

REGULACIÓN EPIGENÉTICA DEL ENVEJECIMIENTO

Ingrid Fetter Pruneda*

Laboratorio de Biología Integrativa, Departamento de Biología Celular y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Leonora Olivos Cisneros*

Laboratorio de Biología Integrativa, Departamento de Biología Celular y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Gabriel Gutiérrez Ospina

Laboratorio de Biología Integrativa, Departamento de Biología Celular y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Shaday Michán

Laboratorio de Biología Integrativa, Departamento de Biología Celular y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Instituto de Geriátrica. Departamento de Investigación Básica, Secretaría de Salud.

shaday.michan@salud.gob.mx

*Ambas autoras contribuyeron equitativamente a este trabajo.

RESUMEN

En este texto discutimos algunos datos, ideas y reflexiones sobre el proceso de envejecimiento desde el punto de vista epigenético. El aumento o la disminución en la esperanza de vida, la longevidad y la propensión a desarrollar patologías relacionadas con la edad se han asociado, por un lado, a mecanismos genéticos, esto es, a alteraciones irreversibles en la composición y la secuencia del genoma, como las mutaciones o la sobreexpresión de genes y, por otro, a mecanismos epigenéticos que explican el envejecimiento en relación a los cambios reversibles e independientes de la secuencia génica. Las modificaciones postraduccionales como la metilación, acetilación, fosforilación, sumoilación y ubiquitinación que regulan a las proteínas básicas asociadas al ADN, así como los niveles de metilación de este ácido nucleico, determinan la conformación de la cromatina y la actividad transcripcional. Estas marcas, conocidas en conjunto como el epigenoma, se modifican de manera reversible y generan diversos patrones de expresión génica y de proteínas, integrando las señales intrínsecas y extrínsecas provenientes del medio ambiente con una serie de cambios fisiológicos en los organismos. La dinámica epigenética influye en la heterogeneidad de las respuestas celulares y conduce a múltiples fenotipos a partir de un único genoma, además regula, entre otros eventos, la forma diferencial en la que se manifiestan el deterioro, la capacidad de la respuesta al estrés, la pérdida en la plasticidad fenotípica y la heterocronía con la que envejecen los diferentes órganos e individuos con el paso del tiempo.

El envejecimiento, la plasticidad fenotípica y los epigenomas

El envejecimiento es un proceso complejo, inevitable, gradual y dependiente del tiempo, en el que cambios a nivel molecular, celular y tisular conducen a un declive gradual en las capacidades fisiológicas de los organismos (Funayama, 2007; Hwang, 2009; Tollefsbol, 2009). Se le ha asociado con una pérdida de las funciones reproductivas y con un aumento en la vulnerabilidad para desarrollar ciertas patologías. Es modulado tanto por factores ambientales como genéticos y se manifiesta de forma heterogénea aun entre órganos o individuos con un genoma idéntico. Con base en esto, el envejecimiento se puede considerar como una manifestación de la plasticidad fenotípica, la cual es la habilidad biológica de producir

morfologías, estados fisiológicos y conductas alternativas a partir de un solo genoma en función de las condiciones ambientales y dependiendo de las condiciones intrínsecas de un sistema, por ejemplo, el contexto temporal y molecular (Feinberg, 2007; West-Eberhard, 1989). Dado que dichas alternativas están influenciadas por mecanismos no codificados en la secuencia del ADN, los procesos epigenéticos han logrado explicar exitosamente la plasticidad fenotípica, y la integración de ambos está permitiendo entender aspectos importantes de la biología que subyace al intrincado fenómeno del envejecimiento.

