



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

INFLUENCIA DE LA EPIGENÉTICA EN LA SALUD.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

PAOLA MONSERRAT GARCÍA SOSA

TUTORA: Esp. LILA ARELI DOMINGUEZ SANDOVAL

MÉXICO, Cd. Mx.

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

No vale la pena llegar a la meta a menos que se goce el viaje, estoy muy agradecida con todos los que me acompañaron a lo largo del camino. Gracias por llenar mi vida con esperanza, felicidad y muchísimo amor.

A Dios por darme serenidad, fortaleza y sabiduría.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por abrirme sus puertas, convertirse en mi hogar y enseñarme a ser una digna representante de la nación.

A mi familia por darme más amor del que merezco, por educarme con valores y principios que no se aprenden en ningún otro lugar. Gracias por enseñarme la humildad y empatía que se requiere para vivir en una sociedad y por siempre estar ahí para guiarme y sostenerme cuando tropiezo.

A mis formadores por la generosidad y paciencia al compartir sus conocimientos conmigo.

A mi tutora la Dra. Lila Domínguez por ayudarme no solo a ser una mejor profesional sino también un mejor ser humano.

A mis compañeros y amigos que vivieron día tras día conmigo este trayecto lleno de emociones y experiencias increíbles.

Gracias por ser esa parte fundamental de mis logros, mis metas, mi vida.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.	4
Lista de abreviaturas.	6
CAP. 1 EPIGENÉTICA.	
1.1 Antecedentes y conceptos.	8
1.2 Mecanismos epigenéticos	12
a) Metilación del ADN.	16
b) ARN.	19
c) Histonas y Cromatina.	21
d) Herencia Epigenética.	25
CAP.2 DETERMINANTES EPIGENÉTICOS EN LA SALUD.	28
2.1. Estilo de vida.	28
2.2. Bioneuroemoción.	36
2.3. Terapia epigenética.	38
CONCLUSIONES.	40
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

INTRODUCCIÓN

Muchas veces nos preguntamos ¿Qué determina que una persona sea sana?

Se reconoce que la genética constituye la base conceptual para la comprensión de la evolución, del concepto de especie y de los procesos de adaptación y de selección natural, por lo tanto, de la propia biología. Sin embargo, ¿nuestra salud está escrita en los genes? ¿Qué tanto influye nuestro ambiente en lo que somos? ¿Nuestras emociones pueden afectarnos físicamente? ¿El estilo de vida que llevamos impacta a futuras generaciones? Nadie tiene una respuesta definitiva que resuelva estas interrogantes, pero hay una rama de la genética que nos ayuda a comprender mejor el vínculo entre la genética como tal y los del entorno por ejemplo el estrés o el medio ambiente.

Tras la finalización del Proyecto Genoma Humano en el 2003, los científicos se han dado cuenta de que hay mucho más en las bases moleculares del funcionamiento celular, el desarrollo, el envejecimiento y muchas enfermedades. Aunque todas las células somáticas de un organismo contienen el mismo material genético (en cuanto a la secuencia de ADN), cada tipo celular tiene un programa de expresión génica diferente, que hace que únicamente se expresen los genes que necesita, en el momento que se requiera. Así, algunos genes, son expresados únicamente en momentos concretos del desarrollo o en unos tipos celulares y en otros no.

La *epigenética* tiene grandes implicaciones en el desarrollo humano, en general esta nueva disciplina está cambiando la concepción lineal que se tenía de la genética al mostrar cómo eventos ambientales y psicológicos regulan la actividad de nuestro genoma sin implicar modificación en la secuencia de ADN. En pocas palabras la *epigenética* es como un interruptor que activa e inactiva los genes, y esto es desencadenado por factores ambientales y mediado por enzimas. El comportamiento, los estilos y las condiciones de vida están vinculados a las condiciones

epigenéticas, por tanto, la causalidad lineal tradicional cede su puesto a una causalidad recíproca a los niveles de desarrollo y evolutivos

Debido al impacto que tiene la *epigenética* en la salud en general y a que el deficiente estilo de vida es una causa de diversas enfermedades, se tiene como necesidad ahondar en el tema para a su vez concientizar a la población de la importancia del ambiente, las emociones y los hábitos en la expresión génica de los individuos y su herencia a las generaciones venideras, se busca con esto mejorar la salud de las personas y prevenir futuras enfermedades, así como erradicar muchas otras.

LISTA DE ABREVIATURAS

3mK4H3: Lisina 4 de la histona H3 trimetilada
3mK9H3: Lisina 9 de la histona H3 trimetilada
A: Adenina
AB: Anticuerpo (Antibody)
AcH3: Histona H3 acetilada
AcH4: Histona H4 acetilada
ADN: Ácido desoxirribonucleico (Deoxyribonucleic acid)
ARN: Ácido ribonucleico (Ribonucleic acid)
APS: Persulfato de amonio (Ammonium persulfate)
ATCC American Type Culture Collection
AZA: 5-aza-2'-desoxicitidina
C: Citosina
CDH1: E-caderina
CDH11: OB-caderina
ChIP: Inmunoprecipitación de la cromatina (Chromatin Immunoprecipitation)
CRC: Carcinoma colorrectal (Colorectal carcinoma)
DKO: Double knockout DMEM: Dulbecco's modified Eagle's medium
DNMT: Metiltransferasa del DNA (DNA methyltransferase)
DNMT3L: DNMT3-like
EZH2: Enhancer of zeste homolog 2
FDA: US Food and Drug Administration
Fig: Figura
G: Guanina
GAPDH: Gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa
HAT: Histona acetiltransferasa
HDAC: Histona desacetilasa
HPRT1: hipoxantina fosforibosiltransferasa 1
IVD: DNA metilado in vitro (in vitro methylated DNA)
LSD1: Lysine-Specific Histone Demethylase 1

MBD: Methyl-CpG Binding Domain
MeCP2: Methyl CpG binding protein 2
MgCl₂: Cloruro de magnesio
miR o miARN: MicroARN
mARN: RNA mensajero (messenger RNA)
MSP: PCR específica de metilación (Methylation specific PCR)
NaOH: Hidróxido sódico
p16INK4a: Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A)
p21WAF1: Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (CDKN1A)
pb: Pares de bases
PBS: Buffer Salino de Fosfato (Phosphate Buffered Saline)
PCA: Análisis de componentes principales (Principal component analysis)
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa (Polymerase chain reaction)
PPIA: Peptidolprolil isomerasa A
PTEN: Phosphatase and tensin homolog
Rb: Retinoblastoma
rpm: Revoluciones por minuto RT-
PCR: PCR después de la transcripción reversa (Reverse transcription followed by PCR)
SAM: S-adenosil-L-metionina sh
RNA: ARN pequeño de interferencia estable (Small hairpin RNA)
T: Timina
TEMED N,N,N',N'-tetrametiletilendiamida
TSA: Tricostatina A
U: Uracilo
UTR: Región no traducida (Untranslated region)

EPIGENÉTICA

1.1 ANTECEDENTES Y CONCEPTOS

La *epigenética* (del griego *epi*, en o sobre, y *genética*) hace referencia, en un sentido amplio, al estudio de todos aquellos factores no genéticos que intervienen en la determinación de la ontogenia o desarrollo de un organismo, desde el óvulo fertilizado hasta su senescencia, pasando por la forma adulta.⁵

La *epigenética* irrumpe en la biología del siglo XXI para contestar preguntas que durante décadas no habían tenido respuesta: ¿Por qué dos células, o aún más impactante, dos individuos, que poseen exactamente la misma dotación génica, el mismo genoma, tienen apariencias, comportamientos y respuestas diferentes? ¿De qué manera puede influir el ambiente en la función genómica? A través de una nueva perspectiva, la *epigenética* reinterpreta conceptos conocidos y desvela nuevos mecanismos por los cuales la información contenida en el ADN de cada individuo es traducida. Concepto a concepto se está descifrando un nuevo lenguaje del genoma introduciendo la noción de que nuestras propias experiencias pueden “marcar” nuestro material genético de una forma, hasta ahora, desconocida y que estas marcas pueden ser transmitidas a generaciones futuras. Hasta hoy, se han podido discernir mecanismos epigenéticos en una gran variedad de procesos fisiológicos y patológicos que incluyen por ejemplo varios tipos de cáncer, patologías cardiovasculares, neurológicas, reproductivas, inmunes.³

El primer científico que empleó el término *epigenética* en su concepción actual fue el embriólogo escocés Conrad Waddington quien se planteó algo que hoy puede parecer bastante obvio en primera instancia, pero no lo es: ¿Cómo es posible que diferentes células del organismo con el mismo contenido genético sean capaces de originar formas completamente distintas, como una célula neural o una sanguínea? (Waddington 1939). Propuso este investigador que había mecanismos moleculares por encima de los genéticos y los llamo “epigenéticos”.³

La *epigenética* es definida actualmente como los cambios heredables colectivos en el fenotipo debido a procesos que se originan independientemente de la secuencia primaria del ADN (Handbook of Epigenetics, 2011). La *herencia epigenética* resulta, por tanto, de la transmisión de información que no depende de la secuencia de las bases nitrogenadas y que modula la expresión de los genes.¹

