

Mario A. de Leo Winkler, coordinador

Epigenética: cinco visiones desde la Universidad Autónoma Metropolitana

La epigenética se investiga desde muy diferentes facetas en la Universidad Autónoma Metropolitana: los factores medioambientales, la edad y la alimentación, entre otras. Nueve investigadoras e investigadores de la UAM nos introducen al tema y comparten sus resultados para acercar a la ciudadanía a la vanguardia en los descubrimientos de la disciplina y hacerles copartícipes de los beneficios.

Epifármacos: los guardianes de la juventud

Comprender por qué y cómo se produce el envejecimiento compete a un área de investigación actual muy relevante. El envejecimiento es un proceso biológico complejo que se caracteriza por una pérdida gradual de las funciones físicas y mentales, así como un mayor riesgo de enfermedades asociadas a la edad (como cáncer, Alzheimer, enfermedad cerebrovascular y Parkinson). En el mundo, el incremento en la esperanza de vida ha originado un mayor número de individuos ancianos y personas afectadas por este tipo de padecimientos.

La edad cronológica es el número de años que tiene una persona, mientras que la edad biológica mide el funcionamiento de su cuerpo en relación con su edad cronológica. Es bien conocido que individuos de 80 años difieren drásticamente: unos gozan de buena salud física y mental mientras que otros padecen enfermedades o requieren asistencia en las actividades de la vida cotidiana. ¿Qué los hizo diferentes? La herencia, el estilo de vida (dieta, horas de sueño, ejercicio) y el ambiente (por ejemplo, la exposición al sol) influyen en el envejecimiento normal y anormal, pero también la epigenética está implicada en el envejecimiento y en el desarrollo de enfermedades relacionadas con la edad (Saul y Kosinsky, 2021).

La epigenética estudia los cambios hereditarios reversibles que modifican la expresión (encendido y apagado) de los genes y que no involucran alteraciones en la secuencia del ADN. Estos cambios incluyen la unión de un metilo al ADN (**metilación**), así como cambios químicos en las **histonas** (proteínas asociadas al ADN en los cromosomas). Estas marcas epigenéticas las adquirimos en el transcurso de nuestra vida; son dinámicas reversibles conforme a la dieta, el estrés, la actividad

Gen

Unidad mínima informativa en el genoma; es decir, un fragmento de ADN que es capaz de codificar un ARN o una proteína.

Metilación

Adición de un grupo metilo a un determinado compuesto o molécula. En el contexto adecuado, la metilación se puede dar sobre las histonas o sobre los propios nucleótidos de la cadena de ADN.

Histonas

Proteínas responsables del empaquetamiento y compactación del ADN en los eucariotes.

física, los hábitos de trabajo, el tabaquismo y el consumo de alcohol, entre otros factores (Inbar-Feigenberg y cols., 2013).

Por otro lado, las alteraciones en las marcas epigenéticas afectan las funciones celulares, por lo que contribuyen de manera directa al envejecimiento y desarrollo de enfermedades asociadas; por ejemplo, se ha observado que la cantidad de ADN metilado cambia con la edad y en pacientes con cáncer (Zhang y cols., 2020). Sin embargo, el envejecimiento podría prevenirse o posponerse mediante el uso de compuestos naturales (antioxidantes y vitaminas A, B, C y D) con potencial antienvjecimiento (Nur y cols., 2021). También se han sintetizado epifármacos que modifican la escritura, lectura y borrado de las marcas epigenéticas para tratar enfermedades relacionadas con la edad, ya que pueden detener el crecimiento y la muerte celular mediante el aumento de la longevidad de las células (véase la Figura 1).

Cabe agregar que algunos fármacos, como el ácido valproico y la azacitidina (utilizados para tratar epilepsia y cáncer), presentan actividad de epifármacos (Montalvo-Casimiro y cols., 2018). En resumen, una mejor comprensión de los procesos epigenéticos relevantes permitirá diseñar nuevos epifármacos como una alternativa eficaz contra el envejecimiento y para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la edad, por lo que podríamos considerarlos como guardianes de la juventud.

