

EPIGENÉTICA Y DESARROLLO HUMANO.

Lic. Ana Rosa Casanova Perdomo

Máster en Biotecnología
Máster en Bioética
Profesora Consultante, Facultad de Biología
Miembro de la Directiva del Comité de Bioética,
Universidad de la Habana
e-mail: casanova@fbio.uh.cu

(Resumen de ponencia presentada en IX Congreso Internacional de la FIBIP y I Congreso Internacional de Bioética del Centro Juan Pablo II. Mayo de 2013.)

Resumen.

La epigenética es definida actualmente como *los cambios heredables colectivos en el fenotipo debido a procesos que se originan independientemente de la secuencia primaria del DNA* (Handbook of Epigenetics, 2011). La herencia epigenética resulta, por tanto, de la transmisión de información que no depende de la secuencia de las bases nitrogenadas y que modula la expresión de los genes.

Otra característica importante es que estos cambios heredables, son potencialmente reversibles y sensibles a la fase del desarrollo. Las modificaciones epigenéticas se han relacionado con diversos tipos de cáncer, determinadas

enfermedades de aparición en la edad adulta, los efectos transgeneracionales de los perturbadores endocrinos, las radiaciones ionizantes, la exposición al humo del tabaco y la contaminación atmosférica, la dieta, la fecundación in vitro, el envejecimiento y el comportamiento de la embarazada, entre otros. La comprensión de los mecanismos epigenéticos contribuirá a la explicación del papel protagónico del ambiente y la conducta en el desarrollo humano.

En el trabajo se describen los principales mecanismos epigenéticos, se informa sobre el importante número de procesos en que participan las modificaciones epigenéticas y se analizan los aspectos éticos relacionados con las singulares características científicas de la epigenética que son sumamente variados y de enorme trascendencia.

Palabras clave: bioética, epigenética, mecanismos epigenéticos, desarrollo humano.

Introducción.

El siglo XX, ha sido considerado por muchos autores como el siglo de los genes (Barahona y Ayala, 2009; González-Pardo y Pérez Álvarez, 2013) porque en él se realizaron una serie de descubrimientos y aportes que culminaron con el desarrollo del proyecto Genoma Humano. En sus inicios (1900), se produjo el redescubrimiento, independientemente por de Vries, Correns y Tschermak, de los experimentos de Mendel que habían sido publicados en 1868; Wilhelm Johannsen, introduce el término gen (1909) y establece la diferencia entre genotipo y fenotipo (1911). En las décadas del 30 y 40, la combinación de la teoría de Darwin y otras fuentes llevan a la Teoría Sintética de la Evolución; en 1953 Watson y Crick descubren la estructura tridimensional del ADN, y unos años después, en 1958, Crick plantea el dogma central de la biología molecular que estableció la dirección de la transmisión de la información genética del ADN al ARN y de éste a la proteína. En 1976 Richard Dawkins publica su libro *El Gen Egoísta* en el que plantea la teoría de que el gen es la unidad fundamental de la evolución y son éstos y no los individuos o las poblaciones los agentes sobre los que operan los mecanismos evolutivos, lo que constituye una especie de “fundamentalismo genético” de la naturaleza humana. Bajo este principio se desarrolló, desde 1990 hasta 2003, el Proyecto Genoma Humano que tuvo como objetivos establecer el mapa detallado del genoma humano y secuenciar el ADN de los veintitrés pares de cromosomas de dicho genoma. Todos estos trabajos contribuyeron a crear la falsa concepción de que los genes son lo principal y que conociéndolos tendremos un conocimiento absoluto del hombre.

Esta concepción reduccionista, y determinista desde el punto de vista genético, que es la principal justificación epistemológica del Proyecto Genoma Humano, se ha convertido en el soporte de una gran parte de la investigación clínica en la que se buscan variantes de genes “asociadas” a enfermedades o disfunciones de base genética no comprobada. Además, se tratan de explicar por esta vía fenómenos como la criminalidad, la orientación sexual, la corrupción, las adicciones, las dificultades en el aprendizaje y la inteligencia, entre otras, desconociendo que en muchos casos la alteración es producida por factores ambientales que pueden ser sociales y culturales.

El reduccionismo ha sido el método experimental de la modernidad, sin el que no hubiese sido posible el desarrollo de las ciencias naturales, pero el énfasis que se hace en considerar a los genes como los principales responsables de la variación existente en los rasgos humanos normales y en la producción de enfermedades, dejando fuera el papel del medio ambiente, no sólo es falso desde el punto de vista científico, sino que tiende además a desviar la atención de los factores medioambientales y de la estructura socioeconómica que influyen sobre la ocurrencia de enfermedades. Esto ha llevado, además, a asumir un determinismo unidireccional del fenotipo por el genotipo, que ha motivado el enfoque dualista predominante en la ciencia moderna.

La epigenética está cambiando esta concepción lineal que se tiene de la genética al mostrar cómo eventos ambientales y psicológicos también pueden regular la actividad del genoma sin implicar modificación de la secuencia del ADN. En la actualidad existen numerosas evidencias de que no basta con conocer la secuencia de genes de un organismo para entender cómo funciona, es necesario saber también cómo funcionan esos genes y qué les hace funcionar de esa manera. Es precisamente la epigenética la que estudia cómo el ambiente regula, dirige o de alguna forma media el funcionamiento de nuestros genes (Francis, 2011). El futuro de la epigenética es prometedor: nuevos métodos de diagnóstico, nuevas terapias, nuevos fármacos; estamos en las puertas de una nueva medicina.

Desarrollo.

Los genes y los mecanismos de expresión de la información genética.

La mayor parte de los genes de todos los organismos están contenidos en las moléculas de ADN ya que esta molécula presenta una estructura tridimensional y un mecanismo de replicación que le permite ser la base molecular de la herencia.

El ADN está compuesto por dos largas cadenas helicoidales que se enrollan alrededor de un eje común para dar una doble hélice que gira, esencialmente, hacia la derecha. Cada cadena consiste en un esqueleto regular de azúcar y fosfato del cual se proyectan las bases nitrogenadas que pueden ser purinas como la adenina (A) y la guanina (G) o pirimidinas como la citosina (C) y la timina (T). Las cadenas se mantienen unidas por puentes de hidrógeno entre pares específicos de bases nitrogenadas (timina con adenina y citosina con guanina) que se definen como bases complementarias. Esa complementariedad depende del tamaño, forma y composición química de las bases. La información genética que lleva la molécula de ADN reside, primariamente, en el ordenamiento lineal de bases nitrogenadas en cada cadena. Cada vez que la célula va a dividirse, varios complejos constituidos por una gran cantidad de proteínas

y enzimas, separan las cadenas de la doble hélice de ADN y utilizan cada una de ellas como molde para la formación de una nueva cadena complementaria, de modo que al final se obtienen dos moléculas iguales entre sí, y a la doble hélice original, que son transmitidas a las células hijas.