Otra característica importante es que estos cambios heredables, son potencialmente reversibles y sensibles a la fase del desarrollo. Las modificaciones epigenéticas se han relacionado con diversos tipos de cáncer, determinadas enfermedades de aparición en la edad adulta, los efectos transgeneracionales de los disruptores endocrinos, las radiaciones ionizantes, la exposición al humo del tabaco y la contaminación atmosférica, la dieta, la fecundación in vitro, el envejecimiento y el comportamiento de la embarazada entre otros.¹

Un avance en la comprensión de la relación entre genes y ambiente se produjo con los descubrimientos de las bases moleculares epigenéticas que controlan la activación y el silenciamiento de los genes (Holliday, 2006). Holliday propuso por primera vez en 1987, el posible papel de la epigenética en la herencia de enfermedades y distinguió las funciones de los genes en dos niveles: primero en la transmisión del material genético de generación en generación, lo que sería el campo de la genética; segundo, como ellos funcionan en el desarrollo de un organismo desde la fertilización del óvulo hasta el recién nacido y de este hasta el estado adulto, lo que sería el campo de la epigenética.¹⁰

Este autor en 2002 definió la *herencia epigenética* como el “estudio de los cambios en la función de los genes que son heredables por mitosis y meiosis, que no entrañan una modificación en la secuencia del ADN y que pueden ser reversibles” (Holliday, 2002). Aunque definiciones más generales y actualizadas definen esta herencia como la habilidad de diferentes estados, que pueden tener diferentes consecuencias fenotípicas, de ser heredados sin cambio en la secuencia del ADN (Tollefsbot, 2011) o como la transmisión de información que no depende

de la secuencia de las bases nitrogenadas y que modula la expresión de los genes (González- Pardo y Pérez- Álvarez, 2013); la definición de Holliday conserva su vigencia.¹⁰

Los factores ambientales son fuentes de modificaciones importantes de los genes, que pueden afectar a uno o varios genes con múltiples funciones. Por medio de la regulación epigenética se puede observar cómo es la adaptación al medio ambiente dada por la plasticidad del genoma, la cual tiene como resultado la formación de distintos fenotipos según el medio ambiente al que sea expuesto el organismo. Estas modificaciones presentan un alto grado de estabilidad y, al ser heredables, se puedan mantener en un linaje celular por muchas generaciones. Esto es importante ya que, cuando hay errores en las modificaciones, se pueden generar enfermedades que perduren en una familia por mucho tiempo.

Una célula no fabrica todas las proteínas catalogadas en el ADN, sino sólo unas cuantas, que dependen del tejido al que pertenece la célula y de las necesidades del momento. Así, la célula no produce al mismo tiempo todas las proteínas que le corresponden, por lo que hay mecanismos que “encienden” y “apagan” los genes y regulan su expresión como si fueran un botón de volumen. Decimos que el efecto de estos mecanismos es epigenético porque no está determinado por la información contenida en la secuencia del ADN, sino por las proteínas y otras sustancias químicas que la rodean y que afectan la expresión de los genes. Estos mecanismos responden a distintos factores del ambiente, como la exposición a sustancias químicas, los hábitos alimenticios y, en general, el estilo de vida.

La *epigenética* está adquiriendo tal relevancia que se investiga desde diversos frentes en muchos países. Un área importante es la de estudios comparativos como los que se hacen con gemelos idénticos. Estos estudios muestran que, pese a tener la misma información genética y ser indistinguibles en apariencia, los gemelos pueden diferir notablemente, en especial en lo que toca a la salud. Una de las investigaciones más

conocidas fue llevada a cabo por un grupo español, dirigido por el especialista Manel Esteller, del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas de Madrid. Estudiando componentes epigenéticos de 40 parejas de gemelos de edades que oscilaban de los tres a los 74 años, los investigadores encontraron que, en promedio, el grado de metilación del ADN variaba significativamente en una tercera parte de los gemelos, incrementándose conforme aumentaba la edad de los individuos. Así, puede ser que con el paso del tiempo uno de los gemelos contraiga diabetes y el otro no, por ejemplo.⁸

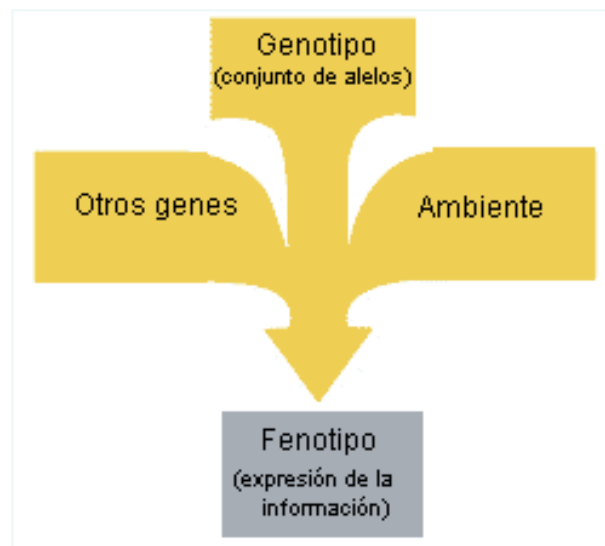


Fig. 1 Genotipo

<http://medicinaapuntes.blogspot.mx/2015/10/variabilidad-en-expresiones-fenotipicas.html>

Otros experimentos sugieren que los cambios epigenéticos favorables se heredan tanto como los negativos. Larry Feig, de la Universidad Tufts, Estados Unidos, llevó a cabo una investigación para buscar efectos generacionales. Feig utilizó ratones modificados genéticamente para padecer trastornos de la memoria y los crió en un ambiente enriquecido, con interacción social, juguetes y aparatos de ejercicio. Como resultado, sus ratones adquirieron una memoria normal. Pero lo más asombroso fue que la siguiente generación heredó la buena memoria pese a padecer el

mismo defecto genético y no criarse en el mismo ambiente estimulante que sus padres.

1.2 MECANISMOS EPIGENÉTICOS



Fig. 1.2 Mecanismos epigenéticos

<https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/45429/46888>

El ADN esta molecularmente constituido por nucleótidos que, a su vez, están formados por un azúcar, una base nitrogenada y un fosfato. Es precisamente, la base nitrogenada la que distingue un nucleótido de otro. Existen cuatro tipos de bases nitrogenadas en el ADN: la adenina (A), la guanina (G), la timina (T) y la citosina (C).



Fig. 1.2.1. Bases Nitrogenadas.

<https://es.slideshare.net/fabricioorkbkn/el-adn-y-el-arn-37161570>

El orden secuencial de estas moléculas en las regiones del genoma denominadas codificantes determina la naturaleza química de las proteínas que son codificadas por estos genes y, por lo tanto, su función. En las regiones del genoma denominadas reguladoras el orden de las bases nitrogenadas define con precisión como la maquinaria celular va a reconocer y procesar esta información. Necesariamente, para ser funcionales las moléculas de ADN deben someterse al proceso de transcripción por el que son copiadas fielmente a otra molécula con una naturaleza química similar; el ARN, o ácido ribonucleico. En este proceso juegan un papel relevante las secuencias reguladoras, es decir; conjuntos de nucleótidos que son reconocidos por la maquinaria celular o factores de transcripción, de tal forma que se posibilita la formación de un complejo multiprotéico que tras unirse físicamente al ADN comienza a copiarlo.



Fig. 1.2.2. ADN.

<https://es.slideshare.net/GonzalezZamaryth/el-adn-power-point-47492732>

La accesibilidad de las secuencias reguladoras determina la posibilidad de que se produzca un proceso de transcripción.

Durante décadas, se interpretó la secuencia de nucleótidos como el lenguaje del genoma. De la misma manera que en cualquier otro idioma el orden de las letras determina el significado de la palabra y el orden de palabras determina el significado de la frase, en el genoma, la secuencia de nucleótidos en las regiones codificantes indica la composición y función de la proteína y la secuencia de nucleótidos en las regiones reguladoras determina la funcionalidad de los genes, su significado en el conjunto del genoma. En este contexto, el esfuerzo en la determinación de la secuencia completa del genoma a través del desarrollo del proyecto del genoma humano iba encaminado, entre otras cosas al desciframiento del lenguaje del genoma, que, sin embargo, nos siguió resultando incomprensible en su gran mayoría.