El prendido y apagado de los genes también se puede descomponer

El ADN constituye el libro de la vida, donde está escrita la mayoría de la información que necesita una célula para poder formar un organismo; así, todas sus células contienen el mismo ADN. Esta información es tan extensa que, para el caso del ser humano, su impresión en papel se hizo en 130 gruesos volúmenes con 43 000 caracteres por página. Sólo el cromosoma X necesitó de siete libros, mientras que el cromosoma Y requirió sólo de uno.

Surgen varias preguntas: ¿cómo una célula puede almacenar tanta información?, ¿cómo hace la célula para poder leer todo el genoma?, ¿toda la informa-

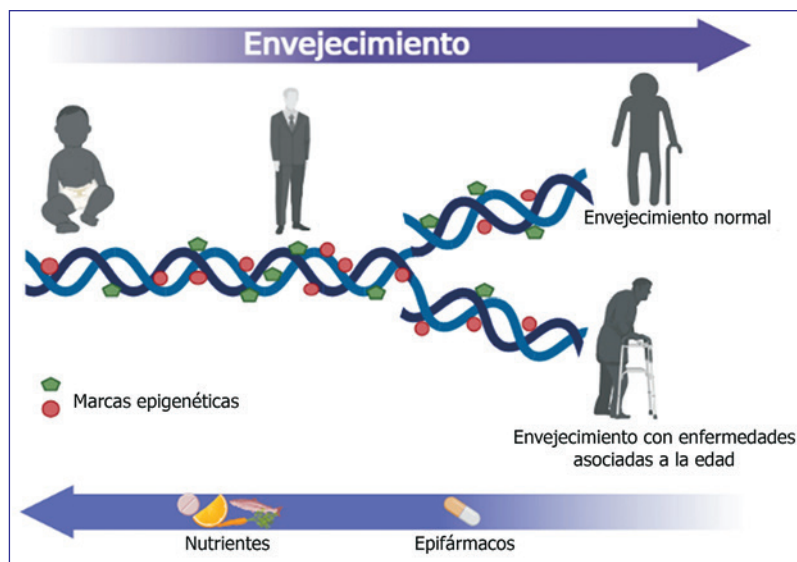


Figura 1. Las marcas epigenéticas se acumulan durante la vida y sufren alteraciones en el envejecimiento y en las enfermedades asociadas a la edad, las cuales pueden ser revertidas con el uso de epifármacos y nutrientes. Crédito: Marisol López mediante Biorender.

ción contenida en el genoma es necesaria para las funciones de la célula? La célula eucariota (aquella con núcleo y sistemas membranosos internos) tiene estrategias eficientes para poder contener todo el ADN al interior del núcleo. Éste es empaquetado alrededor de unas proteínas llamadas histonas, parecidas a un yo-yo, que en conjunto forman la **cro-****matina**, lo cual permite que dos vueltas de ADN se enrollen en ocho histonas, para que todo esté más compacto y la célula pueda almacenar la información dentro del núcleo.

Cromatina
Estado habitual de compactación del ADN eucariótico que forma los cromosomas.

Ahora bien, la célula es incapaz de leer todo el ADN, entonces, dependiendo de la función que va a desempeñar, lo organiza de manera muy singular al interior del núcleo. La idea principal es que si la información es indispensable para que la célula lleve a cabo sus funciones siempre estará disponible, y la que no se use la almacenará en lugares donde no estorbe (véase la Figura 2). Es como en nuestra recámara: por muy desordenada que esté, sabemos perfectamente dónde encontrar las cosas que más utilizamos, mientras que lo demás se va perdiendo en los recovecos del cuarto.