Los orígenes conceptuales de la epigenesis datan desde Aristóteles (384-322 a.C.), quien planteaba que el desarrollo de los organismos se daba a partir de “algo” sin forma. Sin embargo, fue hasta 1942 cuando el biólogo del desarrollo Conrad Waddington utilizó el término de epigenética –cuyo significado etimológico es “por encima de la genética”– para explicar cómo genotipos idénticos podían generar una amplia variedad de fenotipos durante el desarrollo. Actualmente, la epigenética se define como los cambios en la expresión génica independientes de modificaciones en la secuencia del ADN, y que son potencialmente heredables (Holliday, 1975; Jaenisch, 2003). A diferencia de la genética donde la entidad de estudio que marca las características de los seres vivos –los genes– se mantiene constante durante el ciclo de vida, los cambios epigenéticos son dinámicos y reversibles, y por medio de modificaciones en la expresión génica logran integrar señales extrínsecas provenientes del medio ambiente a la fisiología de los organismos.

La epigenética ha revolucionado múltiples concepciones en las ciencias biológicas; por ejemplo, desde los años cuarenta fue propuesta como el mecanismo responsable de regular los eventos del desarrollo que se producen desde la fertilización de un cigoto hasta la generación de un organismo maduro. En la actualidad sabemos que la epigenética subyace en la generación de linajes celulares a partir de un mismo genoma, así como en las diferencias fenotípicas entre organismos de la misma especie. Incluso, la epigenética ha permitido replantear conceptos evolutivos relacionados con la especiación, debido a que a partir de ésta es posible explicar diversos fenotipos alternativos originados de secuencias genéticas conservadas y heredables.

Los procesos epigenéticos regulan la expresión de genes a través de alteraciones en la estructura de la cromatina. El ADN de los organismos eucariontes se encuentra asociado a proteínas básicas denominadas histonas, las cuales compactan el material nucleico dentro del núcleo y regulan la accesibilidad de diversos factores a sus secuencias diana para ser transcritas. A la asociación entre ADN y proteínas se le conoce como cromatina, la unidad básica que la constituye es el nucleosoma, el cual está formado por un segmento de ADN de 147 pares de bases enrollado alrededor de un octámero de histonas (2H2A y B, 2H3 y 2H4) (Allis, 2007). La cromatina experimenta una dinámica de compactación y relajamiento a lo largo del ciclo celular; por ejemplo, en células en interfase se distinguen dos tipos de cromatina: la eucromatina, que es transcripcionalmente activa porque su bajo nivel de compactación permite el acceso a la maquinaria de transcripción; y la heterocromatina, que se encuentra altamente condensada e inaccesible (figura 1). De tal manera que el momento, el lugar y la forma en que un gen se expresa está en gran parte determinado por el estado de compactación del ADN en el núcleo.

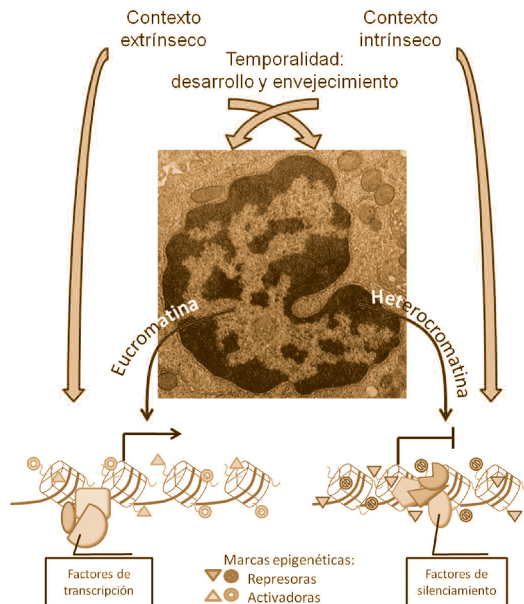


Figura 1. Tipos de cromatina. La conformación relajada de la eucromatina genera regiones electrolúcidas, mientras que la heterocromatina muestra zonas electrodensas en la micrografía electrónica. Modificaciones epigenéticas asociadas a la cromatina permiten el acceso de los factores de transcripción o de silenciamiento génico, respectivamente. El grado de compactación del ADN depende tanto del contexto extrínseco como del intrínseco.