La recoge observaciones clásicas de la biología molecular, las integra en una nueva perspectiva y arroja, una nueva luz sobre algunas de las incógnitas generadas a pesar de los años de investigación. Se conocía desde hace algún tiempo que el ADN no se encuentra de forma lineal dentro del núcleo celular, sino que, por el contrario, se encuentra extraordinariamente empaquetado. Esto es posible gracias a la organización estructural conocida como cromatina mediante la cual pequeños segmentos de ADN se enrollan alrededor de unos octameros de proteínas denominadas histonas y dan lugar a una fibra de ADN que puede llegar a compactarse hasta 50000 veces desde su tamaño original. Esta organización posibilita que dos metros de ADN se localicen en cada núcleo celular pero también deja inaccesibles la mayoría de las secuencias de nucleótidos para que se pueda producir la interacción necesaria con la maquinaria celular, la transcripción y, en consecuencia, la expresión funcional de los genes. Por lo tanto, esta organización estructural debe, necesariamente ser dinámica y atravesar por estadios de mayor o menor compactación que permitan la transcripción génica. La epigenética se basa en la existencia de un nivel de regulación de la expresión génica que no está relacionado con la secuencia de bases nitrogenadas sino con la organización estructural que esta adopta en un

momento determinado dentro del núcleo celular. Esta ciencia se define como el estudio de los cambios de expresión génica que son potencialmente heredables y que no implican cambios en la secuencia del ADN.⁸

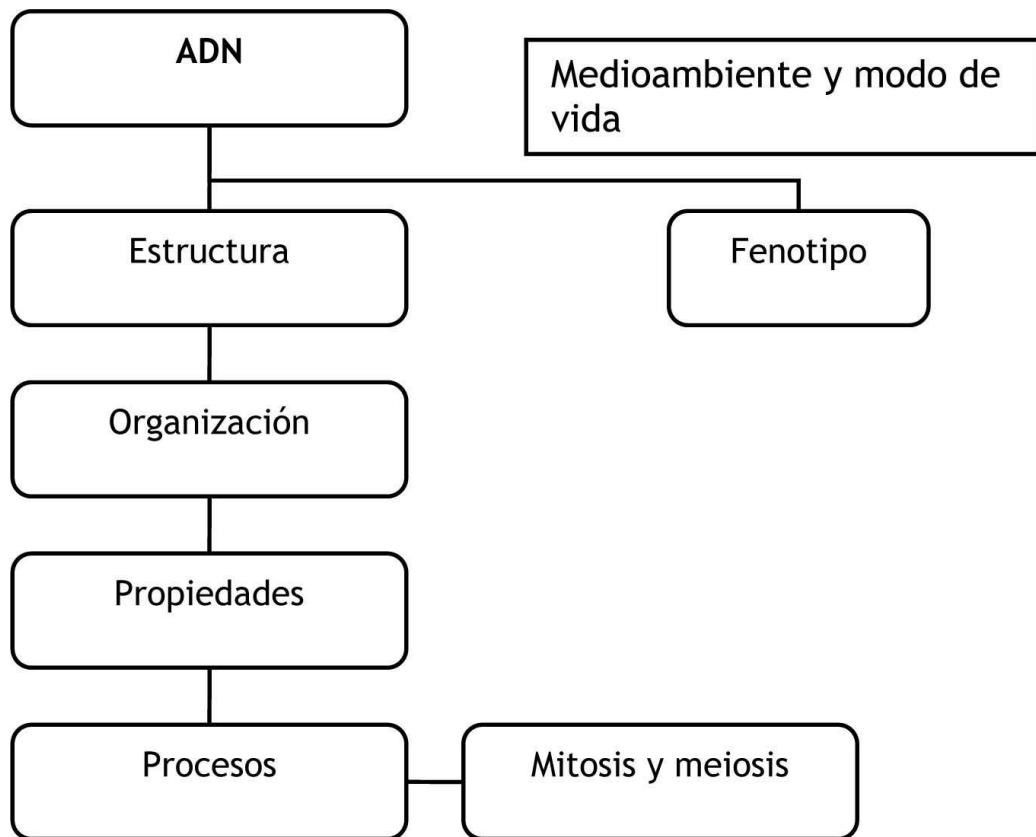


Fig. 1.2.3. MAPA CONCEPTUAL DEL ADN.

<http://www.educarchile.cl/ech/pro/app/detalle?id=137271>

De la misma manera que en un idioma los signos de puntuación o los acentos modifican el sentido de una frase; por ejemplo, no es igual escribir árbol que arból; la epigenética sostiene que la cromatina está marcada, acentuada, señalizada y que estas marcas determinan el significado funcional de la secuencia. ¿Pero cuáles son estas marcas? Y ¿Cuál es su significado?⁸

Comenzaremos puntualizando cuales son las plataformas moleculares de las marcas epigenéticas. Los componentes principales de la cromatina

son el ADN y las proteínas histonas; ambas unidades son el blanco de modificaciones epigenéticas.⁸

A) METILACIÓN DEL ADN

La metilación del ADN consiste en la adición de un grupo metilo a la posición 5' del anillo pirimidínico de las citosinas que van seguidas de guaninas -denominados nucleótidos CpG. Estos dinucleótidos CpG tienden a concentrarse en la región promotora de aproximadamente un 60% de los genes codificantes en humanos, configurando las Islas CpG – regiones entre 200-2.000 bases con una proporción de CG superior al 50%– y en general se encuentran no metilados en tejidos normales, permitiendo la actividad génica cuando los factores de transcripción correspondientes están disponibles. La metilación del ADN es el proceso epigenético estudiado en mayor profundidad, dada la gran disponibilidad de técnicas para estudiarlo y su repercusión directa sobre la actividad génica (Esteller M, 2008).

Las enzimas responsables de la metilación del ADN son las ADN metil transferasas (DNMTs). Éstas, catalizan la transferencia de un grupo metilo desde la S-adenosil-Lmetionina (SAM) hasta la posición 5' del anillo de la citosina. La metilación del ADN es un proceso normal e imprescindible que ocurre en todos los organismos, desde bacterias hasta plantas y animales, desempeñando funciones de coordinación transcripcional, replicación y reparación del ADN, tanto en organismos adultos como en desarrollo.

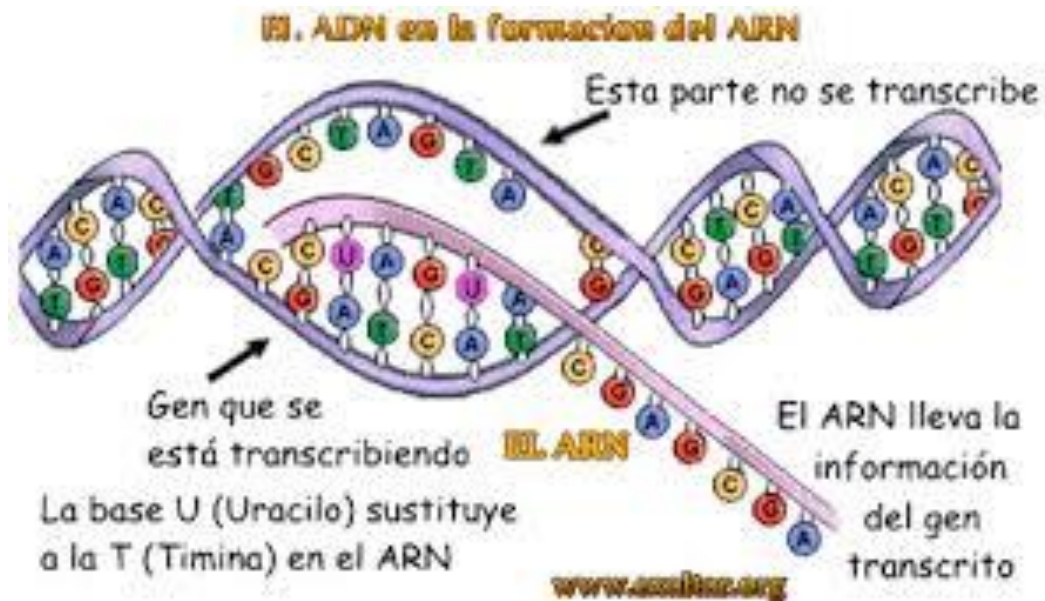


Fig. 1.2.4. Formación de ARN.

<http://www.ayudaespiritual.com/en/temas/el-adn>

Se ha descubierto que en organismos superiores, a la base citosina se le añade un grupo metilo el cual permite la conformación cerrada de la cromatina. Por lo tanto, un alto grado de metilación se asocia con el silenciamiento de genes. Una forma de controlar el grado de metilación es por medio de acción de efectos ambientales. En los mamíferos se ha visto que la metionina, la colina, el ácido fólico y las piridoxinas (que son sustancias provenientes de la dieta) tienen como función la adición de grupos metilos. Por lo general la metilación se da en mayor grado en las islas CpG (regiones con alta concentración de citosina y guanina) las cuales forman parte de la región promotora de los genes. Para que la metilación se produzca de forma adecuada necesita de la ADN metiltransferasa, la cual se encarga de establecer y mantener los patrones de metilación y necesita de las proteínas de unión metil-CpG las cuales están involucradas en hacer las marcas de metilación. Un ejemplo de la importancia del silenciamiento de un gen o grupo de genes es la inactivación del cromosoma X y la impronta de genes. La impronta de genes hace referencia a que una de las copias de genes (puede ser tanto

la copia materna o paterna) que se hereda de los padres, puede encontrarse completamente silenciada con el fin de tener una expresión monoalélica de ciertos genes. Por lo tanto, se observará un patrón de metilación correspondiente al sexo. Si existen anomalías en el silenciamiento de ciertas copias se pueden dar cambios en el fenotipo que pueden ser resultado de enfermedades como el caso del síndrome de Beckwith Wiedemann. Este síndrome se da cuando las dos copias del gen IGF2 están activas, es decir el proceso de impronta génica no se dio de forma adecuada al no silenciar la copia materna, y por lo tanto el individuo se caracteriza por la presencia de un alto número de tumores de gran tamaño. Se ha determinado que un alto índice de metilación de genes reguladores del ciclo celular y reparadores de ADN lleva a una mayor frecuencia de la formación de tumores. De igual forma si hay un bajo nivel de metilación (hipo metilación) también se presentan enfermedades. Estudios recientes han demostrado que la metilación es un mecanismo de defensa contra virus y parásitos para evitar que éstos logren dañar el ADN.

