

# Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana

Epigenetics: definition, molecular bases and implications in human health and evolution

Epigenética: definição, bases moleculares e implicações na saúde e na evolução humana

Reggie García Robles, PhD<sup>1</sup>, Paola Andrea Ayala Ramírez, Bac<sup>2</sup>,  
Sandra Paola Perdomo Velásquez B. Sc, PhD, Post Doc<sup>1</sup>

Recibido: julio 15 de 2011 • Aprobado: febrero 17 de 2012

Para citar este artículo: García R, Ayala PA, Perdomo SP. Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. Rev. Cienc. Salud 2012; 10 (1):59-71.

## Resumen

La Epigenética se refiere a los cambios heredables en el ADN e histonas que no implican alteraciones en la secuencia de nucleótidos y modifican la estructura y condensación de la cromatina, por lo que afectan la expresión génica y el fenotipo. Las modificaciones epigenéticas son metilación del ADN y modificaciones de histonas. *Objetivo:* hacer una revisión de la literatura sobre el concepto de epigenética y su impacto en la salud. *Materiales y métodos:* se realizó una revisión de la bibliografía sobre el concepto de epigenética, sus bases biológicas, el impacto sobre la salud y la enfermedad y su relación con la evolución. *Resultados:* los mecanismos epigenéticos han cobrado cada vez más importancia debido a la creciente asociación con enfermedades complejas y comunes, así como por su impacto en la salud de generaciones futuras y en la evolución humana. *Conclusiones:* la Epigenética tiene un claro impacto en la salud del individuo, en la de su descendencia y en la evolución de la especie humana.

Palabras clave: *procesos epigenéticos, metilación del ADN, histonas, evolución biológica.*

## Abstract

Epigenetics refers to inheritable changes in DNA and histones that do not involve changes in the sequence of nucleotides and that modifies structure and chromatin condensation, thus affecting gene expression and phenotype. Epigenetic modifications are DNA methylation and histone modifications. *Objective:* A review of the literature on the concept of Epigenetics and its impact

<sup>1</sup> Instituto de Nutrición, Genética y Metabolismo, Universidad El Bosque, Bogotá.

<sup>2</sup> Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá.

on health. *Materials and methods*: A review of the literature was performed on the concept of epigenetics, its biological basis, the impact on health and disease and its relation to evolution. *Results*: Epigenetic mechanisms have become increasingly important because of the growing association with common complex diseases as well as its impact on health of future generations and in human evolution. *Conclusions*: Epigenetics has a clear impact on the health of individuals in their offspring and with the evolution of the human species

Keywords: *epigenetic processes, DNA methylation, histone, biological evolution.*

### *Resumo*

A Epigenética refere-se às mudanças hereditárias no ADN e histonas que não implicam alterações nas sequencia de nucleotídeos e modificam a estrutura e condensação da cromatina, pelo que afetam a expressão gênica e o fenótipo. As modificações epigenéticas são metilação do ADN e modificações de histonas. *Objetivo*: fazer uma revisão da literatura sobre o conceito de epigenética e seu impacto na saúde. *Materiais e métodos*: realizou-se uma revisão da bibliografia sobre o conceito de epigenética, suas bases biológicas, o impacto sobre a saúde e a doença e sua relação com a evolução. *Resultados*: os mecanismos epigenéticos têm adquirido cada vez mais importância devido à crescente associação com doenças complexas e comuns, assim como por seu impacto na saúde de gerações futuras e na evolução humana. *Conclusões*: a Epigenética tem um impacto evidente na saúde do indivíduo, na sua descendência e na evolução da espécie humana.

Palavras chave: *processos epigenéticos, metilação do ADN, histonas, evolução biológica.*

### *Introducción*

#### *Concepto*

El término *Epigenética* fue acuñado en la década del cincuenta para describir el mecanismo por el cual los organismos multicelulares desarrollan múltiples tejidos diferentes a partir de un único genoma. En la actualidad reconocemos que este proceso se logra mediante marcas moleculares detectables; dichas marcas generan modificaciones que afectan la actividad transcripcional de los genes y una vez establecidas son relativamente estables en las siguientes generaciones (1). El uso actual del término consiste en indicar cambios heredables en la estructura y organización del ADN que no involucran cambios en la secuencia y que modulan la expresión génica. Estos cambios en la

expresión génica implican, entonces, cambios heredables en el fenotipo (1-3). Los mecanismos tradicionales de regulación epigenética incluyen metilación del ADN y modificaciones de histonas, entendiendo a estas proteínas como las encargadas de empaquetar el ADN y considerando que los dos tipos de mecanismos participan en la modulación de los complejos remodeladores de la cromatina (1-2). En esta revisión abordaremos los mecanismos tradicionales de la regulación epigenética descritos anteriormente (2).