Esta forma de organización permite que sólo los genes que estén disponibles y que sean necesarios

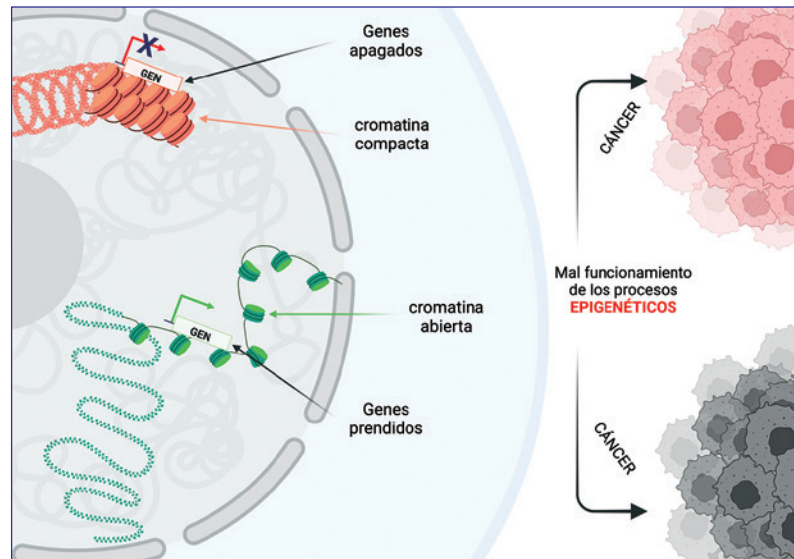


Figura 2. Representación esquemática de las funciones epigenéticas y su papel en la expresión de los genes en células normales y cancerosas. En el núcleo celular hay regiones donde el ADN se encuentra en la cromatina compactada, lo que hace que algunos genes se mantengan apagados (color naranja). Pero el mismo núcleo contiene ADN en cromatina más relajada y abierta que permite que los genes estén prendidos (verde). En enfermedades como el cáncer, estos procesos epigenéticos no funcionan de manera correcta y pueden hacer que los genes no se expresen bien. Crédito: Ernesto Soto, mediante Biorender.

para el desempeño de las funciones de la célula puedan prenderse, mientras que aquellos que no utilizará se mantendrán apagados y escondidos. Esto es una labor titánica, pues se ha estimado que el ser humano contiene 63 000 genes. Entonces, ¿quién es el responsable de esta organización?

La epigenética es la encargada de prender y apagar los genes, así como también de organizar el ADN al interior del núcleo. Estos procesos epigenéticos son como máquinas perfectamente aceitadas que pueden adaptarse a las condiciones y necesidades de las células, prendiendo y apagando genes. Pero toda máquina puede descomponerse. En un organismo, una mala alimentación, la exposición a agentes dañinos como la luz ultravioleta, la radiación y diversos componentes químicos, o bien los factores genéticos pueden hacer que estos procesos dejen de funcionar correctamente y se desarrollen distintas enfermedades, como el cáncer.

Por ende, si los componentes epigenéticos comienzan a funcionar de manera errónea y hacen que los genes estén mal organizados al interior del núcleo, provocarán que se prenda y apague de manera incorrecta. Por ello, se ha visto a la epigenética

como un campo de investigación en crecimiento que podrá ayudar a entender sus efectos y tratar de encontrar terapias en contra de varios padecimientos.

■ El reloj epigenético del envejecimiento

■ El envejecimiento es un proceso de deterioro progresivo y gradual en las funciones fisiológicas por el cual atravesamos todos los seres vivos. Sin embargo, en 1988 descubrimos que era posible incrementar el periodo de vida del nematodo *Caenorhabditis elegans* al modificar una sola base de la secuencia del gen *age-1*. Desde entonces, cientos de genes relacionados con la regulación del envejecimiento se han identificado en éste y otros organismos, lo cual sugiere que este proceso está —al menos en parte— genéticamente determinado y que podría ser modulado.

No obstante, el estudio de la esperanza de vida en gemelos genéticamente idénticos indica que el componente genético contribuye en, aproximadamente, 25% al envejecimiento. Esto sugiere que otros factores determinantes, como el azar (accidentes) o el ambiente (estilos de vida), también participan en el proceso. A estas contribuciones, más allá de la gené-

tica, las conocemos como epigenética. Por ejemplo, la epigenética es la razón por la cual existen mazorcas de maíz de diferentes colores en distintos sitios a pesar de contener la misma información genética.