El ADN está sujeto a la marcación de la metilación (adición de un grupo metilo, -CH₃) y la recientemente descrita hidroximetilación (adición de un grupo OH-CH₃), ambas marcas ocurren en el nucleótido citosina. En eucariotas, el proceso de metilación del ADN esta mediado por las enzimas ADN metiltransferasas que son responsables del establecimiento del patrón de metilación del ADN durante el desarrollo embrionario y también de la transmisión de este patrón a las células hijas tras el proceso de replicación. La metilación del ADN puede modular la transcripción de genes a través de dos mecanismos: el impedimento físico de la unión de factores transcripcionales al promotor y la unión al ADN metilado de proteínas que, a su vez, reclutaran otras enzimas remodeladoras de la cromatina, que podrían modificar las histonas y formar estructuras inactivas o silientes de cromatina. Los estados de hipermetilacion se han relacionado con una inhibición de la transcripción o de la expresión génica y los estados de hipometilación con inestabilidad cromosomal y

abundancia de mutaciones. En consecuencia, se ha podido determinar que existe una estrecha relación entre el patrón de metilación del ADN y el proceso de carcinogénesis; siendo el estudio de la relación metilación del ADN/Cáncer una de las áreas más activas y avanzadas de investigación tanto básica como clínica en el área. Patrones específicos de metilación del ADN se utilizan ahora como marcadores de diagnóstico y prognosis en diferentes tipos de canceres e incluso ciertos fármacos epigenéticos han sido aprobados para su uso en clínica y han demostrado ser efectivos y menos tóxicos que la quimioterapia convencional.

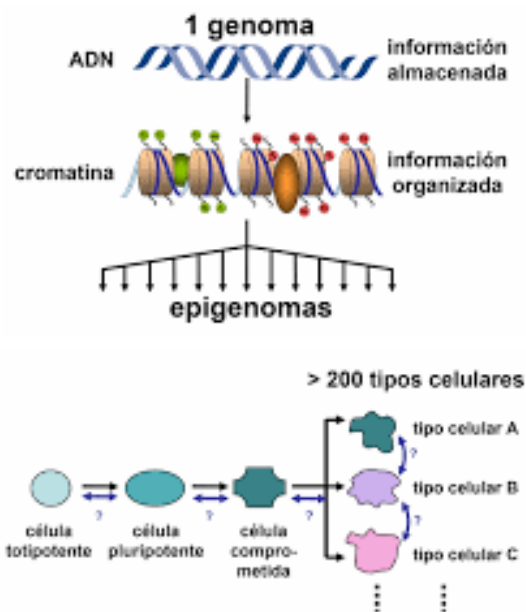


Fig. 1.2.5. Metilación de ADN.

<http://ies.garciabarrros.ccmc.climantica.org/2014/01/22/epigenetica/>

B) ARN

Una forma de regulación génica es por medio de los ARN de interferencia (iARN) los cuales no codifican para una proteína en específico pero sus secuencias son complementarias a ADN o ARN codificante e impiden su traducción, esta es una forma de regulación negativa de la expresión a nivel post-transcripcional. Uno de estos tipos de ARN son los micro ARN de interferencia (miARN) los cuales se unen a secuencias complementarias y degradan dicho transcrito impidiendo así que se dé la

traducción a proteínas. Se ha visto la importancia de este tipo de regulación génica en varios escenarios como: regulación en producción de tumores, efectos del envejecimiento por cambios en la metilación, asociado al estrés por metilación en genes neurales, involucrado en imperfección del desarrollo fetal entre otros.

El descubrimiento de los micro-ARNs (miRs) abrió la veda en investigación en lo que hasta entonces se consideraba el genoma oscuro o no-codificante, y que comprende el 90% del genoma. Los miRs se definieron como moléculas de unos 22 bases que actúan como reguladores de la expresión génica en eucariotas (He LY y Hannon GJ, 2004). Los miRs se agrupan en familias según su homología de secuencia, especialmente en el extremo 5' del miRNA maduro (Esquela-Kerscher A y Slack FJ, 2006). Hay dos tipos de miRs según su localización genómica: los miRs intergénicos, localizados en regiones no codificantes, y los intragénicos. Los primeros no están asociados a ningún gen y son transcritos por la RNA Pol II a partir de su propio promotor. Los miRs intragénicos pueden ser exónicos o intrónicos, y su transcripción depende de la del gen en el que se encuentran insertados. Seguido a su transcripción, los pre-miRs transcritos han de ser procesados por las enzimas Droscha y Dicer, con actividad RNasa, y finalmente transportados al citoplasma donde principalmente desarrollan su función. Los miRNAs tienen una función bloqueadora sobre la expresión de sus genes diana, que se basa en la complementariedad entre el miR y la región 3' no traducida (3'UTR) del mRNA (ARN mensajero), dando lugar a la inhibición de la traducción o la degradación del mRNA (Bartel DP y Chen CZ, 2004). Mediante este mecanismo, los miRs controlan cientos de genes implicados en gran variedad de procesos celulares y vías de señalización (Bartel DP, 2009). Tras el descubrimiento de los miRs se han venido caracterizando muchas otras clases de ARNs no codificantes (Esteller M, 2012; Li L, Liu Y, 2011; Lujambio A Lowe SW, 2012). Éstos varían en su longitud: PIWI-interacting RNAs (piARNs, 24–30 bases), small nucleolar RNAs (snoARNs, 60–300 bases), y large intergenic non-coding RNAs

(lincARNs, > 200 bases), entre otros. Las funciones que desempeñan y su regulación transcripcional comienza a ser elucidada. Notablemente, los lincRNAs se han visto implicados en procesos de regulación epigenética mediante el reclutamiento de complejos remodeladores de la cromatina a loci específicos. La clasificación de todos los nc-ARNs que van surgiendo es complicada dada la gran diversidad estructural, la variedad de procesos en que están implicados, y las vías independientes de procesamiento y regulación (Esteller M, 2012; Li L, Liu Y, 2011; Lujambio A y Lowe SW, 2012).

Todos estos mecanismos epigenéticos juegan un papel fundamental en el correcto desarrollo y funcionamiento del organismo, como es el caso del desarrollo embrionario, el comportamiento o la diferenciación celular, que si se descontrola puede conducir a cáncer. La epigenética es la encargada de posibilitar una buena organización de la cromatina en el núcleo celular, regulando la expresión génica en los distintos tejidos y tipos celulares, y manteniendo el patrón correcto de expresión en el momento y lugar adecuados.

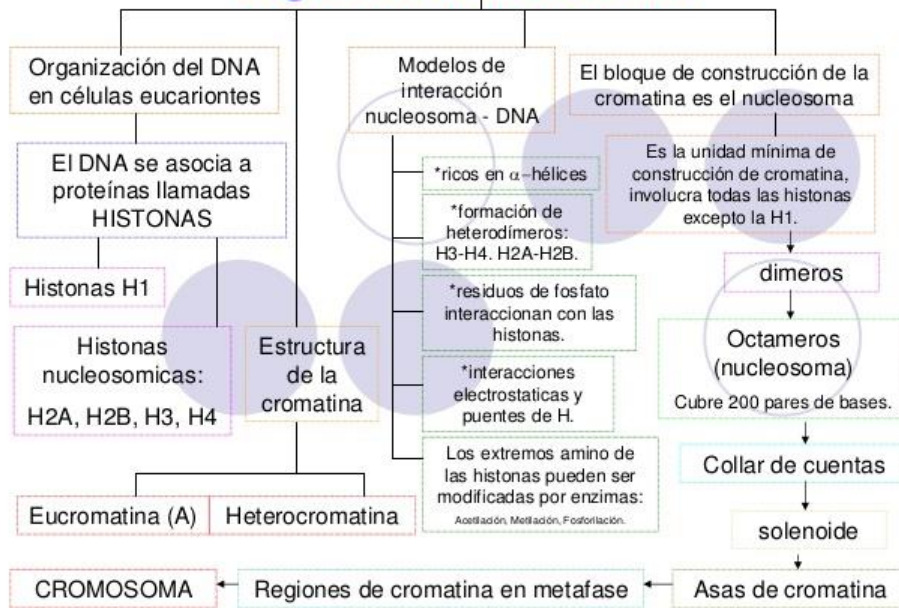
C) HISTONAS Y CROMATINA

La cromatina está conformada por una unidad básica, el nucleosoma, conformado por histonas (H2A, H2B, H3 y H4) unidas a proteínas no histónicas. En el nucleosoma se enrolla el ADN. Por modificaciones post-traduccionales se puede modificar la configuración de las histonas. Las histonas sufren modificaciones por medio de procesos de acetilación, fosforilación, metilación, deaminación, isomerización de prolinas y ubiquitinización. Combinaciones específicas en la modificación de las histonas sirven como una especie de código que determina si el gen ha de ser silenciado o expresado y esta es otra forma de cómo se puede dar la regulación génica. Histonas.