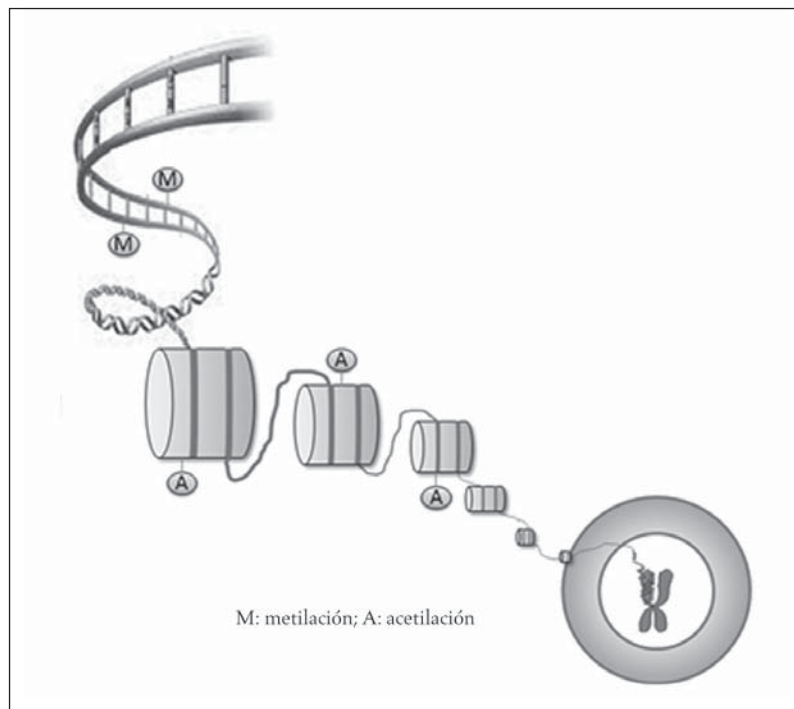
#### *Bases biológicas*

Las modificaciones de la cromatina en mamíferos ocurren en dos ámbitos distintos: metilación del ADN y modificaciones de histonas. En eucariotas el ADN es empaquetado como

cromatina en el núcleo y posteriormente es organizada en dos áreas estructurales diferentes llamadas heterocromatina silenciosa y eucromatina activa. La heterocromatina corresponde a la mayor parte del material nuclear e incluye los telómeros y regiones pericentroméricas; estas regiones tienden a ser ricas en secuencias repetitivas y a tener un bajo contenido génico (4). El resto del genoma está formando eucromatina, es transcripcionalmente activo y contiene la mayoría de los genes. Las unidades básicas de la cromatina son los nucleosomas, que en los seres humanos consisten en 147pb envueltos alrededor de un octámero de histonas. Dos histonas H2A, H2B, H3 y H4 forman el núcleo de his-

tonas en un nucleosoma. Estas histonas tienen un dominio carboxiloterminales globular y una cola aminoterminales no estructurada (5). Se ha descrito una variedad importante de modificaciones en estas colas. Las modificaciones de las histonas incluyen metilación en los residuos de lisina y arginina, acetilación en residuos de lisina, ubiquitinación y sumoilación de lisinas y fosforilación de serinas y treoninas. Aunque el significado de estas modificaciones aún no ha sido comprendido por completo, la acetilación y metilación de residuos de lisina son marcas moduladoras clave para la activación o represión transcripcional (5-6) (Figura 1).

Figura 1. Bases moleculares de la Epigenética



Las diferentes modificaciones en el ADN (metilación, M) y en las histonas (por ejemplo, acetilación, A) dirigen a cambios en la condensación de la cromatina que regulan el ingreso de

la maquinaria transcripcional y por lo tanto la expresión génica. Aunque se desconocen cuáles cambios ocurren primero, es claro que las diferentes marcas epigenéticas interactúan entre sí.

Los mecanismos por los cuales las modificaciones epigenéticas son mantenidas y propagadas en las divisiones celulares sucesivas no han sido bien dilucidados; sin embargo, es claro que en los mamíferos complejos dichos mecanismos parecen ser dinámicos y reversibles mediante eventos coordinados en su desarrollo y pueden sufrir cambios específicos durante varios procesos celulares importantes, como progresión del ciclo celular y diferenciación (3-4). La metilación del ADN ocurre por modificación covalente del quinto carbono (C5) en la citosina y la mayoría se presenta en dinucleótidos CpG en el genoma (Figura 1). Los dinucleótidos CpG parecen estar distribuidos heterogéneamente en el genoma humano, pero están concentrados en sitios llamados islas CpG (7), que son regiones de ADN genómico con una frecuencia elevada de dinucleótidos CpG. Típicamente una isla CpG tiene al menos 200pb con más de 50% de contenido de guaninas y citosinas y una razón observada/esperada de CG mayor de 60%. Estas regiones se solapan con regiones promotoras en 50-60% de los genes en humanos. Se ha estimado que la 5-metil citosina es aproximadamente 1% del total de bases nitrogenadas del ADN y representa de 70 a 80% del total de dinucleótidos CpG en el genoma (8). Se han descrito familias de enzimas que pueden metilar el ADN; estas enzimas son denominadas DNA metiltransferasas (DNMT) y varias de ellas han sido identificadas y clasificadas en dos grupos según la preferencia por un sustrato y la función resultante. DNMT3A y DNMT3B son metiltransferasas de novo, responsables de establecer el patrón de metilación de citosinas en el ADN no metilado y es posible que también tengan actividad demetilasa de ADN (9-10). La metilación global de novo ocurre durante la embriogénesis, cuando las marcas de metilación del ADN son restablecidas después de la demetilación genómica

para la reprogramación epigenética. Una vez establecida, los patrones de metilación del ADN deberán ser mantenidos de forma estable por medio de las divisiones celulares. Esta función de mantenimiento es lograda por la DNMT1 debido a su preferencia por ADN hemimetilado y su asociación estable con el ADN recién replicado, de tal manera que copia los patrones de metilación de las hebras parentales en las hebras recién sintetizadas durante la replicación del ADN (4, 11). Recientemente se identificó un mecanismo autoinhibitorio en el que los dinucleótidos CpG no metilados no interactúan con el sitio activo de la DNMT1 para garantizar que solo los dinucleótidos CpG hemimetilados sean metilados (12). La metilación de las citosinas en los mamíferos es un proceso bien conservado en las divisiones celulares y la falla para mantener la información epigenética correcta conlleva consecuencias graves para la célula, como expresión génica anormal y apoptosis, mecanismos asociados con cáncer (4, 11, 13).

