

# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



### Epigenética: entre la estabilidad del genotipo y la plasticidad del fenotipo

**Teresa Roldán Arjona**  
Departamento de Genética de la Universidad de Córdoba

#### **Biografía**    **Resumen**

*Teresa Roldán Arjona se licenció en Biología por la Universidad de Córdoba y se doctoró con Premio Extraordinario en esta misma Universidad con un trabajo sobre mutagénesis y reparación del ADN. Realizó una estancia Postdoctoral en el Imperial Cancer Research Fund de Londres (hoy denominado Cancer Research UK) en el laboratorio de Tomas Lindahl, donde identificó y caracterizó varias proteínas implicadas en la reparación por escisión de bases en distintos organismos, incluidos humanos. Actualmente es Profesora Titular de Genética en la Universidad de Córdoba y compagina las labores docentes con las investigadoras y de gestión. Ha realizado contribuciones relevantes en el estudio de los mecanismos de reparación del ADN tanto en animales como en plantas, en este último caso utilizando Arabidopsis thaliana como organismo modelo. El estudio de los sistemas de reparación le llevó al descubrimiento de una nueva familia de proteínas que están implicadas en el control epigenético de la expresión génica.*

**La Epigenética, antaño considerada poco más que una colección de extraños fenómenos fuera del alcance explicativo de la Genética, ha progresado hasta convertirse en un campo de estudio maduro y extremadamente activo. Sus hallazgos llevan a la conclusión de que las células se han dotado de complejos mecanismos para modificar su cromatina y garantizar la estabilidad de sus estados de diferenciación, sin renunciar por ello a una notable plasticidad.**

#### **Summary**

**Epigenetics, long considered little more than a collection of bizarre phenomena resisting explanation from established genetic principles, has developed into a mature and extremely active field of study. Its findings show that cells have evolved complex mechanisms to modify their chromatin and sustain stable differentiation states, but at the same time retaining a remarkable plasticity.**

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/acercate-a-nuestros-cientificos\\_107](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107)

Cada ser humano está formado por unos diez billones de células. Todas ellas proceden de un único óvulo fecundado y son genéticamente idénticas, pero durante el desarrollo embrionario se han diversificado en más de 200 clases celulares distintas. Esta diferenciación desde una célula totipotente es el resultado de la expresión, a partir de un mismo repertorio génico nuclear, de un subconjunto de genes que es específico para cada tipo celular y determinará su función en el organismo. La estabilidad de los tejidos, su crecimiento controlado y su eventual renovación dependerán de que cada célula diferenciada sea capaz de recordar su identidad y de transmitirla correctamente a sus células hijas, todo ello sin cambios en la secuencia de ADN. De los mecanismos responsables de este fenómeno y otros similares se ocupa el campo de estudio que se ha dado en llamar Epigenética.

La Epigenética surgió a mediados del siglo pasado en un esfuerzo por comprender fenómenos que aparentemente no obedecían principios genéticos conocidos. Así, los estudios sobre la denominada variegación por efecto posicional en Drosophila llevaron a la conclusión de que cambios en la localización cromosómica de un gen, sin afectar a su secuencia, pueden determinar si éste se expresará o no. Otro ejemplo enigmático es la impronta genómica, que ha evolucionado de forma independiente en animales y plantas y da lugar a que en algunos genes se silencie la copia paterna (o la materna, en otros casos). Un fenómeno similar, aunque a mayor escala, causa el silenciamiento aleatorio de uno de los dos cromosomas X durante el desarrollo embrionario en hembras de mamífero, para asegurar así un mismo nivel de expresión génica en ambos sexos. Sabemos ahora que la causa molecular de éstos y otros fenómenos epigenéticos reside en modificaciones químicas del ADN y de las proteínas llamadas histonas, estrechamente unidas a él para formar la cromatina. Tales modificaciones reciben a menudo el nombre de "marcas" epigenéticas, y se ha propuesto que constituyen una capa adicional de información (el epigenoma) superpuesta a la secuencia de nucleótidos que constituye el genoma.

Las modificaciones de las histonas son de múltiples tipos (acetilación, metilación o fosforilación, entre otras) afectan a diferentes aminoácidos, y cada una de ellas tiene efectos específicos bien en la activación o en la represión de la actividad génica.

SEBBM  
SEBBM

Sociedad Española  
de Bioquímica y  
Biología Molecular

En el ADN, la única marca epigenética identificada hasta la fecha es la metilación del carbono 5 de la citosina (5-meC), que causa silenciamiento génico y ayuda a establecer patrones estables de expresión. La metilación del ADN es indispensable para el desarrollo y la reproducción en la inmensa mayoría de animales y plantas, y ayuda a mantener bajo control los elementos transponibles. De su importancia da testimonio el hecho de que la alteración de los patrones de metilación celular es un componente central de muchas enfermedades humanas, incluido el cáncer.