Los otros componentes de la cromatina que son sujetos de marcas epigenéticas son las histonas. Estas son proteínas y por lo tanto todos los aminoácidos que las componen pueden estar sujetos a la marcación.

Hasta ahora se ha descrito que los aminoácidos susceptibles de marcación son: lisina (K), arginina (R), serina (S) y treonina (T). A ellos pueden unirse distintos grupos químicos en procesos como la acetilación (adición de un grupo acetilo $-\text{COCH}_3$), la fosforilación (adición de un grupo fosfato), la metilación (adición de un grupo metilo, $-\text{CH}_3$), la ubiquitinación (adición de una molécula de ubiquitina), entre otras. Todos estos cambios químicos tienen una incidencia importante en la estructura de la cromatina y la función genética que difieren dependiendo del tipo y localización de la modificación. Una serie de actividades enzimáticas son responsables de estas modificaciones, histona acetil- transferasas (HATs), histona desacetilasas (HDACs), fosfatasas, histona desmetilasas (HDMTs) etc. Como si de un código se tratara, la presencia o ausencia de estas marcas o de ciertas combinaciones le confieren al ADN su significado biológico. Es decir, establecen si la expresión de un gen determinado va a ser inducible por un cierto estímulo o si, por ejemplo, un gen se va a expresar en un momento dado del desarrollo y se va a silenciar a medida que la célula va adquiriendo madurez. Además, la accesibilidad al ADN esta modulada también por las enzimas remodeladoras de nucleosomas (subunidad de la cromatina compuesta por un pequeño fragmento de ADN enrollado sobre un octamero de histonas). Las enzimas remodeladoras de la cromatina utilizan la energía del ATP para interferir los contactos del ADN en el nucleosoma, desplazarlos y removerlos o intercambiarlos a lo largo de la cromatina. Por lo tanto, esto hace a la cromatina o al ADN disponible a las proteínas que necesitan acceder directamente al ADN o a las histonas en procesos celulares.

Regulación de la cromatina



Autor: Maestro en Ciencias Bloquímicas Genaro Matus Ortega. Asesor del grupo GUTE: www.gute.com.mx

Fig. 1.2.6. Mapa Conceptual de la regulación de cromatina.

<https://es.slideshare.net/guest45e0ff/bloque-4-gentica-y-biologa-molecular>

Las histonas son proteínas altamente conservadas a lo largo de la evolución, esenciales para el empaquetamiento del ADN en el núcleo eucariótico. Las histonas (H2A, H2B, H3 and H4) conforman un octámero entorno al que se pliega el ADN (146 pb), constituyendo los nucleosomas. No obstante, lejos de desempeñar una función meramente estructural como proteínas empaquetadoras del ADN, los cambios postraduccionales que se dan en las histonas tienen repercusión directa sobre la conformación de la cromatina, y participan en procesos de reparación del ADN, actividad transcripcional, y replicación, entre otros (Figura 4). Estos cambios se dan principalmente en las colas amino-terminales que protruyen del octámero, pudiendo también modificarse algunos residuos localizados en el núcleo globular, y su naturaleza y repercusión funcional es tan variada que se postuló la existencia de un código de histonas (Strahl BD y Allis CD, 2000). Las modificaciones más estudiadas que se dan en histonas son la acetilación, metilación de lisinas y argininas, y

fosforilación de serinas. No obstante, hay otras modificaciones como ubiquitinación, sumolación, ribosilación o isomerización de prolinas que se investigan en relación a su influencia en la dinámica de la cromatina y a su efecto sobre la transcripción. En general, las enzimas que llevan a cabo estas modificaciones son parte de complejos multiproteicos implicados en regulación de la transcripción u otros procesos genómicos. Asimismo, cada una de estas modificaciones son resultado del balance entre las enzimas que las adicionan, y las que las eliminan (Bannister AJ y Kouzarides T, 2011; Kouzarides T, 2007), y desempeñan funciones que afectan directamente a la configuración de la cromatina, o bien constituyen señales que son reconocidas por otros complejos.

Regulación de la cromatina

CONCEPTO	CONCEPTO NECESARIO	CONCEPTO COMPLEMENTARIO
CROMATINA (solo presente en Eucariotas)	Conjunto de ADN, histonas y proteínas.	Se encuentran en el núcleo de células eucariontes y constituyen el cromosoma eucarionta.
HISTONAS	Principal proteína presente en las cromatinas.	Tienen carga positiva. Ricas en lisina y Argina Consecuencia de genomas grandes Proteínas mas conservadas en eucariontes
NUCLEOSOMA	Conjunto de octamero de histonas que involucran todas menos la H1	Cubre 200 pares de base
EUCROMATINA	Representa la forma activa de la cromatina.	Esta diseminada por el resto del núcleo y aquí se encuentran la mayoría de genes activos.
HETEROCROMATINA	Representa la forma inactiva de la cromatina.	Se localiza en la periferia del núcleo y puede ser de dos tipos: constitutiva y facultativa.
REGIONES Y TERRITORIOS NUCLEARES	Nucleólos, Dominios OPT, Cuerpo PcG, Cuerpo PML, Cuerpos de Cajal,	

Autor: Maestro en Ciencias Biotécnicas Genaro Matus Ortega. Asesor del grupo GUTE: www.gute.com.mx

Fig. 1.2.7. Tabla de la regulación de cromatina.

<https://es.slideshare.net/guest45e0ff/bloque-4-gentica-y-biologa-molecular>

Delineando el panorama de los reguladores epigenéticos se encuentran los micro ARN (ARN de 20 a 25 nucleótidos no codificantes). Estas moléculas no solo son capaces de controlar la forma postraduccional la expresión genética y, por lo tanto, considerarse una clase nueva e

importante de moléculas reguladoras, también están directamente vinculadas a la maquinaria epigenética a través de un bucle regulador. Es decir, se ha demostrado que las modificaciones epigenéticas, como la metilación de ADN o la acetilación de histonas, afectan la expresión de los micro ARN y recíprocamente los micro RNA pueden controlar la maquinaria epigenética uniéndose directamente a sus componentes enzimáticos.

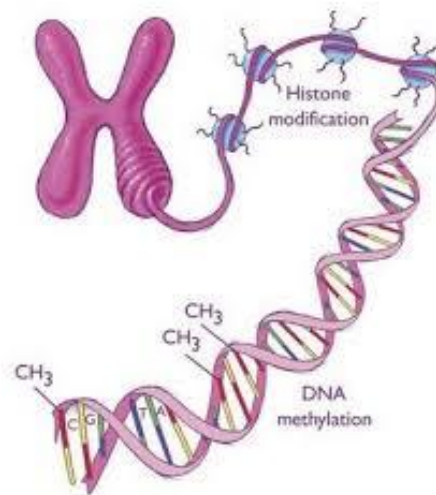


Fig. 1.2.8. Modificación de Histonas.

<https://hablemosdeciencia.wordpress.com/2012/07/31/la-epigenetica-mas-alla-de-la-genetica/>

D) HERENCIA EPIGENÉTICA

La herencia epigenética resulta de la transmisión de información que no depende de secuencias de las bases nitrogenadas del ADN a través de la meiosis o mitosis. La información epigenética modula, por tanto, la expresión de los genes sin alterar la secuencia de ADN. Los patrones de metilación de ADN son los mejores estudiados y entendidos como marcadores de fenómenos epigenéticos.



Fig. 1.2.9. Ciclo Celular.

<https://www.blogdebiologia.com/ciclo-celular.html>

El epigenoma es la información epigenética global de un organismo.

Los tres principales tipos de información epigenética son:

1.- Metilación de la citosina del ADN: es un cambio en el ADN, en la que un grupo metilo es transferido desde S-adenosilmetionina a una posición C-5 de citosina por una ADN-5 metiltransferasa. La metilación del ADN ocurre, casi exclusivamente, en dinucleótidos CpG, teniendo un importante papel en la regulación de la expresión del gen.

2.- Impronta genética: La impronta se manifiesta sólo en **¡Error! Referencia de hipervínculo no válida.** Cuando hablamos de "imprinting", nos referimos a genes que pueden modificar su funcionamiento sin necesidad de un cambio en la secuencia del ADN. Un gen imprintado se manifiesta de una manera cuando su origen es paterno y de otra cuando proviene del gameto materno. Parece ser que existe un mecanismo celular que de algún modo "marca" o deja una impronta sobre todos los genes "imprintables" de acuerdo al sexo del individuo.