En general se considera que el patrón de metilación del genoma en células somáticas diferenciadas es estable y heredable; pese a esto, se ha documentado reprogramación de los patrones de metilación durante los estadios del desarrollo en células germinales y embriones en etapa de preimplantación (14). Las células germinales primordiales sufren una demetilación genómica, mientras las células germinales maduras están hipermetiladas en comparación con las células somáticas (15-16). Se ha estimado que entre 6 y 8% de islas CpG están metiladas en el ADN genómico del cerebro, de la sangre, del músculo y del bazo (17), observando además metilación de islas CpG tejida específica para genes importantes en el desarrollo, lo que sugiere un mecanismo programado de metilación del ADN (4). Aunque la mayoría de CpG en el genoma está metilada, los dinucleótidos CpG ubicados en islas CpG cerca a promotores están típicamente

no metilados durante el desarrollo y en tejidos normales. Sin embargo, un grupo de islas CpG en regiones promotoras está metilado de manera tejido específica durante el desarrollo, además de las islas CpG metiladas en procesos de inactivación del cromosoma X e impronta genética en tejidos normales (4). Se ha descrito el evento de propagación de la metilación del ADN que inicia poco después de la fertilización posterior a la demetilación genómica. La remetilación de la mayoría de los genes ocurre después del estadio de blastocisto y continúa más lentamente durante el resto del desarrollo embrionario y fetal (18). Este fenómeno de dispersión no ha sido completamente comprendido, pero se cree que existe una interacción entre la modificación de las histonas y metilación del ADN. Tal parece que la metilación del ADN o las modificaciones de histonas podrían atraer complejos represivos y generar una conformación de la cromatina que impide la actividad transcripcional (4). Esta alteración en la estructura de la cromatina influye a su vez en la cromatina cercana y la hace más sensible a la difusión de la metilación. Existe evidencia sobre los elementos dispersos en el genoma que actuando en CIS podrían comportarse como señales de metilación o limitar la metilación durante la extensión de la misma (19). También se ha descrito sobrerrepresentación de sitios de unión a elementos con dedos de zinc en los límites de islas CpG resistentes a la metilación, lo que sugiere que estos sitios podrían reforzar la unión del factor de transcripción promoviendo la actividad transcripcional e igualmente bloquear la extensión de la metilación. Es probable que un equilibrio dinámico entre la extensión de la metilación y su suspensión sea responsable de establecer y mantener la estabilidad de los patrones de metilación del ADN en células somáticas (4).

A la par con la metilación del ADN, la acetilación y la metilación de histonas son las

marcas epigenéticas mejor caracterizadas. La metilación de diferentes residuos de lisinas y argininas en las histonas puede dirigir a condensación de la cromatina y silenciamiento génico o a descondesación de la cromatina y actividad transcripcional; estos procesos son regulados por las enzimas histona metiltransferasas (HMT) e histona demetilinas (HDM) (3-4). La eucromatina es caracterizada por un alto nivel de acetilación de histonas, proceso mediado por las histonas acetiltransferasas (HAT). De manera contraria, las histonas deacetilasas (HDAC) son capaces de remover esta marca epigenética y generar represión transcripcional. Tal parece que los procesos de metilación y acetilación de histonas se refuerzan y se regulan el uno al otro (3). Las modificaciones en las histonas afectan la estructura de la cromatina mediante la relación entre diferentes modificaciones en histonas y entre estas y las modificaciones en el ADN. Las modificaciones epigenéticas, como acetilación, fosforilación, metilación, ubiquitinación y ADP ribosilación de los altamente conservados núcleos de las histonas, influyen en el potencial de expresión genética del ADN al modificar la accesibilidad que tiene la maquinaria transcripcional a este (3-4). Entre los diferentes tipos de modificaciones de histonas, la metilación de residuos específicos de lisina en los extremos aminoterminales de las histonas son fundamentales para la formación de dominios funcionales de cromatina, como eucromatina y heterocromatina facultativa y constitutiva (3). La acetilación-deacetilación de lisinas se correlaciona con accesibilidad de la cromatina y transcripción, mientras que el efecto de la metilación de lisinas depende del número de grupos metilo y posición de los residuos de lisina (4). Las modificaciones epigenéticas específicas no están aleatoriamente distribuidas en el núcleo interfásico, por lo que es probable que las modificaciones de las

histonas participan en la compartimentación nuclear de la cromatina en diferentes dominios con diferencias en su actividad transcripcional (3). La distribución de la cromatina en territorios en el núcleo interfásico tiene consecuencias funcionales en la regulación de la expresión génica. En general, se considera que las regiones de cromatina ricas en genes ocupan la porción interior en el núcleo interfásico y las regiones pobres en genes se localizan en la periferia nuclear. Por su parte, los genes transcripcionalmente activos tienden a localizarse más cerca del interior nuclear que los genes transcripcionalmente inactivos. Las diferentes observaciones de la organización del ADN en el núcleo apuntan a que la densidad génica local y la actividad transcripcional de los genes influyen más que las actividades individuales de los genes en la organización de la cromatina en el núcleo interfásico. La capacidad de las histonas para determinar el medio ambiente de la cromatina le permite regular procesos nucleares como replicación, transcripción, reparación del ADN y condensación cromosómica (3-4).