En cada célula del cuerpo humano existen 23 pares de cromosomas que si se unen extremo con extremo miden cerca de 2m de ADN. Este debe compactarse para quedar contenido en el núcleo celular y lo logra por diferentes niveles jerárquicos de empaquetamiento. El nucleosoma, que es la unidad fundamental de organización de la cromatina en eucariontes, consiste en aproximadamente 200 pares de base de ADN enrollados casi dos veces alrededor de un octámero de pequeñas proteínas básicas llamadas histonas (2 H2A, 2 H2B, 2H3 y 2H4) que forman un cuerpo esférico. Unos 50 pares de base conectan los nucleosomas entre sí. En el segundo nivel, con la participación de otra histona (H1), se asocian seis nucleosomas en un anillo y estos en un cilindro llamado solenoide. Un tercer nivel de empaquetamiento puede ocurrir por la unión de ciertas proteínas al solenoide que estimulan la formación de estructuras más condensadas que garantizan que el ADN quede compactado las miles de veces requeridas para que todo pueda quedar ubicado en el núcleo.

La información genética contenida en el ADN, se expresa en cada organismo, esencialmente, mediante la formación de proteínas específicas. Cada proteína está formada por una o varias cadenas con una secuencia determinada de aminoácidos. La secuencia de nucleótidos del ADN que constituye los genes de un organismo, determina qué secuencia de aminoácidos tiene cada una de sus proteínas. Esta expresión ocurre mediante dos procesos en serie denominados la transcripción y la traducción. En la transcripción, una de las cadenas de la región codificadora de un gen es utilizada como molde para sintetizar una molécula de ARN. Todos los ARN celulares se forman mediante este proceso.

En la traducción o síntesis de proteínas, que ocurre en los ribosomas, un tipo de ARN, denominado ARN mensajero, determina el orden de los aminoácidos que serán unidos para formar la proteína de acuerdo con el código genético. No todos los genes de un organismo codifican para proteínas. Por ejemplo, en humanos, del 90 al 95 % de los genes no son codificadores. Sin embargo, todos los organismos regulan cuándo, dónde y en qué magnitud sus genes pueden ser transcritos lo que requiere de la descompactación de la cromatina. Por tanto, la función del ADN puede ser regulada (temporal o permanentemente) por remodelación de la cromatina o modificaciones en la expresión o el silenciamiento de genes dependiendo de la accesibilidad del ADN para transcribirse en ARN (Kouzarides, 2007).

Epigenética y herencia epigenética.

La epigenética (del griego *epi*, en o sobre, y *genética*) hace referencia, en un sentido amplio, al estudio de todos aquellos factores no genéticos que intervienen en la determinación de la ontogenia o desarrollo de un organismo, desde el óvulo fertilizado hasta su senescencia, pasando por la forma adulta.

El primer científico que empleó el término epigenética en su concepción actual fue el embriólogo escocés Conrad Waddington quien se planteó algo que hoy puede parecer bastante obvio *a priori* pero que no lo es: *¿Cómo es posible que diferentes células del organismo con el mismo contenido genético sean capaces de originar formas completamente distintas, como una célula neural o una sanguínea?* (Waddington, 1939). Propuso este investigador que había mecanismos moleculares por encima de los genéticos, y los llamó “epigenéticos”.

La epigenética es definida actualmente como *los cambios heredables colectivos en el fenotipo debido a procesos que se originan independientemente de la secuencia primaria del ADN* (Handbook of Epigenetics, 2011).

La Epigenética puede describirse también como *el estudio de las complejas interacciones fundamentales en el desarrollo de un organismo durante toda su vida* (González-Pardo y Pérez-Álvarez, 2013).

Un avance en la comprensión de la relación entre genes y ambiente se produjo con los descubrimientos de las bases moleculares epigenéticas que controlan la activación y el silenciamiento de los genes (Holliday, 2006). Holliday propuso por primera vez en 1987, el posible papel de la epigenética en la herencia de enfermedades y distinguió las 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 recién nacido y de este hasta el estado adulto, lo que sería el campo de la epigenética. Este autor, en 2002 definió la herencia epigenética como *el estudio de los cambios en la función de los genes que son heredables por mitosis y meiosis, que no entrañan una modificación en la secuencia del ADN y que pueden ser reversibles* (Holliday, 2002). Aunque definiciones más generales y actualizadas definen esta herencia como *la habilidad de diferentes estados, que pueden tener diferentes consecuencias fenotípicas, de ser heredados sin cambio en la secuencia del ADN* (Tollefsbot, 2011a), o como *la transmisión de información que no depende de la secuencia de las bases nitrogenadas y que modula la expresión de los genes* (González-Pardo y Pérez-Álvarez, 2013); la definición de Holliday conserva su vigencia.

Es la epigenética la que explica que dos individuos con la misma secuencia de DNA en el locus que controla un

efecto particular puedan mostrar diferentes fenotipos. Por ejemplo, los gemelos monocigóticos pueden tener características morfológicas y psicológicas muy diferentes y diferente vulnerabilidad a las enfermedades (Fraga y cols, 2005). Las diferencias individuales cambian también el impacto de la genética en la población pues *las secuencias de DNA de dos humanos aleatoriamente seleccionados es 99.6% idéntica sin relación con la nacionalidad de sus ancestros* (Collins, 2011). La epigenética explica, además, que la clonación no pueda producir individuos idénticos porque la génesis de un individuo depende no sólo de la secuencia de su DNA, sino también de los ambientes celular y tisular y del ecosistema circundante en el que se desarrolla (Laland, Odling-Smee y Myles, 2010). Depende de lo social y lo cultural que influye sobre el sujeto por medio de los mecanismos internos de lo psicológico y lo fisiológico, estrechamente unidos en el ser humano (Arias, 2005).

Los procesos epigenéticos pueden ser heredables o al menos relativamente estables en las células de un organismo particular. Por ello, en este caso, para diferenciarlos de los cambios heredables por mutaciones, se habla de “epialelos” (estados heredables de diferente expresión génica a partir de genes con secuencias idénticas) y de “epimutaciones” (definidas como alteraciones de las marcas epigenéticas normales que pueden ser transmitidas de padres a

hijos). Estos procesos epigenéticos representan una interfaz entre los genes y el ambiente (Bedregal y cols., 2010).

Tradicionalmente se pensaba que las modificaciones epigenéticas eran, además de heredables, irreversibles, pero este punto de vista ha estado cambiando por diferentes estudios que han sugerido una concepción más dinámica de la regulación epigenética reversible que subyace en las interacciones complejas entre los genes y el ambiente (Molfese, 2011). Es el hecho de que sean potencialmente reversibles lo que abre un amplio campo para intervenciones de prevención y tratamiento como las psicológicas y médicas en general, las educativas y las sociales.