Los procesos de metilación juegan un papel importante en la acción de la impronta genómica. Solo se ha descubierto este mecanismo en los vertebrados mamíferos. Según el origen parental los genes pueden ser

activados o silenciados. La impronta afecta el crecimiento prenatal y se ha establecido su importancia en la generación de enfermedades. Durante la gametogénesis se inicia la impronta genómica y por lo tanto ésta es heredada durante la fusión de los gametos. Durante la formación del cigoto la impronta es reprogramada en el nuevo individuo. El ejemplo más claro de este mecanismo se da en la regulación de la dosis compensatoria del cromosoma X. Esta reprogramación juega un papel importante en la expresión de los genes de tejidos específicos que si llegan a ser modificados pueden tener consecuencias en el desarrollo adecuado del organismo. Por lo tanto, con un mejor entendimiento de cómo ocurren estos procesos y como son regulados, se puede llegar a entender enfermedades como la preeclampsia, las pérdidas durante la gestación, los fallos que se dan en la reproducción asistida, los problemas asociados con la infertilidad y el cáncer entre otros.

3.-Modificación de histonas: incluye acetilación, metilación y fosforilación. También hay que indicar que la célula no puede sintetizar los orgánulos "de novo"; por ello, además de la información que contiene el ADN, una célula necesita información epigenética en forma de al menos una proteína característica en la membrana del orgánulo que se quiera sintetizar. Esta información se transmite desde la membrana del padre a la de la prole en forma del propio orgánulo.

Sin embargo, al nombrar estos mecanismos, hay que recordar que "indirectamente", al analizar el origen de cada proceso en sí mismo, aún están involucrados los genes (como por ejemplo los genes de la enzima ADN-metiltransferasa, histonas, etcétera) y, por ende, también indirectamente están involucrados los cambios genéticos (como mutaciones) que puedan sufrir estos genes, o sobre los genes en que actúan. Del mismo modo, aunque las modificaciones epigenéticas no implican en el proceso un cambio en la secuencia de nucleótidos del ADN, sino que consisten en un cambio en la expresión de los genes, la selección natural igualmente, a partir del resultado

biológico de dicha expresión de genes, actuará sobre el proceso epigenético y sobre el organismo que lo manifiesta.

La actividad enzimática depende de la temperatura, pues cambios en la temperatura pueden afectar a la manera en que las proteínas se pliegan, y por lo tanto afectar a su interacción con otros compuestos. Como el fenotipo depende de la actividad de muchas enzimas y de sus interacciones con proteínas en general, cambios en la temperatura pueden resultar en cambios en el fenotipo.

2. DETERMINANTES EPIGENÉTICOS EN LA SALUD

Los estilos de vida saludable hacen referencia a un conjunto de comportamientos o actitudes cotidianas que realizan las personas, para mantener su cuerpo y mente de una manera adecuada.

De igual modo, el estilo de vida es la base de la calidad de vida, concepto que la Organización Mundial de la Salud OMS- define como la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas, sus inquietudes.

Los estilos de vida están relacionados con los patrones de consumo del individuo en su alimentación, de tabaco, así como con el desarrollo o no de actividad física, los riesgos del ocio en especial el consumo de alcohol, drogas y otras actividades relacionadas y el riesgo ocupacional. Los cuales a su vez son considerados como factores de riesgo o de protección, dependiendo del comportamiento, de enfermedades transmisibles como de las no transmisibles (Diabetes, Enfermedades Cardiovasculares, Cáncer, entre otras).

2.1 ESTILO DE VIDA

El estilo de vida de cada uno de nuestros progenitores al concebirnos, expone la epigenética, sería casi tan importante como la combinación genética aportada. Nuevos estudios refrendan esta teoría.

El ejercicio ha formado parte de la educación humana desde las escuelas filosóficas griegas, cuando la materia máspreciada por familias y pupilos, la que enseñaba a vivir (una filosofía de vida), recomendaba ejercitar razón y físico.

Sócrates consideraba una catástrofe que los jóvenes, en la cúspide de su energía, no se ejercitaran ni comprobaran su resistencia o superación personal.

Según Sócrates, nadie “tiene el derecho de ser un aficionado en materia de entrenamiento físico. Es una vergüenza que un hombre madure ajeno a la belleza y fortaleza de la que su cuerpo es capaz”.

Sin probarse a uno mismo, sin conocer las fronteras provisionales de rendimiento mental y físico, un individuo es incapaz de superar los límites que su conciencia ha establecido para él mismo.

El rendimiento físico y el mental, reconocieron los filósofos clásicos, se comportan de manera análoga: lo que en un momento determinado parece un límite insuperable, se convierte, con entrenamiento, en una cota dejada atrás.

El nuevo límite es siempre provisional, siempre y cuando la voluntad del individuo así lo considere. Desconocemos dónde está el límite, pero sí sabemos dónde no está: en las cotas ya superadas, los anteriores “límites”, antes “barreras infranqueables” y ahora parte de la experiencia.

Sócrates y sus discípulos no pudieron observar, usando principios del propio método socrático, pruebas empíricas que corroboran el profundo cambio que experimentan nuestro cuerpo y mente cuando nos ejercitamos de manera regular.

La última sorpresa tiene implicaciones hasta hace poco impensables: nuevos estudios afirman que el ejercicio puede alterar cómo los genes -el propio núcleo de nuestro ser- operan.

En otras palabras, el estilo de vida afecta a lo esencial de nuestro ser: la manera de operar de nuestra propia composición genética.

Nuestra actitud y nivel de ejercicio en una época de nuestra vida se trasladarían a la manera de actuar de nuestra herencia genética, que

hasta ahora considerábamos una combinación monolítica, ajena a experiencias y vaivenes.

Los estudios citados por Gretchen Reynolds en The New York Times corroboran que nuestra composición genética, idéntica a la que tenemos al ser concebidos, también “aprende de la experiencia”.

¿Cómo logran nuestros genes adaptarse y cuáles son las implicaciones sobre nuestra salud, esperanza de vida y legado a nuestros descendientes?

Si el ejercicio y otras acciones influyen sobre el núcleo de nuestro ser, “ejercitarse” pasa de ser una mera acción para tonificar nuestro cuerpo y sentirnos mejor, a una manera de mejorar cómo actúan nuestros genes, y de legar una composición genética en apariencia similar, pero “tonificada”.

Los avances científicos en las últimas décadas permiten a la neurociencia detectar minúsculos impulsos relacionados con nuestra conducta en distintos lugares del cerebro, así como experimentar en animales maneras de regeneración parcial de zonas dañadas o propensas a desarrollar enfermedades neurodegenerativas.

Hasta ahora, no obstante, la relación precisa entre tonificación física y beneficios físicos o mentales, entre ejercicio y conciencia resulta tan misteriosa como en la época de Sócrates.

Los efectos beneficiosos de la actividad física ya fueron descritos por los filósofos clásicos, pero seguimos indagando en el funcionamiento del proceso a nivel celular.

Sabemos poco más. El ejercicio -como la alimentación y tantos otros factores como relaciones sociales, etc.-, promueve la salud, reduciendo los peores efectos de un proceso natural que nos une al resto de organismos: nuestro envejecimiento. O la oxidación celular, si se prefiere.

Asimismo, cuando nos ejercitamos prevenimos obesidad, sobrepeso, enfermedades cardiovasculares, diabetes, y la medicina moderna ha logrado establecer sólidas relaciones de causa y efecto.

Finalmente, nuevos estudios exponen que los genes no son estáticos, un detalle en apariencia nimio, pero que implica que los millones de impulsos

bioquímicos que el cerebro recibe de distintas localizaciones del cuerpo son alterables en función de nuestra actividad física o actitud.

Si los impulsos enviados por el cuerpo influyen sobre la actividad genética, actividades como la introspección o la meditación -al fin y al cabo, asomarnos a nuestro interior- lograrían efectos similares.

Cuando se activan, los genes producen proteínas que, a su vez, desencadenan acciones fisiológicas. Uno de los modos conocidos en que las señales enviadas al cerebro afectan la actividad genética es la metilación del ADN.

Durante este proceso, grupos metilos (sustituyentes orgánicos), una combinación de átomos de hidrógeno y carbono, se adhieren al exterior de un gen, facilitando o complicando la tarea del gen determinado al recibir y responder a los mensajes que llegan del organismo.

Los grupos metilos, por tanto, se recombinan para modificar el comportamiento de los genes, sin alterar su estructura fundamental. La tarea de estos sustituyentes orgánicos no es sólo crucial, sino que puede heredarse.

Si los patrones metilos pasan de padres a hijos, como sugieren los nuevos estudios citados por Gretchen Reynolds, nuestro estilo de vida durante la concepción influirá sobre la predisposición de los genes de nuestros hijos a comportarse de un modo determinado.

Esta teoría, conocida como epigenética era una hipótesis sólida a raíz de los hallazgos acumulados desde que en 2001 se culminara la secuenciación del genoma humano, ahora refrendada al hallar las relaciones entre la combinación de bases moleculares y el funcionamiento celular.

Algo en apariencia tan insignificante como el modo particular que átomos de hidrógeno y carbono se adhieren a nuestros genes juega un papel crucial en nuestro Yo en permanente actualización; algo así como una versión orgánica del concepto de “autoactualización” de las necesidades humanas concebido por el psicólogo humanista Abraham Maslow.

