

¿Qué es la epigenética?



Blanca Alicia Delgado-Coello

El “ADN basura” (*junk DNA*) es un concepto interesante, que recuerdo haber escuchado alguna vez en mis clases de licenciatura. En ese entonces no se sabía la función de estos tramos de ácido desoxirribonucleico (ADN). A través de los años este concepto ha cambiado, y ahora se sabe que este material genético *no codificante* (es decir, que no contiene información para producir proteínas) es fundamental en la regulación de la expresión genética, y ocupa la mayor parte del genoma humano.

Dado lo complejo del tema, esta revisión tiene como objetivo ilustrar en forma sencilla lo que se entiende por *epigenética*, y su estrecha relación con la *genómica*. Enseguida, se tratará el impacto del cúmulo de conocimientos en esta área, no sólo a nivel de investigación básica, sino socialmente, al ver cómo esta regulación está directamente involucrada con enfermedades complejas como cáncer y diabetes, entre otras. Por último, se intenta una visión prospectiva de los alcances de la aplicación de la epigenética a largo plazo, como podrían ser terapias génicas perfectamente dirigidas a la cura o control de enfermedades que son reguladas por cambios epigenéticos.

¿Qué es epigenética?

El término “epigenética” fue introducido en los años cincuenta por Conrad H. Waddington, quien la concibió como “el análisis causal del desarrollo”, que implica todas las interacciones de los genes con su medio ambiente.

Waddington desarrolló el concepto del “paisaje epigenético”, que se visualiza como cimas y valles que representan regiones con alta y baja concentración de marcas epigenéticas, respectivamente. El paisaje epigenético describe las opciones que una célula en un embrión sigue en puntos clave del desarrollo, y se dirige hacia un punto u otro por acción de factores inductores embrionarios o *genes homeóticos* (aquellos que, al sufrir mutaciones, producen cambios en las rutas del desarrollo y ocasionan defectos fenotípicos conocidos como “transformaciones homeóticas”; Slack, 2002).

En la actualidad, el término “epigenética” se entiende como la regulación génica mediada por modificaciones de la estructura de la cromatina (material genético empaquetado alrededor de proteínas), o como aquellos cambios heredables en la expresión genética que son independientes de la secuencia de nucleótidos, es decir, que ocurren sin cambios en la secuencia del ADN. Una generalización útil es que, a mayor tamaño del genoma, mayor complejidad tendrá la regulación epigenética (Mager y Bartolomei, 2005). Más aún si tomamos en consideración que la mayoría del genoma eucarionte es no codificante. Si bien la regulación epigenética ocurre implícitamente en organismos eucariontes, considerados evolutivamente superiores, cabe destacar que los mecanismos de regulación genética basados en la metilación de ADN son comunes a virus y bacterias.

Los organismos eucariontes tienen un alto grado de compartimentalización, y presentan un núcleo donde se alberga el ADN altamente condensado, que se

conoce como *cromatina*. La unidad básica de la cromatina es el *nucleosoma*, formado por un octámero de proteínas llamadas histonas (dos de cada una de las histonas H2A, H2B, H3 y H4), rodeado por 147 pares de bases de ADN. La cromatina adquiere un grado mayor de compactación al incorporarse una histona más, la H1, que permite el agrupamiento de seis nucleosomas para formar la estructura llamada *solenoides*. El siguiente y mayor nivel de compactación está dado por el cromosoma metafásico. La importancia de la cromatina radica en que mantiene estrictamente regulado el acceso de proteínas reguladoras con sitios de unión al ADN.

Las modificaciones de las histonas alteran la estructura de los nucleosomas y por tanto de la cromatina, y activan así el proceso de transcripción, en los que la cromatina está en estado de eucromatina (conformación laxa, en que la información del ADN puede ser leída), o estado “apagado”, en que la cromatina adopta conformación de heterocromatina (conformación compacta, que impide la lectura), respectivamente (Figura 1).

El llamado “código de histonas” predice que las modificaciones de éstas determinan la unión de proteínas llamadas “factores remodeladores de la cromatina” al nucleosoma; éstos a su vez regularían el acceso de otras proteínas, los factores de transcripción, sus cofactores y en general la maquinaria de la transcripción (el proceso por el que se lee la información del

ADN para “transcribirla” a una molécula de ácido ribonucleico, ARN, para que pueda salir del núcleo y dirigir la fabricación de proteínas en el citoplasma celular) y, por tanto, la expresión genética (Jenuwein y Allis, 2001). Las combinaciones posibles de modificaciones a las histonas son múltiples; algunas combinaciones son específicas de un sitio, y se han asociado con activación o represión de genes.

Los mecanismos que intervienen en la regulación epigenética son: 1) la metilación del ADN; 2) las modificaciones post-traduccionales de las histonas; y 3) la remodelación (o remodelaje) de la cromatina dependiente de ATP (Recillas y Escamilla, 2004).

