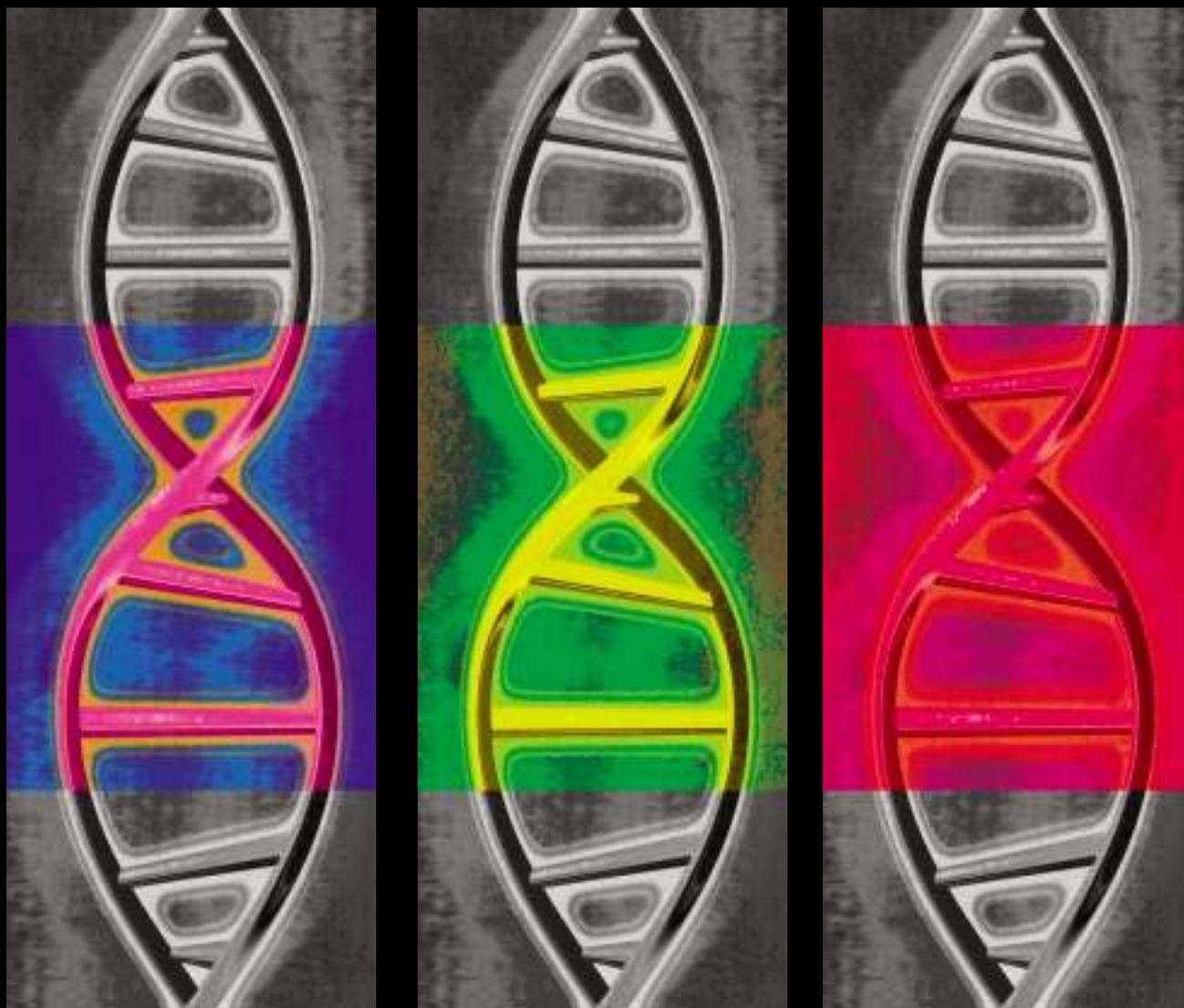


EPIGENÉTICA

Durante casi un siglo después que el término “epigenética” apareció por primera vez en la literatura, investigadores, médicos y otros hurgaron en las oscuras grietas del gen, tratando de desenredar los indicios que sugerían que la función del gen podía ser alterada por algo más que simples cambios en la secuencia. Actualmente, una amplia variedad de enfermedades, conductas y

otros indicadores de salud ya tienen algún nivel de evidencia que los conecta con mecanismos epigenéticos, incluyendo cánceres de casi todos los tipos, disfunción cognitiva y enfermedades respiratorias, cardiovasculares, reproductivas, autoinmunes y neuroconductuales. Entre los causantes conocidos o sospechosos de estar detrás de los procesos epigenéticos se cuentan muchos agentes, incluyen-