En consonancia con las filosofías de vida clásicas que relacionaban el uso de la razón, el dominio de los impulsos y la vida acorde con la naturaleza como bases del bienestar duradero (socratismo, eudemonismo de Aristóteles, estoicismo, etc.), que influyeron sobre el pensamiento ilustrado, Abraham Maslow recuperó para la psicología la relación entre voluntad racional y autorrealización.

Para los psicólogos humanistas, en desacuerdo con el determinismo de los impulsos impuesto por Sigmund Freud, el gran antagonista de Maslow, el individuo puede lograr todo su potencial, su “autoactualización”, un Yo aspiracional al que se llega con determinación, esfuerzo, usando estrategias racionales. Nada de loterías.

Maslow era consciente de la influencia del pensamiento de Freud en el siglo XX, desde el mundo empresarial al médico científico normal, pasando por el cine y la política. Su sobrino, Edward Bernays, concibió el marketing moderno apelando a los impulsos a los que nuestro cerebro es propenso por motivos evolutivos.

La hipótesis de Maslow sobre la “mitad sana”, que entronca con las filosofías de vida y, a través de su éstas, con el pensamiento de la Ilustración, relaciona nuestra voluntad o “virtud” (afrentar con regularidad ejercicio, uso de la razón, meditación o introspección), con una mejor versión de nosotros mismos.

La epigenética es para la genética lo que la autoactualización para la psicología.

Nuestro estilo de vida activa desbloquea o activa combinaciones orgánicas que no sólo promueven la actividad genética que se acerca al “ideal saludable” de nuestra inalterable secuencia genética, sino que la transmiten a nuestros descendientes.

Si, en la época de concepción de nuestro hijo, uno de los padres -o ambos- está sometido a la tensión de un estilo de vida incierto y poco saludable, ¿se puede transmitir esta huida hacia adelante al comportamiento de nuestro futuro hijo?

La hipótesis de este padre en la cuarentena era más concreta: durante el nacimiento de su primer hijo, comía y bebía de manera desordenada y padecía sobrepeso. El nacimiento de su segunda y tercera hijas, años después, acaeció en una época más tranquila, sin atracones de comida o cerveza.

Es seguramente una coincidencia sin base científica, pero él se pregunta si el sobrepeso de su primer hijo, que contrasta con la delgadez de su segunda y tercera hijas, está relacionado con la epigenética.

Coincidencia o no, lo cierto es que el proceso de metilación del ADN está íntimamente relacionado con la dieta y la actividad física y, si la manera en que ocurre esta combinación se adapta a nuestro estilo de vida en un momento determinado y a su vez es transmitido a nuestros vástagos, el resto está sometido a nuestra interpretación.

Para comprender hasta qué punto el ejercicio repercute en cómo producimos proteínas, el Centro de Diabetes de la Universidad de Lund, en Suecia, ha publicado en PLoS One los hallazgos en un grupo de adultos suecos predominantemente sanos, aunque sedentarios.

El estudio mapeó los patrones de metilación del ADN previo en las células de cada participante, así como su composición corporal, capacidad aeróbica, cintura, presión sanguínea, niveles de colesterol y marcadores similares de salud y estado físico.

A continuación, se instó a los participantes a ejercitarse, guiados por un entrenador, dos veces a la semana durante 6 meses.

A los 6 meses, no sólo habían cambiado los indicadores de salud y condición física. Todos los participantes habían alterado los patrones de metilación de muchos de los genes en sus células.

Su estilo de vida activo, en definitiva, se transmitió al modo en que sus células producen proteínas. En términos de filosofía de vida clásica, la “virtud” cotidiana se había convertido en “bienestar duradero”.

Para demostrar que el ser humano es capaz de actuar de manera racional, movido por la virtud o la recompensa a largo plazo, en lugar de

someterse al dictado de los impulsos (gratificación instantánea), Maslow estudió a individuos mentalmente saludables.

(Freud hizo lo contrario, centrándose en un universo de individuos con vivencias que habían dejado profundas consecuencias psicológicas).

El universo de personas estudiado por Maslow, comprendido por individuos que se podían “autoactualizar”, persiguiendo su potencial.

Detectó que las personas experimentan “experiencias cumbre“, momentos álgidos en los que éstas se sienten en armonía con ellas mismas y lo que les rodea.

Algo así como un bienestar interior que, a través del comportamiento, se proyecta hacia el exterior, que minimizaría los pequeños sinsabores, convertiría cada escollo en una oportunidad, etc. La antítesis racional, en definitiva, del “trauma”, entronizado por Freud.

Asimismo, Abraham Maslow identificó los que él creía eran los principales rasgos de personas capaces de “autoactualizarse”:

todas eran honestas con su propia conciencia;

centradas en solucionar problemas;

claro sentido de lo verdadero y lo falso;

espontáneas y creativas;

no siguen de manera estricta las convenciones sociales;

comparten los siguientes atributos: verdad, bondad, belleza, integridad, dicotomía-trascendencia (pensamiento abstracto), vitalidad, originalidad, perfección (cualidad para encontrar lo idóneo), necesidad (tiene que ser de una manera precisa, y no de otra), capacidad para completar (finalizar), justicia, orden, sencillez, riqueza, capacidad para actuar sin esfuerzo, actitud positiva, autosuficiencia (independencia, autonomía: aunque sea impopular).

De haber conocido los detalles de la epigenética, Maslow habría sabido integrarlos al concepto de autorrealización usando razón y perseverancia, conceptos que parten del socratismo, eudemonismo, estoicismo, etc.

Qué mejor herencia, habrían coincidido Sócrates, Séneca, Baruch Spinoza o Abraham Maslow (todos eudemonistas, al fin y al cabo) que un

estilo de vida saludable. Una propensión a comportamientos racionales, a usar la fuerza de voluntad, a acercarnos, con cada detalle, a un bienestar duradero posible, real, de este mundo.

Mientras tanto, los grupos metilos siguen combinándose en su fabulosa complejidad que apenas hemos empezado a comprender, facilitando la tarea a los genes que celebran nuestro potencial, y complicándola a aquellos que nos hacen enfermar, o complicarían la existencia a nuestros hijos.



Fig. 2.1. Estilo de vida.

<https://www.doktuz.com/wikidoks/prevencion/estilos-de-vida-saludable.html>

La calidad de vida está relacionada con los siguientes aspectos:

Satisfacción en las actividades diarias.

Satisfacción de las necesidades.

Logro de metas en la vida.

Autoimagen y la actitud hacia la vida.

Participación de factores personales y socio ambientales. ¹

2.2 BIONEUROEMOCIÓN

La epigenética es una interacción entre señales que ocurren en el medio ambiente externo e interno, es decir, provenientes de otros tejidos u hormonas del organismo.⁴

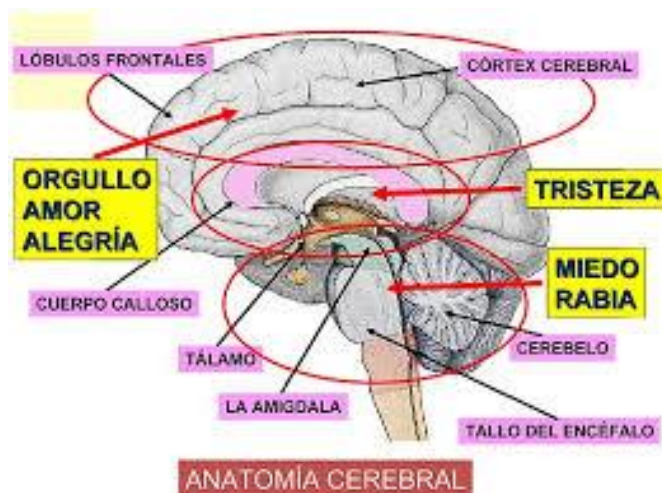


Fig. 2.2.1. Emociones y Anatomía Cerebral.

<https://reikitepicblog.wordpress.com/2015/07/28/el-cerebro-emocional-es-el-sistema-limbico/>

“Muchos de los problemas socioeconómicos que tenemos en el país, como pobreza, desnutrición, hacinamiento, mala higiene y marginación, tienen en común que generan un estado permanente de estrés en las personas”, señaló Joseph Bravo.⁴

Este último es una cascada de reacciones que se presenta en múltiples situaciones si un estímulo externo causa un cambio en el equilibrio del organismo. Puede definirse como la respuesta de un sistema autorregulable a una alarma general.⁴

Puede ser físico o psicológico, precisó. El primero se expresa con frío, aceleración de los latidos cardiacos, diarrea o dolor agudo, mientras que el segundo, genera miedo, ansiedad, trauma o depresión. Según el tipo, se activan diferentes neuronas, como las del tallo cerebral (el físico), o las del sistema límbico (el psicológico).⁴

Si esa tensión es sistemática o crónica, como en la desnutrición y la pobreza, los factores sociales generan cambios epigenéticos.⁴

Las investigaciones de los canadienses Meaney y Szyf dieron origen a la epigenética como ciencia del siglo XXI.⁴

El primero descubrió, en un estudio con ratas, que las muy cariñosas con sus crías, que las acicalaban constantemente, procreaban a seres que en la adultez manejaban mejor el estrés, mientras que las que lo hacían en menor grado, generaban descendientes cuya reacción bioquímica a factores ambientales es semejante a quien padece estrés crónico.⁴