De manera simplista, la epigenética puede considerarse como el estudio de los cambios de la expresión genética que involucran modificaciones en la estructura del ADN. La información genética en los seres humanos está contenida en una enorme molécula de ADN nuclear extremadamente compacta en la que el ADN se enrolla alrededor de unas proteínas globulares llamadas histonas, lo que a su vez se compacta para formar una fibra de la cromatina que finalmente da como resultado un cromosoma. El empaquetamiento del ADN está determinado por modificaciones químicas en la hebra del ADN; por ejemplo, metilaciones (véase la Figura 3), así como modificaciones en las histonas que controlan los genes que estarán activos (poca metilación del ADN) o inactivos (alto nivel de metilación). Así, estas modificaciones epigenéticas dan a la célula y a los tejidos la posibilidad de cambiar su “conducta” sin alterar su código genético.

Los patrones de estas modificaciones cambian durante el envejecimiento. En general, disminuye la metilación del ADN, lo que conduce a una expresión de genes inespecífica que reduce la funcionalidad de muchas células y tejidos. Así, determinar el grado de metilación del ADN nos permite medir la edad biológica de un individuo, como si usáramos un reloj epigenético del envejecimiento.

Hace poco tiempo Steve Horvath desarrolló una forma de medir la edad biológica de diferentes tejidos, en distintas especies y de manera muy precisa (>90%). Mediante esta técnica se ha comprobado que las células reprogramadas son biológicamente muy jóvenes; que el tabaquismo o la infección con VIH aceleran el envejecimiento; que los tejidos corporales envejecen a diferentes velocidades. Recientemente, otro estudio mostró que un año de tratamiento con hormona del crecimiento y dos antidiabéticos retrasa 2.5 años el reloj epigenético del sistema inmune, lo que sugiere que el reloj epigenético puede ser modulado. Aunque se requiere aún mucho trabajo para confirmar la utilidad del reloj