Los mecanismos epigenéticos, lejos de ser raros, son ubicuos en el desarrollo de los organismos. El proceso de transformación que lleva desde el cigoto, o célula totipotente, a la formación de cerca de 400 tipos de células especializadas diferentes en el organismo humano (Vickaryous y Hall, 2006), es mayormente epigenético. La relevancia de los procesos epigenéticos en la diferenciación se ha puesto en evidencia por la decisión de otorgar el Premio Nobel de Medicina en 2012 a John Gurdon y Shinya Yamanaka quienes descubrieron que las células diferenciadas o maduras pueden ser revertidas al estado embrionario o totipotente anterior, lo que además abre nuevas posibilidades, especialmente para las terapias génicas, que en su variante terapéutica, sería éticamente más aceptable debido a la no necesidad del empleo de células embrionarias.

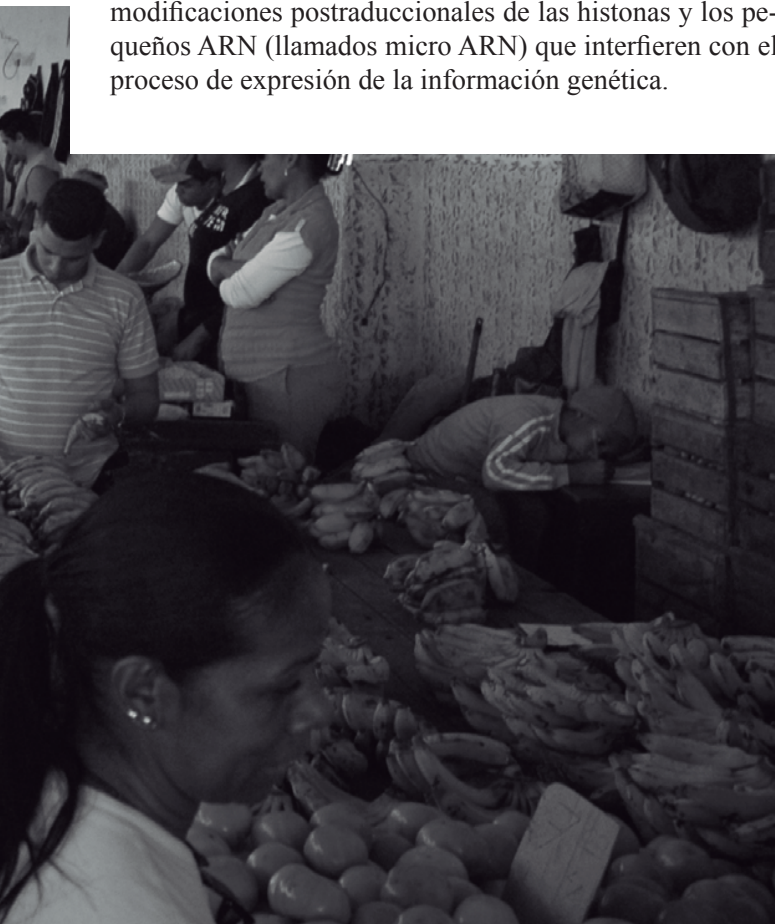


Los cambios epigenéticos son sensibles a la fase del desarrollo, por lo que la edad a la que el organismo queda expuesto a las sustancias o conductas que causan estas alteraciones es crucial. Estos cambios se han relacionado con fenómenos tan diversos como los efectos transgeneracionales de los perturbadores endocrinos, las radiaciones ionizantes, la exposición al humo del tabaco y la contaminación atmosférica, la dieta, la fecundación in vitro, el envejecimiento y el comportamiento de la embarazada (Munoz-Roiz, 2009).

Los cambios epigenéticos también están relacionados con el desarrollo de varias enfermedades incluyendo diferentes tipos de cáncer, más del 50% de los cuales están determinados por mecanismos epigenéticos (Laird, 2005; Cooney, 2008), otros desórdenes genéticos raros del desarrollo neurológico como los síndromes de X frágil, Rett, Prader-Willi y Angelman y algunos otros desórdenes mentales (Liu, Li y Tollefsbol, 2008; Stuffren-Roberts y Joyce, 2008).

Mecanismos epigenéticos.

Se han descrito varios mecanismos epigenéticos que están siendo investigados. Existen al menos tres mecanismos principales en los cuales existe coincidencia entre todos los autores y son la metilación de la citosina en el ADN, las modificaciones postraduccionales de las histonas y los pequeños ARN (llamados micro ARN) que interfieren con el proceso de expresión de la información genética.



Metilación directa del ADN: Es la adición de grupos metilo (CH_3) a una de las bases nitrogenadas de las cuatro que normalmente forman parte de la molécula de DNA, la citosina de los pares de nucleótidos citosina-guanina. La metilación de la C durante el desarrollo embrionario puede llevar a la diferenciación a través del silenciamiento de algunos genes que no se expresan en un tejido particular, pero este proceso continúa durante el desarrollo postnatal y el envejecimiento en todos los tipos celulares y es muy dependiente de muchos factores ambientales. Por ejemplo, los cambios rápidos en la dieta, los estilos de vida modernos y la contaminación ambiental están indudablemente impactando el epigenoma humano (Tollefsbol, 2011b).

Aunque desde finales de la década de los 60 se planteó que la metilación podría tener un papel relevante en la memoria de largo plazo en el cerebro (Griffith y Mahler, 1969) y a partir de los 70 se propusieron modelos de metilación del ADN como mecanismo de control de los genes (Riggs, 1975), no fue hasta los años 80 que se contó con evidencia empírica (Razin y Riggs, 1980).

Un ejemplo contundente de que el proceso de metilación se produce fundamentalmente en el proceso de mitosis celular, como parte de la diferenciación, es la inactivación temprana en el desarrollo de uno de los cromosomas X en las hembras de los mamíferos, mientras el otro permanece activo. Esto ocurre fundamentalmente por procesos de metilación y desmetilación del ADN (Wutz y Gribnau, 2007; Tollefsbol, 2011a).

Existen evidencias de que el proceso de metilación y desmetilación puede también ocurrir en la etapa post mitótica de la célula, lo que significa que el estado epigenético puede ser cambiado sin que haya división celular o en células que no se dividen (Bedegrel y cols., 2010).