En contraste con la cantidad de conocimiento sobre los procesos de acetilación y metilación de histonas, es poco lo que se sabe sobre las otras modificaciones como fosforilación y ubiquitinación. Los estudios respecto a estas modificaciones de histonas son relativamente escasos, a pesar de que desempeñan un papel importante en la transcripción, reparación del ADN, inducción de la apoptosis y condensación cromosómica (3).

Asimismo, existe fuerte evidencia sobre la heredabilidad de las modificaciones de histonas en organismos multicelulares, cuyos mecanismos parecen ser más complejos que los de la metilación del ADN debido a que puede ser un proceso independiente de la replicación y además hay evidencia de participación de ARN no codificante en la maquinaria de modificación (4).

### *Impacto en salud-enfermedad*

Algunas patologías monogénicas o multifactoriales han sido asociadas con alteraciones en los mecanismos epigenéticos. Se han encontrado mutaciones en el gen DNMT3B en individuos con una rara enfermedad genética denominada *síndrome ICF* (inmunodeficiencia, inestabilidad centromérica y anomalías faciales), relacionado con hipometilación de ADN satélite y descondensación cromosómica específica (20). Sin embargo, dado que los cambios epigenéticos pueden ser transmitidos entre generaciones de células e individuos, estos cobran gran importancia para la Medicina ya que han sido implicados en condiciones patológicas como cáncer, enfermedades metabólicas, condiciones fisiológicas (envejecimiento) y la capacidad de microorganismos patogénicos para adquirir resistencia heredable a medicamentos por estos mecanismos, así como la regulación de su papel en las técnicas de clonación y transferencia nuclear (21-23).

La expresión génica aberrante es una de las características clave vinculada con enfermedades complejas como cáncer, diabetes tipo II, esquizofrenia y enfermedades autoinmunes. En estas enfermedades hay un importante componente hereditario aunque no siguen un patrón de herencia mendeliano. Existe evidencia que sugiere que anomalías epigenéticas, junto con alteraciones genéticas, son responsables de la alteración en la regulación de genes clave en estas patologías. Además, los mecanismos epigenéticos ofrecen una explicación alternativa para algunas de las características de enfermedades complejas como establecimiento tardío, efecto de género, efecto por origen parental y fluctuación de los síntomas (4, 24). En cáncer, por ejemplo, islas CpG normalmente no metiladas están a menudo hipermetiladas para silenciar genes supresores tumorales y favorecer el desarrollo de la neoplasia. Por otro lado,

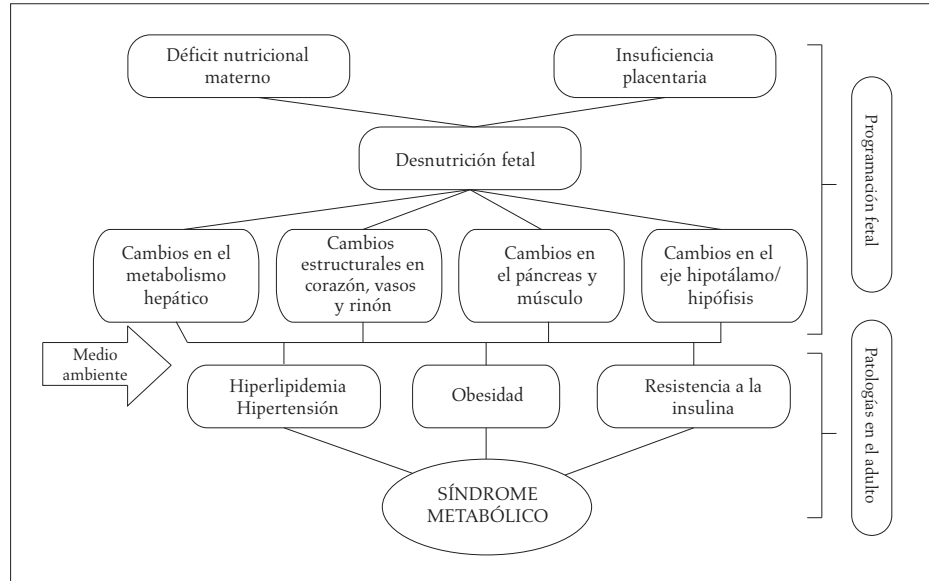
la demetilación (hipometilación) de islas CpG normalmente metiladas puede dirigir a la activación transcripcional de genes en momento o tejido inadecuado (4, 13).

