

Epigenética

Genes que se encienden, genes que se apagan

por Susana Gallardo | sgallardo@de.fcen.uba.ar
Fotos: Diana Martinez Llaser

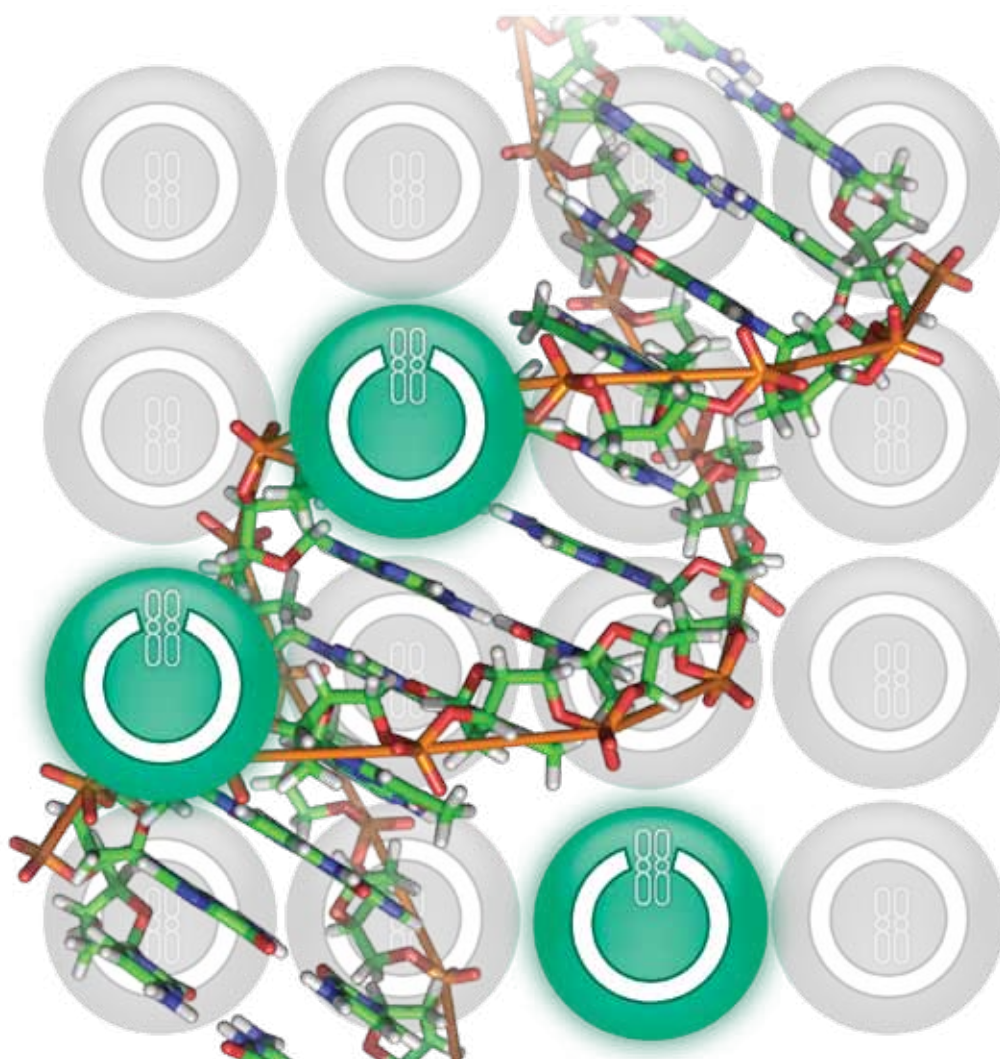
Nuestros genes no nos condenan, ni nos salvan. De hecho, si no están activos, es como si no estuvieran. Diversos factores los regulan, encendiéndolos o apagándolos. Algunos de esos factores son ambientales. Actualmente, numerosos grupos de investigación están estudiando en el material genético las huellas químicas de esas modificaciones. Lo interesante es que podrían ser heredables.