Matt Rey/EHP



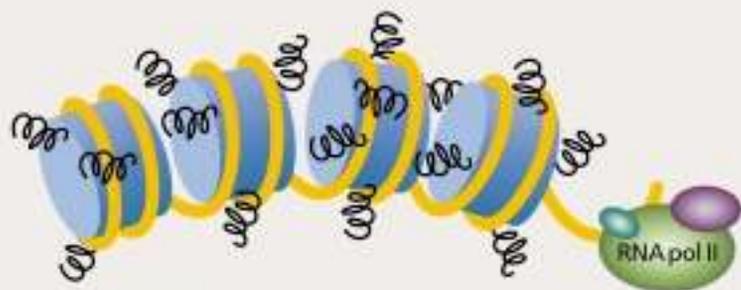
LA CIENCIA DEL CAMBIO

do metales pesados, pesticidas, gases de escape diesel, humo de tabaco, hidrocarburos policíclicos aromáticos, hormonas, radioactividad, virus, bacterias y nutrientes básicos.

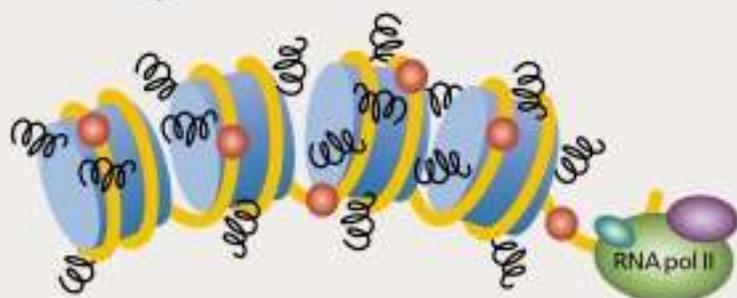
En los últimos cinco años, y especialmente en los últimos dos años, varios estudios innovadores han enfocado nueva atención en la epigenética. Ha aumentado el interés en la medida en que se ha

hecho evidente que comprender la epigenética y la epigenómica —la distribución en todo el genoma de los cambios epigenéticos— será esencial en el trabajo relacionado con muchos otros tópicos que requieren una comprensión cabal de todos los aspectos de la genética, tales como células troncales, clonación, envejecimiento, biología sintética, conservación de las especies, evolución y agricultura.

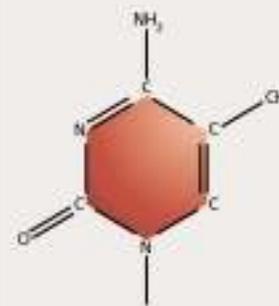
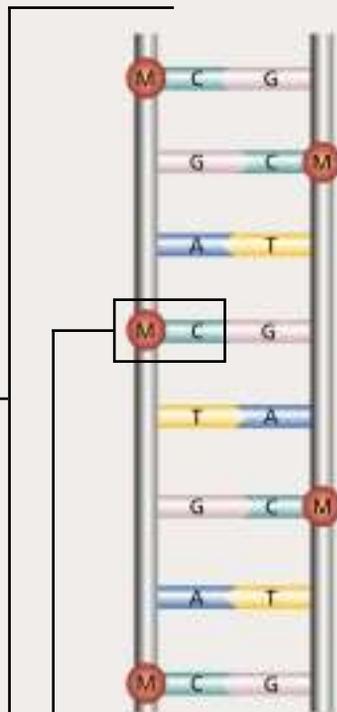
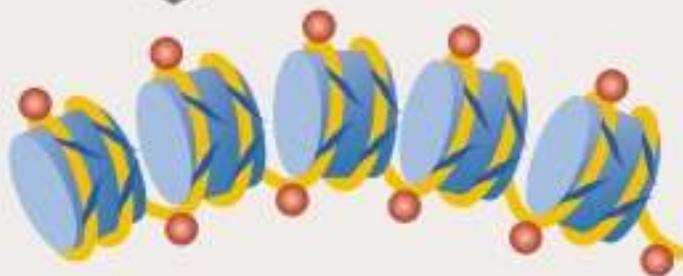
Un Mecanismo Epigenético para Inhibir la Transcripción



Metiltransferasa une grupos metilos al ADN



Complejos proteicos, reclutados por el ADN metilado, remueven los grupos acetilos e inhibe la transcripción.



Grupos metilos (CH₃) se unen a bases citosina

-  Cola de histona deacetilada.
-  Par CpG metilado.
-  Cola de histona Acetilada.

Inhibición de transcripción — la transferencia de información genética desde el ADN al ARN — es una ruta por la cual los mecanismos epigenéticos pueden afectar negativamente la salud.

Múltiples Mecanismos

La palabra "epigenética" literalmente significa "además de los cambios en la secuencia genética". El término ha evolucionado para incluir cualquier proceso que altere la actividad del gen sin cambiar la secuencia del ADN, y conduce a modificaciones que pueden transmitirse a células hijas (aunque los experimentos muestran que algunos cambios epigenéticos pueden ser revertidos). Probablemente continuará el debate acerca de qué significa exactamente el término y lo que abarca.