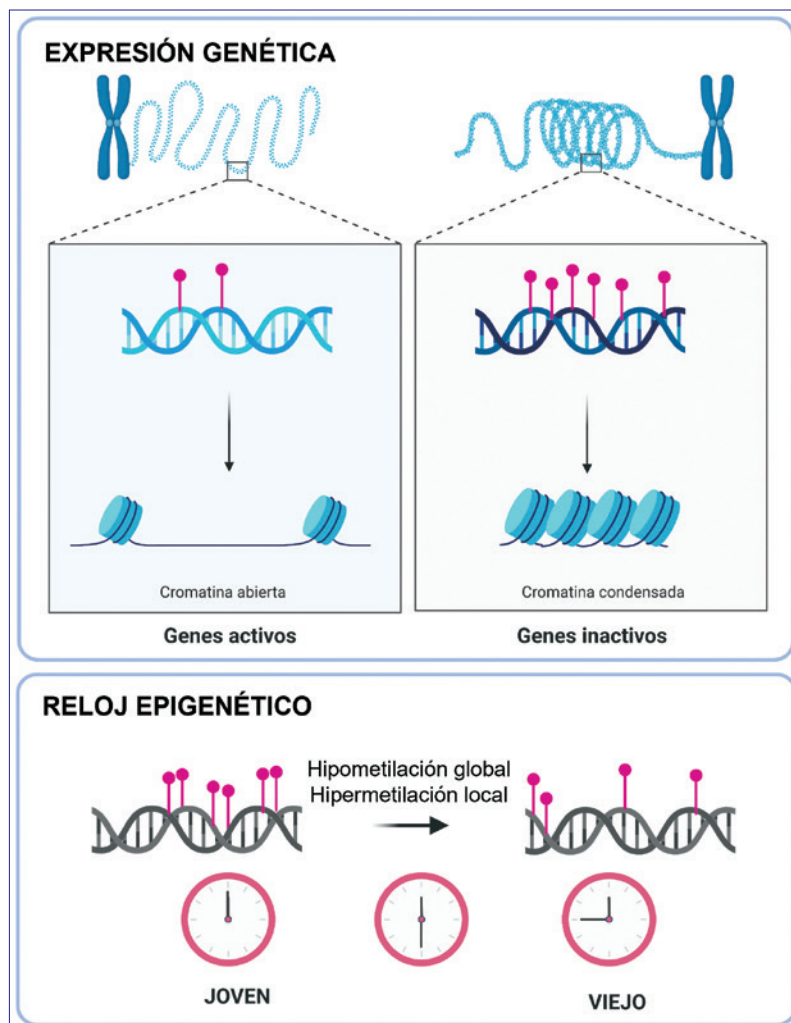


Figura 3. El nivel de la metilación del ADN regula la expresión genética. Así, un bajo nivel de metilación conduce a una cromatina abierta y a una activa expresión de genes, mientras que una alta metilación conduce a una cromatina condensada y a la inactivación de genes específicos. Con el envejecimiento, el grado de metilación disminuye (hipometilación global) y sitios específicos del ADN presentan altos niveles de metilación (hipermetilación local). Estos cambios en los patrones de metilación del ADN se usan como un reloj epigenético para estimar y predecir la edad biológica de un individuo. Crédito: Silvestre Alavez Espidio, mediante Biorender.

epigenético en el envejecimiento, su estudio es una herramienta importante en la búsqueda de la longevidad asociada al envejecimiento saludable.

■ Un tesoro escondido

■ Los antibióticos, antitumorales y otra serie de compuestos con actividad biológica que es benéfica para el ser humano son producidos por microorganismos (en especial, hongos filamentosos y levaduras). Se estima que casi 30% de los productos usados en terapéutica humana y 60% de las drogas usadas como an-

Acetilación

Adición de un grupo acetilo a un determinado compuesto o molécula. En el contexto indicado, la acetilación se da sobre las histonas.

Compuestos bioactivos

Compuestos químicos que presentan alguna actividad de interés para el ser humano.

ticancerígenos y contra agentes infecciosos son producidos por microorganismos. En nuestro laboratorio (y muchos otros en el mundo) aislamos microorganismos para buscar nuevos compuestos que presenten actividades como las descritas arriba.

No es una tarea sencilla, y menos si se calcula que no todos los microorganismos que sembramos en las placas con medio de cultivo crecerán. De hecho, sólo entre 0.001% y 10% de los microorganismos ambientales son cultivables. ¿Esto quiere decir que no son viables? No, simplemente no se conocen sus requerimientos nutricionales y no son capaces de crecer en los medios de cultivo tradicionales usados en microbiología.

Una primera ayuda para resolver este problema apareció con el uso de determinadas secuencias específicas de ADN y de proteínas para el estudio de la diversidad microbiana (lo que ahora se conoce como filogenia molecular). Mucho más rápido todo, pero aún insuficiente: seguíamos perdiendo la mayoría de la información (la que estaba fuera de las moléculas empleadas para la identificación y toda la contenida en los microorganismos no cultivables). Por eso, el surgimiento de la genómica y, más en concreto, la metagenómica (Dreamgenics, 2022) ha sido crucial, pues nos ha permitido conocer toda la información genética (todo el ADN) de la gran mayoría de los microorganismos presentes en un determinado ambiente. (La totalidad es todavía una utopía: la metodología empleada siempre puede “ignorar” a algún tipo de microorganismo.)

Analizamos los genomas completos en busca de conjuntos de genes que codifiquen la síntesis de todos los compuestos posibles en cada microorganismo, lo que se denomina minería genómica. Algunos de ellos ya son bien conocidos, mientras que otros nunca han podido obtenerse debido a que la expresión de los **genes biosintéticos** se encuentra frecuentemente regulada (en ocasiones hasta 75% del total) por el estado de la cromatina, lo que se conoce como epigenética (García Robles y cols., 2012).

