

Epigenética en neurociencias

Carlos Spuch y Roberto C. Agís-Balboa

La neuroepigenética es actualmente un campo en ebullición, un hervidero de ideas y teorías de gran interés en la comunidad científica. La experiencia ambiental regula mecanismos epigenéticos en el sistema nervioso central que desencadenan cambios duraderos en la función neuronal. Entender dichos mecanismos contribuirá a descubrir nuevos biomarcadores y a generar terapias más eficaces contra enfermedades devastadoras para la sociedad actual.

Watson y Crick describieron en 1953 la estructura en doble hélice del ácido desoxirribonucleico (DNA) y con ello ganan el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1962 junto con Maurice Wilkins. Esto produce una revolución en el campo de la biología molecular y la genética que se prolongará por varias décadas y cuyo colofón es la publicación de la primera versión del genoma humano en el año 2001 por parte del Proyecto del Genoma Humano y Celera Genomics. Hace poco más de una década se creía que esto había solucionado todos los problemas de la raza humana, que teníamos la cura para todas las enfermedades, se patentaban hasta los genes,... básicamente creímos que habíamos conseguido el Santo Grial. Sin embargo, como veremos a continuación, nada más lejos de la realidad; eso solo sería el principio de una nueva revolución con la explosión de uno de los campos más excitantes de la ciencia moderna: la *epigenética*.

La epigenética (del griego *epi*, en o sobre, y *-genética*), término acuñado por Conrad Hal Waddington en 1953 (fig. 1), es la ciencia que estudia el conjunto de

procesos químicos que modifican la actividad del DNA pero sin alterar su secuencia. Hoy en día está claro que hay una interacción dinámica entre los genes y el ambiente, un interfaz a escala mecánica claramente delineado y bioquímicamente impulsado. A ese interfaz mecánico se le llama *epigenética*.¹

El genoma contiene toda la información

**«La epigenética es la ciencia que estudia el conjunto de procesos químicos que modifican la actividad del DNA pero sin alterar su secuencia.»
(C. H. Waddington, 1953)**

genética de un individuo. Cada una de nuestras células contiene el DNA o la clave de la vida. El DNA se compacta en el diminuto núcleo celular gracias a unas proteínas llamadas *histonas*, las cuales participan activamente en los procesos de condensación y decondensación de la cromatina asociados con la inhibición o activación de la expresión génica, respectivamente. La información contenida en el DNA de nuestros genes debe transferirse hacia la secuencia de proteína que

realizará una función determinada en el organismo. Primero esa secuencia de DNA se *transcribe* a RNA mensajero que mantiene la información del DNA. Luego ese RNA mensajero es convertido en una proteína con la ayuda de los ribosomas a través del proceso que se denomina *traducción*.

Así, «DNA→mRNA→proteína» con alguna modificación es la base del dogma de la biología molecular moderna. Como veremos, esta secuencia de eventos que debe funcionar de una manera precisa y orquestada puede verse alterada de manera positiva o negativa por diversos factores. Por ejemplo, cambios en el ambiente interno en el que ocurren tales procesos moleculares (ej. nicho celular, cambios hormonales, alteraciones sinápticas, etc.) o también cambios en el ambiente externo en el que vive el organismo en cuestión (ej. condiciones climáticas, dieta, tabaquismo, actividad física, estrés, etc.) pueden alterar la correcta expresión génica y con ello alterar el devenir del individuo.

La epigenética estudia y da explicación a estas interacciones entre el genoma y el ambiente (o *nature vs nurture*). El ser humano o cualquier otro ser vivo nace,

crece, se reproduce y muere, todo ello en constante interacción con el ambiente en el que vive. La interacción de nuestro DNA (genoma) con el ambiente que nos rodea está definido por la distinta regulación de ese DNA (epigenoma). La epigenética explica, por ejemplo, por qué una célula somática sanguínea (ej. linfocito) al ponerla en un medio ácido se convierte en una célula madre pluripotente,² por qué se producen o activan ciertos tipos de cánceres³ o por qué desarrollamos deterioro cognitivo asociado al envejecimiento.⁴