Estudios epidemiológicos extensos han propuesto que la enfermedad del adulto está relacionada con condiciones medioambientales adversas durante el desarrollo temprano; así, la malnutrición materna durante el embarazo se ha relacionado con restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), es decir, el feto no logra su potencial de crecimiento y su peso estimado por ecografía está por debajo del percentil diez para la edad gestacional (25-27). Estudios epidemiológicos han vinculado al RCIU con enfermedades del adulto, denominándose *hipótesis Barker* debido al autor que la postuló (28) (Figura 2). Barker y otros autores encontraron que individuos nacidos en Herfordshire (Inglaterra) durante el difícil período de 1911 a 1930, que tuvieron bajo peso al nacer y al año de edad, tuvieron un riesgo aumentado de muerte por enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular (25). De manera similar, estudios epidemiológicos en individuos concebidos o nacidos durante la hambruna de 1944 a 1945 en Holanda revelaron que la malnutrición materna estaba asociada con reducción en el peso al nacer y con aumento en la incidencia de obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión y enfermedad arterial coronaria en la adultez. Se presume que en este fenómeno la malnutrición materna llevaría a malnutrición fetal y esta última generaría una *programación fetal*, o sea que el feto se prepara para adaptarse a un medio donde hay carencias nutricionales conduciendo a un *fenotipo ahorrador* que posteriormente se ve expuesto a una alta ingesta de alimentos, alto consumo de grasa y poco gasto de energía, lo que finalmente conduce a desórdenes metabólicos y enfermedades del adulto como obesidad, diabetes *mellitus* tipo

II, hipertensión arterial, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular (25). Aunque los mecanismos propuestos parecían no ser claros, se proponían alteraciones epigenéticas como elemento clave; sin embargo, faltaban datos experimentales que soportaran esta afirmación. No fue sino hasta 2008 que Heijmans y otros autores reportaron los resultados de su investigación de individuos holandeses expuestos a hambruna durante su desarrollo embrionario en la Segunda Guerra Mundial; estos investigadores encontraron cambios en la metilación del gen IGF2 entre individuos expuestos y no expuestos y de esta manera lograron documentar experimentalmente la relación entre hipótesis Barker y modificaciones epigenéticas (26). Adicionalmente se ha estudiado el papel de las alteraciones en los patrones de metilación en los cardiomiocitos como posible mediador de cambios en la función cardíaca y la expresión génica que podrían estar involucrados en el desarrollo de cardiopatías congénitas (29).

Las modificaciones epigenéticas durante el desarrollo pueden estar influenciadas por factores ambientales como la dieta, especialmente por la ingesta de alimentos ricos en donadores de grupos metilo. La herencia epigenética inducida por la dieta parece ser una idea viable, ya que se ha reportado que dietas con ingesta anormal de metionina pueden generar cambios epigenéticos que se transmiten a la siguiente generación. Diferentes componentes de la dieta proporcionan grupos metilo, por ejemplo el folato, necesarios para la síntesis de S-adenosilmetionina, donador de los grupos metilo, necesarios para la metilación del ADN. Por tanto, es posible que factores ambientales que alteran dicha síntesis puedan alterar los patrones de metilación del genoma e influenciar el fenotipo en la edad adulta (27). Así, las alteraciones epigenéticas podrían ser debidas a la dieta parental, al ambiente intrauterino, a la

Figura 2. Hipótesis Barker



Las condiciones del ambiente intrauterino dirigen a una programación fetal, que ante condiciones medioambientales específicas originaría enfermedades del adulto

alimentación materna durante el embarazo, a la alimentación perinatal y posnatal. Durante el desarrollo embrionario hay genes que deben ser improntados de acuerdo con el origen parental, es decir, metilados y silenciados transcripcionalmente. Se denomina impronta a la expresión diferencial de alelos dependiendo de su procedencia parental y el fenómeno ocurre debido a que la metilación en los gametos masculinos y femeninos está específicamente determinada (27). Los organismos diploides portan dos copias de los genes autosómicos, uno de cada padre. En la mayoría de los casos, los alelos de ambos padres tienen el mismo potencial para ser expresados en las células. No obstante, una parte de los genes de herencia autosómica están sujetos a impronta genómica y la expresión se limita a uno de los dos alelos de los padres dependiendo del origen de los genes (30). La impronta genómica es un mecanismo conservado en los mamíferos placentarios; se ha demostrado que la falla en el establecimien-

to de estas modificaciones causa defectos en el crecimiento embrionario y neonatal y puede asociarse con trastornos neurológicos (31). En los genes con impronta genética uno de los dos alelos está silenciado, mientras el otro es transcripcionalmente activo. En humanos se han reportado aproximadamente ochenta genes controlados de esta forma y muchos de ellos cumplen un papel importante en el desarrollo y el comportamiento. Hay evidencias que sugieren que los genes con impronta podrían ser elementos clave para la transmisión de efectos transgeneracionales, en respuesta a cambios rápidos en la alimentación y en el estilo de vida (27). Un ejemplo de cómo la alimentación de los antecesores puede afectar su descendencia por posibles modificaciones epigenéticas es el caso de un abuelo sobrealimentado antes de su pubertad que genera un riesgo cuatro veces mayor a sus nietos de padecer diabetes *mellitus* tipo II, lo que indica que las condiciones nutricionales de los abuelos pueden tener consecuencias en