1. *Metilación del ADN*. En eucariontes superiores, la metilación de citosinas en dinucleótidos CpG se traduce en una represión transcripcional determinada por una cromatina en conformación compacta, y por tanto inaccesible. En el genoma normal, la metilación del ADN ocurre en secuencias repetidas y en sitios de secuencias de inserción virales y transposones. De esta forma, se mantiene estable el genoma y se evitan inestabilidades cromosómicas propias de una célula tumoral. La metilación del ADN es fundamental para señalar qué genes deben encenderse o apagarse de manera definitiva en momentos específicos del desarrollo, o para procesos como la inactivación del cromosoma X, impronta

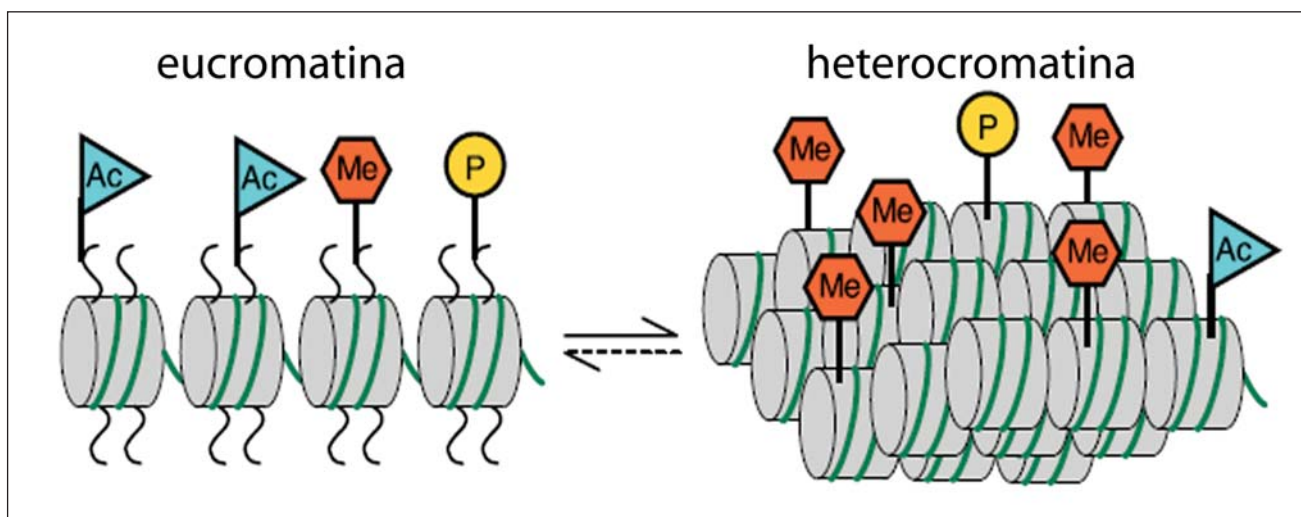


Figura 1. Modificaciones de histonas que confieren una conformación laxa (eucromatina) o compacta (heterocromatina). (Tomado de Jenuwein y Allis, 2001.)

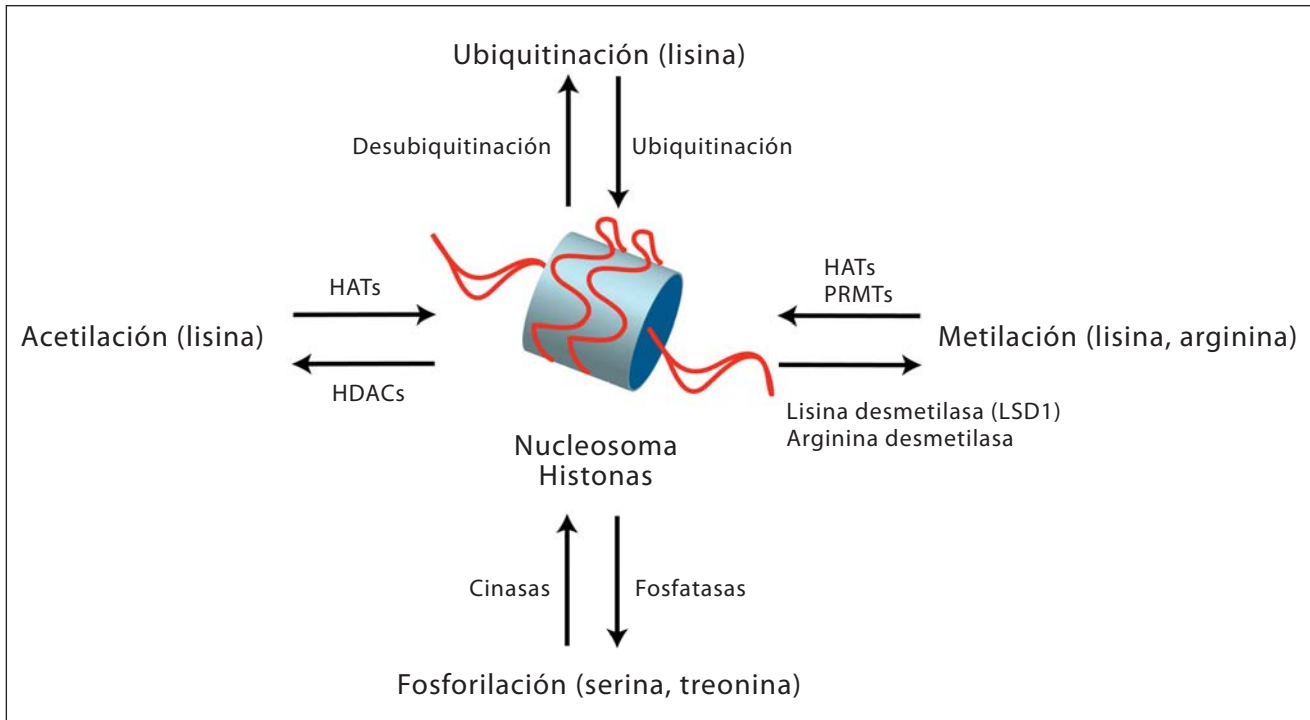


Figura 2. Marcas epigenéticas en histonas: HATs (acetiltransferasas de histonas); HDACs (desacetilasas de histonas); HMT (metiltransferasas de histonas); PRMTs (metiltransferasas de proteína-arginina). (Tomado de Tomasi y colaboradores, 2006.)

genética, recombinación y mantenimiento de la estabilidad genómica.