Un documental reciente que ha recibido varios premios *The hidden life of our genes* ilustra muy bien qué es la epigenética (<http://vimeo.com/33299367>). Quizás el ejemplo más usado para explicar qué es la epigenética es el de los gemelos idénticos monocigóticos. Estos gemelos comparten una secuencia de DNA idéntica por lo que deberían ser esencialmente idénticos. Sin embargo, a lo largo de su vida, la expresión del genoma de estos gemelos, es decir, su fenotipo, será diferente. Esto es debido a que la interacción con el ambiente en el que desarrollan sus vidas no será la misma, y este ambiente los moldeará de manera diferente. Estudios realizados en este tipo de gemelos demuestran por ejemplo que aun siendo genéticamente idénticos uno desarrolla cierto tipo de enfermedades (ej. cáncer, esquizofrenia,...) y el otro no. ¿Qué hace que dos seres idénticos a escala genética al final tengan personalidades diferentes, sufran enfermedades diferentes? Muchos ya os habréis dado cuenta que estas preguntas las responde en parte la epigenética. Dos personas aun siendo genéticamente idénticas como en el caso de los gemelos, tienen diferentes estilos de vida, relaciones sociales, aficiones, gustos, dietas, vicios o estrés. En definitiva todo esto hace que su genoma se exprese también de diferente manera y que al final sean dos individuos más o menos diferenciados, pero en definitiva diferentes. Es decir, su genética es la misma pero su epigenética es diferente.

► Mecanismos epigenéticos y neuroepigenética

La epigenética tiene un papel crucial en casi todos los procesos biológicos pero nos

centraremos en los que atañen al cerebro humano, las *neurociencias*. Los mecanismos epigenéticos más estudiados son la metilación del DNA (que suele ocurrir en las denominadas islas CpG), la regulación de la estructura de la cromatina vía modificaciones de las histonas y los RNA no codificantes.⁵

El dogma central de la epigenética decía que una vez establecida la metilación del DNA en la citosina-5', el conductor principal de los mecanismos epigenéticos postulados por Waddington, era permanente y prácticamente inmutable. Sin embargo, en los últimos años se ha descubierto que este proceso es reversible a un estado no metilado a través de un

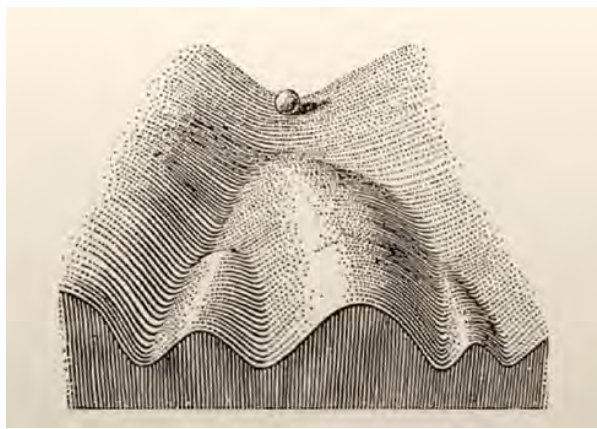


Figura 1. Paisaje epigenético clásico de C.H. Waddington. Waddington describe la canalización progresiva de la pluripotencia celular (una canica en lo alto de una colina) que rueda hacia abajo irreversiblemente durante la diferenciación celular (las laderas y cañones disponibles para la canica en su balanceo hacia abajo).

Reproducida con permiso de: C.H. Waddington. *The strategy of genes: a discussion of some aspects of theoretical biology*. Londres: Allen & Unwin, 1957.

proceso activo de demetilación. Esto ocurre de manera prominente en el sistema nervioso maduro y en el cigoto fertilizado el cual genera células madre embrionarias totipotentes. Curiosamente ambos tejidos son los más plásticos en el cuerpo humano. Otro ejemplo son las modificaciones postraduccionales de las histonas (ej. acetilación de las lisinas) que modulan el nivel transcripcional de un gen específico a través de lo que se ha denominado *código de histonas* (*histone code*).

Por último, otro mecanismo epigenético y que ha creado un campo de estudio propio en neurobiología es el de los RNA no codificantes (ej. microRNA, siRNA, ...) que tienen la capacidad de regular la

función de un determinado gen con gran especificidad. Existen otros mecanismos epigenéticos que ocurren en el tejido neuronal, sin embargo, no nos referiremos a ellos en este artículo.