Durante estos últimos años se han descrito varias **enzimas** que regulan la disposición de la cromatina en los organismos eucariontes (hongos incluidos) mediante modificaciones químicas de las histonas,

como **acetilación** o metilación (véase la Figura 4). La combinación de metagenómica, minería genómica y protocolos que permitan la inactivación o la sobreexpresión de los genes que codifican para las enzimas implicadas en la epigenética promete ser la clave en la búsqueda de nuevos **compuestos bioactivos** con capacidades potenciadas (o con efectos secundarios menos agresivos). Tal vez encontremos algún nuevo tipo de antibiótico para combatir a las bacterias multirresistentes, que constituyen una de las diez principales amenazas de salud pública a las que se enfrenta la humanidad (OMS, 2020). O bien podríamos obtener nuevos antivirales, antitumorales... un auténtico tesoro escondido.

Alimentación saludable: el efecto de los compuestos naturales

Una alimentación adecuada es muy importante para mantener una buena salud, pues los alimentos contienen nutrientes que le hacen bien al organismo. Un ejemplo es el de los compuestos naturales, que además de tener propiedades antioxidantes ayudan a neutralizar radicales libres generados por el ambiente. ¿Estos alimentos tienen el poder de cam-

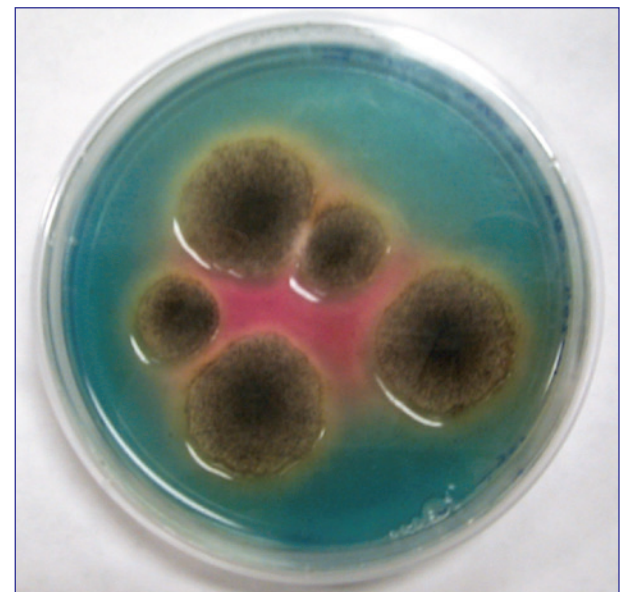


Figura 4. Microorganismo productor de sideróforos, compuestos que captan hierro del medio de cultivo, lo que provoca un cambio de acidez y coloración alrededor de la colonia que los produce. Crédito: Francisco José Fernández Perrino.

Genes biosintéticos

Aquellos que codifican para las enzimas necesarias para que la célula sintetice un determinado compuesto.

Enzimas

Proteínas que facilitan ciertas reacciones químicas, en contraposición con las proteínas estructurales, que no tienen actividad.

biar la expresión de los genes de tal manera que a su vez puedan generar un cambio visible? La respuesta es sencilla: absolutamente sí, pero pensemos en un ejemplo específico. ¿Puedes imaginar qué es lo que provoca que una abeja se convierta en reina? La diferencia radica en que la abeja, que en el futuro será reina, solamente es alimentada con jalea real, lo cual provoca cambios epigenéticos que a su vez ocasionan cambios físicos típicos que permiten identificar a una reina del resto de las obreras.

Entendemos por cambios epigenéticos a los cambios hereditarios en la expresión génica y la organización de la cromatina que no implican una alteración en la secuencia del ADN. Estos cambios se llevan a cabo principalmente por la metilación del ADN (adición de grupos metilo), la modificación de las histonas y de los ARN no codificantes. Estas modificaciones actúan como un candado que provoca que la cromatina se relaje o se condense y, de esta manera, ocurra la expresión de los genes.