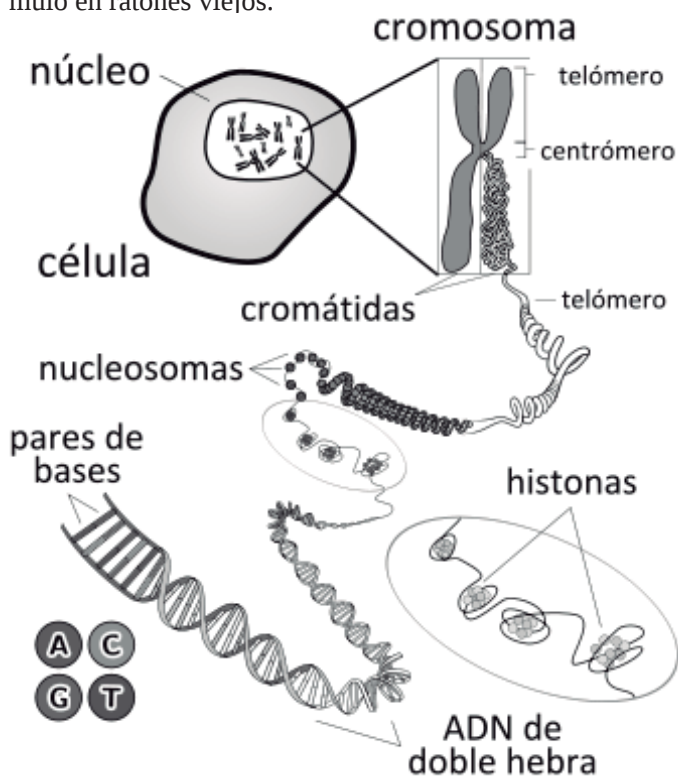
Los patrones anormales de metilación han sido el foco de muchas investigaciones en las últimas décadas debido a que estos están asociados con algunos tipos de cáncer. Esa es la razón de que el 90% de los casos de cáncer de mama en los hospitales no sean heredados ya que se produce la metilación aberrante de los genes supresores de tumores que protegen del desarrollo del cáncer. La investigación epidemiológica en este sentido es compleja y el hecho de que se reconozca el peso de la epigenética no implica que sea fácil determinar qué agentes ambientales son los que producen su desequilibrio. Es evidente que su incidencia aumenta en todos los países y aunque existen varios elementos ambientales que podrían ser los desencadenantes (dieta, número de hijos, lactancia) ninguno ha podido ser identificado con precisión.

Sin embargo, existen ejemplos de cómo pueden desencadenarse procesos de metilación alterada, de manera que se activen genes que están silenciados o a la inversa. Uno de ellos lo encontramos en el efecto del humo del tabaco. El ta-

baquismo es, según la OMS, la mayor epidemia que enfrenta la humanidad. De los 4800 compuestos identificados en el humo del tabaco 69 producen cáncer de manera directa por mutaciones en la molécula de ADN, pero otros, lo hacen de manera indirecta por la vía epigenética. El humo del tabaco puede provocar hipermetilación de los genes que codifican para una proteína quinasa (DAP) que tiene como consecuencia el desarrollo de cáncer de pulmón en humanos. Otros autores han demostrado que el humo del cigarro induce la desmetilación y por tanto la expresión anormal de un oncogén prometastático (Handbook of Epigenetics, 2011).

Modificación química de las proteínas unidas estructuralmente al ADN: Las histonas, que como explicamos anteriormente, son las proteínas estructuralmente unidas al ADN, son modificadas a través de reacciones químicas como metilaciones, acetilaciones o fosforilaciones. El mecanismo epigenético más extensamente estudiado es la modificación de las histonas pues son los que llevan a mayores remodelaciones de la cromatina. El cambio en la densidad de la cromatina puede permitir el acceso a los genes y su expresión, a través de este proceso.

Peleg et al., (2010) informaron de un nuevo mecanismo epigenético en ratones, que relaciona la acetilación de las histonas y los cambios de expresión génica con el deterioro cognitivo durante el envejecimiento. Este efecto se asoció a la falta de aumento transitorio de los niveles de acetilación de la H4K12 (lisina 12 de la histona 4) y de la modificación de la expresión génica en respuesta al estímulo en ratones viejos.



La metilación del ADN y la acetilación de las histonas son procesos que funcionan en forma coordinada (Vaissière, Sawan y Herceg, 2008).

Debe destacarse que estas modificaciones pueden permitir tanto el “silenciamiento” de genes por su contribución a la condensación de la cromatina (heterocromatina), como su “expresión” al permitir la disminución de la densidad de esta (eucromatina).

Micro ARN: Pequeños ARN no codificadores que son importantes en la regulación de la activación y silenciamiento de los genes. Este tercer mecanismo ha sido descrito en mamíferos (Berezikov y cols. 2006) por la detección de tres clases de pequeños ARN no codificadores. Una clase de ellos llamado si ARN (pequeños ARN interferentes) pueden unirse a la región complementaria del ARNm impidiendo su traducción. La mayor parte del ARN encontrado en una célula está relacionado con la regulación de la transcripción del ADN actuando como interruptores de genes particulares que pueden ser “expresados” o “silenciados” por mecanismos epigenéticos. La regulación epigenética por micro ARN se ha propuesto recientemente como un importante factor para la plasticidad neural y la memoria en el cerebro adulto (Bredy y cols, 2011). Este mecanismo funciona en estrecha relación con la metilación del ADN y las modificaciones de la cromatina debidas a la modificación post-traducciona de las histonas (Saetrom, Snøve y Rossi, 2007).

Aunque los tres mecanismos explicados son el soporte molecular principal de los mecanismos epigenéticos, los resultados más recientes han contribuido a ampliar el mundo de la epigenética para incluir muchos otros procesos como los priones, que son agentes infecciosos proteicos que se comportan como una característica heredable aunque no tienen ácido nucleico y originan enfermedades al actuar sobre la conformación de otras proteínas (Wickner y cols., 2004); las proteínas del grupo Polycomb que de alguna forma reconocen el estado de represión cuando este se establece y después lo perpetúan durante la división de las células hijas (Köhler y Villar, 2008); la posición de los genes en los cromosomas, debido a que cuando un gen es transferido a una posición cercana a la heterocromatina puede inactivarse como resultado de su nueva ubicación y esa desactivación es totalmente epigenética debido a que no existe mutación en el gen en cuestión (Tollefsbot, 2011a). Otro proceso epigenético de gran importancia es la llamada impronta genómica, que solamente se ha encontrado en los mamíferos y que se refiere a la huella que queda en el genoma materno o paterno, al pasar por la meiosis femenina o masculina, donde algunos genes quedan metilados o inactivada su expresión en dependencia de si provienen del padre o de la madre y por ello no se cumple lo establecido por la genética mendeliana de que los cruces recíprocos que involucran genes autosómicos produce la misma proporción de fenotipos entre los des-

cendientes. Existen aproximadamente 50 loci conocidos, y posiblemente lleguen a ser 200, en los que el progenitor de origen específica si un alelo es transcrito o inactivado en las células somáticas humanas (Pasternak, 2005).