Se han identificado muchos tipos de procesos epigenéticos los que incluyen metilación, acetilación, fosforilación, ubicuitilación y sumoliación. Es probable que surjan otros mecanismos y consideraciones epigenéticas a medida que el trabajo avanza. Los procesos epigenéticos son naturales y esenciales para muchas funciones del organismo, pero si ocurren de manera inapropiada pueden producirse importantes efectos adversos en la salud y conducta.

Tal vez el proceso epigenético mejor conocido, en parte debido a que ha sido más fácil de estudiar con la tecnología existente, es la metilación del ADN. Ésta es la adición o remoción de un grupo metilo (CH₃) que ocurre predominantemente donde las bases de citosina se disponen consecutivamente. La metilación del ADN se confirmó por primera vez en cáncer humano en 1983, y desde entonces ha sido observada en muchas otras enfermedades y condiciones de salud.

Otro proceso epigenético significativo es la modificación de la cromatina. La cromatina es un complejo de proteínas (histonas) y ADN que están apretadamente empaquetadas para que quepan en el núcleo. El complejo puede ser modificado por sustancias tales como grupos acetilo (el proceso llamado acetilación), enzimas, y algunas formas de ARN tales como los microARN y pequeños ARN de interferencia. Esta modificación altera la estructura de la cromatina para influenciar la expresión del gen. En general, la cromatina fuertemente doblada tiende a ser desactivada, o no expresada, mientras que la cromatina más laxa es funcional, o expresada.

Un efecto de tales procesos es la imprintación. En genética, imprintación describe la condición en que uno de los dos alelos de un típico par de genes es silenciado por un proceso epigenético tal como metilación o

acetilación. Esto se convierte en un problema si el alelo expresado está dañado o contiene una variante que aumenta la vulnerabilidad del organismo a los microbios, agentes tóxicos u otras sustancias dañinas. La imprintación fue identificada por primera vez en 1910 en el maíz, y confirmada por primera vez en los mamíferos en 1991.

Los investigadores han identificado aproximadamente 80 genes humanos que pueden ser imprimados, aunque esa cifra está sujeta a debate dado que la fuerza de la evidencia varía. Es probable que esa cantidad aproximada no suba mucho en los próximos años, escribe un equipo de investigadores en el que trabaja Ian Morison, becado avanzado en investigación del Laboratorio de Genética del Cáncer en la Universidad de Otago en Nueva Zelanda, en la edición de agosto de 2005 de *Trends in Genetics*. Otros en este campo no están de acuerdo. Randy Jirtle, profesor de oncología de radiación en el Centro Médico de la Universidad de Duke y sus colegas, estimaron en la edición de junio de 2005 de *Genoma Research*, que podría haber aproximadamente 600 genes imprimados en los ratones; en una entrevista de octubre de 2005, Jirtle dijo que él está previendo una cifra similar para los humanos, aun cuando los genes imprimables conocidos de los ratones y de las personas tienen una superposición de solamente alrededor del 35%.

Vínculos con la Enfermedad

Entre toda la investigación epigenética realizada hasta ahora, la enfermedad más ampliamente estudiada es el cáncer, y la evidencia que vincula los procesos epigenéticos con el cáncer se está volviendo "extremadamente convincente", dice Peter Jones, director del Centro General del Cáncer Norris de la Universidad del Sur de California. Al otro lado del mundo, Toshikazu Ushijima piensa de la misma manera. El Jefe de la División de Carcinogénesis del Instituto de Investigación del Centro Nacional del Cáncer de Japón dice que los mecanismos epigenéticos son una de las cinco consideraciones más importantes en el campo del cáncer, y representan entre un tercio y la mitad de las alteraciones genéticas conocidas.

Muchos otros asuntos de la salud han atraído la atención. Hay efectos epigenéticos que ocurren en el sistema inmune, y que pueden ser revertidos, según una investigación publicada en la edición de noviembre-

diciembre 2005 del *Journal of Proteome Research* por Nilamadhab Mishra, profesor asistente de reumatología de la Escuela de Medicina de la Universidad Wake Forest, y sus colegas. El equipo dice que es el primero en establecer una vinculación específica entre la modificación aberrante de la histona y los mecanismos implícitos en síntomas parecidos al lupus en ratones, y confirmó que una droga que se encuentra en etapa de investigación, Tricoestatina A, podría revertir las modificaciones. Parece que esta droga revierte la modificación aberrante de la histona corrigiendo la hipacetilación en dos sitios de ella.