El componente nutricional como parte del estilo de vida ejerce un papel importante en muchos procesos biológicos normales y está involucrado en la aparición y la progresión de las enfermedades (véase la Figura 5). Hay compuestos naturales antioxidantes, como resveratrol (presente en el vino), curcumina (curry), isotiocianatos (brócoli, repollo, col rizada), genesteína (soya) y epigallocatequina 3 galato (té verde), con la capacidad de provocar cambios epigenéticos que ayudan a prevenir enfermedades. Se ha observado que la curcumina produce una baja metilación en células leucémicas, lo cual es importante para su eliminación; además, provoca cambios epigenéticos que evitan la inflamación. Por otro lado, el consumo de genesteína se relaciona con cambios epigenéticos que ayudan a prevenir el cáncer de mama. El consumo de resveratrol, epigallocatequina-3-galato e isotiocianatos inhibe la enzima responsable de la metilación en las células tumorales y, por lo tanto, del encendido de genes que se encontraban apagados y cuya función es eliminar a las células malignas.

Por último, en un estudio hecho en ratones también se encontró que si tienen una dieta deficiente

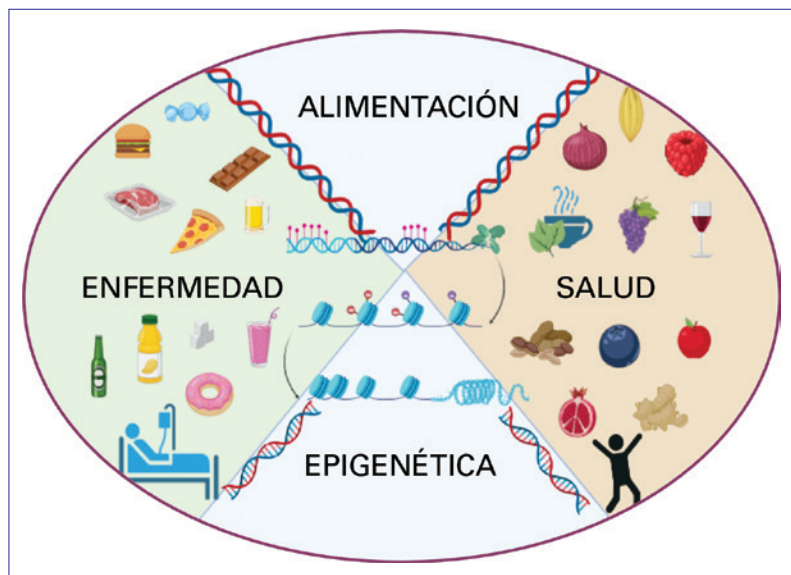


Figura 5. La decisión de llevar una dieta saludable o no saludable tiene un efecto directo en el estado de salud/enfermedad. Se sabe que una dieta rica en compuestos naturales benéficos puede provocar modificaciones epigenéticas que nos ayudan a prevenir enfermedades como el cáncer. En el caso contrario, una dieta deficiente en nutrientes también puede ocasionar cambios epigenéticos que favorecen el desarrollo de enfermedades. Crédito: Carlos César Patiño Morales, mediante Biorender.

en folato, colina y metionina (donantes de grupos metilo) puede ocasionarles esteatosis, cirrosis y hepatocarcinoma, mientras que la suplementación con esas mismas moléculas parece revertir el hígado graso mediante cambios en la metilación de genes clave como el del ácido graso sintasa. Debido a que los cambios epigenéticos pueden verse influenciados por factores dietéticos, es razonable creer que la investigación de estrategias que utilizan compuestos naturales antioxidantes en la dieta para apuntar modificaciones epigenéticas puede valer la pena para la prevención y el tratamiento de enfermedades como el cáncer.

La sección "Epifármacos: los guardianes de la juventud" fue escrita por Marisol López López y Alberto Ortega Vázquez; "El prendido y apagado de los genes también se puede descomponer" fue escrita por Ernesto Soto Reyes Solís y Cynthia Gabriela Sámano Salazar; "El reloj epigenético del envejecimiento" fue escrita por Silvestre de Jesús Alavez Espidio y Regina Brunauer; "Un tesoro escondido" fue escrita por Francisco José Fernández Perrino; "Alimentación saludable: el efecto de los compuestos naturales" fue escrita por Carlos César Patiño Morales y Marcela Salazar García. Mario A. de Leo Winkler es el coordinador del artículo.