La epigenética es una ciencia muy joven y por ello no están totalmente dilucidados los mecanismos que desde lo social y lo cultural pueden desencadenar uno o más mecanismos epigenéticos y las vías por las que esto se logra, aunque indudablemente existen. De ahí la importancia que para la bioética tiene la epigenética como disciplina que tiende a minimizar el biologicismo predominante en las diferentes ciencias relacionadas con el estudio del desarrollo humano. El biologicismo, además de ser metodológicamente erróneo en cuanto a su enfoque de la ciencia, debido a que no toma en consideración la dialéctica y la complejidad del desarrollo humano a lo largo de la historia; se emplea como una herramienta ideológica, para desde posiciones científicas tratar de justificar la existencia u oponerse a las acciones tendientes a eliminar, entre otras, las inequidades sociales.

Epigenética y desarrollo humano.

La epigenética tiene grandes implicaciones en el desarrollo humano en general debido a que esta nueva disciplina está cambiando la concepción lineal que se suele tener de la genética al mostrar cómo eventos ambientales y psicológicos regulan la actividad de nuestro genoma sin implicar modificación en la secuencia del ADN. La epigenética participa en todos los procesos relevantes normales y patológicos, desde la diferenciación celular (o su proceso inverso, la obtención de células madre a partir de las diferenciadas), el desarrollo, la tendencia a sufrir determinadas enfermedades, etc. Las actuaciones epigenéticas son desencadenadas por factores ambientales y mediadas por enzimas. El comportamiento, los estilos y las condiciones de vida están vinculados a las modificaciones epigenéticas, por tanto, la causalidad lineal tradicional cede su puesto a una causalidad recíproca a los niveles de desarrollo y evolutivos (Lalands y cols, 2010 y 2011).

Existen condiciones humanas y enfermedades como el cáncer, los desórdenes cognitivos, las enfermedades autoinmunes y el envejecimiento, que no guardan una relación directa con mutaciones de genes sino que están muy influidas por factores ambientales. También se sabe en la actualidad que las modificaciones epigenéticas participan en un número de procesos como la adquisición de memoria inmunológica de los linfocitos T (Rousseaux y Escoffier, 2008) y en las bases neurológicas de la memoria, el aprendizaje y en la respuesta al estrés, mediada por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (Miller, Campbell y Sweatt, 2008).

En esta parte del trabajo, sin embargo, analizaremos esencialmente la influencia de los eventos que ocurren en

el período prenatal y postnatal temprano en la vida adulta y los posibles mecanismos epigenéticos involucrados ya que se ha demostrado que las experiencias adversas en la infancia temprana como el abuso, la negligencia y otros eventos traumáticos están implicados en la etiología de algunas enfermedades en la vida adulta incluyendo desórdenes mentales como la esquizofrenia. El estudio de los factores epigenéticos es, por tanto, un campo muy importante para la bioética y demanda una atención sobre el estrés, la violencia familiar, en la escuela y en la sociedad en general a la que puede estar sometido un individuo y evidencia, además, la relación entre lo biológico, lo social, lo cultural y lo propiamente psicológico que se van articulando en la formación del ser humano. Lo anterior es especialmente importante porque el uso actual del término epigenética, además de acentuar el hecho de cambios hereditarios en la expresión de los genes sin que se produzca variación de la información genética, enfatiza el hecho de que los estados de expresión génica son estables y transmitidos a las células hijas durante el proceso de desarrollo pudiendo perpetuarse en ausencia de las condiciones que lo establecieron.

Se han realizado estudios epidemiológicos longitudinales en los que se ha demostrado que, la asociación entre la condición nutricional materna y la presencia a corto plazo de retardo de crecimiento intrauterino y a más largo plazo, de algunas enfermedades crónicas del adulto como enfermedades cardiovasculares, obesidad y diabetes, están mediadas por modificaciones epigenéticas ya que se han descubierto modificaciones epigenéticas como la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas asociados a estos eventos y existen evidencias de que estos mecanismos podrían ser las bases moleculares que explican la predisposición a estas enfermedades (Drake y Walker, 2004; Meaney, Szyf y Seckl, 2007).

También se han estudiado las consecuencias en los niños de la depresión materna prenatal causada por maltrato y estrés, encontrándose que un mecanismo que explicaría las alteraciones es la metilación del gen NR3C1 (receptor de glucocorticoides), el cual es sensible al estado anímico de la madre (Oberlander y cols., 2008).

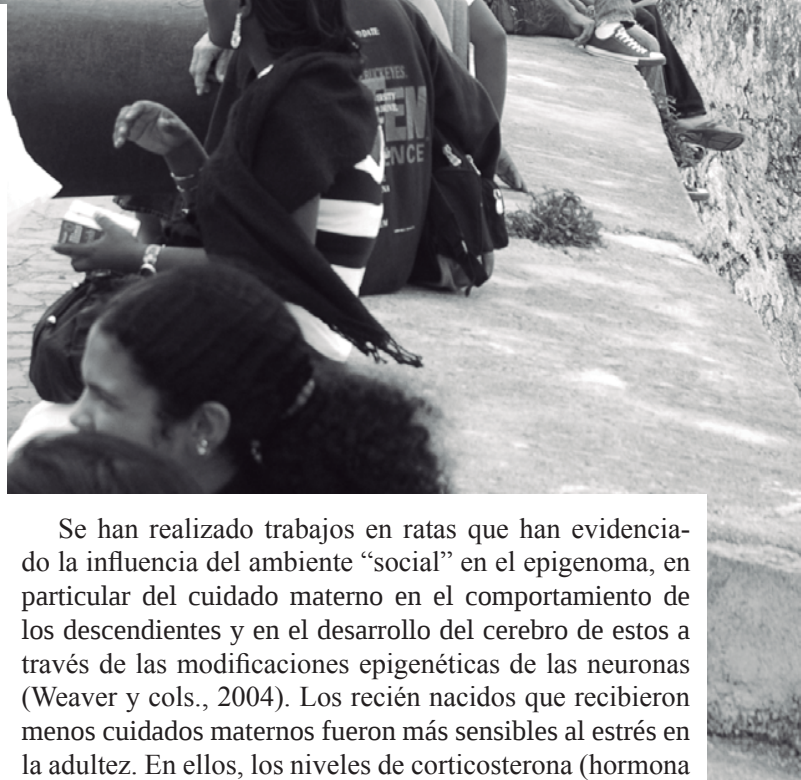
Se han observado anomalías en la metilación del ADN asociadas a técnicas de reproducción asistida, (Huntriss y Picton, 2008). Los síndromes de Beckwith-Wiedemann y Angelman, producidos por alteraciones epigenéticas, han mostrado que tienen 3 a 6 veces más riesgo de ocurrir en niños nacidos por fertilización *in vitro* (Gomes, Gomes y Pinto, 2007). La causa de este fenómeno podría estar en que, como explicamos al analizar la impronta genómica, después de la fecundación hay un período importante de cambios epigenéticos, durante el que se produce una desmetilación rápida que determina el borrado de las marcas epigenéticas de los genomas paterno y materno y seguidamente al proceso de implantación se produce una gran ac-



tividad de síntesis de ADN y de expresiones génicas acompañada de metilación *de novo* que contribuye a la diferenciación de los tejidos. Es importante entonces considerar las condiciones ambientales, toxicológicas y nutricionales del embrión, como posibles causas de las modificaciones en el genoma individual y en este sentido, como ha planteado Jouve de la Barreda (2009), se ha extendido la preocupación por los defectos epigenéticos debidos a la influencia de factores incontrolados por el uso de la tecnología de la fecundación *in vitro* y la inyección intracitoplasmática.