2a. Modificación de histonas o marcas epigenéticas. Las modificaciones covalentes ocurren en residuos específicos del extremo amino-terminal de las histonas, o en regiones internas de las mismas. Las modificaciones pueden ocurrir por acetilación, fosforilación, metilación, ubiquitinación, sumoilación (proceso similar a la ubiquitinación) y ADP-ribosilación (Figura 2), y ocurren jerárquicamente, en ciertos casos mutuamente excluyentes. La metilación de histonas ocurre en lisinas (pueden ser mono, di o trimetiladas) y argininas (mono o dime-tiladas); la acetilación, ubiquitinación, y sumoila-ción, en lisinas, y la fosforilación en residuos de serina y treonina. La trimetilación de histonas es considerada más estable que la fosforilación, la ubi-quitinación y la acetilación. Los cambios en histo-nas son reversibles, para lo que existen enzimas que se encargan de remover las modificaciones.

Los mecanismos de metilación de ADN e histo-nas se interrelacionan a través del llamado “cross

talk”, y potencian eventos de represión epigenética. Un ejemplo es que ocurra metilación de un promo-tor determinado y alteraciones en la cromatina por acetilación o desacetilación de histonas. La lisina se acetila en la cromatina que contiene ADN en transcripción activa, y se desacetila para reprimir la transcripción. Después de la desacetilación, las histonas son metiladas, lo que conduce al recluta-miento de metiltransferasas de ADN, que metilan las islas CpG, provocando una hipermetilación del promotor y el silencio transcripcional del gen.

2b. Variantes de histonas. Existe un intercambio diná-mico de histonas o variantes de histonas en la cro-matina, que se correlaciona con el estado transcrip-cional de un *locus* determinado. En el ratón se han detectado variantes como protaminas o macro-H2A, que se correlacionan con cambios epigenéticos (Ma-ger y Bartolomei, 2005). Una de las variantes de histonas más estudiadas de los últimos años es la histona H3.3, la cual se encuentra incorporada de manera activa a la cromatina en zonas transcrip-cionalmente activas (Schwartz y Ahmad, 2005). El

nucleosoma tiene, además del tetrámero H3-H4 y de los dímeros H2A-H2B, una molécula de la histona H1 (que forma parte de una familia compleja de proteínas) la cual se une al ADN de nucleosomas en sitios de secuencia desconocida. A pesar de no contar con una variante de la histona H1, ésta inhibe el deslizamiento del nucleosoma, condensa la cromatina y reprime la transcripción. Aparentemente, H1 puede modular la condensación de la cromatina alterando la accesibilidad de proteínas remodeladoras tales como los complejos remodeladores dependientes de ATP, SWI/SNF.

3a. Formación de asas (“looping”) y conformación local.

La estructura de la cromatina local se ha definido por su accesibilidad a la maquinaria transcripcional. El modelo de “looping” postula la formación de asas (bucles) de cromatina que favorecen la activación transcripcional, acercando elementos de regulación distales a los promotores que deben ser activados.

3b. Estructuras de la cromatina de orden superior. En la actualidad se han confirmado las nociones de que en los cromosomas existen territorios definidos de eucromatina y heterocromatina.

Para la ejecución de las modificaciones epigenéticas se han identificado proteínas y ARNs que pueden clasificarse en seis grupos (Mager y Bartolomei, 2005):

- a) *Metiltransferasas de ADN* (DNMTs) y proteínas con dominios de unión metil-CpG (MBD o MeCP). El número de isoformas varía de acuerdo a la especie; en el ratón se han descrito cuatro DNMTs y seis MBDs.
- b) *Proteínas modificadoras de histonas*. Incluyen a las metiltransferasas (HMT, por *histone methyl transferase*), acetiltransferasas (HAT, por *histone acetyl transferase*), desacetilasas (HDAC, por *histone deacetylase*), y cinasas como MAPK (por *mitogen activated protein kinase*) y SAPK (por *stress activated protein kinase*). Coherentemente con la noción de que a mayor tamaño genómico, mayor complejidad epigenética, el número de metiltransferasas aumenta de manera dramática de eucariontes inferiores a eucariontes superiores. Igualmente, los sitios de me-

tilación en lisinas de histonas son mucho más numerosos en el ser humano que en la levadura.