Las modificaciones epigenéticas en la estructura de la cromatina son procesos altamente dinámicos y reversibles que enriquecen la diversidad transcripcional determinada por un solo genoma e incluyen alteraciones postraduccionales en las histonas como la acetilación, la metilación, la fosforilación, la ubiquitinación, la sumoilación y la biotilación; la metilación de las moléculas de ADN y ARN no codificante; y otros procesos que también regulan la expresión de los genes como la ribosilación de ADP, las variantes de histonas, la remodelación de la cromatina dependiente de ATP, la posición cromosomal y la compactación por otras proteínas como MeCP2 y HP1 (Allis, 2007; Levenson, 2005).

Así como todas estas modificaciones regulan la estructura de la cromatina y, en consecuencia, el despliegue de los diversos fenotipos que manifiesta un organismo desde el desarrollo hasta la madurez, también el envejecimiento es influenciado a nivel epigenético (figura 2). El grupo de Vaniushin y colaboradores en 1967 describió por primera vez la relación entre el envejecimiento y la epigenética, al demostrar una disminución global en la metilación del ADN del salmón jorobado con la edad (Berdyshev, 1967). Posteriormente, esto también se describió en otros organismos junto con diversas modificaciones relacionadas con el envejecimiento como las que se mencionan a continuación: 1) una hipometilación global del ADN, pero una hipermetilación regional en genes específicos; 2) un desbalance en la actividad de las enzimas que catalizan las reacciones de acetilación y desacetilación de histonas como las HATs, HDACs I, III y IV y las sirtuinas; 3) cambios en la actividad de la enzima telomerasa y la subsecuente longitud telomérica; 4) formación de condensaciones de heterocromatina asociadas al envejecimiento (conocidas como SAHF por sus siglas en inglés); 5) alteraciones en la estructura de la cromatina mediadas por la vía de señalización de Wnt; 6) represión de genes que controlan el ciclo celular dependiente de la familia de proteínas silenciadoras Polycomb; 7) redistribución de factores epigenéticos por rearrreglos del ADN en respuesta al estrés exógeno y otros factores; y 8) cambios en la expresión de microARNs que controlan la reparación del ADN, la defensa oxidativa y otros procesos celulares que repercuten en la esperanza de vida (Tollefsbol, 2009). A continuación describimos con más detalle algunos de estos procesos epigenéticos y su relación con el envejecimiento.

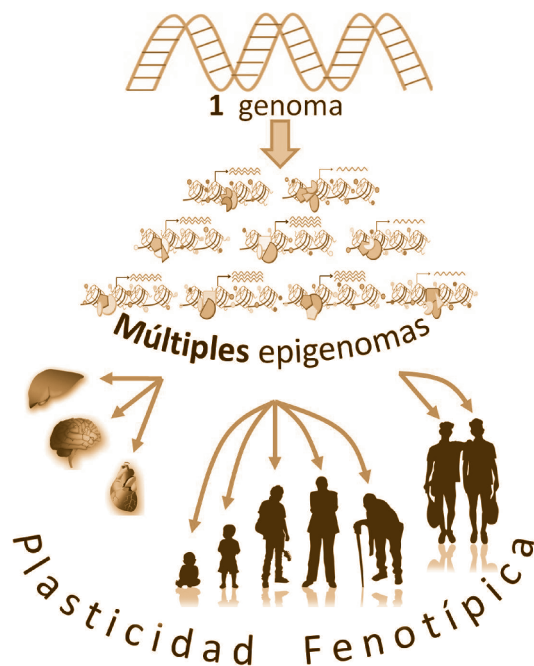


Figura 2. Plasticidad fenotípica. Los mecanismos epigenéticos promueven la manifestación de diversas morfologías, estados fisiológicos y conductas alternativas a partir de un mismo genoma. Algunos ejemplos de esto son la especificación de los linajes celulares que forman los diferentes tejidos de un organismo, las diferencias fenotípicas entre los gemelos monocigotos y el despliegue de fenotipos que acompañan el desarrollo o envejecimiento de los seres vivos.

