

EL EXPERTO
nutrición

¿Qué es la epigenética?

Por Álvaro Torres
Martos y Concepción
María Aguilera
García, de la
Sociedad Española
de Nutrición (SEÑ)



Todos los seres humanos somos iguales en un 99.9% según nuestra genética. Sin embargo, somos conscientes de que el ser humano puede presentar fenotipos diferentes; entiéndase como fenotipo rasgos o características heredables como los ojos azules, el peso, la altura o la personalidad. Pero entonces, ¿cómo puede ese 0.01% traducirse en diferencias fenotípicas entre dos humanos? O, si vamos al ejemplo más inquietante, ¿cómo es posible que las haya entre dos hermanos gemelos? Parece obvio que hay diferencias fenotípicas, incluso entre hermanos gemelos. La cuestión es: ¿Está todo determinado por la genética?

Para responder a esta pregunta tendremos que remontarnos al pasado, y así entender la importancia de la genética y la función del DNA en la célula como unidad funcional de los órganos, y éstos como constituyentes del organismo humano. En el siglo pasado, los estudios científicos centraban sus esfuerzos en estudiar las proteínas y no el DNA. Esto fue así hasta que Crick publicó su trabajo titulado 'Dogma Central de la Biología Molecular' (*Central Dogma of Molecular Biology*) en 1970, sentando las bases de la Biología Molecular actual. De esta forma, se estableció que el DNA era el primer paso en el flujo de información, pasando por el RNA y culminando en las proteínas, siendo estas últimas las responsables de la función biológica en los distintos niveles de orga-

nización (célula, tejido, órgano, sistema y organismo). En otras palabras, el manual de funcionamiento del cuerpo humano se encontraba en el DNA que, a través de una molécula intermediaria (el RNA), es capaz de generar proteínas responsables de diferentes funciones biológicas. Cabe destacar que, en cualquier caso, el 'Dogma Central de la Biología Molecular' se consideraba totalmente unidireccional, insinuando que los orígenes de multitud de enfermedades complejas como el cáncer y la obesidad tendrían un origen genético¹.

En este contexto, comenzó un ambicioso proyecto que buscaba secuenciar el genoma completo; tres billones de letras genéticas (A, T, G y C), para poder encontrar el origen genético de las diferentes patologías y así poder leer el "manual de instrucciones" del ser humano. Finalmente, en 2003 terminó de forma exitosa el proyecto 'Genoma Humano' con un gasto de 2.7 billones de dólares. Desde entonces la mejora en las tecnologías de secuenciación y el descenso de su precio provocó un tsunami de datos genómicos en diversos estudios de diferentes disciplinas. Para ilustrar este hecho, el número de individuos con el genoma secuenciado ha pasado de uno en 2003 a 1.5 millones en 2018. Pronto surgieron diferentes estudios que buscaban asociar diferentes variantes genéticas con distintos fenotipos, sobre todo los patológicos, con el objetivo de poder encontrar dianas

terapéuticas para el diseño de fármacos. La hipótesis de partida era que enfermedades con una alta prevalencia provenían de individuos con variantes genéticas comunes en la población. Sin embargo, a pesar de los grandes hallazgos conseguidos gracias a estas tecnologías², en la mayoría de casos las expectativas no se han cumplido ya que el componente genético en las enfermedades complejas no ha sido tan relevante como se esperaba, llegándose a hablar del fenómeno de “herabilidad perdida”. Se puede observar en enfermedades complejas o poligénicas como la obesidad, donde del 40-60% de componente genético tan solo se ha encontrado de un 5-8%³.

Estos acontecimientos han hecho redefinir el ‘Dogma Central de la Biología Molecular’ ya que, si el DNA es el manual de instrucciones, el RNA debe considerarse las gafas y las proteínas son las palabras que se llegan a leer. Además, el ‘Dogma Central de la Biología Molecular’ explicaría por qué la secuencia de DNA no puede determinar toda la funcionalidad biológica de un determinado fenotipo, careciendo de capacidad de adaptación a distintos ambientes⁴.

Por este motivo, actualmente se le está dando una gran importancia al ambiente de un individuo, que viene determinado por la nutrición, la actividad física, el estilo de vida, la exposición a contaminantes, etc. Este ambiente de alguna manera debería de ser capaz de moldear nuestros distintos fenotipos: un ejemplo sencillo de imaginar sería el de un individuo sedentario que comienza a hacer ejercicio, en este caso el organismo de este individuo debe de adaptarse al nuevo ambiente⁵.

Epigenética: la conexión entre el ambiente y la genética

Pero, ¿cómo podemos estudiar los diferentes ambientes en los distintos fenotipos? Pues bien, a través de la epigenética. La epigenética es la disciplina que estudia los cambios de expresión de los genes que no vienen determinados por la secuencia de DNA *per se*. Estos cambios se producen gracias a modificaciones químicas que se producen sobre el DNA, sobre las histonas (proteínas asociadas al ADN que permiten su empaquetamiento) o por cambios en los patrones de RNA reguladores. Esta situación es fácilmente imaginable en el supuesto de una persona que cambia sus hábitos de vida: al realizar un cambio en su ambiente se producen cambios químicos que moldean la expresión de sus genes. Volviendo a la comparativa anterior, es como si cambiar el ambiente provocara un cambio de gafas (RNA) dejándonos leer páginas del