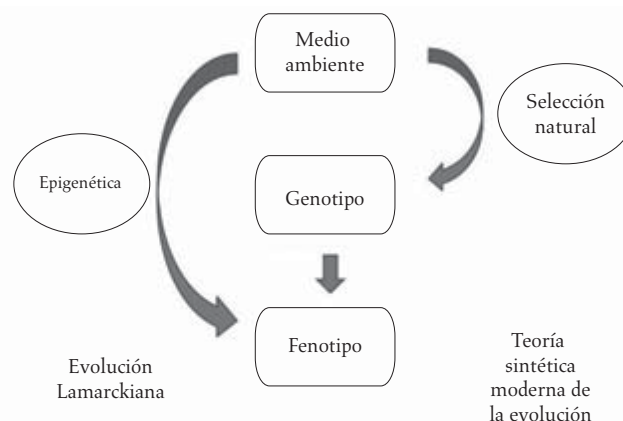
el fenotipo de los nietos (27, 32, 33). Además, la alteración en la impronta genética también ha sido involucrada en la aparición de varias enfermedades como cáncer y los síndromes de Beckwith-Wiedemann, de Prader-Willi y de Angelman (31, 34). La disregulación epigenética también podría explicar la variabilidad de efectos parentales observados en patologías como autismo y esquizofrenia, pero su papel en estas enfermedades aún no ha sido completamente dilucidado (35).

Es claro entonces que la identificación de los factores medioambientales que alteran el desarrollo embrionario permitirá la implantación de estrategias de prevención primaria para evitar su efecto. Entre los factores medioambientales, los nutricionales parecen ser los más importantes en cuanto a modificaciones epigenéticas y las estrategias de intervención en este campo serían económicas, seguras y fáciles de implementar, lo que las hace llamativas para realizar una prevención primaria de defectos congénitos y enfermedades tanto hereditarias como esporádicas (36).

### *Evolución y Epigenética*

La teoría de la evolución está actualmente en un período de cambio, de intensa discusión, de revaluación, de incorporación de nuevos conceptos biológicos como la Epigenética y de evaluación de otros no tan recientes como las teorías de la herencia de caracteres adquiridos de Lamarck (37). Actualmente, lamarckismo y Epigenética proponen una explicación para algunos efectos intergeneracionales en poblaciones humanas (1) (Figura 3). Los conceptos lamarckianos, descartados por la teoría moderna de la evolución, están gozando de un resurgir con la aparición de las cada vez más complejas teorías epigenéticas de la herencia. La evidencia sugiere que los cambios epigenéticos son transmitidos de generación en generación y por lo tanto serían un mecanismo potencial por el cual las influencias medioambientales pueden ser heredadas de padres a hijos (enunciado clave de la evolución lamarckiana) (38). De esta manera ha surgido la teoría evolutiva de la síntesis entendida como una expansión de la teoría sintética moderna de principios del siglo XX, una renovación de la misma en un proceso que probablemente tome décadas hasta completarse (37).

Figura 3. Impacto de la Epigenética en la evolución humana



La teoría de Lamarck sobre la herencia de caracteres adquiridos ha resurgido gracias a los nuevos descubrimientos sobre herencia y mecanismos epigenéticos para complementar a la teoría sintética moderna de la evolución.

En 1809 nació Charles Robert Darwin, pero en ese mismo año ocurrió otro evento importante que fue olvidado por mucho tiempo: la publicación del trabajo *Philosophie zoologique ou exposition des considérations relatives à l'histoire naturelle des animaux*, de Jean-Baptiste Pierre Antoine de Monet, Chevalier de la Marck (Lamarck). A pesar de que este trabajo es la primera teoría evolutiva publicada formalmente, ha sido poco valorada hasta hoy, debido en gran parte a la burla que recibió de Georges Cuvier, notable colega de Lamarck. Casi toda la literatura de entonces mostraba una visión despectiva de Lamarck, refiriéndose a la suposición de cómo las jirafas adquirieron su largo cuello tratando de alcanzar las ramas más altas. Sus teorías pueden ser resumidas en que los organismos llegan a ser más complejos por una *causa primaria* de manera gradual y progresiva bajo influencia de las condiciones externas. Lamarck afirmaba que:

El medio ambiente ejerce una gran influencia sobre las actividades de los animales y como resultado de esta influencia, el uso o desuso incrementado y sostenido de cualquier órgano son causas de modificación de la organización y forma de los animales (38).

Este razonamiento lo llevó a postular la idea de herencia de caracteres adquiridos o herencia suave: "La ley de la naturaleza por la cual nuevos individuos reciben los caracteres adquiridos en la organización durante la vida de sus padres es tan cierto, tan sorprendente".

Es probable, entonces, que la naturaleza encuentre la manera de transmitir la experiencia medioambiental o estrés ancestral en beneficio de la descendencia que entra en juego. En realidad, Darwin aceptó la teoría de Lamarck (38) y asoció la causa de variación con cambios en el medio ambiente, declarando: "variaciones

de todas las clases y grados son directamente o indirectamente causados por las condiciones de vida a las que cada individuo ha sido expuesto y más especialmente sus ancestros" (39).