El lupus también ha sido centro de interés de Bruce Richardson, jefe de la Sección de Reumatología en el Centro Médico de Asuntos de Veteranos Ann Arbor y profesor de la Escuela de Medicina de la Universidad de Michigan. En estudios publicados en la edición de mayo-agosto de 2004 de *International Reviews of Immunology* y la edición de octubre 2003 de *Clinical Immunology*, él observó que fármacos tales como la droga para el corazón procainamida y el agente antihipertensivo hidralazina causan lupus en algunas personas, y demostró que la enfermedad parecida al lupus en los ratones expuestos a estas drogas está vinculada con alteraciones de metilación del ADN e interrupción de las vías de señales, similares a aquéllas de las personas.

Cambios Substanciales

Se piensa que la mayor parte de las modificaciones epigenéticas, por cualquier mecanismo, es borrada con cada nueva generación, durante la gametogénesis y después de la fertilización. Sin embargo, uno de los informes más sorprendentes publicados en 2005 impugna esta creencia y sugiere que los cambios epigenéticos pueden sobrevivir en al menos cuatro generaciones sucesivas de organismos.

Michael Skinner, profesor de biociencias moleculares y director del Centro para la Biología Reproductiva de la Universidad del Estado de Washington, y su equipo, describieron en la edición del 3 de junio de 2005 de *Science*, como ellos expusieron brevemente a ratas embarazadas a niveles individuales relativamente altos de insecticida metoxicloro y al fungicida vinclozolin, y documentaron efectos tales como una disminución de la producción de espermios

y un aumento de la infertilidad en las crías macho. Buscando más información, encontraron metilación de ADN alterada de dos genes. A medida que continuaron con el experimento, descubrieron que los efectos adversos persistieron en aproximadamente 90% de los machos en las cuatro generaciones subsecuentes que ellos siguieron, en ausencia de exposición adicional a pesticida.

No se sabe que los hallazgos hayan sido reproducidos. Sin embargo, si son reproducibles, podrían "proporcionar un nuevo paradigma para la etiología de la enfermedad y mecanismos básicos en toxicología y

the National Academy of Science. Los pares de mellizos más jóvenes y aquellos que compartían estilos de vida similares y que pasaron más años juntos, tenían patrones de metilación y acetilación de histona de ADN muy similares. Pero los mellizos mayores, especialmente aquellos que tenían estilos de vida diferentes y habían pasado menos años juntos, tenían patrones muy diferentes en muchos tejidos distintos, tales como linfocitos, células epiteliales bucales, grasa intra-abdominal y músculos seleccionados.

Como ejemplo, los investigadores encontraron cuatro veces más genes expresados

embarazada con vitamina B12, ácido fólico, colina, y betaína, según estudios efectuados por Jirtle y Robert Waterland publicados en agosto de 2003 (edición 15) en *Molecular and Cellular Biology*. Los cambios de color estuvieron directamente vinculados con alteraciones en la metilación del ADN. En un estudio que se publicó en la edición de abril de 2006 de EHP, Jirtle y sus colegas también indujeron estas alteraciones a través de la ingestión materna de genisteína, el principal fitoestrógeno en la soya, en dosis comparables a aquellas que un ser humano podría recibir de una dieta con alto contenido de soya. Los cambios de metilación además parecieron proteger a la descendencia del ratón contra la obesidad en la adultez, aunque hay indicios de que la genisteína también puede causar problemas de salud, vía efectos aditivos o sinérgicos en la metilación de ADN, cuando interactúa con otras sustancias tales como ácido fólico.

Otros Impulsores del Cambio

Las sustancias no son las únicas fuentes de los cambios epigenéticos. Los métodos de lamer, asear y cuidado que la rata madre usa con sus crías puede afectar la conducta de largo plazo de sus hijos, y aquellos resultados pueden estar vinculados a cambios en la metilación del ADN y acetilación de la histona en un promotor del gen receptor de glucocorticoide en el hipocampo de la cría. Este hallazgo fue publicado en la edición de agosto de 2004 de *Nature Neuroscience* por Moshe Szyf, profesor del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Universidad McGill, y sus colegas. En el mismo estudio, los investigadores determinaron que los efectos no eran inmodificables; darle la droga tri-coestatina A a las crías mayores podía ayudar a revertir los efectos de un cuidado materno deficiente recibido cuando eran más jóvenes. En el *Journal of Biological Chemistry* del 6 de junio de 2003 y en el *Journal of Neuroscience*, del 23 de noviembre de 2005, Szyf y muchos de los mismos colegas también demostraron que dando el aminoácido L-metionina a crías mayores podía anular los beneficios del cuidado materno de alta calidad recibido cuando eran más jóvenes.

Junto con la conducta, la salud mental puede ser afectada por cambios epigenéticos, dice Arturas Petronis, jefe del Laboratorio de Epigenética Familiar Krembil en el Centro para la Adicción y Salud Mental en Toronto.

