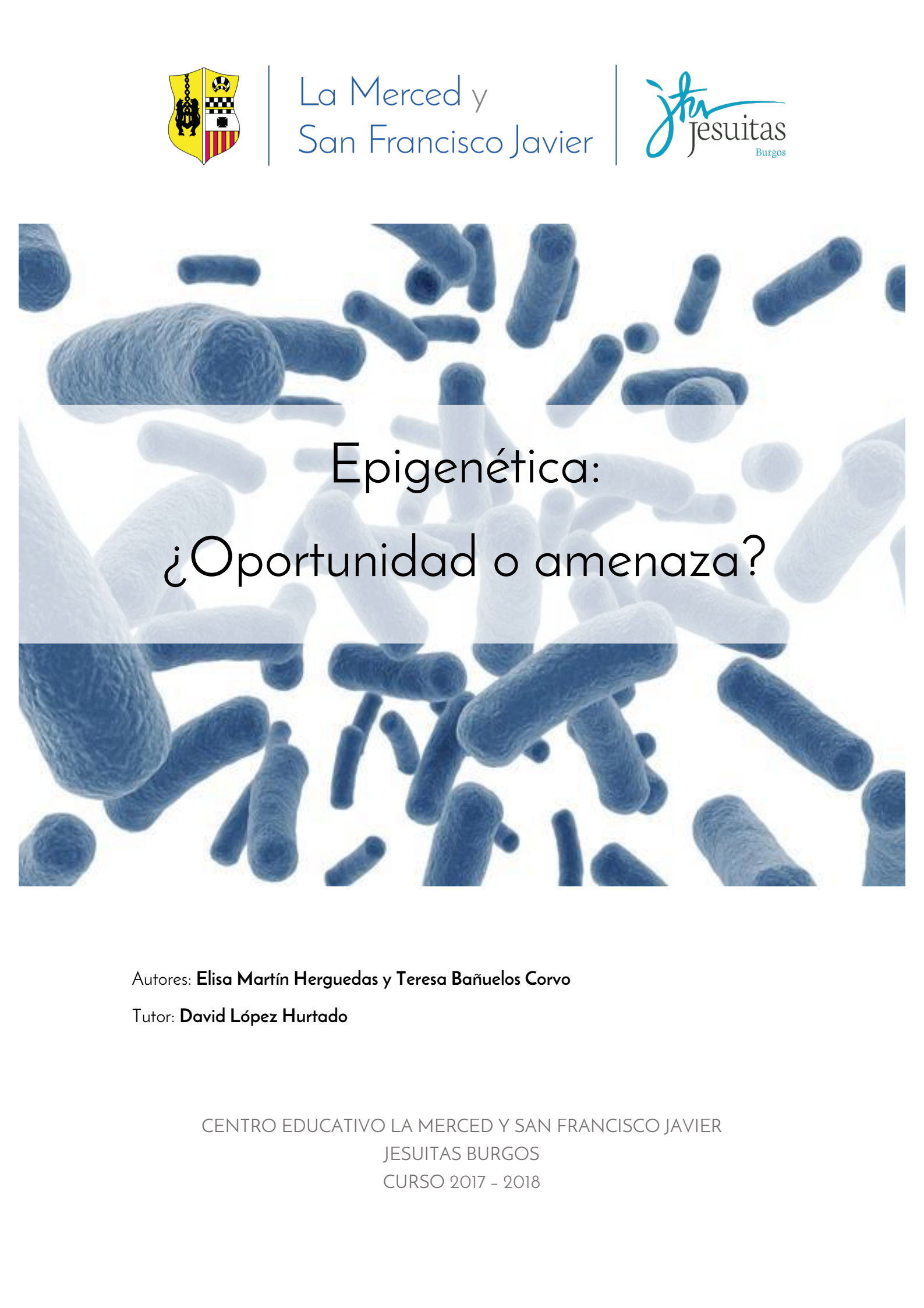




La Merced y
San Francisco Javier



Epigenética: ¿Oportunidad o amenaza?

Autores: **Elisa Martín Herguedas y Teresa Bañuelos Corvo**

Tutor: **David López Hurtado**

CENTRO EDUCATIVO LA MERCED Y SAN FRANCISCO JAVIER
JESUITAS BURGOS
CURSO 2017 - 2018

ÍNDICE

1. RESUMEN (ABSTRACT)	2
2. HISTORIA	2
3. PRIMERAS PRUEBAS EPIGENÉTICAS	3
3.1. Teoría Eco-Evo-Devo y Genoma humano.....	3
3.2. Microbioma intestinal	4
4. MECANISMOS EPIGENÉTICOS DE REGULACIÓN GENÉTICA.....	5
4.1. La estructura de la cromatina	5
4.2 Mecanismos epigenéticos de regulación genética	7
4.2. a. <i>Metilación del ADN</i>	7
4.2. b. <i>Modificaciones post-tradicionales de histonas</i>	8
4.2. c. <i>Silenciamiento genético por ARN no codificante</i>	9
5. EPIGENÉTICA A FAVOR DE LA SALUD.....	10
5.1. Alimentación	10
5.1. a. <i>La obesidad</i>	11
5.1. b. <i>Enfermedades cardiovasculares y mentales</i>	11
5.2. Medio ambiente.....	13
5.3. Productos que evitan el desarrollo de enfermedades gracias a la epigenética.....	16
6. PRUEBAS EPIGENÉTICAS	19
6.1. Los gemelos	19
7. FUTURAS APLICACIONES DE LA EPIGENÉTICA EN LA MEDICINA	20
8. CONCLUSIÓN.....	21
BIBLIOGRAFÍA	22
TABLA DE ILUSTRACIONES.....	24

1. RESUMEN (ABSTRACT)

La epigenética es la ciencia que estudia el efecto que tienen el ambiente y los hábitos alimenticios en la expresión de nuestros genes. En el presente trabajo revisaremos los mecanismos epigenéticos más importantes, así como los principales factores que afectan a la modificación genética y a la prevención o la causa de diversas enfermedades. También recalcar que la epigenética puede perjudicar o favorecer nuestra salud dependiendo de los hábitos que elijamos.

Epigenetics is the science which studies the effect that the environment and the eating habits have on the expression of our genes. In the present work we are taking a look at the most important epigenetic mechanism, as well as to the main factors affecting the genetic modification and prevention or cause of different diseases. We also emphasize that the epigenetic may damage or improve our health depending on the habits we choose.

2. HISTORIA

El término “epigenética” fue acuñado por el genetista Conrad Waddington en 1939, el cual lo definió como *“la rama de la biología que estudia las interacciones causales entre los genes y sus productos que dan lugar al fenotipo”*, es decir, la epigenética se encarga de estudiar la relación genes-ambiente. (Epigenome Network of Excellence 2017)

Antiguamente la epigenética se explicaba mediante el “determinismo genético”, que postula que el fenotipo de las personas solo depende de los genes. Ambos conceptos tienen su origen en el preformismo y la epigénesis.¹



Figura 1: Conrad Waddington

Figura 2: Denise Barlow

En las últimas décadas se han estudiado y desarrollado los planteamientos de Waddington adquiriendo nuevas perspectivas sobre la genética. Actualmente se reconoce el papel fundamental que el medio ambiente y la forma de vida tienen en la modulación de la actividad genética.

