

## *LA EPIGENÉTICA, SU RELACIÓN CON LAS SIRTUINAS Y EL RESVERATROL*

La epigenética ha tomado reciente relevancia por- que los hallazgos de la investigación básica han comenzado a trasladarse a la investigación clínica.

Inicialmente se descubrió que algunos cambios hereditarios (fisiológicos o morfológicos) ocurrían sin alterar la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN) que aportan los progenitores a la descendencia y fueron llamados cambios epigenéticos.

Estos cambios epigenéticos ocurren por metilación o fosforilación del ADN o por metilación de las histonas, proteínas que rodean como un ovillo a cada 146 pares de bases de ADN.

Las histonas forman, en paquetes de ocho unidades, parte de la cromatina del núcleo celular. El conjunto es llamado nucleosoma y consta de 146 pares de bases de ADN con su empaque de ocho moléculas de histonas.

Los cambios epigenéticos ocurren normalmente en las células madre o progenitoras (*stem cells*) al transformarse en células especializadas, por ejemplo, en un hepatocito o una célula ósea. No obstante, pueden ocurrir cambios epigenéticos en respuesta a modificaciones ambientales, como ocurre en las células del sistema inmunológico al ser expuestas a un agente infeccioso.

Las histonas permiten por consiguiente, que en una célula muscular cardíaca se expresen los genes que la caracterizan en sus proteínas contráctiles, proteínas de canales de calcio, transportadores, etc., y al mismo tiempo, dichas histonas evitan la expresión de esos mismos genes en una neurona especializada en sintetizar dopamina, a pesar de que todos los genes estén presentes.

### **La metilación del ADN y las histonas**

La metilación del ADN produce cambios heredables a largo plazo y este proceso químico deja inexpressados (silenciados) a los genes que no deben manifestarse en una célula particular para garantizar su función específica.

Cuando la histona es metilada o fosforilada en alguna región de ADN, este ADN es desplegado y permite así la expresión de genes que estaban inaccesibles para su transcripción.

Es teórica y prácticamente posible entonces que la histona pueda ser modificada (hipo- o hipermetilada) mediante una intervención farmacológica, permitiendo a algún gen específico expresarse. Chr(10) El primer reporte de un cambio epigenético, la hipometilación,<sup>1</sup> fue descrito en tumores malignos humanos, lo cual explica, al menos en parte, la replicación *ad infinitum* y la pérdida de funciones específicas de estas células, a diferencia de las células sanas que tienen limitado el número de replicaciones posibles.

Los estudios epigenéticos han detectado cambios de metilación en el ADN e histonas en células tumorales (cáncer) de próstata, colon y gliomas.

Hasta ahora se han detectado 300 genes en células cancerosas que tienen genes modificados epigenéticamente.

Desafortunadamente, las técnicas bioquímicas para detectar cambios en las histonas de células tumorales no se han desarrollado suficientemente como para usarlas de forma rutinaria como biomarcadores de cáncer, útiles en el diagnóstico y sensibilidad a agentes aneoplásicos; esto último a diferencia de los cambios que ocurren en el ADN, los cuales se han desarrollado y popularizado ampliamente.

### **Las sirtuinas**

Las sirtuinas son enzimas del tipo desacetilasa de histonas que envuelven el ADN, dependientes de NAD. Ellas ajustan la expresión de algunos genes que regulan el metabolismo y tienen por tanto acción epigenética. La palabra sirtuina se deriva de las palabras en inglés *Silent Mating Type Information Two*. Estas enzimas se hallan en células procarióticas y eucarióticas; han sido asociadas al retraso del envejecimiento y la restricción calórica en moscas y ratones; pero los experimentos no son del todo confiables porque han tenido factores de error y deben ser confirmados.<sup>2</sup>

Las sirtuinas, por otra parte, son activadas por el resveratrol, un polifenol que se halla en el vino tinto en gran cantidad, así como en otros alimentos. El resveratrol ha sido incorporado, sin evidencia científica, en cremas dérmicas, con la oferta de evitar el envejecimiento; tampoco hay evidencia científica convincente de acción preventiva o curativa de enfermedades neurodegenerativas como la demencia de Alzheimer. Experimentalmente, las sirtuinas mejoran la plasticidad sináptica en ratones, bloqueando la actividad de un micro ARN (el mir-134), e igualmente el gen SIRT-1 protege contra el estrés oxidativo.

El resveratrol activa las sirtuinas, como mencionamos anteriormente, un efecto producido casualmente por la restricción calórica.<sup>3</sup>

Con relación a esto último, las sirtuinas favorecen la conversión de acetato en acetil-CoA, clave en la respiración celular, intensificando la respiración celular, fenómeno asociado también a la restricción calórica. Es de destacar, que el resveratrol inhibe la fosfodiesterasa, lo cual aumenta el nivel de AMP cíclico,<sup>4</sup> este activa la proteína Epac1 (proteína efectora de AMPc) y activa la MAP kinasa Cam KK por vía de la fosfolipasa C y el receptor de ryanodina.

## Referencias

1. Feinberg AP et al. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. *Nature* 1983;301:89-92.
2. Lombard DB, Pletcher SD, Cantó C, Auwerck J. Ageing: longevity hits a roadblock. *Nature* 2011;477:410-411.
3. Timmers S, Konings E, Bilet L et al. Calorie restriction-like effects of 30 days resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab* 2011;14:612-622.
4. Park SJ, Ahmad F, Philip A et al. Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases. *Cell* 2012;148:421-433.