Randy Jirtle



Una cría de distinto color. La suplementación de la dieta materna con genisteína y otros compuestos indujeron alteraciones de la metilación del ADN que se reflejaron en los cambios de color de la piel de las crías.

evolución, no apreciados anteriormente", dice Skinner. Él y sus colegas están llevando a cabo estudios de seguimiento, evaluando muchos otros genes y observando otros efectos tales como tumores de mama y piel, degeneración de riñones y defectos en la sangre.

Otros estudios han encontrado que los efectos epigenéticos ocurren no solamente en el útero, sino que en todo el transcurso de una vida humana. Manel Esteller, director del Laboratorio de Epigenética del Cáncer en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas en Madrid, y sus colegas, evaluaron 40 pares de mellizos idénticos entre los 3 y 74 años de edad, y encontraron una sorprendente tendencia, descrita en la edición del 26 de julio de 2005 de *Proceedings of*

en forma diferente entre un par de mellizos de 50 años comparado con mellizos de 3 años, y el mellizo de 50 años con más hipometilación de ADN e hiperacetilación de histona (los cambios epigenéticos normalmente asociados con actividad transcripcional) tenía la mayor cantidad de genes sobreexpresados. El grado de cambio epigenético, por lo tanto, estaba directamente vinculado con el grado de cambio en la función genética.

A veces los efectos de los mecanismos epigenéticos aparecen en colores vívidos. Los cambios en la pigmentación de la piel de la cría de ratón, que fluctuaron entre amarillo y café, estuvieron directamente vinculados con la suplementación de la dieta de la madre

Su laboratorio está entre los primeros del mundo, y todavía es uno de pocos, que estudian los vínculos entre la epigenética y la psiquiatría. Él y sus colegas están llevando a cabo estudios a gran escala que investigan los vínculos entre la esquizofrenia y la metilación aberrante, y dice que comprender los mecanismos epigenéticos es una de las más altas prioridades en la investigación de la biología de las enfermedades humanas. “Realmente necesitamos alguna revisión radical de los principios fundamentales del programa tradicional de investigación genética”, dice. “La epigenética aporta una nueva perspectiva al antiguo problema y nuevas herramientas analíticas que ayudarán a probar la teoría epigenética”. Sugiere que se necesita un mayor énfasis en el estudio de los procesos no-Mendelianos en enfermedades tales como la esquizofrenia, asma, esclerosis múltiple y diabetes.

La década pasada también ha sido productiva en el desarrollo de fuertes vínculos entre la metilación aberrante del ADN y el envejecimiento, dice Jean-Pierre Issa, profesor de medicina en el Centro del Cáncer Dr. Anderson de la Universidad de Texas. Él presentó información sobre el envejecimiento y los efectos epigenéticos en una conferencia de noviembre de 2005 titulada “Epigenómica Ambiental, Imprimación, y Susceptibilidad a la Enfermedad”, realizada en Durham, Carolina del Norte, y auspiciada en parte por el NIEHS. Algunas de las evidencias más sólidas, que ya tienen diez años de antigüedad, muestran aumentos progresivos en la metilación del ADN en tejidos de colon envejecidos, y evidencia más reciente vincula la hipermetilación con la aterosclerosis. También se ha encontrado metilación alterada relacionada con la edad en tejidos en el estómago, esófago, hígado, riñón y vejiga, así como en tejidos similares a los estudiados por Esteller. Gran parte del trabajo actual de Issa se centra en las vinculaciones entre los procesos epigenéticos, envejecimiento, el medio ambiente y el cáncer, y posibles formas de revertir terapéuticamente la metilación vinculada con el cáncer.

Dilemas Actuales y Futuros

La evidencia acumulada indica que muchos genes, enfermedades y sustancias ambientales son parte del panorama de la epigenética. Sin embargo, la evidencia es todavía demasiado tenue como para formar

Proyecto del Epigenoma Humano de los EE.UU.

En diciembre de 2005, un grupo de 40 científicos internacionales propusieron públicamente un Proyecto de Epigenoma Humano de los EE.UU. para complementar el proyecto europeo del mismo nombre lanzado el 2003. Un miembro del grupo, Andrew Feinberg, genetista de la escuela de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, dice: “Esperamos que esta idea se arraige. Hay un océano de información que está inexplorado”.

La meta del proyecto de EE.UU. será generar un mapa exhaustivo de las metilaciones y de las modificaciones de las histonas —las dos clases principales de modificaciones epigenéticas— en un conjunto diverso de tejidos. Estos epigenomas servirán luego como referencia para comparación con tejidos

enfermos, lo que revelará causas epigenéticas de las enfermedades. Los organizadores del proyecto están ahora compilando una propuesta detallada con estimaciones de costo y cronograma.