¹Doctrina según la cual los rasgos que caracterizan a un ser vivo se configuran en el curso del desarrollo, sin estar preformados en el huevo fecundado. (RAE s.f.)

Entre otros genetistas famosos de la historia encontramos a Denise Barlow (1950), la cual define la epigenética como *“todas las cosas extrañas y asombrosas que no pueden ser explicadas por la genética”*. Para explicar este concepto y la relación que tiene con la genética, Barlow lo compara con escribir un libro o leerlo. Una vez que el libro está escrito la historia ya no puede cambiar, pero cada lector lo interpreta de una forma diferente. Del mismo modo el ADN de las personas no cambia, pero en función de que se expresen unos genes u otros la expresión del mismo varía.

3. PRIMERAS PRUEBAS EPIGENÉTICAS

3.1. Teoría Eco-Evo-Devo y Genoma humano

La teoría evo-devo surgió en la década de los sesenta, pero no fue hasta los noventa donde alcanzó su máxima expresión, establece una relación entre el desarrollo de diferentes organismos con el fin de estudiar las relaciones evolutivas entre diferentes grupos de organismos a partir de la distribución de los caracteres primitivos y derivados en cada especie. Esta teoría se plantea como el conjunto de procesos que dan lugar a la formación de un nuevo organismo ha afectado a la evolución morfológica y como ha ido evolucionando ese desarrollo en un ser vivo. (Rosa s.f.)



Figura 3: símbolo de la teoría eco-evo-devo

Excusa que los saltos evolutivos son debidos a las mutaciones de los genes dominantes.

Toda esta teoría no estaba justificada propiamente, ya que carecía de pruebas congruentes que demostraran que los seres vivos evolucionamos gracias a mutaciones establecidas por el medioambiente, no fue hasta la publicación del proyecto genoma humano, donde se empezó a dar veracidad a este planteamiento. El proyecto genoma humano se inició en la década de los noventa tras un arduo proceso de descubrimiento de todos los genes humanos, su utilización, funcionamiento y disposición, se terminó en el año 2000, tres años después se presentó, pero no ha sido hasta 2016 cuando se ha publicado formalmente a la comunidad científica. (Karla L. Macías Sánchez* 2008)

Dicho descubrimiento podría haber supuesto un respaldo o una refutación de la teoría evo-devo, ya que determinó que no solo nos caracterizamos por nuestra herencia genética, sino que además dependemos de cómo se sitúan ciertas proteínas en el ADN. (Estos métodos se explicarán más detalladamente en el apartado 4.)

3.2. Microbioma intestinal

Por otra parte, hay que tener en cuenta el descubrimiento de la microbiota intestinal o flora intestinal, que engloba el conjunto de bacterias intestinales que conviven en perfecta simbiosis con nuestro cuerpo, porque no solo estamos compuestos por nuestras células (nuestro ADN) sino que también interactuamos con las bacterias, de diferente ADN. Si tomamos en cuenta que en una persona promedio hay 10 veces más de bacterias que de células humanas, el efecto que tienen sobre nuestro organismo es inmenso. (Sánchez s.f.)



Figura 4: recreación a 3D del microbioma intestinal

Un claro ejemplo de ello es el caso de la vitamina b12 producida por diferentes bacterias principalmente la **Pseudomona P3** y la **Propionibacterium Jensenii**, estos microorganismos se encuentran en el suelo donde realizan una simbiosis con las raíces de las plantas, proporcionándoles esta vitamina² a productos como leche, huevos, carnes de aves. Todos estos adquiridos inicialmente a través de las plantas que consume su productor. (Farré 2012)

En el caso de las personas vegetarianas, al estar estas plantas tan lavadas y tratadas, no poseen dicho microorganismo, por lo que tienen que tomar suplementos alimenticios. Por otro lado, en países como la india estos microorganismos actúan como defensa contra las distintas enfermedades que pueden obtener debido a sus prácticas poco salubres. (Team 2014)

² La vitamina b12 es un nutriente que ayuda a mantener sanas las neuronas y los glóbulos sanguíneos. Además, de contribuir a la elaboración del ADN, su ausencia genera anemia megaloblástica (anemia megaloblástica: trastorno sanguíneo en el cual se presenta anemia con glóbulos rojos que son más grandes de lo normal)

4. MECANISMOS EPIGENÉTICOS DE REGULACIÓN GENÉTICA

El fenotipo³ de cada célula no depende únicamente de la secuencia de los nucleótidos desoxirribonucleicos (ADN), también se ve alterado en función de que se expresen unos genes u otros. Todas las células somáticas de un organismo presentan la misma carga de material genético, pero en función del grupo celular al que pertenezca⁴, las células son capaces de sintetizar diferentes proteínas. Por lo tanto, el fenotipo de la célula no depende tanto de la secuencia del ADN como de los diferentes grados de expresión de los genes dentro de cada célula. (Carvagnari 2012)

Existen varios mecanismos de regulación genética entre los que encontramos la síntesis del ácido ribonucleico⁵ o la regulación post-transcripcional⁶. Actualmente ha aparecido una nueva forma de regulación genética, los mecanismos epigenéticos, que han revolucionado la forma de interpretar la relación genes-ambiente.

Un factor clave de la regulación genética es la modulación de la estructura de la cromatina, ya que estos mecanismos afectan directamente a su organización y expresión, por lo tanto, resulta imprescindible entender su estructura.

4.1. La estructura de la cromatina

La cromatina está formada por ADN y por histonas, proteínas localizadas en el núcleo celular (H1 o Hs, H2A, H2B, H3 y H4). Se distinguen histonas de tipo H2A, H2B, H3 Y H4 denominadas nucleosomas, que se agrupan formando octómeros tubulares, en torno a los cuales se dispone el ADN (da dos vueltas a su alrededor usando unos 83 nucleótidos por vuelta). Estas estructuras, vistas mediante un microscopio, parecen cuentas de un collar, que se encuentran unidas por las histonas de tipo H1. (ver figura 3) (Pérez 2004)

³Se define como la expresión de los genes de un organismo, es decir, del genotipo.

⁴Expresión selectiva de genes: el mismo ADN se utiliza de forma diferente en función del grupo celular al que pertenezca.

⁵Esta síntesis tiene lugar cuando el ARN se transforma en ADN.

⁶Las proteínas recién sintetizadas pueden sufrir modificaciones tanto cuantitativas como cualitativas, es decir, que se corten o se peguen proteínas. (FIBAO s.f.)