Las modificaciones epigenéticas en el envejecimiento

Metilación de ADN

La metilación del ADN consiste en la adición de un grupo metilo en el residuo de carbono 5 del anillo de pirimidina de las citosinas (5meC) contenidas en este ácido nucleico. Se lleva a cabo por una familia de enzimas denominadas metiltransferasas de ADN (DNMTs por sus siglas en inglés), que transfieren grupos metilo de la S-adenosil-L-metionina (SAM) exclusivamente a los residuos de citosina que se encuentran como dinucleótidos citosina-fosfato-guanina (CpG). La metilación del ADN conduce a cambios significativos en la estructura de la cromatina que interfieren con la habilidad de los factores transcripcionales de unirse a sus elementos regulatorios, dando lugar al silenciamiento de genes. Además, varias proteínas como MECP2, MBD1, MBD2, MBD4 y Kaiso

reconocen e interaccionan con los residuos CpG metilados, lo cual induce una mayor compactación de la cromatina y la represión transcripcional. Estas proteínas, a su vez, reclutan enzimas remodeladoras de la cromatina como las desacetilasas de histonas, las cuales también promueven la condensación de la misma. La metilación del ADN es más estable que las modificaciones de las histonas y juega un papel central en muchos procesos biológicos como la impronta celular, la diferenciación, la inactivación del cromosoma X, la carcinogénesis y el envejecimiento (Allis, 2007; Levenson, 2005).

La metilación global del ADN, que disminuye con la edad, también se ha asociado con el riesgo de desarrollar patologías como el cáncer, la arterioesclerosis, la neurodegeneración, la autoinmunidad y los trastornos psiquiátricos. El contenido de 5meC en el ADN disminuye en líneas celulares senescentes *in vitro* e *in vivo* en los tejidos de los roedores viejos. La hipometilación puede ser modulada por diferentes mecanismos como la actividad y la expresión de metiltransferasas de ADN, la vía metabólica de moléculas de un carbono y la integridad del genoma. Se ha demostrado que la actividad de la metiltransferasa de mantenimiento, DNMT1, disminuye sustancialmente con la edad, por lo que el patrón de metilación normal se altera. La molécula donadora de grupos metilo, SAM, la cual deriva de la metionina, se metila en la vía metabólica de moléculas de un carbono, misma que se muestra afectada con el envejecimiento y en algunas patologías. Además, los defectos en esta vía se han asociado a la acumulación de dos inhibidores de las reacciones de metilación, la homocisteína y la S-adenosin-homocisteína. Diversos estudios han demostrado que la acumulación de lesiones en el ADN afecta la capacidad de metilación de las metiltransferasas que actúan sobre este ácido nucleico, por lo que la disminución en la eficiencia de los sistemas de reparación con el envejecimiento promueve un decremento en los niveles de dicha modificación. Por sus implicaciones, las metiltransferasas, la vía metabólica de moléculas de un carbono y las enzimas de reparación de ADN son considerados blancos terapéuticos potenciales para revertir los efectos del envejecimiento (Sedivy, 2008; Tollefsbol, 2009).

Por otro lado, en las regiones promotoras de genes específicos, sobre todo de los que codifican para proteínas de mantenimiento, existen islas CpG en el

extremo 5', susceptibles a ser metiladas y, por lo tanto, reprimidas. Dado que el estado de metilación de los genes específicos cambia con el paso del tiempo, se cree que la hipermetilación de genes relacionados con algún tipo de cáncer podría promover la formación de tumores dependientes de la edad (Tollefsbol, 2009; Tra, 2002).