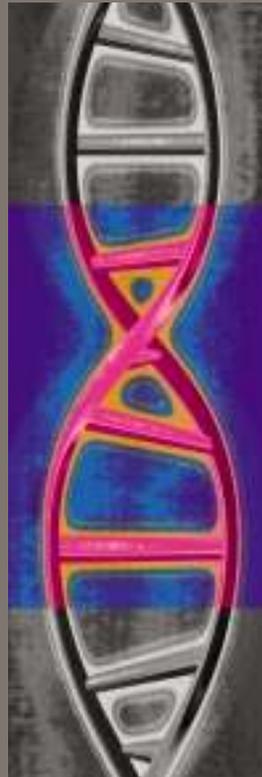
Aunque los proyectos de los EE.UU. y Europa buscan finalmente generar mapas de todos los genes, el esfuerzo de los EE.UU. se enfocarán en tejidos y tipos celulares diferentes a los del proyecto europeo, y también se enfocarán a organismos modelos como las levaduras y las moscas. Los dos grupos están trabajando en estrecha colaboración en la planificación de sus proyectos para evitar las redundancias, y así la

colaboración es altamente probable que continúe.

Entender el cáncer será una meta al largo plazo para el proyecto de los EE.UU., pero la epigenética — cambios en la expresión de genes heredables desde la célula madre a la hija sin que existan cambios en la secuencia del ADN— trasciende a cualquier enfermedad. “Tiene implicancias profundas en el envejecimiento, desórdenes neurológicos, y desarrollo del niño”, dice Peter Jones, otro miembro del grupo y director del Centro Integral del Cáncer Norris de la Universidad de California del Sur. Jones y sus colegas argumentan que la importancia de la epigenética en la enfermedad humana, junto con la maduración de tecnologías para generar mapas de los cambios epigenéticos, hacen que un proyecto de epigenoma humano sea al mismo tiempo crítico y posible.

La epigenética, dice el biólogo del cáncer Jean-Pierre Issa, del Centro del Cáncer Dr. Anderson de la Universidad de Texas, puede probar ser más importante que la genética para entender las causas ambientales de la enfermedad. “El cáncer, la aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer [son todas] enfermedades adquiridas donde es muy probable que el ambiente juegue un rol importante”, señala. “Y hay mucho más potencial de que la epigenómica se vea afectada... más que el propio genoma. Es simplemente más fluida y más fácilmente modelada”.

— Ken Garber



una base para cualquier teoría importante acerca de qué sustancias y cuáles genes objetivos son más probables de transmitir efectos adversos del ambiente en las enfermedades, dice Melanie Ehrlich, profesora de bioquímica en la Escuela de Medicina de la Universidad de Tulane y Centro para el Cáncer de Tulane, quien ha estado realizando investigación sobre el tema por más de dos décadas.

Esa sensación de incertidumbre generalmente deja a la epigenética fuera del panorama normativo. “Es [demasiado pronto] para usarla realmente en este momento”, dice Julian Preston, director asociado subrogante de salud en el Laboratorio Nacional de Investigación de los Efectos en la Salud y Ambiente de la EPA. Pero Preston dice que la agencia confía más en su mejor comprensión de los procesos mecanicistas, incluyendo epigenética, y hay un claro esfuerzo dentro de la EPA por expandir los esfuerzos genómicos, tanto dentro de la agencia como con otros con quienes la agencia trabaja.

En la FDA, los científicos están investigando muchas drogas que funcionan a través de mecanismos epigenéticos (aunque como observa la vocera Christine Parker, la agencia basa sus aprobaciones en resultados de ensayos clínicos, no en la consideración del mecanismo por el cual la droga actúa). Una de tales drogas, azacitidina, ha sido aprobada para uso en los Estados Unidos para tratar el

síndrome mielodisplásico, una enfermedad de la sangre que puede progresar a leucemia. La droga activa los genes que habían sido desactivados por la metilación. La función epigenética de la droga no la convierte, sin embargo, en una “droga milagrosa”. Los ensayos indican que beneficia solamente a un 15% de aquellos que la toman, y un elevado porcentaje de personas sufre importantes efectos secundarios, que incluyen náusea (71%), anemia (70%), vómitos (54%) y fiebre (52%).

Ehrlich destaca que la azacitidina también tiene efectos a nivel molecular — tales como la inhibición de la replicación y apoptosis del ADN — que pueden ser parte de sus beneficios terapéuticos. Los resultados diversos de la droga podrían también explicarse en parte por los hallazgos de un estudio publicado en la edición de octubre de 2004 de *Cancer Cell* por Andrew Feinberg, director del Centro para la Epigenética en Enfermedades Humanas Comunes de la Universidad Johns Hopkins, y sus colegas. Ellos descubrieron que cada una de las dos drogas probadas, tricotatína A y 5-aza-2'-deoxicitidina (la cual está relacionada con la azacitidina), pueden activar cientos de genes a la vez que también desactiva cientos de otros. Si este descubrimiento se mantiene en otros estudios, se evidencia una razón clave de por qué es tan difícil crear una droga que no cause efectos secundarios no previstos.