- c) *Chaperonas intercambiadoras de histonas*. Estas proteínas se encargan de facilitar el intercambio de histonas núcleo e histonas variables, en particular durante la fase duplicativa del genoma. Algunas de estas proteínas pueden interactuar con la maquinaria transcripcional, aumentando la complejidad de la forma en que se reconocen los *loci* específicos para intercambio de histonas.
- d) *Proteínas delimitadoras* (“insulator”). Son secuencias a las cuales se unen factores transcripcionales y proteínas con actividad remodeladora de la cromatina, que bloquean o facilitan la formación de asas de cromatina local e interacciones entre elementos reguladores (que pueden ser secuencias potenciadoras o “*enhancers*”). Por ejemplo la proteína CCCTC (CTCF), que se une a elementos específicos del ADN y evita interacciones entre promotores y potenciadores en *cis*. Además, estas secuencias contribuyen a definir la autonomía de un dominio génico consistente con sus funciones delimitadoras.
- e) *Complejos modificadores de la cromatina*. Son complejos formados por proteínas que pueden incluir moléculas de los otros grupos mencionados, y cuya composición es regulada en tiempo y espacio. En años recientes se han caracterizado un conjunto de complejos multipéptidicos conocidos como complejos de remodelaje dependientes de ATP, cuya función es la de movilizar nucleosomas para dejar al descubierto u ocultar secuencias blanco en el ADN, como por ejemplo los complejos SWI/SNF (*Switch/Sucrose non fermenting*), NURF (*nucleosome-remodeling factor*) y CHRAC (*chromatin-accessibility-complex*; Lusser y Kadonaga, 2003). Otro ejemplo es el de los complejos “Polycomb” (PCG) y Trithorax (TRXG), que participan de manera negativa y positiva, respectivamente, en la regulación epigenética de algunos *loci* y en la identificación de actividad modificadora de histonas en estos complejos (Lund y van Lohuizen, 2004). Aún no se sabe con certeza la función de dichos complejos, pero sí se ha reportado la relación del complejo PCG en la regulación de genes de control del ciclo

celular. Asimismo, la expresión anormal de las proteínas de los complejos PCG y TRXG se asocia con la aparición de distintos tipos de cáncer (ver revisión de Recillas y Escamilla, 2004).

- f) *Transcritos no codificantes*. Este grupo comprende genes cuya actividad particular no se conoce, aunque se sabe que participan en la regulación epigenética. Tal es el caso de ARNs no codificantes y microARNs. En eucariontes se ha descrito que usan ARN para silenciar transgenes, transposones y parásitos genómicos como mecanismos de defensa. Los ARNs de doble cadena con especificidad para un gran número de genes se procesan para dar origen a ARNs pequeños (21-23 nucleótidos), que son mediadores del mecanismo de interferencia del ARN. Los genes de microARNs intervienen a nivel transcripcional y post-transcripcional en el silenciamiento de genes en el núcleo.

Importancia práctica de la epigenética

En plantas, el silenciamiento genético mediado por ARN más común ocurre en el citoplasma, y se denomina “silenciamiento post-transcripcional de genes”; en animales se llama “ARN de interferencia”, y en hongos como *Neurospora crassa*, “sofocamiento” (*quelling*). La importancia de este mecanismo radica en que interviene durante el desarrollo en la defensa del genoma y en la arquitectura cromosómica de múltiples eucariontes. Además, existe evidencia de que las interacciones de secuencias ARN-ADN pueden dirigir

modificaciones epigenéticas, como metilación de ADN y modificaciones de histonas, de manera muy específica. En *Arabidopsis*, planta silvestre de la familia de la mostaza, se tiene evidencia de que, en respuesta a señales del ARN, distintas metiltransferasas de ADN, que metilan secuencias CG y citosinas adyacentes (no CG) cooperan entre sí y con enzimas modificadoras de histonas para establecer y mantener un estado inactivo en un promotor blanco homólogo. La metilación del ADN, en este caso, puede ser causa y consecuencia del silenciamiento, probablemente debido a que existe semejanza estructural entre híbridos pequeños ARN-ADN, que son sustrato de nuevas mutaciones, y horquillas de replicación de ADN, donde pueden preservarse modificaciones epigenéticas preexistentes.

Los factores epigenéticos alteran el fenotipo sin cambiar el genotipo. La visión clásica de estas variaciones fenotípicas tiene su origen a través de cambios genéticos y medioambientales. Sin embargo, aún en poblaciones homogéneas genéticamente es posible observar variaciones de origen epigenético que surgen de manera aleatoria o como resultado de estrés fisiológico. Tales variaciones pueden transmitirse vía mitosis y meiosis. Desde el punto de vista médico, estas observaciones se traducen en el reconocimiento de que la regulación epigenética es clave en la comprensión de las enfermedades complejas,

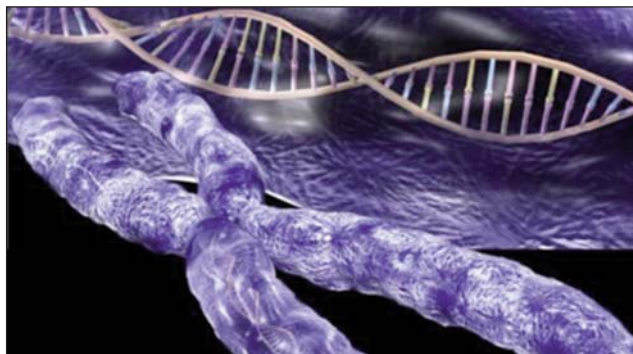


y que a la vez es un mecanismo que puede explicar que si un gameto o un embrión es expuesto a situaciones de estrés, esto lo predisponga en un futuro a padecer alguna enfermedad (Cho y colaboradores, 2004).