Algo muy relevante y a tener en cuenta es que alguno de estos cambios epigenéticos son también heredables como se ha demostrado durante la división celular y durante la procreación del organismo.⁶ Se ha descubierto recientemente que estas modificaciones epigenéticas también funcionan en neuronas adultas. Así, las marcas moleculares epigenéticas en una neurona adulta pueden ser de larga duración, permanentes y autoregenerarse, pero no pueden ser heredadas por una célula hija ya que la neurona adulta no se divide. Esto diferencia el papel que desempeñan estos mecanismos epigenéticos en neuronas adultas de los que desempeñan durante el desarrollo como la perpetuación de la determinación del destino celular, heredabilidad, la impronta genómica, etc. Esto llevó a Day y Sweatt a proponer el término *neuroepigenética* para ayudar a captar esta distinción.⁷

La neuroepigenética emerge debido al descubrimiento de la diversidad de papeles que desempeñan los mecanismos moleculares epigenéticos en el sistema nervioso central (SNC) como por ejemplo en aprendizaje, neurotoxicología, desarrollo del SNC, adicción y psicopatología. Básicamente lo que hagamos a nuestro cuerpo y mente durante nuestra efímera existencia repercutirá de manera positiva o negativa no solo en nosotros mismos sino también podría hacerlo en nuestros hijos, nietos, etc. Nuestro estilo de vida (fumar, hacer ejercicio, dieta, relaciones sociales,...) definirá nuestro *pool* epigenético en mayor o menor medida. Esto implica de alguna manera una carga moral para cada uno de nosotros porque somos responsables no solo de nuestro *pool* genético sino también epigenético.

Desde que Santiago Ramón y Cajal pronunció su «doctrina de la neurona» que marca el inicio de la neurociencia moderna ya hace más de cien años, el cerebro aún sigue siendo un mundo lleno de misterios. Aún no sabemos realmente qué

La neuroepigenética: realidad y aplicaciones

- El primer estudio realizado por el grupo del Prof. André Fischer (DZNE-Goettingen, Alemania) demostró usando el cerebro de ratón que el deterioro cognitivo asociado al envejecimiento, el cual está aumentando dramáticamente en la sociedad actual debido a la mayor esperanza de vida, se asocia con la disminución de la acetilación en la histona 4 lisina 12 (H4K12), una alteración epigenética específica.⁸ Cada vez está más claro que las variaciones de nuestro epigenoma a lo largo de la vida de cada uno será responsable de dichos cambios en la expresión génica. Muchas enfermedades asociadas al envejecimiento podrían tener su origen en estas alteraciones epigenéticas asociadas a la vejez.
- El grupo del científico español Ángel Barco (Instituto de Neurociencias, Alicante) publicó recientemente un estudio en el que se muestra el papel de los inhibidores de histona deacetilasas (HDACi) en la expresión génica del hipocampo de ratón, una región esencial para la formación de la memoria.⁹ Estas sustancias se están estudiando a es-

cala mundial como terapias potenciales para el tratamiento, por ejemplo, de enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer.

- Otro estudio que cuenta con la presencia de Manel Esteller (director del IBIDELL, Barcelona), mundialmente reconocido en el campo de la epigenética del cáncer, ha demostrado tanto en cerebros de ratón como en humanos, que los cambios típicos observados durante la adolescencia podrían tener también origen de explicación epigenética. Los adolescentes tienen conductas con altibajos, muy variables, hasta que pasados unos años se asientan y –digámoslo así– maduran. Según este estudio, la metilación del DNA, el mecanismo epigenético por excelencia, parece totalmente descontrolado durante la edad adolescente. Esto afectaría a la expresión de genes relacionados con la conducta del adolescente, la cual está también sin control como bien sabemos, y a su vez podría influir en la aparición de enfermedades tales como la esquizofrenia o depresión, por poner algún ejemplo.¹⁰

es la memoria ni dónde se almacenan nuestros recuerdos, no sabemos ni las causas ni cómo curar la mayoría de trastornos psiquiátricos y enfermedades neurodegenerativas..., y todo se complica aún más en cuanto nos adentramos en la neuroepigenética.

La neuroepigenética es actualmente un campo en ebullición, un hervidero de ideas y teorías, de gran interés en la comunidad científica. Está cada vez más claro que la experiencia ambiental regula mecanismos epigenéticos en el SNC. Los cambios epigenéticos conllevan alteraciones en la expresión génica en las células del SNC y esto desencadena cambios en la función neuronal que son duraderos y en algunos casos perpetuos. Entender dichos mecanismos en patologías relacionadas con el SNC ayudaría a descubrir, por ejemplo, nuevos biomarcadores y a generar terapias más eficaces que palien o curen dichas enfermedades tan devastadoras para la sociedad actual. El cuadro de esta página lo ilustra con tres ejemplos científicos recientes.