Público y Privado

A pesar del rol potencialmente enorme que la epigenética puede tener en la enfermedad humana, la investigación en esta área de estudio sigue siendo mínima comparada con la dedicada al trabajo tradicional de genética. Hay varios esfuerzos en marcha para cambiar eso.

En Europa, el Proyecto Epigenoma Humano fue oficialmente lanzado en 2003 por el Instituto Wellcome Trust Sanger, Epigenómica AG, y el Centro Nacional del Genotipaje. El foco del grupo está en la investigación de la metilación del ADN vinculada a los cromosomas 6, 13, 20 y 22. Se les pueden unir pronto organizaciones de Alemania y la India, donde los científicos planean trabajar en los cromosomas 21 y X, respectivamente, dice Stephan Beck investigador jefe de Sanger.

Pero el estudio integral de todos los factores epigenéticos y epigenómicos relacionados con una multitud de enfermedades y condiciones de salud tomará mucho más trabajo. “Un Proyecto [integral] de Epigenoma Humano es mucho más complicado que un Proyecto de Genoma Humano”, dice Jones. “Hay solamente un genoma, [pero] un epigenoma varía en cada uno de los tejidos”. El Proyecto de Genoma Humano fue un esfuerzo mundial que tomó más de una década y miles de millones de dólares para completarse.

Jones y Robert Martienssen abordaron algunas de las complejidades de un Proyecto de Epigenoma Humano integral y mundial en la edición del 15 de diciembre de 2005 de *Cancer Research*. Informando acerca de un taller de junio de 2005 convocado por la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer, ellos concluyeron de que, a pesar de todas las dificultades amenazantes, dicho proyecto es esencial, y la tecnología está lo suficientemente avanzada como para comenzar.

“Creo que va a suceder mucho antes de lo que pensaba hace tan sólo un año, aproximadamente”, dice Jirtle. Un grupo de investigadores ya ha comenzado a preparar el lanzamiento de un complemento de los EE.UU. al esfuerzo del Proyecto de Epigenoma Humano europeo [ver inserto, pA61].

Otros esfuerzos están ganando terreno. Otro grupo europeo, la Red de Excelencia Epigenómica, comenzó en junio de 2004. Esta red de intercambio de información incluye miembros de los sectores público y privado distribuidos a través de 10 países de

Recursos

Organizaciones Profesionales y Proyectos

- Sociedad de Metilación del ADN (internacional)
<http://www.dnamethsoc.com/main.htm>
- Red de Excelencia Epigenómica (Europa)
<http://www.epigenome-noe.net>
- Proyecto de Epigenoma Humano (Europa)
<http://www.epigenoma.org>

Revistas

Epigenetics

<http://www.landesbioscience.com/journals/epigenetics/>

Base de Datos de Metilación del ADN

<http://www.methdb.de/front.html>

Base de Datos de Genes Imprimados

- <http://igc.otago.ac.nz/home.html>
- <http://www.geneimprint.com/databases/?c=clist>
- <http://www.mgu.har.mrc.ac.uk/research/imprinting/>

Europa Occidental. Sus objetivos son coordinar la investigación, proporcionar mentores, y promover el diálogo vía su sitio web. Y en Asia, una conferencia realizada entre el 7 y 10 de noviembre de 2005 en Tokio, "Epigenética en todo el Genoma 2005", fue dedicada en gran parte a facilitar un esfuerzo de investigación de la epigenómica coordinado en Japón y posiblemente en toda Asia, dice Ushijima, uno de los organizadores de la conferencia.

En los Estados Unidos, el Instituto Nacional del Cáncer y el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano dieron formalmente inicio el 13 de diciembre de 2005 a un gran esfuerzo que incluirá trabajo epigenómico. El proyecto piloto del Atlas del Genoma del Cáncer, financiado en \$50 millones por cada uno de los dos institutos, está diseñado para poner las bases para un estudio general de factores genómicos relacionados con el cáncer humano. El esfuerzo inicial de tres años se espera que esté centrado en sólo dos o tres de los más de 200 cánceres que se conocen, pero si logra éxito en el desarrollo de métodos y tecnologías, la cantidad de cánceres evaluados podría entonces aumentar. Si finalmente se investiga un elevado número de genes de cáncer, el esfuerzo sería el equivalente a miles de Proyectos de Genoma Humano.

Para ayudar a ampliar más los límites, el NIEHS y el Instituto Nacional del Cáncer están en pleno proceso de otorgar subsidios por un total de \$3,75 millones para estudiar una amplia gama de tópicos epigenéticos, tales como identificación de poblaciones de alto riesgo, influencias de la dieta en el cáncer, y un estudio detallado de numerosos mecanismos específicos que vinculan los agentes ambientales con los mecanismos epigenéticos y enfermedad resultante. Se espera que una docena, o cifra parecida, de beneficiados lancen sus proyectos para el otoño de 2006.

