quimiosensibilidad (4).

Además, la demetilación y reactivación de la E-caderina, MYOD, antígenos tumorales, DAPK1 y p16, producen: **adhesión celular, diferenciación, aumento de la inmunogenicidad, inducción de apoptosis e inhibición del crecimiento celular incontrolado**, respectivamente (24).

Actualmente los tratamientos para el cáncer de mama están siendo evaluados haciendo foco en la recomposición de la metilación del ADN y la acetilación de las histonas en los genes supresores de tumores y genes involucrados en la respuesta terapéutica. Combinar terapia epigenética con quimioterapia puede proveer un camino para resensibilizar a los tumores resistentes a las drogas, logrando una sinergia que aumenta la respuesta terapéutica (20).

La ADN metiltransferasa (ADNMT) y los inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) se probaron para reactivar la expresión del receptor estrogénico (RE), mostrando sinergia para silenciar la expresión génica del RE (20,25,26).

El vorinostat, panobinostat y entinostat están siendo probados en mujeres con cáncer avanzado o con enfermedad metastásica. En estudios fase II el panobinostat, solo en HER2(-), está siendo evaluado en mujeres con recurrencia local o metastásis en el *NCI Clinical Trial Protocol NCT00777049*. El vorinostat o panobinostat han mostrado reversión a la resistencia al trastuzumab en el *NCI Clinical Trial NCT00567879* (27).

Estudios preclínicos: se usó vorinostat y tamoxifeno en mujeres con receptores de estrógeno positivo y metástasis óseas, en las cuales el tumor seguía avanzando durante el tratamiento con inhibidores de la aromatasas, pero no presentaban metástasis cerebrales o eventos tromboembólicos con buena respuesta (26,27).

Otros estudios están evaluando una combinación de vorinostat y panobinostat con inhibidores de la aromatasas (27).

Actualmente 3 proyectos sobre cáncer de mama del *International Cancer Genome Consortium* han sido anunciados donde se analizarán al menos 1500 tumores de mama a nivel genético, transcriptómico (la parte del genoma que se expresa en una célula en una etapa específica de su desarrollo) y epigenético (28).

Conclusión

Finalmente y sin lugar a dudas, el futuro inmediato nos encontrará vinculándonos con una epigenética

ginecológica global, que se ubicará en el epicentro de la tocoginecología posmoderna.

Los conceptos epigenéticos aportarán un nuevo enfoque para los escenarios clínicos ginecológicos por nosotros conocidos, como por ejemplo, reproducción, endometriosis, climaterio, osteoporosis, medicina prenatal, oncología ginecomamaria. Aún más, otros grandes temas de la medicina como oncología en general, diabetes, dolor, psiquiatría, obesidad, envejecimiento, entre otros, serán fuertemente influenciados por los conceptos epigenéticos.

Y estos aportes serán de suma utilidad no solo en la comprensión de los procesos etiopatogénicos, sino en el desarrollo de innovadoras terapéuticas basadas en la epigenética.

En la actualidad, ya existen numerosos protocolos de investigación clínica, en diversos estadios de progresión, que trabajan sobre el desarrollo de drogas basadas en el conocimiento logrado hasta ahora por la epigenética.

Como hemos leído en un editorial de nuestro amigo el Dr. Roberto Adamow, una de las principales características del pensamiento científico es la caducidad, ya que será modificado y superado por nuevos descubrimientos e innovaciones, basados en la hipótesis, errores, dudas, críticas, pruebas etc. Estos conceptos, en nuestra opinión, se ajustan a esta nueva disciplina de la epigenética, donde la verdad de hoy puede ser superada por otra verdad del mañana.

Referencias

1. Conceptos de Genética. Disponible en: <http://www.med.unne.edu.ar/catedras/bioquimica/pdf/gen07.pdf> (acceso 20/4/2012).
2. Historia de la genética. Disponible en: [http://www.news-medical.net/health/History-of-Genetics-\(Spanish\).aspx](http://www.news-medical.net/health/History-of-Genetics-(Spanish).aspx) (acceso 11/3/2012).
3. El material hereditario como portador de la información genética. Disponible en: <http://www.ucm.es/info/genetica/grupod/Genenzima/Genenzima.htm> (acceso 12/11/2011).
4. Bedregal P, Shand B, Santos MJ, Ventura Juncá P. Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano. *Rev Med Chile*. 2010;138:366-372.
5. Rodríguez Tarduchy G y Martínez Concepción SM. Secuenciación automática de ADN. Disponible en: <http://www.iib.uam.es/servicios/seq/otros/secuenciaadn/secuenciadn.html> (acceso 30/09/2011).
6. Iañez Pareja E. Introducción al proyecto genoma. 1997. Disponible en: <http://www.ugr.es/~eianez/Biotecnologia/genoma-1.html> (acceso 12/10/2011).
7. Consorcio Internacional Completa el Proyecto Ge-