Szyf analizaba el proceso de metilación, y con Meaney buscó el efecto de las señales ambientales en la expresión bioquímica.⁴

Encontraron que, al acicalar la madre al hijo, estimula las vías sensoriales que liberan serotonina en el hipocampo, la que hace que aumente la síntesis de un factor de crecimiento y exista un mejor manejo del estrés.⁴

Las emociones y vivencias de los sujetos también pueden propiciar cambios epigenéticos. El neurocientífico Eric Nestler, director del Instituto del Cerebro de la Escuela de Medicina Monte Sinaí, en Nueva York, encontró que el estrés social crónico puede alterar la cromatina, modificando la expresión de los genes que regulan dos importantes regiones cerebrales: el núcleo accumbens y el hipocampo. Estos cambios llegan a afectar rasgos fisiológicos y conductuales de los individuos y, además de transmitirse a nivel celular cuando las células se duplican, pueden transmitirse a la descendencia.⁴

En un estudio con ratas, el investigador Ian Weaver, del Hospital Infantil de Toronto, encontró resultados parecidos, pero descubrió asimismo que la modificación epigenética puede revertirse por medio de fármacos. Sus resultados sugieren que la información epigenética es dinámica y que podríamos manipularla, a condición de conocerla mejor.⁴

“En los humanos también hay cambios epigenéticos relacionados con las adicciones, el estrés postraumático y el abuso infantil”, añadió Joseph, quien cursó la licenciatura en Química en la UNAM, la maestría en Nutrición y Metabolismo en el Instituto Tecnológico de Massachusetts, en Cambridge, Estados Unidos y el doctorado en Bioquímica en el Colegio Imperial de Ciencia y Tecnología de la Universidad de Londres,

Inglaterra. Además, la universitaria ha contribuido a la caracterización de un péptido, la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) en el sistema nervioso del roedor.

Este péptido, que está involucrado en la comunicación intracelular en animales, en los mamíferos se sintetiza en varios núcleos cerebrales, incluidas neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo, que integran señales (neurales, hormonales e inmunes) que regulan, entre otras, la función inmune.



Fig. 2.2.2. Percepción.

<https://abretealcambio.wordpress.com/estilo-de-vida/>

2.3 TERAPIA EPIGENÉTICA

La regulación epigenética se hace por medio de cambios estructurales, como es la adición de metilos, que pueden llevar a que se den alteraciones en los lugares de acción de enzimas, y como resultado, se pueden tener pérdidas en la estabilidad de dichas regiones. Por lo tanto, estas regiones se vuelven más sensibles a que en ellas se den variaciones cromosómicas o que se llegue a transformar la célula por pérdidas en el mecanismo de control de crecimiento o por activación de la apoptosis. Todo esto puede resultar en cambios en el fenotipo y una alta posibilidad del desarrollo de enfermedades.¹³

El conocimiento de estos fenómenos ha permitido que se den avances en terapias génicas. Se ha estado trabajando en revertir el silenciamiento de genes. Este trabajo se hizo en ratones con el síndrome de Rett que al ser tratados recuperaron su capacidad de producir niveles normales de la proteína MeCP2, disminuyendo así los signos de autismo que presentaban antes del tratamiento. Un factor clave en este campo es la heredabilidad de la marcación epigenética de una generación a otra, lo que permite aumentar el éxito de las terapias génicas. Si los cambios estructurales de la cromatina pueden ser determinados en gran medida por los factores ambientales y esto puede ser heredable, serían importantes en la expresión adaptativa según el ambiente. Estos últimos descubrimientos han llevado a considerar no sólo la expresión de los genes, sino también la manera en que dicha expresión puede ser modificada por factores ambientales. ¹³

CONCLUSIONES

La epigenética es una ciencia poco estudiada pues es relativamente nueva, sin embargo, es de suma importancia darse a la tarea de investigar los diferentes mecanismos epigenéticos y cómo afecta el ambiente y de qué manera a nuestros genes.

Si bien sabemos que una buena alimentación, el ejercicio y los hábitos saludables favorecen una mejor calidad de vida y por lo tanto una mayor longevidad, aún se desconoce que alimento modifica que gen pues los estudios disponibles hasta ahora son muy escasos y no son estadísticamente significativos para demostrar las interacciones y los estudios que hay se han generado en ambientes muy controlados por lo que no se tiene una idea clara de cómo actuarán en “la vida real” interactuando en condiciones normales.

A su vez debemos tener en cuenta las variaciones genéticas entre individuos y poblaciones, por lo que la tendencia migratoria y la mezcla racial presenta un reto para poder estudiar las configuraciones genéticas adecuadas para cada persona, así pues, se deben adaptar las recomendaciones nutrimentales por ejemplo considerando que cada población tiene características y necesidades diferentes en cuanto a nutrición, tienen diferente predisposición y susceptibilidad a enfermedades y respuesta a diversos tratamientos.

Cuando exista una mayor conciencia y haya más cultura acerca de la epigenética y esta se vea reflejada en estudios epidemiológicos esta área crecerá dando posibilidad a la prevención y tratamiento de diversas condiciones y enfermedades y permitiendo también conocer la etiología y patogenia de muchas otras.

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1. Genotipo.	11
http://medicinaapuntos.blogspot.mx/2015/10/variabilidad-en-expresiones-fenotipicas.html	
Fig. 1.1.2. Mecanismos epigenéticos.	12
https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/45429/46888	
Fig. 1.2.1. Bases Nitrogenadas.	12
https://es.slideshare.net/fabricioorkbkn/el-adn-y-el-arn-37161570	
Fig. 1.2.2. ADN.	13
https://es.slideshare.net/GonzalezZamaryth/el-adn-power-point-47492732	
Fig. 1.2.3. Mapa Conceptual del ADN.	15
http://www.educarchile.cl/ech/pro/app/detalle?id=137271	
Fig. 1.2.4. Formación de ARN.	17
http://www.ayudaespiritual.com/en/temas/el-adn	
Fig. 1.2.5. Metilación de ADN.	19
http://ies.garciabarros.ccmc.climantica.org/2014/01/22/epigenetica/	
Fig. 1.2.6. Mapa Conceptual de la regulación de cromatina.	23
https://es.slideshare.net/guest45e0ff/bloque-4-gentica-y-biologa-molecular	
Fig. 1.2.7. Tabla de la regulación de cromatina.	24
https://es.slideshare.net/guest45e0ff/bloque-4-gentica-y-biologa-molecular	
Fig. 1.2.8. Modificación de Histonas.	25
https://hablemosdeciencia.wordpress.com/2012/07/31/la-epigenetica-mas-alla-de-la-genetica/	
Fig. 1.2.9. Ciclo Celular.	26
https://www.blogdebiologia.com/ciclo-celular.html	
Fig. 2.1. Estilo de vida.	35
https://www.doktuz.com/wikidoks/prevencion/estilos-de-vida-saludable.html	
Fig. 2.2.1. Emociones y Anatomía Cerebral.	36
https://reikitepicblog.wordpress.com/2015/07/28/el-cerebro-emocional-es-el-sistema-limbico/	

Fig. 2.2.2. Percepción.

38

<https://abretealcambio.wordpress.com/estilo-de-vida/>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Cárdenas M. Epigenética: una propuesta de aula sobre la influencia de factores externos en la expresión génica y la salud. Universidad Nacional de Colombia. Facultad de ciencias. 2016.
- 2- Casanova AR. Epigenética y desarrollo humano. Bioetica. 2013.
- 3-Delgado BA. ¿Qué es la epigenética?. Ciencia. 2011. 73-82.
- 4-García I. Calidad de vida de los pacientes crónicos tratados con BioNeuroEmocion. UdG. 2016
- 5-Gallardo S. Genes que se encienden, genes que se apagan. Epigenetica.
- 6-González AE, Díaz A, Díaz A. La epigenética y los estudios en gemelos en el campo de la psiquiatría. Salud Mental. 2008; 31: 229-237.
- 7-Gonzalo V, Castellví-Bel S, Balaguer F, Pellisé M, Ocaña T, Castells A. Epigenética del cáncer. Gastroenterol Hepatol. 2008; 31 (1): 37-45.
- 8-Guerrero V. Epigenética: la esencia del cambio. comoves.unam.mx. 2017; 133.
- 9-Herrera M. Avances en el tratamiento de la obesidad infantil: Farmacológico vs. Estilo de vida o prevención temprana. An Venez Nutr. 2014; 27(1): 101-109.
- 10- Holliday R. Epigenetics comes of age in the twenty first century. Journal of genetics 2002; 81: 1-4.
- 11- Juvenal GJ. Epigenética: vieja palabra, nuevos conceptos. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. 2014; 51: 66-74.
- 12- Lamas M. Epigenética: un nuevo lenguaje, un nuevo destino. Medigraphic.org.mx. 2011; 6: 105-110.
- 13-Valdespino- Gomez VM, Valdespino- Castillo VE. Terapia epigenética en el cáncer. Logros y perspectivas. Cir Cir 2012; 80: 470-480.