El síndrome de Down es la causa más común de retardo mental en humanos y se correlaciona principalmente con la no disyunción del cromosoma 21 en la meiosis. Se ha identificado una región del cromosoma 21, conocida como región crítica del síndrome de Down (DSCR) en donde se localizan algunos genes cuya expresión modula las principales características clínicas de este síndrome. Montoya y cols. (2011), realizaron un estudio genómico *in silico* de la región crítica del cromosoma 21 asociada con el síndrome de Down y concluyeron que la existencia de un ambiente genómico caracterizado por tener elevadas tasas de recombinación y de metilación de las secuencias CpG de los genes DSCR 6 y 9, permite postular que en la no disyunción asociada con el síndrome de Down, operarían complejas interacciones genómicas, epigenéticas y ambientales que actuarían en algunos procesos meióticos.

Algunos estudios han mostrado la asociación entre la calidad de la vida familiar y el desarrollo de diferencias individuales en el comportamiento y en la presencia de enfermedades a lo largo de la vida. Entre las enfermedades que se podrían favorecer por este mecanismo están: la obesidad visceral, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, depresión, trastornos ansiosos, adicciones y enfermedad coronaria (Oberlander y cols., 2008; Felitti, Anda y Nordenber, 1998).



Se han realizado trabajos en ratas que han evidenciado la influencia del ambiente “social” en el epigenoma, en particular del cuidado materno en el comportamiento de los descendientes y en el desarrollo del cerebro de estos a través de las modificaciones epigenéticas de las neuronas (Weaver y cols., 2004). Los recién nacidos que recibieron menos cuidados maternos fueron más sensibles al estrés en la adultez. En ellos, los niveles de corticosterona (hormona homóloga al cortisol en humanos, que se libera durante la respuesta fisiológica al estrés) eran mayores que el de los recién nacidos que recibieron cuidados maternos frecuentes. Además, los cerebros de los ratoncitos “rechazados” también mostraron una menor densidad de receptores de glucocorticoides (para la corticosterona y hormonas relacionadas), lo que podría explicar su respuesta anormal al estrés (Liu y cols., 1997). Lo más relevante de estos estudios es que demostraron una relación entre el nivel de metilación del ADN en los genes relacionados con la producción de receptores de glucocorticoides y su densidad en las neuronas. Probaron también que los niveles de metilación



podían ser revertidos por la administración intracerebral de ciertas drogas, lo que evidenciaba la reversibilidad del proceso (Weaver y cols., 2004). Esta fue la primera evidencia de que el ambiente psicosocial durante el desarrollo infantil puede tener un gran impacto en la respuesta psicológica al estrés en la etapa adulta. Estos trabajos no pueden realizarse en humanos por razones éticas con las que estamos completamente de acuerdo y tampoco pueden extrapolarse directamente a nuestra especie, pero sugieren el vínculo que podría darse entre lo social y cultural con lo psicológico mediado por procesos biológicos.

Los estudios realizados para determinar los vínculos epigenéticos entre factores sociales y manifestaciones clínicas han proporcionado gran cantidad de conocimientos sobre la susceptibilidad y la protección contra desórdenes mentales (Dudley y cols., 2011; Murgatroyd y Spengler, 2011). Un caso particular lo constituye la esquizofrenia que tradicionalmente se pensaba tenía una fuerte base genética. Sin embargo, después de décadas de investigación no se han identificado el gen o los genes que la causan (Hamilton, 2008) y la heredabilidad asumida no tiene, por tanto, explicación ya que ninguno de los estudios de asociación de genes con este desorden han sido exitosos (Gebicke-Haerter, 2012). De hecho las que se han identificado son las causas sociales de la esquizofrenia (Morgan y Hutchinson, 2010; Varese y cols, 2012), probablemente mediado por mecanismos epigenéticos (Labonté y cols, 2012). La esquizofrenia, como otras condiciones humanas, debe ser entendida dentro de un contexto social y cultural particular y el más fácilmente reconocible de estos contextos es el que está ligado a los estilos de vida urbanos. Según Pérez-Álvarez (2012), la “urbanicidad” puede dar lugar a un tipo de personalidad esquizoide típicamente asociada con la sociedad moderna y exacerbada por las adversidades de la vida como los traumas y las migraciones. Este autor plantea que el nexo entre las adversidades de la vida y la esquizofrenia está mediado por mecanismos epigenéticos.

La esquizofrenia a su vez podría contribuir a las adversidades de la vida (como un estigma social) y a los cambios epigenéticos, como nuevo patrón de respuesta. De esta forma las adversidades de la vida, como procesos sociales y culturales, los marcadores epigenéticos como procesos químicos y bioquímicos, y las condiciones clínicas pueden interactuar y condicionarse mutuamente mediante procesos de retroalimentación. Por ello, aunque muchos estudios epigenéticos sugieren la posibilidad de emplear una terapia centrada en psicofármacos para revertir los efectos de las “marcas” epigenéticas, considero que si estos son inducidos por condiciones sociales, deben ser contrarrestados generando alternativas de las condiciones sociales que promuevan protección contra los desórdenes mentales en lugar de vulnerabilidad a los mismos y donde la educación ocupe el importante lugar que le corresponde.

En los ejemplos anteriores se evidencia la importancia que tiene el ambiente, en su más amplia concepción, en el período prenatal y postnatal y las implicaciones que para las políticas públicas tiene el conocimiento de la manera en que este influye en el desarrollo. Las estrategias de promoción del desarrollo humano, entre estas el reforzamiento de vínculos primarios, y la reducción de la violencia, no sólo tendrían un impacto generacional sino transgeneracional. Desde esta perspectiva, para el ser humano que se desarrolla en condiciones adversas, el fortalecimiento de vínculos saludables puede constituirse en una forma de superar la inequidad en salud producto del impacto de determinantes genéticos y sociales. Esto implica volver a reflexionar sobre la calidad de nuestra relación con el medio ambiente y sobre nuestras relaciones sociales, en que la persona humana es y debe ser el centro.