Modificaciones en histonas

La metilación, además de modificar directamente al ADN, también tiene como blanco a los residuos de lisina y arginina de las histonas. La metilación de lisinas es mediada por las metiltransferasas de histonas (HMTs por sus siglas en inglés) y la metilación de las argininas es catalizada por las argininas metiltransferasas de proteínas (PRMTs por sus siglas en inglés). La metilación de las histonas participa tanto en la represión como en la activación transcripcional, esto dependiendo del residuo que modifican y del número de grupos metilo añadidos. En el caso de las lisinas, éstas pueden estar mono, di o trimetiladas, mientras que las argininas se encuentran sólo en estados mono o dimetilados (Allis, 2007; Hsieh, 2005). Cambios en la metilación de las histonas también se han relacionado con el proceso de envejecimiento. Por ejemplo, la trimetilación en la lisina 20 de la H4 (H4K20me3), una marca característica de heterocromatina, incrementa en el hígado de ratas con la edad (Sarg, 2002) y se encuentra enriquecida en un modelo celular de progeria (Shumaker, 2006). Adicionalmente en el envejecimiento de ovocitos se alteran los patrones de metilación de diversos residuos en las histonas (Manosalva, 2010).

La acetilación de las histonas es la modificación epigenética que se ha estudiado más ampliamente. Ésta se caracteriza por la adición covalente de un grupo acetilo a un residuo de lisina, localizado principalmente en el extremo amino-terminal, lo cual neutraliza la carga positiva de la histona y genera una interacción más laxa o relajada con el ADN. La reacción de acetilación la llevan a cabo enzimas acetiltransferasas de histonas (HATs por sus siglas en inglés); sin embargo, este mecanismo es altamente dinámico y puede ser revertido por las desacetilasas de histonas (HDACs, por sus siglas en inglés). La acetilación repercute en la expresión génica, pues en un estado desacetilado las histonas empaquetan al ADN en cromatina condensada, lo cual previene el acceso de activadores transcripcionales a sus genes blanco, resultando en represión transcripcional (Allis,

2007; Hsieh, 2005). Los niveles de acetilación se alteran con la edad debido a un desbalance en la actividad de las HATs y HDACs (Tollefsbol, 2009). Por ejemplo, en un modelo murino se demostró que el deterioro cognitivo asociado con el envejecimiento, particularmente la pérdida de la memoria declarativa, está relacionado con la falta de un aumento transitorio de los niveles de acetilación de la lisina 12 de la histona 4 (H4K12), lo cual conduce a cambios en la expresión de genes en el hipocampo asociados al aprendizaje en los animales jóvenes, pero no en los viejos (Peleg, 2010). Por otro lado, la actividad de las HATs, como la proteína de unión a CREB (CBP, por sus siglas en inglés) en el hipocampo, se asocia a modificaciones en la expresión génica que son indispensables durante la formación de la memoria a largo plazo (Hsieh, 2005). Por lo tanto, el desbalance en los niveles de acetilación está relacionado con el deterioro cognitivo, uno de los principales daños funcionales que se asocian al envejecimiento. Debido a la relevancia clínica de esta condición, existen trabajos de investigación en modelos de aprendizaje y memoria en los que la manipulación farmacológica del epigenoma como, por ejemplo, el uso de inhibidores de desacetilasas revierte el detrimento en las funciones cerebrales en organismos envejecidos (Peleg, 2010). Además, las sirtuinas –un grupo de desacetilasas dependientes de NAD⁺ que se encuentran conservados desde levaduras hasta mamíferos– son uno de los mecanismos moleculares clave en la regulación epigenética de la longevidad y del proceso de envejecimiento (Michan, 2007). Por ejemplo, la sobreexpresión de estas proteínas en el cerebro de ratón revierte la pérdida del silenciamiento génico asociada al envejecimiento y promueve la estabilidad genómica (Oberdoerffer, 2008).