¿Nuestro destino está escrito en los genes? ¿Qué rol juega el ambiente en lo que somos? Nadie tiene una respuesta definitiva a estos interrogantes, pero hay un campo del conocimiento que puede indagar el vínculo entre la genética y otros factores, como por ejemplo, las condiciones del entorno.

Se trata de la epigenética, término que significa “por encima de los genes” y que fue acuñado en 1942 por el paleontólogo y genetista escocés Conrad Hal Waddington para designar el estudio de las interacciones entre el genotipo y el fenotipo, es decir, entre la información codificada en los genes y aquella que efectivamente se expresa. El objeto de análisis son las modificaciones en la expresión de los genes, y una de las fuentes de cambio es el factor ambiental.

“Cuando hablamos de epigenética nos referimos a ciertos cambios en el material genético, que no afectan la secuencia de los genes, y que pueden ser originados por señales externas, por ejemplo, en las plantas, las temperaturas extremas o la falta de agua; en los animales, también pueden deberse a factores emocionales”, explica el doctor Norberto Iusem, profesor en el Departamento de Fisiología y Biología Molecular y Celular, e Instituto IFIByNE de UBA-Conicet. Son marcas químicas, que no constituyen mutaciones y pueden influir en la expresión de los genes.

Hoy la epigenética es un área muy activa de investigación y cuenta no sólo con revistas específicas sino también con un programa de investigación, denominado Proyecto



Epigenoma Humano, que reúne a diversas entidades públicas y privadas que buscan identificar y catalogar las posiciones variables de determinados cambios químicos en el genoma humano, con el fin de construir un mapa completo del epigenoma. Claro, mientras que genoma hay uno solo, epigenomas hay muchos. En gemelos adultos se vio que, aunque tengan el mismo genoma, sus epigenomas son diferentes.

El hecho es que los genes, mientras no estén activados, es como si no estuvieran. Entonces, nuestro ADN no nos condena; conocer la secuencia genética no implica tener acceso al conocimiento del propio destino.

Se ha dicho que, si la genética es el alfabeto de la vida, la epigenética es su gramática. Lo que se busca es conocer cómo se regula el encendido y apagado de los genes. Una forma es rastrear las huellas químicas de las modificaciones, por ejemplo, indagar el cambio químico en la cromatina, que es el conjunto formado por el ADN y diversas proteínas entre las cuales se encuentran las histonas.

Sin embargo, lo que parece atraer mayor interés es la posibilidad de que esos cambios puedan pasar a la descendencia. Si así fuera, podría afirmarse que Lamarck no estaba tan equivocado cuando postuló la herencia de los caracteres adquiridos.

Ratonas maternas

¿Puede el mayor o menor cariño materno dejar huellas en el ADN de manera tal que el efecto pase a los hijos? Esta es la pregunta que se hizo Michael Meaney, investigador del Instituto de Salud Mental de la Universidad McGill, de Montreal, Canadá, quien decidió poner a prueba su hipótesis en un experimento con ratones. Se propuso demostrar que el cuidado materno puede modificar el desarrollo cognitivo de las crías y también la capacidad para hacer frente a situaciones de estrés. En particular, indagó los mecanismos moleculares a través de los cuales se modifica la expresión en el cerebro de genes vinculados a la regulación de la respuesta endocrina al estrés.

En el experimento participaron dos grupos de hembras de ratón: unas eran muy maternales, y las otras, menos afectuosas (aunque no se sabe por qué se comportaban de

ese modo). Las crías de cada grupo fueron colocadas con sus respectivas madres, y luego fueron intercambiadas. El resultado fue que todos los ratones que se criaron con hembras “menos cariñosas”, ya fueran sus madres biológicas o no, exhibían las mismas modificaciones en el ADN del cerebro y se mostraban más vulnerables ante una situación de estrés. Las diferencias no eran genéticas, sino epigenéticas.