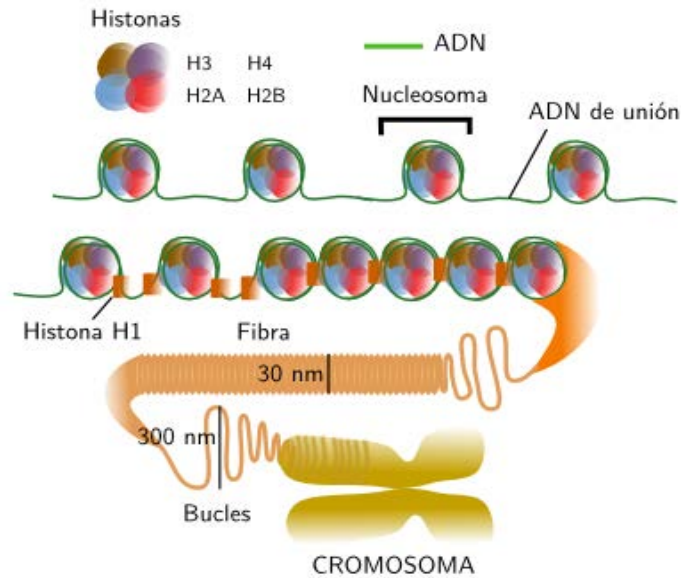


Figura 5: estructura de la cromatina

Por otro lado, la cromatina puede encontrarse en dos estados, como heterocromatina (muy compacta) o como eucromatina (más laxa), de lo que dependerá la transcripción genética. Al inicio de la misma el ARN polimerasa es transportado por unas proteínas específicas, denominadas factores de transcripción, hasta el promotor⁷ del gen a expresar. En el caso de la heterocromatina, al ser tan compacta, tiene difícil acceso al promotor lo que llevará al silenciamiento genético. Por ello se le denomina ADN transcripcionalmente inactivo. En cambio, la eucromatina si es accesible a estas proteínas, por lo que es de transcripción activa. (Carvagnari 2012)

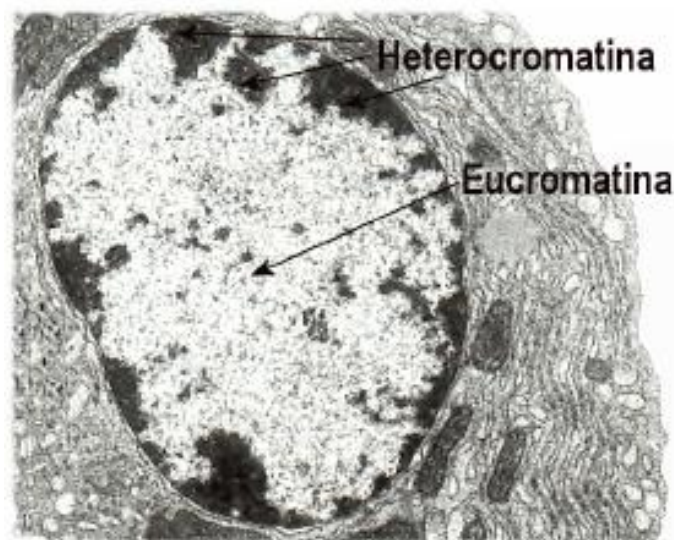


Figura 6: imagen a microscopio de la heterocromatina y eucromatina

⁷Promotor de un gen: es una región del ADN que posee unas características espaciales que determinan el punto de inicio de la transcripción de un gen. (FIBAO s.f.)

4.2 Mecanismos epigenéticos de regulación genética

Uno de los objetivos de este trabajo es comprender como actúan los mecanismos epigenéticos más conocidos y por lo tanto la regulación de la expresión genética.

4.2. a. *Metilación del ADN*

Esta modificación epigenética se produce por la adición de un grupo metilo ($-CH_3$) al carbono cinco de una citosina (base nitrogenada del ADN). Este hecho afecta a la transcripción genética de forma directa, mediante un desplazamiento del punto de unión habitual de los factores de transcripción y el promotor del gen, y de forma indirecta, atrayendo proteínas de unión a las citosinas metiladas. En ambos casos el proceso lleva al silenciamiento genético, es decir, provoca que ciertos genes no se expresen. (Carvagnari 2012)

La metilación tiene lugar en citosinas seguidas de guaninas (dinucleótidos CpG), localizado principalmente en islas CpG, abundante en los lugares de regulación y regiones promotoras de los genes. La metilación de estas regiones hace que su cromatina se condense, convirtiéndose en heterocromatina, donde los factores de transcripción tienen un difícil acceso llevando a su silenciamiento. (González 2016)

La metilación suele estar definida por una serie de patrones que se generan a partir de procesos de metilación y desmetilación. Dichos procesos están controlados por las enzimas metiltransferasas (*DNMTs*), las cuales producen 5-metilcitosina. Estas enzimas se subdividen en *DNMT1*, que se encarga de mantener los patrones de metilación durante la mitosis, y *DNMT3a*, *DNMT3b* y cofactor *DNMT3L*, que producen la metilación novo del ADN mediante el desarrollo embrionario temprano, durante el cual se reprograman y establecen los patrones de metilación. Pero estos patrones son reversibles, causando la desmetilación, la cual tiene lugar principalmente en las células del sistema nervioso maduro y del cigoto en desarrollo.

La metilación constituye un factor clave de múltiples procesos fisiológicos como la inactivación de cromosoma X de las mujeres, la diferenciación celular o la defensa contra virus y parásitos mediante el silenciamiento de sus secuencias.

Así mismo este silenciamiento genético causa gran repercusión en el estado de salud. Por ejemplo, la hipometilación o hipermetilación está asociado con el cáncer. Por un lado, la hipometilación del ADN puede acarrear mutaciones y la activación transcripcional de oncogenes. Además, si la hipermetilación tiene lugar en la región promotora de un gen supresor de tumores, se llevará a su silenciamiento. Pero este proceso no afecta únicamente a la expresión de enfermedades como el cáncer, sino también otras patologías como la arteriosclerosis y algunos trastornos mentales. (Carvagnari 2012)

4.2. b. Modificaciones post-tradicionales de histonas

Las histonas son las proteínas encargadas del ensamblaje y la remodelación de la cromatina, por lo que se modificación causa la alteración de los nucleótidos que componen el ADN.

Actualmente se han identificado más de 100 modificadores de histonas tales como la metilación, glucosilación, fosforidación, etc. Estas se asocian tanto a la activación como al silenciamiento de genes. Esto se debe a que la combinación de las modificaciones histónicas dentro de las colas de las histonas determina el estado de apertura de la cromatina (heterocromatina o eucromatina) y, por lo tanto, el grado de actividad de los genes en una región del ADN.

- **ACETILACIÓN/DESACETILACIÓN DE HISTONAS**

La enzima acetiltransferasa (HACs), propia de la acetilación, provoca el relajamiento de la cromatina (eucromatina) aumentando la accesibilidad de los agentes de transcripción. Esto lleva a la activación genética. Esta enzima debilita la unión de las histonas y el ADN neutralizando la carga positiva de la lisina⁸ mediante la transferencia de un grupo acetilo “acetil-CoA”.

Por otro lado, a desacetilasa (HDACs), propia de desacetilación, causa el efecto contrario, transformando la cromatina en heterocromatina y provocando el silenciamiento genético. En este caso la desacetilasa elimina los grupos acetilos lo que fortalece la unión del ADN y la cromatina. Actualmente se están estudiando inhibidores de la desacetilasa para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

- **METILACIÓN/DESMETILACIÓN DE HISTONAS**

La metilación de las histonas puede tanto favorecer a la expresión genética como reprimirla. La metilación de residuos de lisina y argininas de las histonas puede causar la condensación de la cromatina y el silenciamiento genético o a la descondensación de la cromatina y la actividad transcripcional. Esto dependerá del tipo de residuo sobre el que actúe. Estos complejos procesos están regulados por las enzimas histónicas metiltransferasas (HMTs) y desmetiltransferasa (HDMs). (González 2016)

Al igual que en la metilación del ADN, las modificaciones histónicas también se han asociado al silenciamiento o la activación de tumores sólidos y linfomas. (Carvagnari 2012)

⁸ Lisina: es uno de los 10 aminoácidos esenciales para los seres vivos. Debido a nuestra incapacidad para sintetizarla la incorporamos al organismo por medio de la alimentación. (Ecured s.f.)