En la literatura se dice que, dado que muchos tipos de cáncer albergan numerosas mutaciones, existe una “inestabilidad genómica”, que implica deficiencias en la reparación del ADN o en la integridad cromosómica. En la actualidad, esta visión se ve complementada por la *inestabilidad epigenética*, relacionada con los eventos que se describen a continuación:

De los mecanismos epigenéticos descritos, varios de ellos tienen estrecha relación con el origen de distintas neoplasias. La metilación del ADN es un mecanismo involucrado en la regulación durante el crecimiento normal. Pero cuando la metilación es inadecuada, lleva en general a un crecimiento acelerado, y éste a su vez al cáncer, en particular cuando dicha metilación anormal tiene como blanco genes supresores de tumores u oncogenes. Se ha llegado a sugerir que el silenciamiento epigenético en cáncer puede ser una causa de inactivación de genes tan frecuente como pueden serlo las mutaciones (Tomasi y colaboradores, 2006). La metilación de zonas originalmente no metilables (islas CpG) que corresponden comúnmente a promotores de genes supresores de tumores, genes inhibidores de cinasas dependientes de ciclina o a genes de reparación de ADN, está directamente relacionada con el origen y progresión de tumores, como los cánceres colorrectales esporádicos y las neoplasias intraepiteliales precursoras del cáncer de próstata.

Otro mecanismo epigenético relacionado con distintas neoplasias y síndromes diversos es el de remo-



Tomado de: <http://medicinacuantica.net/?p=1581>

delaje de la cromatina, el cual regula a su vez la metilación del ADN, su replicación, recombinación, reparación y expresión genética. Aparentemente, las distorsiones en el remodelaje de la cromatina durante el desarrollo tienen relación con una “memoria molecular” que predispone a sufrir enfermedades en etapas adultas (Cho y colaboradores, 2004). Los mecanismos de acetilación y desacetilación de histonas se encuentran estrechamente relacionados con la presencia de cáncer y otros trastornos. La actividad anormal de las desacetilasas de histonas reprime la transcripción y conduce a neoplasias, dado que se ven alterados genes directamente involucrados con el control del ciclo celular, la apoptosis, la reparación de ADN y la función del proteosoma.

A manera de conclusión sobre lo que se sabe del cáncer, es claro que la evasión del sistema inmune por tumores obedece en gran medida a eventos epigenéticos que no conllevan mutaciones, y que la epigenética es de gran importancia, pues conjuntamente con las mutaciones los eventos epigenéticos son responsables del inicio y progresión de un proceso neoplásico (Tomasi y colaboradores, 2006; Baylin y Ohm, 2006).

Se ha propuesto que los mecanismos epigenéticos pueden intervenir en enfermedades complejas como la esquizofrenia, y aun cuando se sabe del sustento genético que subyace a estos trastornos, sólo se han sugerido genes candidatos para explicar problemas psiquiátricos, como aquellos que codifican para los receptores de dopamina, serotonina y N-metil-D-aspartato (NMDA). A futuro, un reto será el entender la etiología genética de los desórdenes psiquiátricos mediante un abordaje que considere de manera sistemática factores genéticos y epigenéticos. La búsqueda de fármacos que actúen a nivel de remodelaje de cromatina y sean capaces de cruzar la barrera hematoencefálica será de vital importancia en el conocimiento y control terapéutico de estas enfermedades.

Un campo de indudable importancia médica se relaciona con las consecuencias del tratamiento de parejas con problemas de fertilidad mediante métodos de reproducción asistida (que incluye fertilización *in vitro* y procedimientos relacionados). Los escasos estudios de seguimiento de niños concebidos por reproducción asistida indican que es frecuente un bajo peso

al nacer, aun de embarazos con un solo producto, pero no han evidenciado defectos en el desarrollo.

A primera vista, la observación de bajo peso no parece fuera de lo común, pero precisamente este parámetro es controlado en parte epigenéticamente; de ahí su importancia. Un estudio reportó que, además del bajo peso, los defectos mayores al nacimiento se duplicaron. Otro mecanismo epigenético relacionado con la reproducción asistida es el de *impronta genómica*, que implica expresión genética monoalélica dependiente del origen parental del alelo. Los genes improntados generalmente se ubican cerca de islas CpG o dominios ricos en GC que se metilan de manera distinta si provienen del padre o de la madre. La expresión de genes dirigidos por impronta genómica es frecuentemente específica para cada tejido. El fenómeno de impronta genómica es fundamental durante el desarrollo embrionario, y la pérdida de la expresión monoalélica produce la desregulación de genes, como oncogenes y algunos supresores de tumores (Recillas y Escamilla, 2004).

Epigenética en el futuro

El campo de la epigenética en su máxima expresión es relativamente nuevo y muy dinámico, dado que es un área interdisciplinaria donde intervienen análisis de tipo estructural, molecular, celular, de biología del desarrollo, imagenología, genómica, proteómica, bioinformática y de matemáticas aplicadas. Entender la información que alberga el ADN de los organismos y su regulación, tanto genética como epigenética, requiere grandes esfuerzos humanos y económicos. Por ello, en 2004 se formó el consorcio denominado Red Epigenómica de Excelencia (NoE, por sus siglas en inglés, *Network of Excellence*), cuyos objetivos en un futuro tendrán impacto en el conocimiento de los mecanismos epigenéticos básicos que subyacen la biología humana, y las enfermedades asociadas a ellos.