El impacto de la Epigenética y sus mecanismos de herencia en las teorías evolutivas y en la filosofía de la Biología es cada vez más profundo (21). La incorporación de la herencia epigenética a las teorías evolutivas extiende la visión del concepto de evolución y dirige las nociones de herencia y evolución a incorporar en el desarrollo (40). La definición de evolución ofrecida por Dobzhansky como "un cambio en la composición genética de las poblaciones" se queda corta al no incorporar todos los orígenes de las variaciones hereditarias (21). Jablonka y Lamb sugieren que la evolución sea redefinida como "conjunto de procesos que dirigen a cambios en la naturaleza y frecuencia de características heredables en una población", y herencia como "procesos de reconstrucción del desarrollo que vinculan ancestros y descendientes y conducen a similitud entre ellos" (41-43). Estas nuevas redefiniciones permiten posibilidades evolutivas que son negadas por la teoría sintética moderna de la evolución, la cual declara que las variaciones no son dirigidas, son del tipo genéticas (cambios en la secuencia de nucleótidos) y además los eventos saltacionales no contribuyen significativamente en el proceso. Los retos que plantea la Epigenética a estos conceptos han permitido la aparición de una nueva teoría extendida de la evolución que incorpora elementos del darwinismo, del lamarckismo, de la saltación, de la transmisión horizontal y de la teoría de selección somática, de la Epigenética y del desarrollo del individuo para reemplazar la insuficiente teoría sintética moderna de la evolución (21, 39).

La herencia suave brinda intrigantes implicaciones a la salud pública, ya que el hecho de que el comportamiento de un individuo pueda

afectar la salud de las siguientes generaciones es raramente considerado y tendría un gran impacto en la salud de los individuos, en sus familias, en las poblaciones y en la evolución de la especie (38).

### *Discusión*

Aunque hablar de Epigenética no es fácil, sí es un tema apasionante y cada vez más importante porque parece llenar los vacíos en las teorías evolutivas, de desarrollo embrionario y de la fisiopatología de la enfermedad humana. Cada vez hay más evidencia del importante papel de la Epigenética en condiciones médicas comunes, cuyo punto llamativo para la Medicina moderna es la posibilidad de intervenir ya que los cambios epigenéticos son reversibles. La investigación al respecto probablemente se dirija a revelar las condiciones que resultan de cambios epigenéticos y si es posible intervenir en el proceso para prevenir o curar la enfermedad (38). Se deben realizar esfuerzos en la investigación de los mecanismos epigenéticos, ya que medidas de salud pública podrían prevenir o intervenir en diversas enfermedades en la susceptibilidad conferida por cambios epigenéticos (38). Igualmente, conocer la influencia de la Epigenética en la reprogramación genómica durante el desarrollo embrionario probablemente se vea reflejado en mejores aproximaciones terapéuticas en la Medicina Regenerativa. Además, reguladores de la actividad de las enzimas que participan en las modificaciones epigenéticas en el ADN e histonas se convierten en posibles blancos

terapéuticos para patologías como el cáncer (3). Cabe resaltar que mientras es claro que algunas enfermedades esporádicas en humanos están asociadas con cambios epigenéticos, no es tan claro el efecto que puedan tener en las siguientes generaciones, pero sí es preocupante (1). Por esta razón se hacen más esfuerzos encaminados a mejorar el estado nutricional materno y fetal, no solamente para mejorar el desenlace del embarazo, sino para intervenir tempranamente en la salud de los individuos (25). Heijmans y otros autores proponen que el estudio de condiciones modernas como sobrenutrición y el uso de tecnologías de reproducción asistida podrían arrojar resultados similares a los encontrados a la exposición a hambruna (26).

### *Conclusiones*

La Epigenética tiene un claro impacto en la salud del individuo, en la de su descendencia y en la evolución de la especie humana; esto hace que sea más importante conocer los mecanismos implicados y la investigación de su papel en condiciones patológicas. Es probable que en los próximos años se intensifiquen los estudios para traducir el código de histonas y descubrir su participación en procesos fisiológicos y patológicos (3). Finalmente, la Epigenética cambia nuestra perspectiva de la interacción de nuestro bagaje genético con el medioambiente y especialmente con condiciones nutricionales, ya que seríamos capaces de responder y adaptarnos a tales condiciones, además de transmitir esta información a nuestros hijos.

### *Bibliografía*

1. Morgan DK, Whitelaw E. The case for transgenerational epigenetic inheritance in humans. *Mamm. Genome*. 2008; 19 (6):394-7.
2. Wang Y, Liang Y, Lu Q. MicroRNA epigenetic alterations: predicting biomarkers and therapeutic targets in human diseases. *Clin. Genet*. 2008; 74 (4):307-15.
3. Bártová E, Krejčí J, Harnicarová A, Galiová G, Kozubek S. Histone modifications and nuclear architecture: a review. *J. Histochem. Cytochem*. 2008; 56 (8):711-21.