4.2. c. Silenciamiento genético por ARN no codificante.

Los micro ARN (miRNAs) son pequeñas moléculas de ARN (18-25 nucleótidos) no codificantes, que se caracterizan por la regulación genética a nivel postranscripcional. Suprimen la expresión de ciertos genes mediante mecanismos conocidos como ribointerferencia o interferencia por ARN. Los miRNAs pueden bloquear la traducción (mecanismo antisentido) o degradar ARN mensajeros que posean una secuencia complementaria a la suya. También pueden remodelar la cromatina mediante la modificación del patrón de metilación de una secuencia específica o corrigiendo errores en la metilación del ADN, lo cual protege al organismo de la pérdida transgeneracional de patrones de metilación. (Carvagnari 2012) (González 2016)

Los miRNAs influyen en la esperanza de vida y en el envejecimiento, así como en la activación o silenciamiento de genes supresores de tumores o de oncogenes. Por ejemplo, se ha encontrado una familia de micro ARN que actuaría como supresora de la oncogénesis y de la metástasis del cáncer de mama. (Carvagnari 2012) (González 2016)

	MODIFICACIÓN		PATRONES MEDIADOS POR	ESTADO DE LA CROMATINA Y EXPRESION GENICA	
METILACIÓN DEL ADN	Residuos de citosina de los dinucleótidos C-G. (Proteínas de unión -complejo de transcripción)		DNMTs	Condensación de la Cromatina (heterocromatina) < Activación / Silenciamiento e inhibición de la expresión.	
			Desmetilasas	Descondensación de la cromatina (Eucromatina) Actividad transcripcional/Expresión	
MODIFICACIÓN POST-TRADUCCIONAL DE HISTONAS.	Colas Amino y Carboxi de las histonas	ACETILACIÓN/DESACETILACION	HACs	Transfieren el grupo acetilo: Apertura de la cromatina (eucromatina) Eliminan los grupos acetilo:	Estado de la cromatina: abierto y cerrado.
			HDACs (SIRT1)	Condensación de la cromatina (heterocromatina)	
		METILACIÓN/DESMETILACION	MMT HDM	Patrones de asociación única:	Determinan el nivel de la apertura y el grado de actividad.
				Condensación/descondensación Silenciamiento génico/actividad transcripcional	
ARN-NO CODIFICANTE	Se dirige a diferentes transcritos y evita su traducción. (Nivel post-transcripcional)		miRNAs y siRNAs.	Represores y Activadores.	

Tabla 1: mecanismo de modificación epigenética

5. EPIGENÉTICA A FAVOR DE LA SALUD

5.1. Alimentación

La epigenética como tal, nos da una pista de la importancia que tienen nuestras costumbres, los hábitos deportivos, alimentarios o higiénicos en nuestra vida, ya que pueden evitar o prevenir ciertas enfermedades.

Sin embargo, de entre todos los factores ambientales influyentes, el más destacable es el alimenticio. Se han dado casos de personas con predisposición a desarrollar ciertas enfermedades (ya sean por la contaminación del lugar en el que residen o por una herencia genética) que han conseguido disminuir o incluso evitar su desarrollo gracias a una buena dieta alimenticia. Uno de los cambios dietéticos más notables se da en la sustitución de la leche materna por preparados químicos que consideramos más nutritivos. (Qué sabes de nutrición s.f.)

Según la entrevista realizada a Ana Charfen, consultora internacional de lactancia certificada, *“los bebés que no reciben leche humana, tienen muchas más posibilidades de enfermar sobre todo los primeros años de vida, ya que la leche de una madre contiene anticuerpos y factores inmunológicos”*. Estas deficiencias ocasionan una mayor probabilidad de padecer obesidad u otras enfermedades crónicas tales como: celiaquía, leucemia infantil, diabetes mellitus tipo 1 o enterocolitis necrosante⁹. (Blanco s.f.)

La propia resistencia del cuerpo humano hace que se adapte al medio de la forma más eficiente y eficaz posible, aumentando nuestras posibilidades de supervivencia. Pero si además de todos los agentes patógenos o tóxicos a los que se tiene que adaptar le sometemos a una mala nutrición, este equilibrio puede alterarse causando connotaciones negativas, tales como las que mencionaremos a continuación.



Figura 7: decisión alimenticia

⁹ Para consultar la entrevista completa mirar: <https://www.bebesymas.com/lactancia/los-bebes-que-no-reciben-leche-humana-tienen-mas-posibilidades-de-enfermar-entrevista-a-la-ibclc-ana-charfen>

5.1. a. La obesidad

Según la Revista Española de Obesidad se ha visto que la obesidad es el resultado de la interacción existente entre la genética y el estilo de vida. Actualmente estamos condicionados por la aparición de los productos como la bollería industrial o los “fast food”. En nuestra sociedad, al consumir estos productos, provocamos que nuestro gen CLOCK, uno de los principales genes que marcan los ritmos circadianos, se metile lo que complica la lectura y expresión del gen. Según un estudio realizado por Marta Garaulet Aza (Doctora en Farmacia y Máster en Salud pública por la Universidad de Harvard, Mass. EE.UU.) en 60 mujeres de pesos variados (20 peso normal, 20 sobrepeso, 20 obesas) observaron que el grado de metilación de este gen aumentaba en proporción al peso. Esto provocaba mayor tendencia al sobrepeso y dificultades en la calidad del sueño, además de otros problemas. (Ana s.f.)

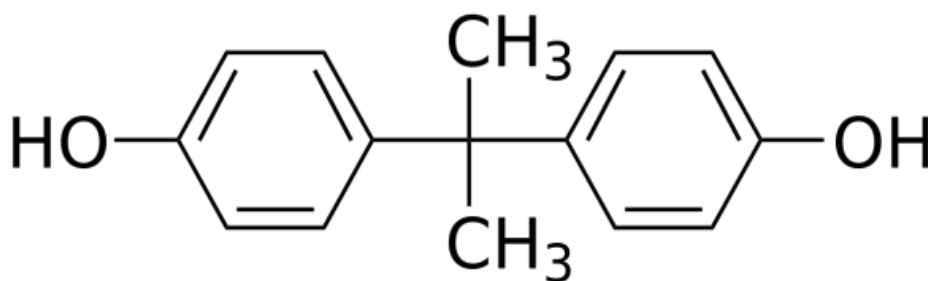


Figura 8: composición química del Bisfenol A

Centrándonos en edades de entre 5-12 años el grado de obesidad es ampliamente mayor en aquellas personas que han consumido Bisfenol A. Este producto químico, utilizado en varios productos cotidianos, tales como biberones o envases de alimentos, posee varios agentes químicos tóxicos nocivos que producen efectos secundarios como la obesidad infantil, además de a producir en las niñas un desarrollo de los caracteres femeninos prematuramente. (muyinteresante s.f.)

5.1. b. Enfermedades cardiovasculares y mentales

Una de las pruebas más impactantes y reveladores que se dan sobre el caso del desarrollo de enfermedades mentales por la alimentación, se dio lugar en China finales de los años 50 con la esquizofrenia, cuando debido al plan de desarrollo industrial (el gran salto a delante) dejó los campos cultivables sin mano de obra, produciendo así una gran hambruna que obligó a la población a alimentarse de productos como la corteza de los árboles ocasionando múltiples muertes y provocando un considerable aumento de los casos de esquizofrenia en las siguientes generaciones, según informa Denh Shusheng superviviente de Sichuan de la gran hambruna, en el reportaje “La gran hambruna de Mao”¹⁰.