Durante mucho tiempo la metilación del ADN fue considerada, a diferencia de las modificaciones histónicas, una marca epigenética irreversible, pero sabemos ahora que puede ser "borrada" del genoma de forma activa. En mamíferos, por ejemplo, el genoma del cigoto se desmetila inmediatamente después de la fertilización, para volver a metilarse en etapas posteriores del desarrollo. El mecanismo responsable de dicha desmetilación se ha buscado con insistencia, pero su naturaleza concreta no se conoce aún con exactitud. Inicialmente se pensó en la eliminación directa del grupo metilo de la citosina, pero tal hipótesis se considera cada vez menos probable ya que todos los esfuerzos por identificar una proteína con dicha actividad han sido infructuosos, y existen dudas sobre la viabilidad química del propio mecanismo.

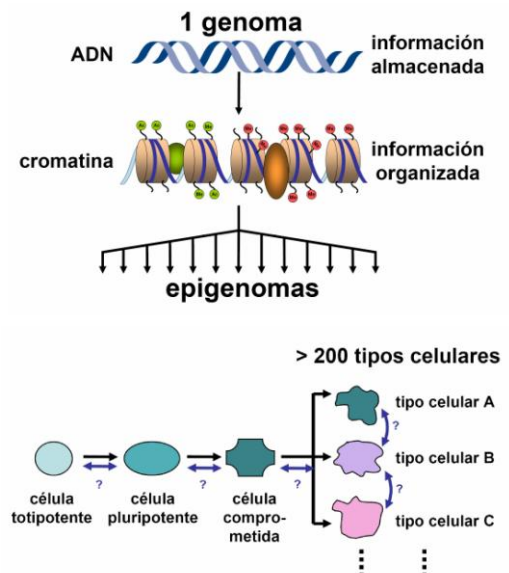
Afortunadamente, la investigación en otras especies está proporcionando pistas sobre la forma en que puede tener lugar la desmetilación en genomas animales. La información más relevante se ha obtenido en plantas, y en concreto en la especie modelo *Arabidopsis thaliana*, una pequeña planta de la familia de las crucíferas. Los estudios con *Arabidopsis* han revelado que para desmetilar su ADN las células vegetales han optado por un mecanismo que normalmente es utilizado para reparar daños en el genoma. Aunque la 5-meC no constituye una base dañada, las plantas poseen enzimas que la reconocen como tal y la eliminan del ADN, sustituyéndola por una citosina sin metilar. Los animales no poseen enzimas equivalentes, pero existen indicios de que podrían usar un sistema reparador similar para desmetilar su ADN. Así pues, es muy probable que tanto en plantas como en animales los mecanismos de reparación de ADN hayan evolucionado no sólo para mantener la estabilidad del genoma, sino para asegurar la flexibilidad y plasticidad del epigenoma.

Aunque todavía de forma fragmentaria, se acumulan pruebas de que algunas marcas epigenéticas, como la metilación de ADN, son suficientemente estables como para ser propagadas a través de las sucesivas divisiones celulares, y a la vez lo bastante maleables como para ser modificadas en respuesta a factores internos o externos. Estos y otros avances están llevando a la conclusión de que los procesos epigenéticos pueden explicar una parte importante de la variabilidad hereditaria y medioambiental que se observa en muchos fenómenos fisiológicos, desde la capacidad de regeneración celular al envejecimiento, pasando por la susceptibilidad a enfermedades. También sugieren que la reprogramación epigenética es esencial

para recuperar, a partir de células diferenciadas, el estado pluripotencial característico de células madre. No es extraño, pues, que el desarrollo de la Epigenética esté generando una notable expectación en la comunidad biomédica. Sus avances ofrecen la posibilidad de acceder a una mejor comprensión de estados normales o patológicos, y la consiguiente esperanza de diseñar nuevos tratamientos y estrategias terapéuticas.

## Referencias

- Allis, C. D., Jenuwein, T., and Reinberg, D. (2007). Epigenetics (Cold Spring Harbor, N.Y., Cold Spring Harbor Laboratory Press).
- Esteller, M. (2007). Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nat Rev Genet* 8, 286-298.
- Jirtle, R. L., and Skinner, M. K. (2007). Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 8, 253-262.
- Kouzarides, T. (2007). Chromatin modifications and their function. *Cell* 128, 693-705.
- Law, J. A., and Jacobsen, S. E. (2010). Establishing, maintaining and modifying DNA methylation patterns in plants and animals. *Nat Rev Genet* 11, 204-220.
- Morales-Ruiz, T., Ortega-Galisteo, A. P., Ponferrada-Marin, M. I., Martinez-Macias, M. I., Ariza, R. R., and Roldan-Arjona, T. (2006). DEMETER and REPRESSOR OF SILENCING 1 encode 5-methylcytosine DNA glycosylases. *Proc Natl Acad Sci USA* 103, 6853-6858.
- Roldan-Arjona, T., and Ariza, R. R. (2009). DNA demethylation. In *DNA and RNA modification Enzymes: Comparative Structure, Mechanism, Functions, Cellular Interactions and Evolution*, H. Grosjean, ed. (Austin, TX, Landes Bioscience), pp. 149-161.



**Figura-** Una única secuencia de ADN (genoma) genera múltiples estados cromatínicos (epigenomas) durante la diferenciación celular que tiene lugar a partir de una célula totipotente. Los epigenomas pueden cambiar en respuesta a señales internas y externas, y su reprogramación es un factor clave para recuperar un estado celular pluri- o totipotencial (modificado a partir de Allis et al., 2007).