Los avances en el conocimiento de la regulación epigenética y cáncer darán lugar a nuevas terapias. En estudios clínicos preliminares se ha probado que la hiperacetilación de histonas y la desmetilación del ADN pueden usarse en humanos con buen margen de



seguridad; quizá el cáncer pueda tratarse con drogas que inhiban las desacetilasas de histonas y a las metiltransferasas de ADN.

Actualmente se reconoce que la epigenética es fundamental en la comprensión del desarrollo de los mamíferos: sin esta regulación, la embriogénesis normal no ocurriría. Además, en el genoma humano es frecuente la presencia de elementos ricos en secuencias CpG, que son objeto potencial de modificación epigenética.

Genómica y epigenética: el epigenoma

Si el genoma representa la infraestructura básica de la vida, la epigenética se encarga de estudiar cómo trabaja, considerando factores genéticos, topológicos y ambientales, para comprender la plasticidad propia del genoma. La combinación de estas disciplinas origina la *epigenómica* (Figura 3).

El conocimiento de la secuencia total del genoma humano generó muchas expectativas sobre su aplicación biomédica, aunque es claro que esto tardará algunos años. Una expectativa a un plazo menor es el conocimiento fundamental de la *cantidad* de informa-

ción genética contenida, pero ello todavía requiere mucho estudio para obtener mayor conocimiento sobre aspectos evolutivos del genoma humano. En las aproximadamente 3.1×10^9 (3.1 mil millones) de pares de bases que conforman el genoma humano, hay cerca de 25 mil genes, distribuidos entre zonas sin genes de hasta 3 megabases (millones de pares de bases), pero cuya distribución no parece ser aleatoria, y está altamente conservada en la evolución. La alta frecuencia de edición alternativa por gen da lugar a una gran variabilidad de proteínas traducidas, es decir, una gran diversidad en el *proteoma*.