4. Kim JK, Samaranyake M, Pradhan S. Epigenetic mechanisms in mammals. *Cell. Mol. Life Sci.* 2009; 66 (4):596-612.
5. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell.* 2007; 128 (4):693-705.
6. Santos-Rosa H, Caldas C. Chromatin modifier enzymes, the histone code and cancer. *Eur. J Cancer.* 2005; 41 (16):2381-402.
7. Ramsahoye BH, Binizskiewicz D, Lyko F, Clark V, Bird AP, Jaenisch R. Non-CpG methylation is prevalent in embryonic stem cells and may be mediated by DNA methyltransferase 3a. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2000; 97 (10):5237-42.
8. Ehrlich M, Gama-Sosa MA, Huang LH, Midgett RM, Kuo KC, McCune RA et al. Amount and distribution of 5-methylcytosine in human DNA from different types of tissues or cells. *Nucleic. Acid. Res.* 1982; 10 (8):2709-21.
9. Goll MG, Bestor TH. Eukaryotic cytosine methyltransferases. *Annu. Rev. Biochem.* 2005; 74 :481-514.
10. Klose RJ, Bird AP. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochem Sci.* 2006; 31 (2):89-97.
11. Rakyan VK, Preis J, Morgan HD, Whitelaw E. The marks, mechanisms and memory of epigenetic states in mammals. *Biochem J.* 2001; 356 (Pt 1):1-10.
12. Song J, Rechkoblit O, Bestor TH, Patel DJ. Structure of DNMT1-DNA complex reveals a role for autoinhibition in maintenance DNA methylation. *Science.* 2011; 331 (6020):1036-40.
13. Haslberger A, Varga F, Karlic H. Recursive causality in evolution: a model for epigenetic mechanisms in cancer development. *Med. Hypotheses.* 2006; 67 (6):1448-54.
14. Hirasawa R, Chiba H, Kaneda M, Tajima S, Li E, Jaenisch R et al. Maternal and zygotic Dnmt1 are necessary and sufficient for the maintenance of DNA methylation imprints during preimplantation development. *Gene. Dev.* 2008; 22 (12):1607-16.
15. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Gene. Dev.* 2002; 16 (1):6-21.
16. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science.* 2001; 293 (5532):1089-93.
17. Illingworth R, Kerr A, DeSousa D, Jørgensen H, Ellis P, Stalker J et al. A novel CpG island set identifies tissue-specific methylation at developmental gene loci. *PLoS. Biol.* 2008; 6 (1):e22.
18. Santos F, Hendrich B, Reik W, Dean W. Dynamic reprogramming of DNA methylation in the early mouse embryo. *Dev. Biol.* 2002; 241 (1):172-82.
19. Yates PA, Burman RW, Mummaneni P, Krussel S, Turker MS. Tandem B1 elements located in a mouse methylation center provide a target for de novo DNA methylation. *J. Biol. Chem.* 1999; 274 (51):36357-61.
20. Moarefi AH, Chédin F. ICF syndrome mutations cause a broad spectrum of biochemical defects in DNMT3B-mediated de novo DNA methylation. *J. Mol. Biol.* 2011; 409 (5):758-72.
21. Jablonka E, Raz G. Transgenerational epigenetic inheritance: prevalence, mechanisms, and implications for the study of heredity and evolution. *Q. Rev. Biol.* 2009; 84 (2):131-76.
22. Szyf M, Meaney MJ. Epigenetics, behaviour, and health. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 4 (1):37-4.
23. Rodenhiser D, Mann M. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. *Can. Med. Assoc. J.* 2006; 174 (3):341-8.
24. Issa JP. Epigenetic variation and human disease. *J. Nutr.* 2002; 132 (8):2388S-92S.

25. Ross MG, Beall MH. Adult sequelae of intrauterine growth restriction. *Semin. Perinatol.* 2008; 32 (3):213-8.
26. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008; 105 (44):17046-9.
27. Villares JMM, Serra JD. Alteraciones en la nutrición fetal y efectos a largo plazo: ¿algo más que una hipótesis? *Acta Pediatr. Esp.* 2001; 59 (10):573-81.
28. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *Br. Med. J.* 1989; 298 (6673):564-7.
29. Meyer K, Zhang L. Fetal programming of cardiac function and disease. *Reprod. Sci.* 2007; 14 (3):209-16.
30. Barlow DP, Bartolomei MS. Genomic imprinting in mammals. En: C. David Allis *Epigenetics*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2007. p. 357-73.
31. Murphy SK, Jirtle RL. Imprinting evolution and the price of silence. *Bioessays.* 2003; 25 (6):577-88.
32. Delage B, Dashwood RH. Dietary manipulation of histone structure and function. *Annu. Rev. Nutr.* 2008; 28:347-66.
33. Durán P. Nutrición temprana y enfermedades en la edad adulta: acerca de la "hipótesis de Barker". *Arch. Argent. Pediatr.* 2004; 102 (1):26-34.
34. Feinberg AP. An epigenetic approach to cancer etiology. *Cancer J.* 2007; 13 (1):70-4.
35. Mehler MF. Epigenetics and neuropsychiatric diseases: introduction and meeting summary. *Ann. NY Acad. Sci.* 2010; 1204 (supl.):E1-7.
36. Martínez-Frías ML. Can our understanding of epigenetics assist with primary prevention of congenital defects? *J. Med. Genet.* 2010; 47 (2):73-80.
37. Pigliucci M. An extended synthesis for evolutionary biology. *Ann. NY Acad. Sci.* 2009; 1168 (1):218-28.
38. Handel AE, Ramagopalan SV. Is Lamarckian evolution relevant to medicine? *BMC medical genetics.* 2010; 11 (1):73.
39. Liu Y. Like father like son. A fresh review of the inheritance of acquired characteristics. *EMBO Rep.* 2007; 8 (9):798-803.
40. Richards CL, Bossdorf O, Pigliucci M. What role does heritable epigenetic variation play in phenotypic evolution? *BioScience.* 2010; 60 (3):232-7.
41. Jablonka E, Lamb MJ. Précis of evolution in four dimensions. *Behav. Brain Sci.* 2007; 30 (4):353-65; discussion 65-89.
42. Jablonka E, Lamb M. The expanded evolutionary synthesis-a response to Godfrey-Smith, Haig, and West-Eberhard. *Biol. Phil.* 2007; 22 (3):453-72.
43. Jablonka E, Lamb MJ. Bridging the gap: The developmental aspects of evolution. *Behav. Brain Sci.* 2007; 30 (4):378-89.