¹⁰ Para consultar reportaje completo mirar: <https://www.youtube.com/watch?v=MmKzrfVKiUA>



Figura 9: Proceso del gran salto a delante

Las fechas de este suceso concuerdan con un estudio realizado en Dinamarca donde las personas nacidas en verano tienen menos posibilidades de contraer esquizofrenia, esto es ocasionado por el resultado de la calidad de la comida, que resulta ser peor en estas fechas. Con los nutrientes de estos alimentos se reconstruyen nuestras células, si nos les proporcionamos todos los necesarios o son de peor calidad nuestras células serán más débiles por lo que tendremos mayor propensión a contraer enfermedades. Como la esquizofrenia en el caso anterior o enfermedades coronarias que se dieron en los hijos de los supervivientes de la hambruna holandesa. (Odisea 2008)

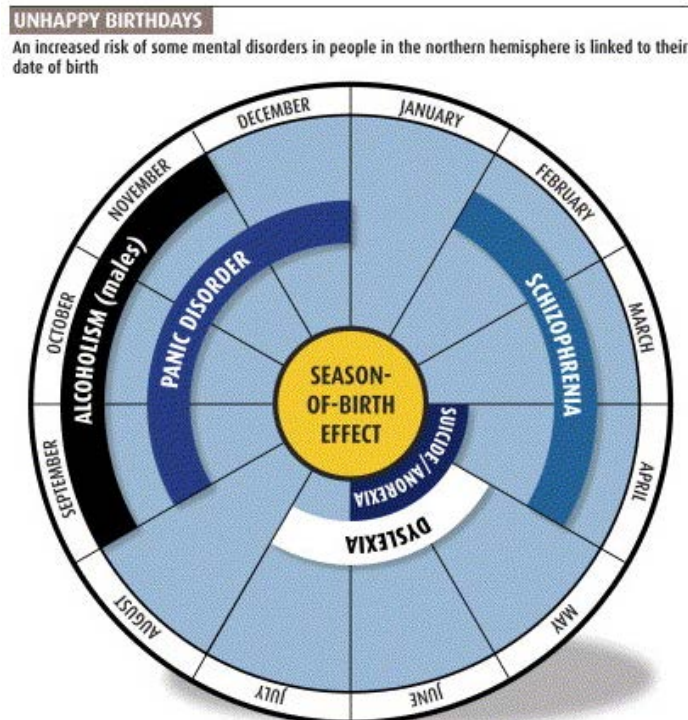


Tabla 2: Posibilidad de padecer enfermedades mentales en función del mes de nacimiento.

Epigenética: ¿oportunidad o amenaza?

Durante la segunda guerra mundial los alemanes impidieron la llegada de transporte con alimento destinado a Holanda, por lo que sus habitantes pasaron a ingerir un 70% menos de lo habitual, esto provocó grandes defunciones por malnutrición, a los supervivientes de esta tragedia se le estableció un seguimiento gracias a la gran infraestructura sanitaria por lo que se tiene constancia de las enfermedades que desarrollaron. Los fetos de las embarazadas que sufrieron esta hambruna al final de su embarazo tuvieron niños más pequeños ya que no pudieron completar todo su desarrollo embrionario, por el contrario, los embriones que sufrieron la hambruna al principio o durante el embarazo eran más propensos a sufrir estrés y padecían enfermedades coronarias. (OMALALED 2014)

El caso más conocido de la hambruna holandesa es el de la actriz Audrey Hepburn que sufrió una gran desnutrición entre los 9 y 16 años, época de pleno desarrollo, lo que le ocasionó asma, ictericia, anemia aguda y edemas graves, que con el paso del tiempo se convirtieron en problemas respiratorios. (García 2015)



Figura 10: Audrey Hepburn de joven

5.2. Medio ambiente

Los factores ambientales como la comida, el aire y el estrés emocional pueden afectar a la estructura y la organización de nuestro epigenoma.

Uno de los factores de mayor peso, sobre todo relacionado con el desarrollo de enfermedades respiratorias en los niños, es la contaminación del aire ambiental y el intradomiciliario. Esta tiene mayor efecto en los niños debido a que los pulmones están en desarrollo durante la vida pre y post natal. La alveolización empieza en el tercer trimestre de gestación y su desarrollo perdura durante los primeros años de vida (2- 5 primeros años), haciendo que estos sean más susceptibles a exposiciones ambientales adversas. (Tania Gvidia 2009)

Desde el punto de vista epigenético los factores ambientales que más afectan al desarrollo de enfermedades como el asma y las alergias en niños serían:

- **El polvo:** en un experimento realizado con ratones se demostró que largas exposiciones al polvo pueden causar hiperactividad bronquial e inflamación y remodelación de las vías aéreas por la metilación de los genes involucrados en la señalización del TGF-beta¹¹ (José A. Castro-Rodríguez 2016)

- **Los hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAH)¹²:** la exposición a partículas diésel del tubo de escape de los vehículos (DEP) causa alteraciones en la cromatina por la acetilación de histonas H4 y la modificación en la expresión del micro ARN. Además, en un estudio de 303 muestras de cordón umbilical revelaron que la hipermetilación del promotor IL - 2 se asocia con un mayor riesgo a padecer asma durante la edad pediátrica. (José A. Castro-Rodríguez 2016)

En una investigación con lactantes (Cao 2007) se demostró que los niños más expuestos a al tránsito de vehículos, y por lo tanto al bifenyl polichorinato, tenían mayor tendencia a desarrollar alergias relacionadas con la alimentación, asociado con la hipermetilación e hipometilación de ciertos genes (IFNG y locus IL-4). Además, la exposición a PAH puede causar un fallo de la función de Treg¹³, y por lo tanto en el sistema inmune, siendo un efecto en la creación de alergias. (Tania Gvidia 2009)



Figura 11 foto actual de la polución de la ciudad de Madrid, España.

¹¹ Proteínas pertenecientes a la familia de las citocinas, fundamental para la diferenciación celular durante el desarrollo embrionario.

¹² Contaminantes o xenobióticos que podemos encontrar en suelos, sedimentos y material articulado suspendido el aire. Se forman por la combustión del petróleo y residuos del procesamiento del carbón. (Steciow s.f.)

¹³ También llamadas células T reguladoras, pertenecen al grupo de linfocitos T y se encarga de regular o suprimir células del sistema inmunitario. (Jesús Gil s.f.)

- **El tabaco:** la exposición al tabaco (fumadores pasivos) durante la época prenatal (madres que fuman durante el embarazo) y la infancia temprana puede producir modificaciones en el desarrollo del niño porque interactúa con los niveles de transcripción de los genes modulando el funcionamiento de numerosos sistemas como el respiratorio o el nervioso. (A. Labbé 2014)

Un estudio en 360 niños turcos demostró que la exposición al tabaco se asocia con la reducción de la función pulmonar cuando los niños alcanzan edades de entre 9 y 13 años.

Por otro lado, la investigación de la cohorte de Tucson o "Tucson children's respiratory study", analizó la sangre del cordón umbilical de 36 niños (18 asmáticos y 18 sanos) demostrando que los asmáticos presentaba una mayor metilación de los promotores de los genes, lo que se asocia con la exposición prenatal al tabaco.