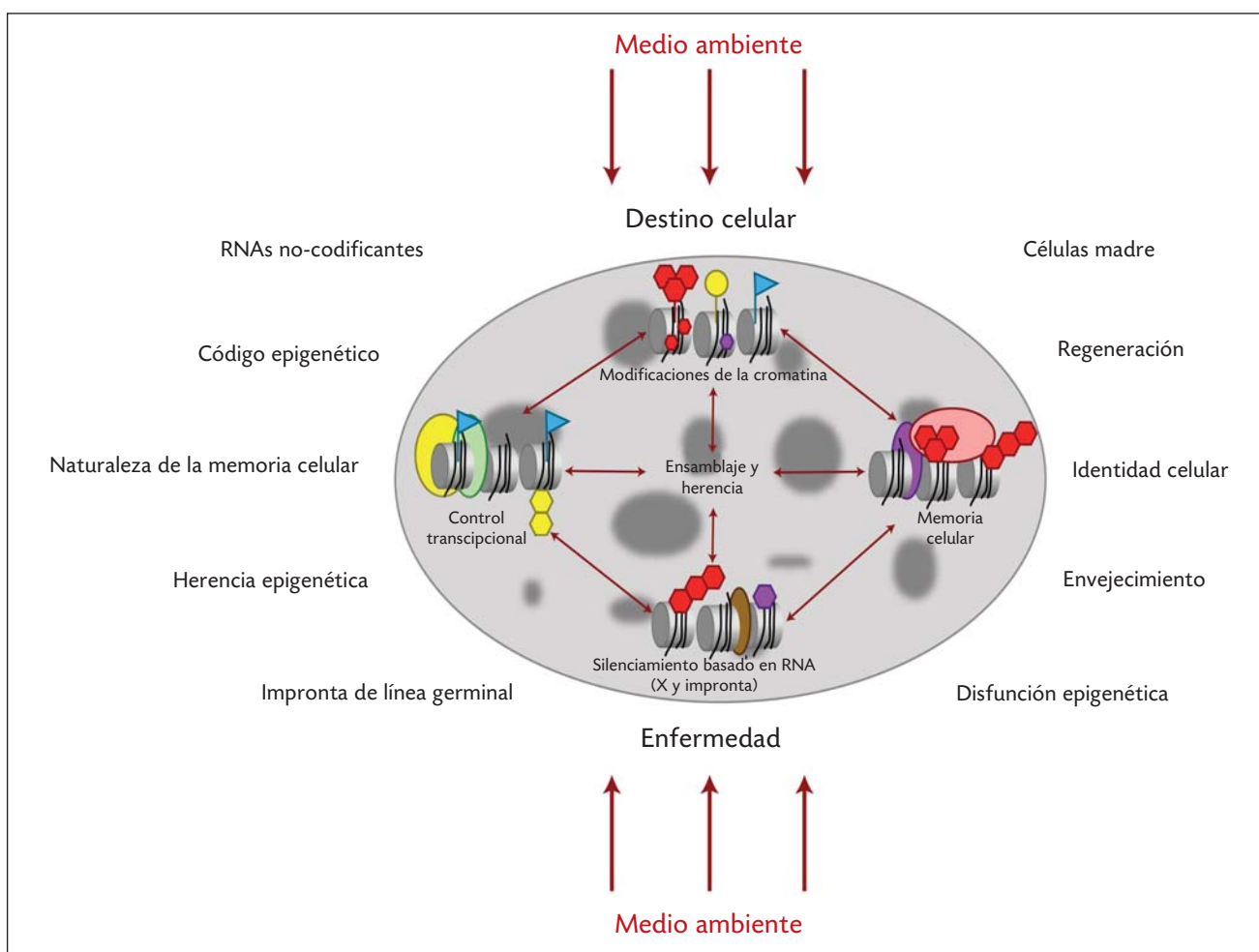
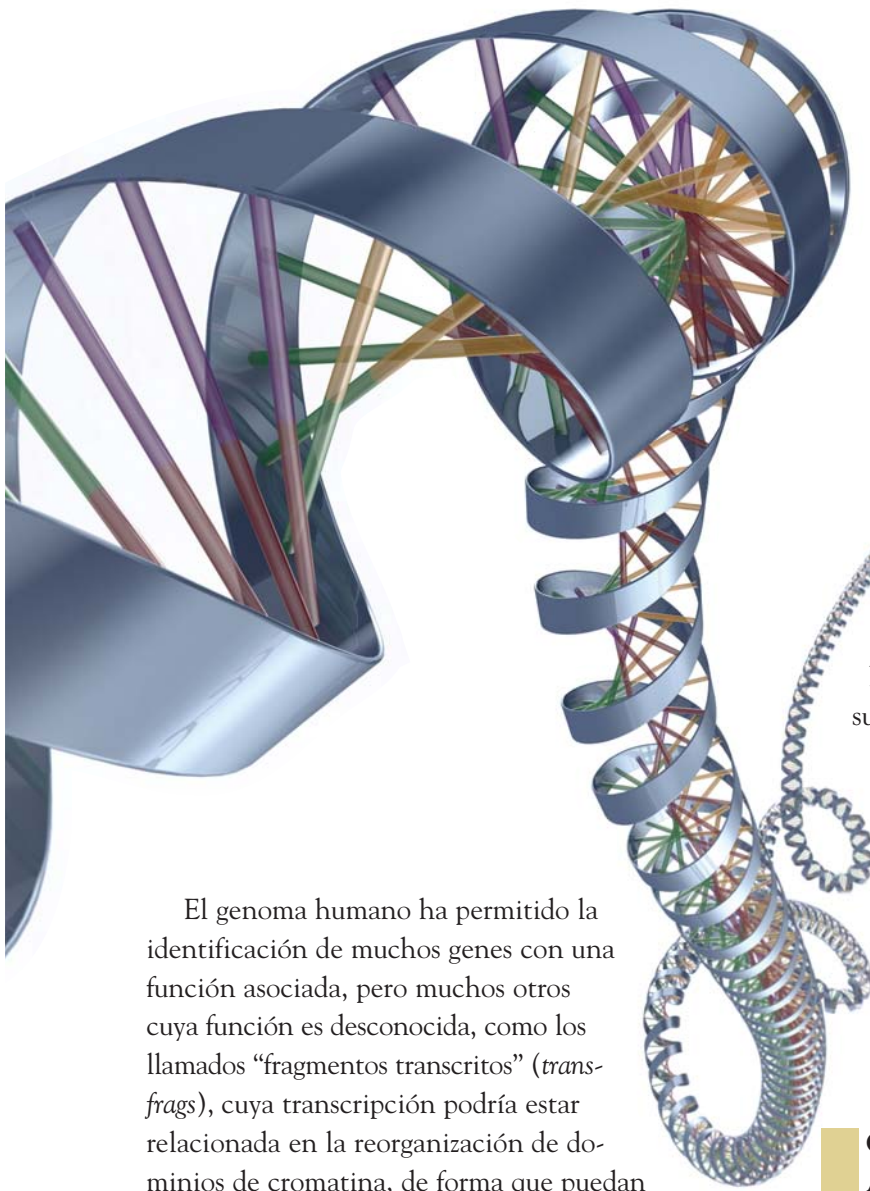


Figura 3. Impacto del control epigenético: las modificaciones bioquímicas del ADN (metilación, hexágonos pequeños) y las histonas (metilación, hexágonos grandes), acetilación (triángulos) y fosforilación (círculos), ocurren como respuesta a condiciones ambientales, y modulan la estructura de la cromatina. La organización de la cromatina controla el acceso de proteínas como factores de transcripción (óvalos) al ADN, y por lo tanto regula la expresión genética. El control epigenético tiene gran influencia en multitud de procesos biológicos con implicaciones para la agricultura, la biología humana y las enfermedades asociadas a la estructura del ADN, además de permitir conocer mejor los procesos que involucran células troncales, cáncer y envejecimiento (tomado de Akhtar y Cavalli, 2005).



El genoma humano ha permitido la identificación de muchos genes con una función asociada, pero muchos otros cuya función es desconocida, como los llamados “fragmentos transcritos” (*transfrags*), cuya transcripción podría estar relacionada en la reorganización de dominios de cromatina, de forma que puedan transcribirse en etapas posteriores del desarrollo en una manera controlada, o para que secuestren polimerasas de ARN y algunas proteínas accesorias. Así, la importancia biológica de la transcripción sería el control de la disponibilidad de factores basales de transcripción y específicos para cada tipo de célula.