En consecuencia, los investigadores estudiaron qué cambios químicos se producían en un gen, el del receptor de glucocorticoides, relacionado con la respuesta al estrés. Y constataron que ese gen se apagaba en los bebés de ratón que no habían sido acariciados por sus madres, ya fueran éstos hijos legítimos o “adoptivos”, según afirmó Meaney en 2004, en *Nature Neuroscience*.

LA TOLERANCIA DEL TOMATE



En la planta del tomate, la falta de agua parece estimular el encendido de un gen que confiere tolerancia frente al estrés generado por la sequía. “Ante una situación de estrés ambiental, por ejemplo, bajas temperaturas, alta salinidad o falta de agua, se producen ciertos cambios químicos en un gen favoreciendo su expresión”, relata Rodrigo González, becario doctoral del Conicet en el IFIByNE, bajo la dirección de Iusem. Estos genes codifican para la producción de proteínas que, en condiciones extremas, contribuyen a que las células vegetales sigan cumpliendo sus funciones vitales.

Para confirmar si el aumento en la expresión del gen tenía relación con modificaciones epigenéticas ante una situación de estrés, los investigadores sometieron a las plantas de tomate a una prueba de desecamiento (ver foto).

“Cuando las hojas empezaban a perder turgencia, las cortamos, extrajimos el ADN y estudiamos las marcas de metilación”, relata González. Se hizo lo mismo con plantas que no fueron sometidas a estrés, que sirvieron como control. Las plantas que sufrieron la falta de agua mostraron distintas marcas epigenéticas vinculadas al aumento en la expresión del gen que confiere la tolerancia a desecación.

“En algunos sitios del gen encontramos metilación de las citosinas, y en otros, desmetilación, pero en todos los casos hubo un aumento de la expresión, de hasta 36 veces más”, asegura González, y agrega: “la mayor expresión del gen posiblemente contribuya a que las células de las hojas de la planta, ante la falta de agua, no colapsen por desecación y puedan seguir cumpliendo con su función”.

Estos conocimientos podrían aplicarse para incrementar la tolerancia de las plantas a determinadas condiciones adversas, no ya modificando las secuencias génicas, sino manipulando el nivel de expresión de determinados genes.



Norberto Iusem y Rodrigo González, investigadores de IFIByNE (FCEyN).

“El experimento es muy acotado y, si bien hay una evidencia clara de los cambios epigenéticos, la conclusión es válida sólo para el gen estudiado, y no significa que lo mismo suceda en todos los casos”, apunta el doctor Ignacio Schor, del Departamento FBMC e Instituto IFIByNE, UBA-Conicet.

En analogía con la informática, la genética podría compararse con el hardware, y la epigenética, con el software, pues, al igual que un programa, les indica a los genes cómo comportarse. Así, es tentador pensar que el cariño que se recibe en la infancia deja huellas en el software, acallando o activando nuestros genes. Sin embargo, esas especulaciones nunca fueron confirmadas.

Encendido y apagado

“Aunque estrictamente cualquier factor aparte de la secuencia de ADN que influya en la función del genoma sería epigenético, actualmente el término se tiende a aplicar, casi exclusivamente, a las modificaciones en el ADN o en las proteínas que lo acompañan, las histonas”, define Schor. Son cambios químicos en las moléculas; uno de ellos es la metilación, que es el agregado de un grupo metilo (molécula formada por tres átomos de hidrógeno unidos a un carbono) a ciertas bases del ADN, en particular, la citosina (C) cuando se encuentra situada en forma previa y contigua a una guanina (G).

La desmetilación, por el contrario, es la remoción o pérdida de ese grupo químico. En el ADN hay zonas regulatorias de

los genes que son muy ricas en secuencias CG. En ellas, principalmente, es donde se produce la metilación. “Se sabe que algunas marcas favorecen la transcripción del ADN, y otras la reprimen”, explica. La metilación del ADN se asocia normalmente con el silenciamiento de los genes, y la desmetilación, con la activación.