Además, en el estudio del cordón umbilical mencionado anteriormente, se demostró que el tabaco es también un causante del mal funcionamiento de las células Treg, siendo un causante de las alergias. (José A. Castro-Rodriguez 2016)

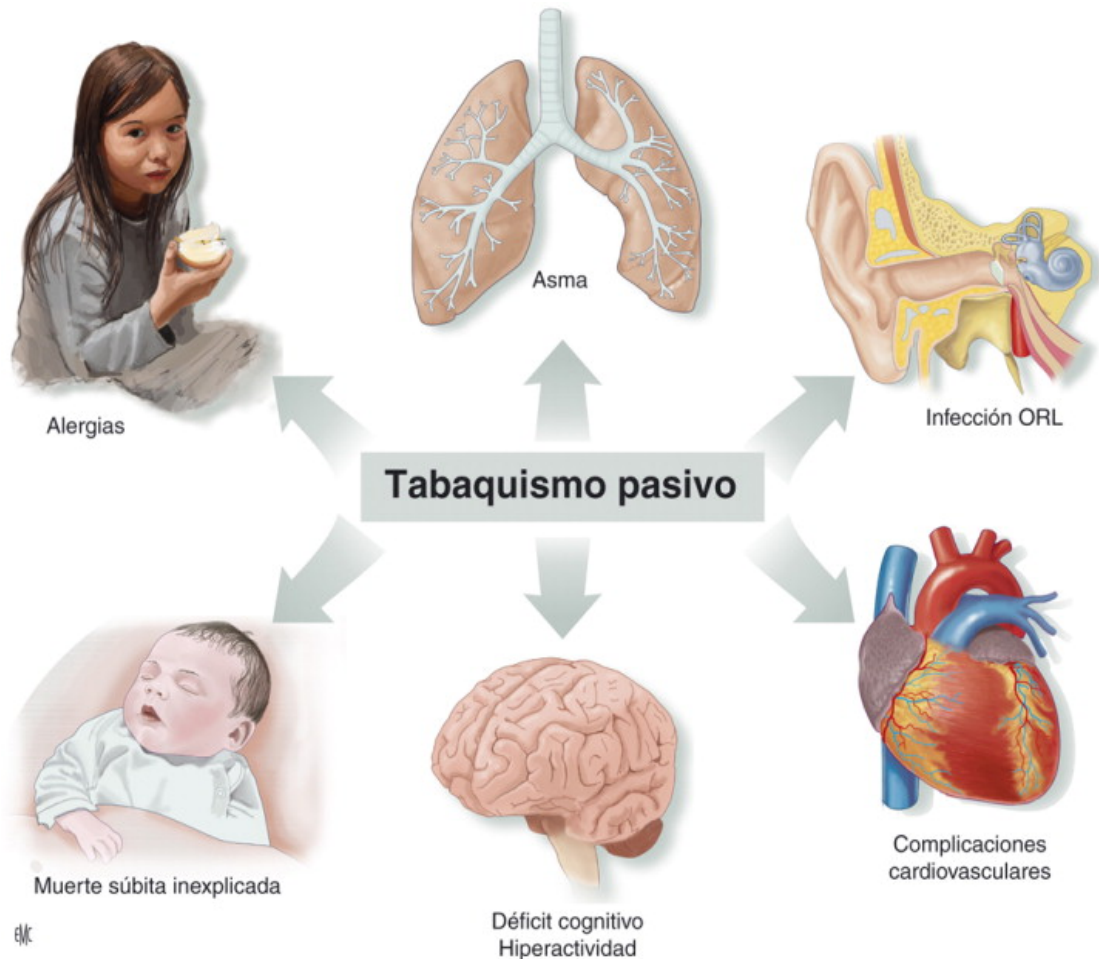


Figura 12: Efecto del tabaco en los niños

5.3. Productos que evitan el desarrollo de enfermedades gracias a la epigenética

- **Té verde (paradoja japonesa)**

Perteneciente a la familia Teáceas se trata de un árbol perenne de origen asiático. Se compone principalmente de agua, proteínas (15-20%), glúcidos (35%), sales minerales, vitaminas, bases púricas y derivados polifenólicos (flavonoides) y es usado por los japoneses debido a la tradición que introdujo el emperador Chen Nung y por su capacidad estimulante. (Tania T. Hernández Figueroa 2004)

El té verde que contiene varias catequinas y polifenoles que muestran un efecto antioxidante e inhiben la formación de grupos carcinógenos como los que se encuentran en productos con sobre-cocción (quemados).

Debido a todo esto la población con cáncer en Japón es mucho menor en comparación con otros países de igual o menor contaminación medioambiental, por lo que podríamos decir que, a pesar de la gran polución del país, la consumición del té verde impide que los compuestos carcinógenos actúen de forma dañina al cuerpo humano, esto es comúnmente conocido como la paradoja japonesa. (B. 2004)

- **Brócoli**

Descubierto por Carolina de Medici, reina de Francia, con el fin de mejorar la débil salud de sus hijos. Es rico en nutrientes y minerales, así como tremendamente beneficioso para el sistema inmunológico, cardiovascular y digestivo. Sus propiedades anti cancerígenas se deben a los glucosinolatos, que junto a la sinigrina (un fitoquímico), estimula la apoptosis de las células tumorales del cáncer de colon y estómago, además de disminuir el efecto cancerígeno de los humos del tabaco.

También contiene betacarotenos que se transforman en vitamina A al ser digeridos. Esta, al igual que la vitamina c, actúa como antioxidante que ayuda a prevenir enfermedades degenerativas.



Figura 12: planta de brócoli

Asimismo, tiene varias aplicaciones, tanto para el corazón, por ser rico en ácido fólico, como la anemia o la depresión, ya que actúa como relajante natural por su gran contenido en magnesio. Además, al ser bajo en calorías y ácidos grasos (aproximadamente 90% agua), ayuda a eliminar toxinas, por lo que es muy recurrido en las dietas debido a su efectividad contra la obesidad. (Propiedades nutricionales y medicinales del brocoli s.f.)

- **Granada**

Proveniente de Asia occidental y era usado por egipcios, árabes y romanos como remedio contra la fiebre y utilizado como alimento para los babilonios antes de la batalla, para otorgarles fuerza.

Actualmente su uso está muy alejado de esos mitos y creencias, pero tiene una estrecha relación con la salud ya que posee unos compuestos denominados antioxiánicos los cuales constan de propiedades antioxidantes, por no mencionar su gran capacidad nutricional. Aunque sea baja en calorías (74 por cada 100 gramos), es rica en calcio, potasio, magnesio, fósforo y hierro, y contiene además vitaminas B y C en elevadas concentraciones, superando a productos estrella como el té verde (mencionados anteriormente) 250mg/100mL -103mg/100mL.

Su alto en agua y potasio y escasa concentración de sodio le dotan de propiedades diuréticas y depurativas por lo que su consumo es muy recomendado e a personas que padecen de gota, litiasis renal, obesidad o hipertensión. (c.García-Viguera 2004) (SaludDiaria.com s.f.)

- **Aloe vera**

El aloe vera es una planta de origen africano que fue introducida en América por Cristóbal Colón, el que lo utilizaba como medicamento.