Marisol López López

UAM Xochimilco

mlopez@correo.xoc.uam.mx

Alberto Ortega Vázquez

UAM Xochimilco

aortega@correo.xoc.uam.mx

Ernesto Soto Reyes Solís

UAM Cuajimalpa

esotoreyes@cua.uam.mx

Cynthia Gabriela Sámano Salazar

UAM Cuajimalpa

casamano@cua.uam.mx

Silvestre de Jesús Alavez Espidio

UAM Lerma

s.alavez@correo.ler.uam.mx

Regina Brunauer

Texas A&M University

rbrunauer@cvm.tamu.edu

Francisco José Fernández Perrino

UAM Iztapalapa

fjfp@xanum.uam.mx

Carlos César Patiño Morales

UAM Cuajimalpa

cptaino@cua.uam.mx

Marcela Salazar García

Hospital Infantil de México Federico Gómez

mcarcelasalazargarcia@hotmail.com

Mario A. De Leo Winkler

Rectoría General UAM

madeleowinkler@correo.uam.mx

Lecturas recomendadas

Arceo-Martínez, M. T., V. Valadez-Graham y Z. Palomera-Sánchez (2020), “Epigenética: candados y llaves durante la lectura del ADN”, *Revista Digital Universitaria*, 21(6). Disponible en: <doi.org/10.22201/cuaieed.16076079e.2020.21.6.4>, consultado el 10 de septiembre de 2022.

Delgado Coello, B. A. (2011), “¿Qué es la epigenética?”, *Ciencia*, 62(1):73-82. Disponible en: <www.revista-ciencia.amc.edu.mx/images/revista/62_1/PDF/12_Epi-genetica.pdf>, consultado el 10 de septiembre de 2022.

Dreamgenics (2022), “Introduction to metagenomics and its possible applications”, *Dreamgenics* (blog). Disponible en: <www.dreamgenics.com/2022/02/09/introduccion-a-la-metagenomica-y-sus-posibles-aplicaciones/>, consultado el 10 de septiembre de 2022.

Inbar-Feigenberg, M. et al. (2013), “Basic concepts of epigenetics”, *Fertil Steril*, 99(3):607-615. Disponible en: <www.fertstert.org/article/S0015-0282(13)00173-8/fulltext>, consultado el 10 de septiembre de 2022.

García Robles, R. et al. (2012), “Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana”, *Rev Cienc Salud*, 10(1):59-71. Disponible en: <www.scielo.org.co/pdf/recis/v10n1/v10n1a06.pdf>, consultado el 10 de septiembre de 2022.

Guerrero Mothelet, V. (2009), “Epigenética, la esencia del cambio”, *¿Cómo Ves?*, 133:10-14. Disponible en: <www.comoves.unam.mx/assets/revista/133/epigenetica-la-esencia-del-cambio.pdf>, consultado el 10 de septiembre de 2022.

Jouve de la Barreda, N. (2020), “La epigenética. Sus mecanismos y significado en la regulación génica”, *Cuadernos de Bioética*, 31(103):405-419.

Montalvo-Casimiro, M. et al. (2018), “Epidrug Repurposing: Discovering New Faces of Old Acquaintances in Cancer Therapy”, *Front Oncol*, 10: 605386. Disponible en: <doi.org/10.3389/fonc.2020.605386>, consultado el 10 de septiembre de 2022.

Nur, S. M. et al. (2021), “Nutritive vitamins as epidrugs”, *Crit Rev Food Sci Nutr*, 61(1):1-13.

OMS (2020), “Resistencia a los antimicrobianos”, *Organización Mundial de la Salud*. Disponible en: <www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>, consultado el 10 de septiembre de 2022.

Saul, D. y R. L. Kosinsky (2021), “Epigenetics of Aging and Aging-Associated Diseases”, *Int J Mol Sci*, 22(1): 401. Disponible en: <doi.org/10.3390/ijms22010401>, consultado el 10 de septiembre de 2022.

Zhang, W., J. Qu, G. H. Liu y J. C. I. Belmonte (2020), “The ageing epigenome and its rejuvenation”, *Nat Rev Mol Cell Biol*, 21(3):137-150.