En las histonas, se puede producir la acetilación, o agregado de un grupo acetilo. Esta modificación facilita la expresión de los genes, pues vuelve a la cromatina menos compacta, permitiendo que los factores de transcripción accedan al ADN a fin de copiar la secuencia genética para la fabricación de proteínas.

Pero, como en el problema del huevo y la gallina, no se sabe con certeza si las marcas en las histonas se deben a que el gen está activo, o si el gen está activo debido a la presencia de esas marcas. Lo cierto es que hay cambios que ayudan a que el gen se active, pero, a la vez, la activación del gen ayuda a que esos cambios se establezcan.

Las marcas epigenéticas cumplen un papel clave en el desarrollo del embrión. En efecto, mientras que casi todas las células de un organismo tienen el mismo genoma, los genes que se expresen serán diferentes en las distintas etapas del desarrollo. Muchos de ellos están gobernados por factores epigenéticos que favorecen o impiden la expresión. Así, durante el desarrollo embrionario se producen “oleadas”

de metilación y desmetilación, es decir, de encendido y apagado de genes.

En tal sentido, las células totipotenciales, que pueden dar lugar a cualquier tejido del organismo, tienen una cromatina muy permisiva y, a medida que la célula se va diferenciando, se establecen diferentes marcas en la cromatina que la hacen más o menos permisiva según el tejido de que se trate. Por ejemplo, las marcas en el linaje neuronal son diferentes de las que se instalan en las células del hígado o de la sangre, por nombrar algunos tejidos.

La marca epigenética más importante, y más estable, en el desarrollo temprano es la metilación del ADN. Y no hay evidencias de que esté regulada por estímulos externos. El hecho de que las células maduras tengan marcas estables hace que sea complicado utilizar sus núcleos para obtener células tempranas clonadas. Cuando se extrae un núcleo de una célula adulta y se lo coloca en el interior de un óvulo (previa eliminación del ADN de éste), ese núcleo difícilmente pueda prosperar. Si bien la información genética está completa, está acotada por la epigenética, y resulta necesario reprogramar, borrar la historia. “El campo más excitante de la epigenética es el de las células madre y la clonación”, se entusiasma Schor.

En cuanto al tratamiento de enfermedades, ya se están probando algunas drogas antitumorales que cambian las marcas epigenéticas, por ejemplo, inhiben las enzimas que quitan los grupos acetilos, es decir, favorecen la acetilación.

El problema es que esas drogas afectan a todo el genoma, no se dirigen a un tejido en particular, ni a un gen específico. En consecuencia, pueden modificar la acetilación en todos los genes. “Es un territorio para explorar”, propone Schor.

Si bien se han estudiado las marcas epigenéticas en el segmento regulador de los genes (denominado “promotor”), poco se sabe sobre qué sucede en el interior del gen. Pero en los últimos años se descubrió que ciertos cambios químicos dentro del gen ayudan a un paso posterior de la transcripción, que es el procesamiento del ADN. Por ejemplo, hay marcas que contribuyen al proceso denominado *splicing alternativo*, que consiste en el cortado y rearmado de los segmentos que conforman un gen de modo de que pueda dar lugar a proteínas diferentes.

“En un trabajo en células neuronales –explica Schor–, vimos que las marcas epigenéticas dentro de un gen determinado afectaban el splicing alternativo. Es decir, hacían que, en respuesta a ciertos estímulos, se fabrique un tipo de proteína u otro”.

En las plantas

Las plantas ofrecen un buen terreno para el estudio de la epigenética, porque pueden adaptarse a los cambios ambientales en una única generación. En realidad, la adaptación al entorno es una estrategia de supervivencia, pues no pueden moverse para buscar alimento o un ámbito más amigable.