Posiblemente los ARNs no codificantes tengan funciones reguladoras, dado que en el ADN existe evidencia de que muchos genes apagan su transcripción en cadenas codificantes y no codificantes. Otros ARNs no codificantes son los *microARNs*, cuyos genes pueden sumar más de 800 en el genoma humano. Muchos son de función desconocida, pero se tiene evidencia de su papel en la regulación a nivel transcripcional y post-transcripcional. Destacan también en el genoma humano secuencias de promotores actuando en *cis* que controlan la actividad genética de los llamados *elementos ultraconservados* (UCEs, por sus siglas en inglés).

En el humano se han descrito 481 UCEs que son conservados también en rata y ratón, y un 45 por ciento del ADN consiste de elementos repetidos intercalados con elementos no repetidos. Una explicación a su naturaleza ultraconservada es que son elementos promotores (*enhancer*) de genes cercanos.

Es evidente que la información provista por la secuencia del genoma humano no tiene sentido si no se analiza en su conjunto: la información genética básica no puede ser leída ni entendida si no se toma en consideración su entorno real, compuesto por la organización del genoma en cromatina. La relevancia del epigenoma es aún más sobresaliente si consideramos que cerca de un 98 por ciento del genoma humano es no codificante, y que las secuencias intergénicas, lejos de representar “ADN basura”, tienen la responsabilidad de llevar a buen término la expresión regulada de los genes en tiempo y espacio.

Conclusiones

Aunque se reconoce la importancia de los mecanismos modificadores de histonas, aún se desconoce cómo las células descifran las señales que disparan estos cambios.

Considerando el carácter reversible de la mayoría de las modificaciones epigenéticas, es factible en un futuro el uso de *fármacos epigenéticos*, que permitan corregir o disminuir trastornos como los implicados en las enfermedades complejas.

Dada las diferencias entre individuos, será posible, mediante terapias específicas, el análisis y tratamiento individual de enfermedades reguladas epigenéticamente.

La gran mayoría de los procesos biológicos que ocurren durante la vida de una célula requieren de una estricta interdependencia entre procesos genéticos y epigenéticos, para así coordinar las acciones del genotipo con el *epigenotipo*, y viceversa.

Agradecimientos

A la Universidad Autónoma de la Ciudad de México por la impartición de diplomados en genómica de alta calidad, con la presencia de importantes especialistas en el campo. Agradezco infinitamente a Félix Recillas Targa, Elisa Azuara Liceaga y Jaime Mas Oliva por la minuciosa corrección y por sus comentarios a esta revisión.

Blanca Alicia Delgado-Coello es bióloga y maestra en ciencias en el área de biología celular por la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Desde hace 19 años colabora en el laboratorio de Jaime Mas Oliva, en el Instituto de Fisiología Celular de la UNAM, donde se ha especializado en el estudio de las ATPasas de calcio de membrana plasmática de varios sistemas celulares, en particular del hígado durante distintos estados fisiológicos. Se interesa en cuestiones de divulgación. El presente artículo fue la tesina de la autora para el 2° Diplomado en Investigación Genómica de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México.

bdelgado@ifc.unam.mx

Lecturas recomendadas

- Akhtar, A. y G. Cavalli (2005), "The epigenome network of excellence", *PLoS Biol.*, vol. 3, p. 177.
- Baylin, S. B. y J. E. Ohm (2006), "Epigenetic gene silencing in cancer –a mechanism for early oncogenic pathway addiction?", *Nature reviews cancer*, vol. 6, pp. 107-116.
- Cho, K. S., L. I. Elizondo y C. F. Boerkoel (2004), "Advances in chromatin remodeling and human disease", *Current opinion in genetics and development*, vol. 14, pp. 308-315.
- Ho, D. H. y W. W. Burggren (2009), "Epigenetics and transgenerational transfer: a physiological perspective?", *Journal of experimental biology*, vol. 213, pp. 3-16.
- Jenuwein, T. y C. D. Allis (2001), "Translating the histone code", *Science*, vol. 293, pp. 1074-1080.
- Lund, A. H. y M. van Lohuizen (2004), "Epigenetics and cancer", *Genes development*, vol. 18, pp. 2315-2335.
- Lusser, A. y J. T. Kadonaga (2003), "Chromatin remodeling by ATP-dependent molecular machines", *Bioessays*, vol. 25, pp. 1192-1200.
- Mager, J. y M. S. Bartolomei (2005), "Strategies for dissecting epigenetic mechanisms in the mouse", *Nature genetics*, vol. 37, pp. 1194-1200.
- Recillas Targa, F. y M. Escamilla del Arenal (2004), "Participación de la estructura de la cromatina en la regulación de la expresión génica", en Flores Herrera, O., H. Riveros Rosas, A. Sosa Peinado y E. Vázquez Contreras (editores), *Mensaje bioquímico*, México, UNAM, vol. XXVIII, pp. 173-201.
- Schwartz, B. E. y K. Ahmad (2005), "Transcriptional activation triggers deposition and removal of the histone variant H3.3", *Genes development*, vol. 19, pp. 804-814.
- Slack, J. M. W. (2002), "Conrad Hal Waddington: the last renaissance biologist?", *Nature reviews genetics*, vol. 3, pp. 889-895.
- Tomasi, T. B., W. J. Magner y A. N. H. Khan (2006), "Epigenetic regulation of immune escape genes in cancer", *Cancer immunology immunotherapy*, vol. 55, pp. 1159-1184.