Existen otras modificaciones postraduccionales de las histonas como la fosforilación, la cual se descubrió en el proceso de condensación de cromosomas durante la mitosis y la meiosis. La fosforilación de la H3 ha sido la más estudiada y en ella se ha visto que la serina 10 (H3ser10) es modificada durante la activación celular en respuesta a señales mitogénicas y, recientemente, también se ha asociado con la activación transcripcional en eucariontes. Esta modificación es catalizada por diversas cinasas como la proteína ribosomal S6 cinasa 2 (RSK2) y la proteína cinasa 1-2 activada por mitógenos y estrés (MSK1-2), mientras que las fosfatasa como PP1 y PP2A remueven

los grupos fosfato de las histonas. Adicionalmente, la fosforilación en H3Ser10 se ha relacionado con una subsecuente acetilación en la Lys 14 de la misma histona (Allis, 2007; Hsieh, 2005).

En la ubiquitinación y la sumoilación de histonas, enzimas específicas adicionan covalentemente los polipéptidos de ubiquitina o SUMO, respectivamente. La ubiquitinación puede ser represora o activadora dependiendo de los residuos específicos afectados. Sin embargo, la sumoilación parece tener una función principalmente silenciadora (Shiio, 2003). La monoubiquitinación de H2B es activadora de la transcripción y es mediada por Rad6/Bre1, mientras que la monoubiquitinación de H2A promueve la represión transcripcional y es catalizada por las proteínas del grupo polycomb Bmi1/Ring1A. La ubiquitinación también puede ser removida por la acción de proteasas como Ubp8 y Ubp10 (Allis, 2007; Hsieh, 2005).

A pesar de la función epigenética que la fosforilación, ubiquitinación y sumoilación desempeñan en las células, aún se desconoce si cambios en estas modificaciones están asociados con el envejecimiento.

Una perspectiva epigenética del envejecimiento

Diversos estudios han demostrado que los cambios epigenéticos que ocurren durante el envejecimiento son estocásticos o se dan en respuesta a factores extrínsecos (Sedivy, 2008). Éstos conducen a un fenómeno conocido como deriva epigenética a partir del cual se establecen epigenomas diferentes en genomas idénticos. El fenómeno afecta de manera diferencial la homeostasis fisiológica y la aparición de síntomas asociados al envejecimiento en organismos que comparten secuencias similares de ADN (Fraga, 2007; Tollefsbol, 2009).

Los gemelos monocigóticos constituyen un modelo óptimo para el estudio del origen de diferencias fenotípicas en organismos genotípicamente idénticos (figura 2) y diversos estudios en éstos han contribuido a entender el papel de la deriva epigenética en el envejecimiento. Los gemelos monocigóticos comparten el mismo material genético, sin embargo, la aparición de enfermedades puede ser muy diferente en ambos. Fraga y colaboradores realizaron un estudio en el que analizaron los patrones globales y locus-específico de metilación de ADN, así

como las diferencias en las modificaciones de histonas en muestras de sangre de gemelos monocigotos. Los resultados demostraron que las marcas epigenéticas son esencialmente idénticas en gemelos jóvenes, mientras que en los pares de gemelos viejos existen variaciones sustanciales en varios tejidos distribuidas a lo largo de todo el genoma y que afectan tanto a las secuencias repetidas del ADN como a los genes de una sola copia. Se encontró que el grado de discordancia en los patrones epigenéticos está relacionado con los factores ambientales, ya que éste se acentúa entre los gemelos con estilos de vida contrastantes o que han vivido separados la mayor parte de su vida. Adicionalmente, Fraga y colaboradores (2005) describieron que las diferencias en la expresión génica entre los pares de gemelos viejos son cuatro veces mayores que las observadas entre gemelos jóvenes. Diversos factores ambientales como fumar, la actividad física y la dieta, entre otros, han sido propuestos como cruciales en el establecimiento de diferencias epigenéticas. Sin embargo, es posible que defectos en la transmisión y en el mantenimiento de la información epigenética también se acumulen durante el envejecimiento y participen en el proceso de deriva epigenética (Fraga, 2005; Fraga, 2007).