En las plantas, hay patrones de metilación en el ADN diferentes a los de animales, por ejemplo, puede ocurrir en C aisladas, es decir no necesariamente vecinas a G, y además no siempre asociada con el silenciamiento de los genes

Asimismo, en las plantas es más fácil indagar si esas marcas son heredables. En efecto, en ellas, las células germinales aparecen tardíamente en el desarrollo, de hecho, las flores surgen cuando la planta ya es adulta. “De este modo, los cambios epigenéticos aparecidos en las células somáticas del individuo adulto antes de la floración, podrían pasar a las nuevas células germinales y así ser transferidos a la descendencia”, comenta el doctor Iusem. En los animales, en cambio, esas modificaciones se producen cuando las células reproductoras (gametas) ya están formadas, por lo cual es más difícil que puedan heredarse.

Más allá de la heredabilidad a nivel celular y de los organismos, se busca desentrañar los mecanismos de adaptación ante situaciones de estrés. Por ejemplo, ante la falta de agua, en el interior de las células de una planta se pone en movimiento una compleja maquinaria en la que participan numerosas proteínas responsables de conferir resistencia a la desecación (Ver “La tolerancia del tomate”).

Hasta ahora se desconoce el sensor biológico primario del estímulo externo que provoca indirectamente un cambio químico en el núcleo de la célula. Puede ser que “alguna enzima cambie su conformación y por ende su nivel de actividad, debido, por ejemplo, al estrés por desecación”, explica Iusem, cuyo equipo de investigación estudia, desde hace años, la planta de tomate y, actualmente, Arabidopsis.



Nicolás Frankel. Investigador del EGE (FCEyN).

“La regulación de la expresión por marcas epigenéticas le da mucha plasticidad a los organismos, pues les permite adaptarse con rapidez a condiciones desfavorables, en comparación con los cambios en la secuencia genética, que requieren de varias generaciones y están sujetos a la selección natural”, reflexiona Rodrigo González, becario doctoral del Conicet en el IFIBYNE. Si estos cambios fueran heredables, algo todavía poco explorado, permitirían que no sólo el propio individuo sino también su descendiente directo pueda adaptarse mejor y más rápidamente al entorno.

“Esta posibilidad de adaptación que brindan los cambios epigenéticos resulta especialmente interesante en las plantas, que están condenadas a desarrollarse en el lugar donde cayó la semilla, a diferencia de los animales, que pueden trasladarse en busca de condiciones mejores”, señala González.

Tradicionalmente se pensaba que algunos comportamientos se transmitían de padres a hijos a través de los genes. Actualmente, se prefiere asignar la responsabilidad a la epigenética. Sin embargo, todavía no hay pruebas contundentes de ello.

¿Lamarck tenía razón? Para Ignacio Schor, “las marcas epigenéticas, en general, no son muy estables, por lo que es difícil que pasen a la descendencia”. Y prosigue: “Al menos en lo que refiere a los animales, seguimos sin que exista la herencia de los caracteres adquiridos”.

“Hoy la epigenética es uno de los campos más calientes”, sentencia el doctor Nicolás Frankel, recién incorporado al Departamento de Ecología Genética y Evolución, de la FCEyN. “Esa explosión tal vez se deba al avance técnico que permitió profundizar en cambios moleculares que antes no podían analizarse”, razona.

Por ejemplo, la técnica de inmunoprecipitación de cromatina permite “ver” las modificaciones epigenéticas. “Se utiliza un anticuerpo que reconoce a una histona con una modificación y, en combinación con la secuenciación masiva, es posible identificar ese cambio químico en todas las regiones del genoma”, explica Frankel.

De este modo, ciertos avances en ciencia básica estarían anticipados por adelantos técnicos. Nuevas técnicas inspiran nuevas preguntas a los investigadores. “Siempre creí que lo primero era tener una pregunta biológica, pero muchas veces uno se frustra al no contar con las herramientas para responderla. Entonces, uno hace al revés, con las herramientas de que dispone, se pregunta qué puede hacer”, relata Frankel.

Tal vez los laboratorios que producen reactivos para la experimentación, y publicitan en las principales revistas científicas, estén, de algún modo, orientando la investigación hacia la epigenética. Pero, más allá de ello, el campo es interesante y prometedor. Por el momento, abre numerosos interrogantes. |