La epigenética implica la superación de dicotomías dualistas como herencia-medio y genotipo-fenotipo. La epigenética concebida en términos de sistemas de desarrollo o co-construcciones bioculturales (Li, 2009) cambia la dicotomía genotipo-fenotipo. El papel que debe cumplir el fenotipo en modelar el genotipo, contradice la relación unidireccional “dogmáticamente” asumida de genotipo-fenotipo. Hasta ahora hemos asumido como norma de reacción la capacidad de un genotipo de exhibir diferentes fenotipos en diferentes ambientes y lo hemos analizado como casos particulares. Sin embargo, esta plasticidad fenotípica es ahora la forma paradigmática de pensar en las relaciones gen-ambiente, y es este uno de los fenómenos biológicos mejor estudiados en la literatura evolucionista, que lleva adelante el conocimiento acerca de sus bases moleculares y genéticas y su papel en el desarrollo y la evolución.

El estudio de la epigenética en el ser humano es algo muy importante desde el punto de vista de la bioética, entre otras cosas por las diferentes implicaciones ideológicas que pueden tener las diversas formas de articular la biología con la cultura. Por ejemplo, de las diferentes formas de encarar

un problema de salud, es decir, si lo atribuimos esencialmente a la genética y son innatos o si consideramos que son causados por el medio social que ha propiciado el desencadenamiento de determinados mecanismos epigenéticos, dependerán las diferentes formas de considerar quiénes deben ocuparse de solucionarlo y quiénes son responsables.

Conclusiones.

Se han identificado varios mecanismos epigenéticos que juegan un papel mediador entre el ambiente y el desarrollo normal y alterado. Existen al menos tres mecanismos principales que cambian la expresión de los genes sin que se produzcan cambios en la información genética contenida en la molécula de ADN y son la metilación de la citosina en el ADN, las modificaciones postraduccionales de las histonas y los pequeños ARN (llamados micro ARN) que interfieren con el proceso de expresión de la información genética. El estudio de los mecanismos epigenéticos ha contribuido a establecer el protagonismo del ambiente, tanto extranuclear, como extracelular, cultural y social, en el desarrollo humano. La epigenética y las investigaciones asociadas a esta han establecido un nuevo paradigma que supera la dicotomía genotipo-fenotipo o herencia-medio a favor de modelos de desarrollo humano más holísticos y especialmente, las investigaciones en este campo están cambiando la concepción lineal que se tiene de la genética al mostrar cómo eventos ambientales, de la índole más diversa, pueden regular la actividad del genoma.

En el ámbito de la bioética, la epigenética demandará el análisis de los problemas medioambientales desde una nueva óptica, nuevos debates en torno al aborto y a la fertilización *in vitro*, una valoración diferente de los problemas del acceso equitativo a la atención de salud y de la privacidad y confidencialidad, entre otros. ◀

Bibliografía.

- Arias Beatón, G. (2005). La Persona en el Enfoque Histórico Cultural. Editora Linear B, Sao Paulo, Brasil.
- Barahona, A., Ayala, F. (2009). El siglo de los genes. Patrones de explicación en genética. Madrid: Alianza Editorial.
- Bedregal, P., Shand, B., Santos, M., Ventura-Junca, P. (2010). Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano. Rev Med Chile; 138: 366-372.
- Berezikov, E., Cuppen, E., Plasterk, R.H. (2006). Approaches to micro RNA discovery. Nature Genetics, 38, Suppl.: S2-S7.
- Bredy, T.W., Lin, Q., Wei, W., Baker-Andresen, D., Mattick, J.S. (2011). Micro RNA regulation of neural plasticity and memory. Neurobiology of Learning & Memory, 96, 89-94.
- Collins, F. (2011). El lenguaje de la vida. El DNA y la revolución de la medicina personalizada. Barcelona: Crítica.
- Cooney, C.A. (2008). Cancer and aging: The epigenetic connection. In Cancer Epigenetics, Trygve Tollefsbol, ed., 303-316. Boca Raton, FL: CRC Press.
- Drake AJ, Walker BR. (2004). The intergenerational effects of fetal programming: Non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. J Endocrinol; 180: 1-16.
- Dudley, K.J., Li, X., Kobor, M.S., Kippin, T.E., Bredy, T.W. (2011). Epigenetic mechanisms mediating vulnerability and resilience to psychiatric disorders. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 35, 1544-1551.
- Felitti VJ, Anda RF., Nordenberg D. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. American Journal of Preventive Medicine; 14: 245-58.
- Fraga, M.F., Ballester, E., Paz, M.F., Ropero, S., Setien, F., Ballester, M.L., Esteller, M. (2005). Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. Proceedings of National Academy of Science U S A, 102, 10604-10609.
- Francis, R.C. (2011). Epigenetics. How environment shapes our genes. New York: Norton.
- Gebicke-Haerter, P.J. (2012). Epigenetics and schizophrenia. Pharmacopsychiatry, 45, S42-S48.
- Gomes MV, Gomes CC, Pinto W Jr. (2007). Methylation pattern at the KvDMR in a child with Beckwith-Wiedemann syndrome conceived by ICSI. Am J Med Genet A; 15: 143: 625-9.
- González-Pardo, H., Pérez Álvarez, M. (2013). Epigenetics and its implications for Psychology. Psicothema, Vol. 25, No. 1, 3-12.
- Griffith JS, Mahler HR. (1969). DNA tickering theory of memory. Nature; 223: 580-2.
- Hamilton, S.P. (2008). Schizophrenia candidate genes: Are we really coming up blank? American Journal of Psychiatry, 165, 420-423.
- Handbook of Epigenetics: The New Molecular and Medical Genetics. Elsevier Inc. DOI:10.1016/B978-0-12-375709-8.00033-2.
- Holliday R. (1987). The inheritance of epigenetic defects. Science; 238: 163-70.
- Holliday R. (2006). Epigenetics. A historical overview. Epigenetics; 1: 76-80.
- Holliday, R. (2002). Epigenetics comes of age in the twenty-first century. Journal of Genetics, 81, 1-4.
- Huntriss J, Picton HM. (2008). Epigenetic consequences of assisted reproduction and infertility on the human preimplantation embryo. Human Fertility, 11: 85-94.
- Jouve de la Barreda, N. (2009). Defectos congénitos y discapacidad. Cuad. Bioét. XX, 2009/3ª, pp 407-422.
- Köhler, C., Villar, C. V. (2008). Programming of gene expression by Polycomb group proteins. Trends Cell Biol. 18, 236-243.
- Kouzarides T. (2007). Chromatin modifications and their function. Cell; 128:693-705.
- Labonté, B., Suderman, M., Maussion, G., Navaro, L., Yerko, V., Mahar, I., Turecki, G. (2012). Genome-wide epigenetic regulation by early-life trauma. Archives of General Psychiatry, 69, 722-731.
- Laird, P. (2005). Cancer epigenetics. Human Molecular Genetics 14, R65-R76.