En resumen, lo descrito anteriormente pone de manifiesto la importancia de la epigenética como ciencia moderna, en especial cuando nos referimos a un órgano tan plástico y dinámico como el cerebro humano en el cual reside la esencia humana. Así, entender dichos mecanismos ayudaría a explicar, prevenir, diagnosticar y tratar un gran número de enfermedades asociadas al SNC (tabla 1).

► Preguntas aún sin resolver en el campo de la epigenética

Como en toda ciencia siempre quedan muchas preguntas por responder y muchas otras que surgirán en el camino. Algunas de las preguntas aún sin responder en el campo de la epigenética son:

- Sabemos qué modificaciones epigenéticas del DNA y la cromatina participan en gran diversidad de procesos cerebrales (tabla 1), pero ¿cómo encajan estos mecanismos epigenéticos que controlan

la respuesta de todo el genoma neuronal en el control de mecanismos de plasticidad sinápticos específicos?

- ¿Cómo es la metilación del DNA regulada activamente en las neuronas adultas y cómo interacciona con las modificaciones de las histonas? En este contexto, parece que la hidroximetilcitosina emerge como un proceso de demetilación activa mediante la oxidación de la metilcitosina catalizada por la familia de proteínas Tet (de *ten-eleven translocation*).
- ¿Qué dirige la especificidad del proceso de metilación/demetilación si tenemos aproximadamente 3 billones de nucleótidos en un genoma celular? Es decir, cómo encontramos lo que buscamos si es peor que buscar una aguja en un pajar.
- ¿Qué papel desempeñan los mecanismos epigenéticos en las enfermedades del SNC y si podremos diseñar terapias epigenéticas para su tratamiento y prevención? Tanto la iniciativa pública como la privada invierten esfuerzos en potenciar el desarrollo de fármacos que actúen sobre dianas epigenéticas. A modo de ejemplo, el desarrollo de inhibidores específicos de histona deacetilasas (HDACi) parecen prometedores a la hora de tratar enfermedades neurodegenerativas y trastornos psiquiátricos¹¹ (fig. 2).
- ¿Se transmiten transgeneracionalmente las marcas epigenéticas adquiridas a través de la experiencia? Aunque hay indicios de que estas marcas epigenéticas se transmiten a través de las generaciones, aún no está claro del todo y aún hay cierto escepticismo en determinados sectores de la comunidad científica.
- ¿Cuál es el papel de estos mecanismos epigenéticos durante el desarrollo del sistema nervioso y en procesos tales como la neurogenesis adulta?
- ¿Cómo se mantiene en una neurona adulta la dualidad de tener un epigenoma estable pero al mismo tiempo dinámico y que responda al ambiente?
- Si una célula tiene aproximadamente 3 billones de nucleótidos en su genoma y hay unas 100 marcas epigenéticas potenciales por nucleótido, ¿llegaremos algún día a descifrar y entender el epigenoma de nuestro cerebro?

► Conclusión

Sea lo que sea, la epigenética y, en particular, la neuroepigenética presentan un panorama fascinante y es uno de los campos de investigación más atractivos y

Tabla 1. Algunas de las áreas donde los mecanismos epigenéticos han sido implicados con la función del sistema nervioso humano

Función o trastorno	Mecanismo(s) implicados
Aprendizaje y memoria	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA, miRNA
Neurogénesis adulta	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA
Respuesta al estrés	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA
Enfermedad de Alzheimer	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA
Esquizofrenia	Metilación del DNA, miRNA
Depresión y/o suicidio	Metilación del DNA
Trastorno bipolar	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA, miRNA
Comportamientos de adicción y recompensa	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA, miRNA
Trastorno por estrés posttraumático	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA
Envejecimiento cognitivo	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA