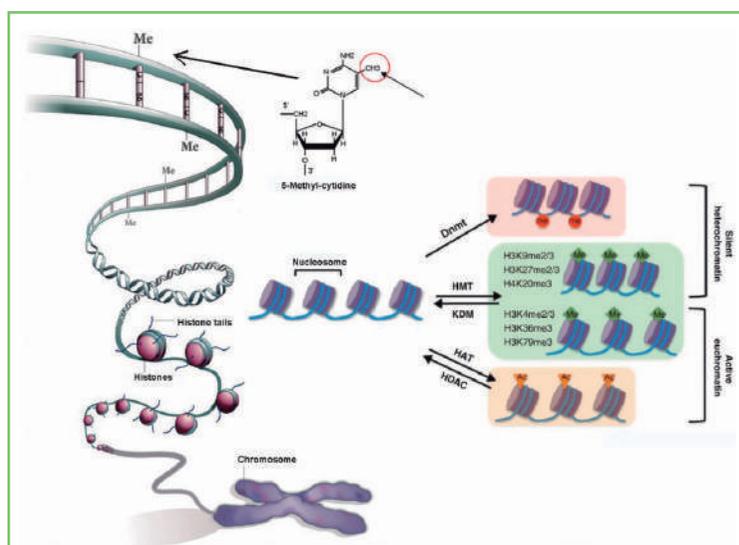
manual de instrucciones (DNA) que antes no éramos capaces de leer y viceversa. De esta manera, se puede entender que la epigenética es el nexo común entre el ambiente y la genética, siendo relevante conocer que los patrones epigenéticos son reversibles, aunque se pueden mantener a medio/largo plazo. Esto ha permitido realizar estudios que persiguen asociar el ambiente con una enfermedad como el cáncer, la obesidad o diabetes tipo II a través de cambios epigenéticos⁶.

Volviendo a la pregunta inicial, la diferencia entre dos hipotéticos gemelos con el mismo DNA pero con distintos fenotipos se debe a diferencias epigenéticas provocadas por diferencias en su ambiente. De hecho, la epigenética explica fenómenos como la diferenciación celular y cómo es posible que, a pesar de que todas las células contengan el mismo DNA, sus fenotipos sean tan diferentes y diversos⁷. Una de las marcas epigenéticas más estudiada es la metilación del DNA que impide la expresión de un determinado gen. Por otro lado, también se producen otras modificaciones químicas además de la metilación, como la acetilación de las histonas, provocando normalmente que esa región se compacte inhibiendo la expresión de los genes que la comprenden^{8,9,10}.

En conclusión, no todo viene determinado por la genética, de hecho, en la inmensa mayoría de fenotipos hay un gran componente ambiental que se traduce en modificaciones epigenéticas y que, a su vez, provocan cambios en la expresión de múltiples genes. Por ello, cuídate, ejercítate y come sano, influirá en tu epigenética. +

Referencias:

1. Crick, F. Central Dogma of Molecular Biology. *Nature* 1970, 227, 561–563, doi:10.1038/227561a0.
2. Shendure, J.; Findlay, G.M.; Snyder, M.W. Genomic Medicine progress, Pitfalls, and Promise. *Cell* 2019, 177, 45–57, doi:10.1016/j.cell.2019.02.003.
3. Goodarzi, M.O. Genetics of Obesity: What Genetic Association Studies Have Taught Us about the Biology of Obesity and Its Complications. *The Lancet Diabetes Endocrinology* 2018, 6, 223–236, doi:10.1016/s2213-8587(17)30200-0.
4. Shapiro, J.A. Revisiting the Central Dogma in the 21st Century. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2009, 1178, 6–28, doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04990.x.
5. Vermeulen, R.; Schymanski, E.L.; Barabási, A.-L.; Miller, G.W. The Exposome and Health: Where Chemistry Meets Biology. *Science* 2020, 367, 392–396, doi:10.1126/science.aay3164.
6. Ling, C.; Rönn, T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism* 2019, 29, 1028–1044, doi:10.1016/j.cmet.2019.03.009.
7. Cavalli, G.; Heard, E. Advances in Epigenetics Link Genetics to the Environment and Disease. *Nature* 2019, 571, 489–499, doi:10.1038/s41586-019-1411-0.
8. Klemm, S.L.; Shipony, Z.; Greenleaf, W.J. Chromatin Accessibility and the Regulatory Epigenome. *Nature Reviews Genetics* 2019, 20, 207–220, doi:10.1038/s41576-018-0089-8.
9. Margueron, R.; Reinberg, D. The Polycomb Complex PRC2 and Its Mark in Life. *Nature* 2011, 469, 343–349, doi:10.1038/nature09784.
10. Stricker, S.H.; Köferle, A.; Beck, S. From Profiles to Function in Epigenomics. *Nature Reviews Genetics* 2016, 18, 51–66, doi:10.1038/nrg.2016.138.
11. Maleszewska, M.; Kaminska, B. Is Glioblastoma an Epigenetic Malignancy? *Cancers* 2013, 5, 1120–1139, doi:10.3390/cancers5031120.



En esta figura se pueden observar diferentes cambios epigenéticos que cambian la estructura de la cromatina, compactándola o relajándola, permitiendo solo “leer” aquellas “páginas” accesibles del “manual de instrucciones” (DNA). Figura extraída de¹¹