28. -Laland, K.N., Odling-Smee, J. y Myles, M. (2010). How culture shaped the human genome: Bringing genetics and the human sciences together. *Nature Reviews Genetics*, 11, 137-148.
29. -Laland, K.N., Odling-Smee, J., Myles, M. (2010). How culture shaped the human genome: Bringing genetics and the human sciences together. *Nature Reviews Genetics*, 11, 137-148.
30. -Laland, K.N., Sterelny, K., Odling-Smee, J., Hoppitt, W., Uller, T. (2011). Cause and effect in biology revisited: Is Mayr's proximate/ultimate dichotomy still useful? *Science*, 334, 1512-1516.
31. Li, S.-C. (2009). Brain in macro experiential context: Biocultural coconstruction of lifespan neurocognitive development. *Progress in Brain Research*, 178, 17-29.
32. -Liu L, Li Y, Tollefsbol TO. (2008). Gene- environment interactions and epigenetic basis of human diseases. *Curr Issues Mol Biol*; 10:25-36.
33. -Liu, D., Diorio, J., Tannenbaum, B., Caldji, C., Francis, D., Freedman, A., Sharma, S., Pearson, D., Plotsky, P.M., & Meaney, M.J. (1997). Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary- adrenal responses to stress. *Science*, 277, 1659-1662.
34. -Meaney MJ, Szyf M, Seckl JR. (2007). Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health. *Trends Mol Med*; 13: 269-77.
35. -Miller CA, Campbell SY, Sweatt JD. (2008). DNA methylation and histone acetylation work in concert to regulate memory formation and synaptic plasticity. *Neurobiol Learn Mem*; 89: 599-603.
36. -Molfese, D.L. (2011). Advancing neuroscience through epigenetics: Molecular mechanisms of learning and memory. *Developmental Neuropsychology*, 36, 810-827.
37. -Montoya J.C., Soto, J., Satizábal, J.M., Sánchez, A., García F. (2011). Genomic study of the critical region of chromosome 21 associated to Down syndrome. *Colombia Médica*, Vol. 42, No. 1, January-March, 2011, pp. 26-38.
38. -Morgan, C., & Hutchinson, G. (2010). The sociodevelopmental origins of psychosis. In C. Morgan & D. Bhugra (Eds.), *Principles of Social Psychiatry* (pp. 193-214). Oxford: Wiley.
39. -Munoz- Roiz, J.L. (2009). Nuevas cuestiones de ética médica. *EGUZKILORE*, 23: 151-157.
40. -Murgatroyd, C., Spengler, D. (2011). Epigenetic programming of the HPA axis: Early life decides. *Stress*. DOI: 10.3109/10253890.2011.602146.
41. -Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M, Grunau R, Misri S, Devlin AM. (2008). Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*; 3: 97-106.
42. -Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M, Grunau R, Misri S. y Devlin AM. (2008). Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*; 3: 97-106.
43. -Pasternak, J.J. (2005). *Introduction to Human Molecular Genetic Mechanisms of Inherited Diseases*. Second Edition. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. p 339-344.
44. -Peleg, S., Sananbenesi, F., Zovoilis, A., Burkhardt, S., Bahari-Javan, S., Carlos, R., Cota, P., Lee, J., Gogol-Doering, A., Opitz, L., Salinas-Riester, G., Dettenhofer, M., Kang, H., Farinelli, L., Chen, W., Fischer, A. (2010). Altered histone acetylation is associated with age-dependent memory impairment in mice. *Science (New York, N.Y.)*, 328 (5979), 753-756.
45. -Pérez-Álvarez, M. (2012). Esquizofrenia y cultura moderna: razones de la locura. *Psicothema*, 24, 1-9.
46. -Razin A, Riggs AO. (1980). DNA methylation and gene function. *Science*; 210: 604-10.
47. -Riggs AD. (1975). X Inactivation, differentiation and DNA methylation. *Cytogenetic. Cell Genet*; 14: 9-25.
48. -Rousseaux-Reynold N., Escoffier E. (2008). Epigenetic reprogramming of the male genome during gametogenesis and in the zygote. *Reprod Biomed On line*; 16: 492-503.
49. -Saetrom P, Snøve O Jr, Rossi JJ. (2007). Epigenetics and micro-RNAs. *Pediatr Res*; 61: 17R-23R.
50. -Stuffrein-Roberts S, Joyce PR. (2008). Role of epigenetics in mental disorders. *Aust N Z J Psychiatry*; 42: 97-107.
51. -Tollefsbot, T. (2011a). Epigenetics Effects Are Inherited. En: *Lewin's Genes X*. Eds. Jocelyn E. Krebs, Stephen T. Kilpatrick, Elliott S. Goldstein. Jones and Bartlett Publishers, United States of America, pag.828-860.
52. -Tollefsbot, T. (2011b). Epigenetics: The New Science of Genetics. En: *Handbook of Epigenetics. The New Molecular and Medical Genetics*. First Edition (2011) 1-6. DOI. 10.1016/B978-0-12-375709-8.00001-0. Elsevier Inc.
53. -Vaissière T, Sawan C, Herceg Z. (2008). Epigenetic interplay between histone modifications and DNA methylation in gene silencing. *Mutat Res*; 659: 40-8.
54. -Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieverse, R., Lataster, T., Vichtbauer, W., Bentall, R.P. (2012). Childhood adversities increase the risk of psychosis: A meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia Bulletin*, 38, 661-671.
55. -Vickaryous, M.K., Hall, B.K. (2006). Human cell type diversity, evolution, development, and classification with special reference to cells derived from the neural crest. *Biol Rev Camb Philos Soc* 81, 425-455.
56. -Waddington CH. (1939). Preliminary notes on the development of the wings in normal and mutant strains of drosophila. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 25:299-307.
57. -Weaver, I.C., Cervoni, N., Champagne, F.A., D'Alessio, A.C., Sharma, S., Seckl, J.R., Dymov, S., Szyf, M., & Meaney, M.J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7(8), 847-854.
58. -Wickner, R.B., Edsles, H.K., Roberts, B.T., Baxa, U., Pierce, M.M., Ross, E.D. Brachmann, A. (2004). Prions: proteins genes and infectious entities. *Genes Dev*. 18, 470-485.
59. -Wutz A., Gribnau, J. (2007). X inactivation explained. *Curr. Opin. Genet. Dev*. 17, 387-393.