

Un mecanismo molecular evita que el organismo herede alteraciones epigenéticas de los antecesores

- Un estudio con participación del IDIBELL-ICO que publica "Science" ayuda a entender la transmisión de cambios epigenéticos provocados por el ambiente a generaciones sucesivas**
- La presencia de este mecanismo en mamíferos –se ha descrito plantas podría ayudar a explicar porque algunas enfermedades como el cáncer están asociadas a la edad.**

Un equipo, en el cual ha participado el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y el Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge -Instituto Catalán de Oncología (IDIBELL-ICO) ha descrito en modelos vegetales un mecanismo molecular que evita que el organismo herede las alteraciones epigenéticas del ADN de sus padres. Las conclusiones se han publicado en el último número de la revista "Science".

Las alteraciones epigenéticas, diferentes de las mutaciones genéticas e involucradas en el desarrollo de varias patologías, pueden surgir por la exposición del ADN al ambiente externo a lo largo de los años. Si se confirma la presencia de un mecanismo molecular similar en mamíferos, el hallazgo contribuiría a entender porque algunas enfermedades, especialmente el cáncer, aumentan la incidencia con la edad.

Para comprobar la existencia de este mecanismo, los autores estudiaron los patrones de metilación del ADN en generaciones sucesivas de cruzamientos de plantas deficientes de enzimas metiladores del ADN y plantas normales. Comprobaron que los patrones de metilación normales se iban recuperando paulatinamente gracias a la acción de un tipo especial de ARN de interferencia, dirigido específicamente contra las secuencias de metilación repetitivas.

El trabajo, fruto de una colaboración internacional, ha contado con la participación del investigador del CSIC Mario Fernández Fraga, del Centro Nacional de Biotecnología (del CSIC), en Madrid, así como la de Maria Berdasco y Manel Esteller, del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge -Instituto Catalán de Oncología (IDIBELL-ICO) e Investigador de la Institución Catalana de Investigación y Estudios Adelantados (ICREA), en Barcelona.

Las alteraciones epigenéticas

Además de las mutaciones genéticas, cambios surgidos en la secuencia del ADN que se producen de manera inesperada y que pueden heredarse, el genoma puede experimentar otros cambios que, sin modificar el código genético, hacen que un determinado gen se exprese o no.

Este segundo tipo de alteraciones, las epigenéticas, se ven más afectadas por factores externos, como, por ejemplo, la dieta. Nos podemos imaginar que nuestro genoma es el alfabeto de nuestras células, pero quienes da sentido proporcionando la ortografía es el epigenoma, gracias a varias modificaciones químicas, particularmente la metilación del ADN, explica Manel Esteller. Y añade: Las plantas como Arabidopsis y los humanos compartimos parte de este lenguaje común epigenético, y en las primeras podemos hacer experimentos por comprender los mecanismos epigenéticos que serían imposibles de hacer en personas. El estudio de las alteraciones epigenéticas es relevante por comprender cuestiones como el desarrollo, el crecimiento y el envejecimiento de un organismo. Pero también porque estos cambios pueden llegar a comprometer la salud, puesto que las alteraciones epigenéticas son

una de las causas más importantes del cáncer, además de estar detrás de otras enfermedades, explica Fernández Fraga.

El investigador del CSIC recurre a uno de los exponentes más claros de la incidencia de esta disciplina: La epigenética es básica para explicar porque dos gemelos, con idéntico ADN, tienen diferencias fenotípicas, por muy pequeñas que sean.

El trabajo que publica la revista Science pretende aclarar uno de los enigmas no resueltos de esta disciplina: Como se mantienen los patrones epigenéticos a través de sucesivas generaciones, es decir, por qué el ADN no hereda los cambios epigenéticos que sus antecesores acumulan a lo largo de la vida. Se trata de una cuestión importante, porque durante el desarrollo de un organismo se pueden acumular errores epigenéticos que, si se transmiten a generaciones sucesivas, pueden comprometer el nuevo organismo, apunta Fernández Fraga. Y añade: Un ejemplo de estos errores podría ser el mecanismo epigenético que supone la pérdida global de metilación con la edad. Una de las alteraciones epigenéticas más frecuentes en el cáncer humano es, precisamente, esta deficiencia. Si se heredara, podría comportar consecuencias negativas para el organismo.

Por qué aumenta el riesgo de desarrollar cáncer con la edad

La investigación describe un mecanismo molecular que podría ayudar a entender el enigma: El proceso, observado en el modelo experimental, repara alteraciones epigenéticas originadas en generaciones anteriores y, por lo tanto, restaura los patrones epigenéticos correctos en un nuevo organismo. El siguiente paso de los investigadores debería ser comprobar si existen mecanismos similares en mamíferos. Según explica el investigador del CSIC, de confirmarse esto, el encuentro tendría relevancia a muchos niveles.

Entre otras cuestiones, contribuir a comprender porque algunas enfermedades como el cáncer aumentan en número de casos con la edad. Los tumores se originan principalmente por errores no solamente genéticos, sino también epigenéticos. Así, el riesgo de desarrollar esta enfermedad incrementa con la edad, puesto que hay más tiempo para acumular este tipo de errores moleculares o menos capacidad para repararlos, explica Fernández Fraga.

El riesgo de desarrollar enfermedades epigenéticas asociadas a la edad en individuos jóvenes sería menor porque mecanismos como el que se describe en este trabajo contribuirían a restaurar los patrones normales epigenéticos en el nuevo organismo. Además sabemos que la inactivación epigenética de genes asociados con el envejecimiento precoz, como en el Síndrome de Werner, está asociada al desarrollo de tumores humanos, indica Manel Esteller.

Felipe Karma Teixeira, Fabiana Heredia, Alexis Sarazin, François Roudier, Martine Boccara, Constance Ciaudo, Corinne Cruaud, Julie Poulain, Maria Berdasco, Mario F. Fraga, Olivier Voinnet, Patrick Wincker, Manel Esteller i Vincent Colot. Role for RNAi in the selective correction of epigenetic defects. Science