Actualmente se sabe que proporciona una protección antibacteriana y antiviral, actuando de tal forma que previene su absorción y ayuda a impedir su replicación. Además, este alimento contiene vitaminas (A, C, E, B1, B2, B3, B6, B12) que fomentan el sistema cardiovascular, el sistema nervioso, el crecimiento y producción de células. También es eficaz contra la obesidad por su sensación de llenado, además de ser antioxidante y de contener ácido fólico, perfecto para prevenir malformaciones congénitas del Sistema Nervioso Central. (Antonio Vega G. 2005) (Mejor con salud s.f.)

El Aloe vera puede ser utilizado en infusiones, bebidas, o en cremas corporales.



Figura 13: Tallo de Aloe vera

- **La cúrcuma**

La cúrcuma es una planta originaria de la india, tradicionalmente era utilizada como especia para las comidas o por sus muchas propiedades medicinales. Es denominada como un ingrediente activo principal contra el cáncer de hígado o de pulmón, ya que activa la apoptosis de estas células, evita el desarrollo del cáncer y es clave para la activación de las proteínas que actúan como bloqueo natural, además de ayudar como pre-tratamiento al cáncer de ovario mejorando la sensibilización de la quimioterapia.



Figura 14: especia de cúrcuma

Según un estudio publicado por la revista Liver International se probó los efectos de esta planta en ratones enfermos de cirrosis hepática. La cúrcuma evito fácilmente su desarrollo gracias a las propiedades antiinflamatorias que contiene. (Benson, La cúrcuma es un agente anticáncer de gran alcance y mejor amigo de su hígado 2013)

También es conocida por sus propiedades rejuvenecedoras, ya que ayudan a preservar nuestra juventud protegiendo a nuestro corazón de su envejecimiento y, acompañado de algunos ejercicios cardiovasculares, mejorando su capacidad elástica arterial y endotelial vascular. (Barrett 2013)

6. PRUEBAS EPIGENÉTICAS

6.1. Los gemelos

Unos de los ejemplos más claros de la existencia y la acción de la epigenética son los gemelos monocigóticos, ya que ambos poseen la misma información genética, pero pueden padecer distintas enfermedades o diferenciarse físicamente.

Los gemelos monocigóticos constituyen un 0,4 % de los nacimientos, esto ocurre cuando un óvulo ya fertilizado es capaz de clonarse a sí mismo y dar lugar a dos embriones distintos. Por ello la información genética de ambos embriones será igual desde su nacimiento hasta su muerte. Sin embargo, a medida que estos hermanos van creciendo y desarrollándose su apariencia puede cambiar, esto se debe al epigenoma. (Los gemelos idénticos, ¿Víctimas de sus genes o producto del entorno? 2012)



Figura 16: gemelas monocigóticas

Uno de los estudios epigenéticos más relevantes en este campo fue el realizado en 2005 por el Dr. Manel Esteller, director del programa de Epigenética y Biología del cáncer del Instituto de investigación biomédica de Bellvitge y profesor de la universidad de Cataluña. En dicho estudio comparó el ADN de 80 parejas de gemelos españoles entre 3 y 74 años. Según el Dr. Esteller los gemelos presentan el mismo genoma y epigenoma durante los primeros años de su vida, pero a medida que van creciendo, sobre todo si han pasado menos tiempo junto o han vivido en ambientes diferentes, empiezan a desarrollar diferentes caracteres.

Un caso analizado en este estudio es el de Anabel y Gemma Molero. De pequeñas ambas eran exactamente iguales, pero a medida que fueron creciendo, estudiaron en países distintos y se independizaron, su epigenoma empezó a diferenciarse haciendo que en la actualidad sean dos personas diferentes desde el punto de vista epigenético. Debido a los diferentes hábitos alimenticios, ambientes y estilos de vida una ha desarrollado enfermedades como alergias que la otra no. (Odisea 2008)

Esto es causado porque el estado de metilación del ADN de cada gemelo (epigenoma) es distinto y, por lo tanto, la expresión de los genes también.

7. FUTURAS APLICACIONES DE LA EPIGENÉTICA EN LA MEDICINA

Actualmente el Dr. Manel Esteller está estudiando la posible aplicación de la epigenética para la prevención y el tratamiento del cáncer.



Figura 17: Dr. Manel Esteller

En primer lugar, el Dr. Esteller ha estado elaborando los primeros epigenomas completos, que son metilomas del ADN, es decir una especie de mapa con información acerca de la metilación del ADN de cada persona. De hecho, junto con su equipo, ha establecido ciertos patrones de metilación establecidos para identificar diferentes tumores, diversas demencias y para la arteriosclerosis. De este modo se podría saber que enfermedades padece una persona estudiando su ADN y comparando los patrones de metilación y así mejorar la prevención y la detección de dichas enfermedades. El problema es que estos estudios del epigenoma y la investigación epigenética en sí, son muy caros y recientes por lo que todavía están en proceso. (D. M. Esteller, Epigenética s.f.)

Por otro lado, Manel Esteller ha demostrado la existencia de ciertos genes en nuestro genoma (hMLH1, BRCA1, VHL, p14ARPF Y p16INK4a) a los que podemos denominar supresores de tumores, ya que en condiciones normales estas proteínas nos protegen del cáncer. También se ha probado recientemente que existen ciertos microARN con función de supresión de tumores. Ambos factores se encuentran silenciados en las células cancerígenas debido la metilación. Por ello la epigenética puede un punto débil para las células cancerígenas, ya que estos supresores de tumores podrían ser desmetilados mediante el uso de los fármacos epigenéticos.

Al igual que el estudio del epigenoma humano, este es también muy reciente y está en plena investigación, pero en la actualidad ya existen cinco medicamentos epigenéticos probados para ciertas formas de leucemia y linfomas.

Un caso particular es el del síndrome mielodisplástico, un tipo de cáncer para el que sólo existían tratamientos paliativos y que, gracias a la epigenética, ha mejorado notablemente la esperanza de vida de sus pacientes. Estos cinco medicamentos podrían ser también útiles para tratar sarcomas y neuroblastomas, los tumores pediátricos más frecuentes. (D. M. Esteller, Es muy difícil que un tumor sea de origen puramente genético 2013) (M. Esteller 2014)

8. CONCLUSIÓN

Los factores medioambientales que nos rodean, así como nuestra alimentación y formas de vida, son fundamentales en la expresión de los genes, teniendo, por lo tanto, un gran impacto en nuestra salud.

La epigenética es un campo de investigación que tiene un gran potencial. En un futuro es posible que numerosas enfermedades sean curadas gracias a la modificación de genes.