Otros ejemplos interesantes que asocian a los factores ambientales como moduladores del envejecimiento son las diferencias fenotípicas encontradas en animales clonados a partir del ADN de un donante. También se ha observado la plasticidad fenotípica relacionada con la esperanza de vida en insectos sociales como las hormigas; en éstas, la estirpe de las reinas es más longeva en comparación con las obreras, a pesar de que los genomas de ambas castas son prácticamente idénticos. En el caso de estos insectos, se cree que el régimen nutricional particular de la hormiga reina es el que contribuye a incrementar la esperanza de vida por más de 10 veces (Bonasio, 2010). En contraparte, en animales de laboratorio mantenidos en condiciones ambientales controladas, el envejecimiento se manifiesta de forma heterogénea y las diferencias en la longevidad se pueden explicar por procesos epigenéticos estocásticos (Finch, 2000; Tollefsbol, 2009).

Desde la perspectiva clínica y por tratarse de procesos dinámicos y modulables, una aproximación epigenética del envejecimiento abre la posibilidad de modular la progresión o el impacto que tiene el paso del tiempo en el detrimento

de la fisiología en el ser humano. Por ejemplo, el deterioro de los procesos neurales, asociado a la edad, ha sido objeto de diversas investigaciones. En un intento por entender los mecanismos moleculares del envejecimiento cerebral en humanos, el grupo encabezado por Tao Lu analizó los perfiles transcripcionales de la corteza cerebral frontal en sujetos de 26 a 106 años de edad. Los resultados demostraron que a partir de los 40 años existe una disminución en la expresión de los genes que participan en plasticidad sináptica, transporte vesicular y función mitocondrial. Además, también disminuyen los genes asociados a la respuesta a estrés, los genes antioxidantes y los de reparación de ADN (Lu, 2004).

Por otra parte, los síndromes progeroides, caracterizados por ser desórdenes monogénicos en donde los genes afectados codifican para proteínas de reparación de ADN (como las helicasas en el síndrome de Werner) o de estructura del nucleoesqueleto (como lámina A/C en la progeria Hutchinson-Gilford), recapitulan varios de los síntomas del envejecimiento en edades prematuras. Sin embargo, a pesar de su origen genético, en estos síndromes también se observa una inestabilidad genómica, incluyendo erosión de telómeros, desorganización global de la cromatina y una pérdida notoria de heterocromatina. Por lo tanto, las anomalías nucleares que tienen en común los síndromes progeroides apoyan la idea de que el envejecimiento natural también está mediado por mecanismos epigenéticos (Navarro, 2006).

La predisposición a padecer algunas patologías se le ha atribuido a procesos epigenéticos que se manifiestan en algunos órganos de manera específica. Por ejemplo, la propensión a desarrollar la enfermedad de Alzheimer con la edad se ha explicado por incrementos en la expresión de los genes que codifican para la proteína precursora de amiloide (APP), BACE y PS1, a consecuencia de la hipometilación global del ADN asociada a la edad, lo cual repercute en un aumento en la producción de β -amiloide. También, la diferenciación continua y la memoria de exposición antigénica característica del sistema inmune adaptativo depende, entre otros factores, de la impronta epigenética mediada por la metilación del ADN. La hipometilación asociada al envejecimiento repercute en el funcionamiento de los linfocitos de memoria y puede generar desórdenes autoinmunes. Otro ejemplo es la osteoartritis, patología derivada de una disminución en

el contenido de colágena y asociada a la desmetilación de promotores e inducción de la expresión de genes que codifican para las proteasas de matriz extracelular en los condrocitos, las cuales en condiciones normales se mantienen silenciados (Tollefsbol, 2009).

En resumen, la regulación epigenética espacial y tejido-específica de los metazoarios sugiere que el diseño y la implementación de estrategias farmacológicas y terapéuticas encaminadas a combatir el deterioro y las enfermedades relacionadas con el envejecimiento deben contemplar la heterocronía fisiológica que se experimenta con el paso de la edad.