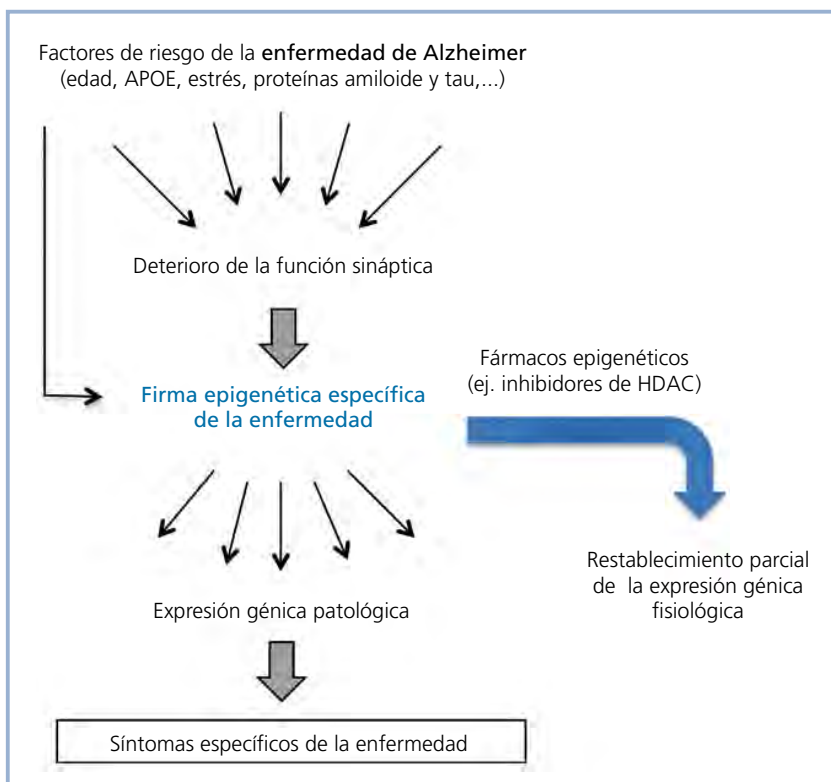


Figura 2. Estrategia epigenética para tratar la enfermedad de Alzheimer

Modificada y con permiso de Sananbenesi y Fischer.¹¹

con más futuro no solo de los próximos años sino de todo el siglo XXI. Para ello, la inversión en ciencia y capital humano investigador debe ser continuada e ir acorde con el progreso, es decir, a través de las diferentes legislaturas del gobierno y con el apoyo de toda la sociedad. Esperemos que así sea. #

.....
Carlos Spuch y Roberto C. Agís-Balboa
 GRUPO DE ENFERMEDADES
 NEURODEGENERATIVAS Y TRASTORNOS
 PSIQUIÁTRICOS IBIV - INSTITUTO DE
 INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE VIGO

► Bibliografía

- Urduñigo RG, Sanchez-Mut JV, Esteller M: Epigenetic mechanisms in neurological diseases: genes, syndromes, and therapies. *Lancet Neurol* 2009; 8 (11): 1056-72.
- Obokata H *et al.*: Stimulus-triggered fate conversion of somatic cells into pluripotency. *Nature* 2014; 505 (7485): 641-7.
- Esteller M: Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 2008; 358 (11): 1148-59.
- Fischer A: Targeting histone-modifications in Alzheimer's disease. What is the evidence that this is a promising therapeutic avenue? *Neuropharmacology* 2014.
- Jakovcevski M, Akbarian S: Epigenetic mechanisms in neurological disease. *Nat Med* 2012; 18 (8): 1194-204.
- Bohacek J, Gapp K, Saab BJ, Mansuy IM: Transgenerational epigenetic effects on brain functions. *Biol Psychiatry* 2013; 73 (4): 313-20.
- Day JJ, Sweatt JD: DNA methylation and memory formation. *Nat Neurosci* 2010; 13 (11): 1319-23.
- Peleg S *et al.*: Altered histone acetylation is associated with age-dependent memory impairment in mice. *Science* 2010; 328 (5979): 753-6.
- Lopez-Atalaya JP, Ito S, Valor LM, Benito E, Barco A: Genomic targets, and histone acetylation and gene expression profiling of neural HDAC inhibition. *Nucleic Acids Res* 2013; 41 (17): 8072-8084.
- Lister R *et al.*: Global epigenomic reconfiguration during mammalian brain development. *Science* 2013; 341 (6146): 1237905.
- Sananbenesi F, Fischer A: The epigenetic bottleneck of neurodegenerative and psychiatric diseases. *Biol Chem* 2009; 390: 1145-53.