BIBLIOGRAFÍA

- A. Labbé, J.-P. Labbé. 2014. «Tbaquismo pasivo en los niños.» *EMC- pediatría* 49 (2).
- Ana. s.f. «biotierra.es.» <https://www.biotierra.es/es/noticia-123/alimentaci%C3%B3n,-epigen%C3%A9tica-y-salud.aspx>.
- Antonio Vega G., Nevenka Ampuero C., Luis Díaz N., Roberto Lemus M. 2005. «EL ALOE VERA (ALOE BARBADENSIS MILLER) COMO COMPONENTE DE ALIMENTOS FUNCIONALES.» *Revista chilena de nutrición*.
- B., Alfonso Valenzuela. 2004. «EL CONSUMO TE Y LA SALUD: CARACTERÍSTICAS Y PROPIEDADES BENEFICAS DE ESTA BEBIDA MILENARIA.» *Revista chilena de nutrición* 31.
- Barrett, Mike. 2013. «La curcumina Iguala el Ejercicio de retrasar el envejecimiento, protegiendo el corazón.» Estudio.
- Benson, Jonathan. 2013. «La cúrcuma es un agente anticáncer de gran alcance y mejor amigo de su hígado.» Investigación.
- Benson, Jonathan. 2013. «La cúrcuma es un agente anticáncer de gran alcance y mejor amigo de su hígado.» Investigación.
- Blanco, Elisa Blázquez. s.f. « [www.medicinaintegrativa.com.](http://www.vivosano.org/es_ES/Informaci%C3%B3n-para-tu-salud/Persona/Alimentaci%C3%B3n-sana/La-alimentacion-en-la-prevencion-de-enfermedades.aspx)» http://www.vivosano.org/es_ES/Informaci%C3%B3n-para-tu-salud/Persona/Alimentaci%C3%B3n-sana/La-alimentacion-en-la-prevencion-de-enfermedades.aspx.
- s.f. «Botanical-online.com.» <http://www.botanical-online.com/brecolpropiedades.htm#>.
- c.Garcia-Viguera, A.Pérez Vicente. 2004. «La granada. Alimento rico en polifenoles antioxidantes y bajo en calorías.» *Alimentacion Nutricion y Slud* 11: 113.
- Cao, D., Bromberg, P.A., Samet, J.M. 2007. «COX-2 expression induced by diesel particles involves chromatin modification and degradation of HDAC1.» *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 37 (2): 232-239.
- Carvagnari, B.M. 2012. «Regulación de la expresión genética: cómo operan los mecanismos epigenéticos.» *Arch Argent Pediatr* 2 (110): 132-136.
- Ecured. s.f. *Ecured*. Último acceso: 18 de abril de 2017. https://www.ecured.cu/EcuRed:Enciclopedia_cubana.
- Epigenome Network of Excellence. 2017. *Epigenética?* 17 de Enero. Último acceso: 18 de 04 de 2017. <http://epigenome.eu/es/1,1,0>.
- Esteller, Dr. Manel, entrevista de Universitat de Barcelona. s.f. *Epigenética* Barcelona.
- Esteller, Dr. Manel, entrevista de Ainhoa Iriberry. 2013. *Es muy difícil que un tumor sea de origen puramente genético* (3 de Julio).

Epigenética: ¿oportunidad o amenaza?

Esteller, Manel. 2014. «Epigenética.» *SEBBM* (179).

Farré, Dr. Antonio López. 2012. «teinteresa.es.» http://www.teinteresa.es/salud/bacterias-viven-dentro_0_677932601.html.

FIBAO. s.f. *Medicina molecular*. Último acceso: 18 de 04 de 2017. <http://medmol.es/glosario/>.

García, Gabriela. 2015. «HolaDoctor.» <https://holadoctor.com/es/dieta-de-las-estrellas/el-secreto-de-la-delgadez-de-audrey-hepburn>.

González, Silvia Luis. 2016. «Restricción calórica, epigenética y funcionamiento cerebral.» Trabajo de fin de grado de Psicología, Departamento de Psicobiología, Universidad de La Laguna, Tenerife, España.

Jesús Gil, Würzburg, DE (SEI). s.f. «British society for immunology.» Editado por University College London. <http://inmunologia.eu/celulas-inmunologia-en-un-mordisco/celulas-t-reguladoras-tregs>.

José A. Castro-Rodríguez, Bernardo J. Krause y otros. 2016. «Epigenética en enfermedades alérgicas y asma.» *Revista chilena de Pediatría* 87 (2).

Karla L. Macías Sánchez*, Vanesa Zazueta-Novoa*, Claudia L. Mendoza-Macías*,. 2008. «Epigenética, más allá de la Genética.»

s.f. *Mejor con salud*. <https://mejorconsalud.com/7-alimentos-maravillosos-prevenir-las-infecciones-bacterianas/>.

s.f. «muyinteresante.» <http://www.muyinteresante.es/salud/articulo/cuatro-efectos-del-bisfenol-a-sobre-la-salud-991371204117>.

Odisea, Canal. 2008. «Canal Odisea.» Último acceso: Abril de 2017. <https://www.youtube.com/watch?v=wTVamcOpjGI&t=1718s>.

OMALALE. 2014. <https://www.xatakaciencia.com/medicina/la-hambruna-que-llego-a-los-nietos>.

Pérez, Juan Carlos Raya. 2004. «La Estructura de la Cromatina y la regulación de la transcripción.» *Acta Universitaria* 14 (1).

s.f. «Qué sabes de nutrición.» <http://www.quesabesdenutricion.com/2011/10/alimentacion-epigenetica-y-salud.html>.

RAE. s.f. *Real Academia de la Lengua*. Último acceso: 18 de abril de 2017. <http://www.rae.es/>.

Rosa, Laura Nuño de la. s.f. «Evo-devo - Biología evolutiva del desarrollo.» *Konrad Lorenz Institute for Evolution and Cognition Research*.

s.f. «Saluddiaria.com.» <https://www.saluddiaria.com/2695/propiedades-medicinales-beneficios-granada/>.

Sánchez, Mayka. s.f. «bez.es.» <http://www.bez.es/105418518/microbioma-bacterias-buenas-conviven-nosotros-perfecta-simbiosis.html>.

2012. *Somos Múltiples*. Noviembre. Último acceso: Abril de 2017.
<http://www.somosmultiples.es/blog/2012/11/23/los-gemelos-identicos-victimas-de-sus-genes-o-producto-del-entorno/>.

Steciow, Mónica. s.f. <http://www.cricyt.edu.ar/enciclopedia/terminos/HidrociPolio.htm>.

Tania Gvidia, Jenny Pronczuk, Peter D.SLY. 2009. «Impactos ambientales sobre la salud respiratoria de los niños.» *Revista chilena sobre enfermedades respiratorias* 25 (2).

Tania T. Hernández Figueroa, Elena Rodríguez-Rodríguez, Francisco J. Sánchez-Muniz. 2004. «El té verde ¿una buena elección para la prevención de enfermedades cardiovasculares?» *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*.

Team, GMFH Editing, ed. 2014. «2014, un año más de acontecimientos y hallazgos esenciales en el ámbito de la microbiota intestinal.» *GUT MICROBIOTA*.

Tabla de ilustraciones

Figura 1: Conrad Waddington.....	2
Figura 2: Denise Barlow.....	2
Figura 3: símbolo de la teoría eco evo devo.....	3
Figura 4: recreación a 3D del microbioma intestinal	4
Figura 5: estructura de la cromatina	6
Figura 6: imagen a microscopio de la heterocromatina y eucromatina	6
Figura 7: decisión alimenticia	10
Figura 8: composición química del Bisfenol A.....	11
Figura 9: Proceso del gran salto a delante	12
Figura 10: Audrey Hepburn de joven	13
Figura 11: foto actual de la contaminación de la ciudad de Madrid, España.....	14
Figura 12: Efectos del tabaco.....	¡Error! Marcador no definido.
Figura 13: planta de brócoli.....	16
Figura 14: Tallo de Aloe vera	18
Figura 15: especia de cúrcuma	18
Figura 16: Dr. Manel Esteller.....	¡Error! Marcador no definido.