El NIEHS también ha comenzado a integrar proyectos de epigenómica en su carpeta de investigación en los últimos cinco o seis años. "Es un área emergente que es muy importante", dice Frederick Tyson, administrador del programa de la División de Investigación y Capacitación Externa del NIEHS. Y es probable que la epigenética sea una de las, aproximadamente, media docena de consideraciones más importantes en la medida que NIEHS continúa con su Proyecto de Genoma Ambiental, según el director del instituto David Schwartz.

La Sociedad de Metilación del ADN, un grupo profesional, ha estado creciendo de manera lenta pero continua en la última década, dice su fundador y actual vicepresidente Ehrlich. Como parte de sus esfuerzos, la sociedad lanzó una revista, *Epigenetics*, en enero de 2006 con la meta de cubrir un espectro completo de consideraciones epigenéticas — médicas, nutricionales, psicológicas, conductuales — en cualquier organismo. Tales grupos son un valioso punto de reunión para este campo, dice Jirtle. El mismo se abrió camino lentamente hacia la epigenética desde un foco inicial en cáncer, y su transición gradual es típica de muchos. "Si uno estudia epigenética, no se tiene un lugar base; provenimos de campos muy diferentes", dice.

El interés en el sector privado también está tomando fuerza. Por ejemplo, Epigenómica AG, con oficinas en Berlín y Seattle, está trabajando en la detección y diagnóstico precoz del cáncer y endometriosis (para la cual existe evidencia limitada de un componente epigenético), así como en el desarrollo de productos para predecir efectividad de las drogas para tratar estas enfermedades. Fundada en 1998, y ahora con aproximadamente 150 empleados, la empresa se está concentrando en los mecanismos de metilación del ADN, y está trabajando con empresas tales como Laboratorios Abbott, Johnson & Johnson, Philip Morris, Diagnósticos Roche, Pfizer y AstraZeneca. El CEO Oliver Schacht dice que el creciente interés en este campo está tipificado por la diferencia entre la conferencia de 2004 de la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer, la que tuvo alrededor de media docena de charlas o pósters sobre epigenética, y el evento de 2005, que tuvo aproximadamente 200.

Tiempo de Herramientas

Si el trabajo epigenético ha de continuar haciendo innovaciones, muchos observadores dicen que la tecnología necesitará seguir avanzando. Jones y Martienssen señalan en su trabajo que debe haber mejoramientos adicionales en tecnologías de elevado rendimiento, técnicas analíticas, capacidad computacional, estudios mecanicistas y estrategias bioinformáticas. También dicen que existe la necesidad de elementos básicos tales como reactivos normalizados y un suministro continuo de anticuerpos para pruebas.

Preston concuerda con muchas de estas ideas, y dice que existe también la necesidad de desarrollar una listado integral de todas las proteínas en la célula y de obtener mejor información sobre la modificación de proteínas. Dice que las universidades están reconociendo la demanda de talentos que se necesitan para resolver problemas epigenómicos, y están aumentando sus esfuerzos para cubrir estos tópicos de diversas maneras, especialmente al nivel de escuela de graduados.

Otros grupos están haciendo su parte creando herramientas para fomentar el campo. Todos los genes imprimados identificados hasta la fecha son seguidos en esfuerzos complementarios por los grupos de Morison y Jirtle y la Unidad de Genética de Mamíferos del Consejo de Investigación Médica del Reino Unido. Los administradores europeos de la Base de Datos de Metilación de ADN han reunido un compendio de metilaciones de ADN conocidas que, aunque no exhaustivo, igual proporciona una herramienta útil para los investigadores que estudian los aproximadamente 22.000 genes humanos.

Kunio Shiota, profesor de bioquímica celular en la Universidad de Tokio y uno de los co-organizadores de la conferencia de Tokio de noviembre de 2005, dice que los avances epigenéticos se basarán en parte en una variedad de procesos que lentamente se están haciendo familiares a más investigadores: secuenciamiento masivo paralelo (MPSS), micro-ensayo de inmunoprecipitación de cromatina (ChIP-chip), identificación de metiltransferasa de adenina de ADN (Dam-ID), micro-ensayo de unión de proteínas (PBM), micro-ensayo por inmunoprecipitación de ADN (DIP-chip), y más. Algún día, dice, estos términos podrían hacerse tan familiares como RNM y ECG.

La creciente aceptación de la epigenética, un siglo después que apareció por primera vez, es un enorme paso hacia delante, en opinión de Jirtle. "Hasta el momento hemos hecho prácticamente nada", dice. "No soy imparcial, pero la punta del iceberg es la genómica y los polimorfismos de nucleótido simple. La parte inferior del iceberg es la epigenética".

Bob Weinhold

Artículo original en Environmental Health Perspectives • VOLUMEN 114 | NÚMERO 3 | Marzo 2006 / A160-A169.