- noma Humano. Disponible en: <http://www.genome.gov/11510908> actualizado septiembre 2006 (acceso 12/10/2011).
8. ¿Qué es la epigenética? Disponible en: <http://epigenome.eu/es/1,1,0> (acceso 20/6/2010)
 9. Esteller M. Epigenética la ciencia del cambio. *N Engl J Med.* 2008;358:1148-59.
 10. Darwin vs Lamarck Enrique P. *Lessa Cuadernos de Marcha, Tercera Época, Año 11* 1996;116:58-64.
 11. Lamark vs Darwin Shlomiya Bar-Yam. Disponible en: http://necsi.edu/projects/evolution/lamarck/intro./lamarck_intro.html (acceso 20/4/2012).
 12. Andrade E. Las Categorías caenopitagóricas y el discurso de la Biología 22/7/2008. Disponible en: <http://www.unav.es/gep/SeminarioAndrade.pdf> (acceso 27/03/2012).
 13. Human Epigenome Project. Disponible en: <http://www.epigenome.org/index.php> (acceso 11/08/2011).
 14. Celnikier F. Mecanismos íntimos epigenéticos. Disponible en: http://www.epigenetica.org/?page_id=183 (acceso 11/08/2011).
 15. Epigenomics 7/05/2012. Disponible en: <http://www.genome.gov/pfv.cfm?pageID=27532724> (acceso 10/06/2012).
 16. Lagos-Sánchez E, Soto-Monge T. Epigenética y Cáncer. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica.* 2007;LXIV(580):177-182.
 17. Novo Villaverde FJ. Modificaciones epigenéticas en la regulación de la cromatina. Disponible en: <http://www.unav.es/ocw/genetica/tema2-3.html> (acceso 10/06/2012).
 18. Serra Camó L. Mecanismos epigenéticos de regulación de la expresión génica 4/02/2011. Disponible en: <http://www.segenetica.es/4-g-humana/LSerra.pdf> (acceso 11/04/2012).
 19. Genetic Science Learning Center. The Epigenome learns from its experiences. *Learn. Genetics*, 31 December 1969. Disponible en: http://learn.genetics.utah.edu/content/epigenetics/epi_learns/ (acceso 5/09/2012)
 20. Dworkina AM, Huang TH, Ewart Tolan A. Epigenetic alterations in the breast: Implications for breast cancer detection, prognosis and treatment. *Semin Cancer Biol.* 2009 Jun;19(3):165-171.
 21. Buset Ríos N, Torres Galván MJ, Bordón Rodríguez E, Lara Jiménez PC. Aplicaciones de Biología Molecular en Oncología Clínica (II). Disponible en: <http://www.biocancer.com/journal/177/aplicaciones-de-biologia-molecular-en-oncologia-clinica-ii> (acceso 20/6/2010).
 22. Holliday R. Epigenetics comes of age in the twenty first century. *Journal of Genetics.* 2002;81:1-4.
 23. Esteller M. Epigenética la huella del ambiente. Disponible en: <http://hemeroteca.abc.es/nav/Navigate.exe/hemeroteca/madrid/abc/2008/04/05/094.html> (acceso 11/04/2011).
 24. Hernández Reyes SC. Revisión teórica sobre la epigenética, su impacto en enfermedades complejas y componentes químicos con actividad remodeladora de la cromatina, Cap. V: Diagnóstico y tratamiento. 2008. Disponible en: http://catarina.udlap.mx/u_dl_a/tales/documentos/lcf/hernandez_r_sc/capitulo_5.html (acceso 11/04/2011).
 25. Bediaga Naiara G, Acha-Sagredo A, Guerra I, Viguri A, Albaina C, Ruiz Diaz I y cols. DNA methylation epigenotypes in breast cancer molecular subtypes 2010. Disponible en: <http://breast-cancer-research.com/content/12/5/R77> (acceso 15/11/2011).
 26. Scott T, Munster PN. Histone deacetylase inhibitor induced modulation of anti-estrogen therapy. *Cancer Letters.* 2009;280:184-191.
 27. Linares A, Dalenc F, Balaguer P, Boulle N, Cavailles V. Manipulating Protein Acetylation in Breast Cancer: A Promising Approach in Combination with Hormonal Therapies? *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* 2011, Article ID 856985, 15 pages, 2011. doi:10.1155/2011/856985.
 28. Jovanovic JS, Rønneberg JA, Tost J, Kristensen VN. The epigenetics of breast cancer. *Molecular Oncology.* 2010 Jun;4(3):242-54.