CONCLUSIONES

Desde la perspectiva epigenética, la definición del envejecimiento está directamente relacionada con los cambios reversibles de la cromatina que regulan la expresión génica diferencial, la plasticidad fenotípica y la fisiología de los organismos con el paso del tiempo. Si bien diversos cambios en las diferentes modificaciones epigenéticas se han asociado con el envejecimiento, aún falta mucho por explorar en este campo. Por ejemplo, desconocemos cómo las diferentes marcas epigenéticas “dialogan” entre sí y cómo las células integran dicha información y producen las diversas manifestaciones de la plasticidad fenotípica asociadas al envejecimiento. Tampoco sabemos si existe un patrón de los epigenomas relacionado con la fragilidad o la robustez con la que los organismos enfrentan dicho proceso. Estos estudios sobre el estado global de la cromatina, así como la función, interrelación y efectos de las diferentes modificaciones epigenéticas, pudieran contribuir en un futuro a entender con más detalle la biología del envejecimiento y al descubrimiento de nuevos biomarcadores de este proceso.

El dinamismo de la estructura cromatínica abre la posibilidad de modular los cambios deletéreos que experimentan los individuos con el paso del tiempo. Ante el panorama actual en el que la medicina tiene el reto de personalizar los tratamientos en función del genoma de cada individuo, es muy importante considerar el desarrollo de estrategias clínicas que integren la heterogeneidad del envejecimiento con el epigenoma y heterocronía de cada órgano.

REFERENCIAS

1. Allis CD, Jenuwein T, Reinberg D. Epigenetics. Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2007:502 p.
2. Berdyshev GD, Korotaev GK, Boiarskikh GV, Vaniushin BF. [Nucleotide composition of DNA and RNA from somatic tissues of humpback and its changes during spawning]. *Biokhimiia*, 1967;32:988-93.
3. Bonasio R, Zhang G, Ye C, Mutti NS, Fan, X, Qin N, Donahue G, Yang P, Li Q, Li C, Zhang P, Huang Z, Berger SL, Reinberg D, Wang J, Liebig J. Genomic comparison of the ants *Camponotus floridanus* and *Harpegnathos saltator*. *Science*, 2010;329:1068-71.
4. Feinberg AP. Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease. *Nature*, 2007;447:433-40.
5. Finch CE, Kirkwood TBL. Chance, development, and aging. New York: Oxford University Press, 2000:x, 278 p.
6. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, Heine-Suner D, Cigudosa JC, Urioste M, Benitez J, Boix-Chornet M, Sanchez-Aguilera A, Ling, C, Carlsson E, Poulsen P, Vaag A, Stephan Z, Spector TD, Wu YZ, Plass C, Esteller M. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005;102:10604-9.
7. Fraga MF, Esteller M. Epigenetics and aging: the targets and the marks. *Trends Genet*, 2007;23:413-8.
8. Funayama R, Ishikawa F. Cellular senescence and chromatin structure. *Chromosoma*, 2007;116:431-40.
9. Holliday R, Pugh JE. DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science*, 1975;187:226-32.
10. Hsieh J, Gage FH. Chromatin remodeling in neural development and plasticity. *Curr Opin Cell Biol*, 2005;17:664-71.
11. Hwang ES, Yoon G, Kang HT. A comparative analysis of the cell biology of senescence and aging. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2009;66:2503-2524.
12. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet*, 2003;33 Suppl:245-54.
13. Levenson JM, Sweatt JD. Epigenetic mechanisms in memory formation. *Nat Rev Neurosci*, 2005;6:108-18.
14. Lu T, Pan Y, Kao SY, Li C, Kohane I, Chan J, Yankner BA. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. *Nature*, 2004;429:883-91.
15. Manosalva I, Gonzalez A. Aging changes the chromatin configuration and histone methylation of mouse oocytes at germinal vesicle stage. *Theriogenology*, 2010;74:1539-47.
16. Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochem J*, 2007;404:1-13.
17. Navarro CL. Molecular bases of progeroid syndromes. *Human Molecular Genetics*, 2006;15:R151-R161.
18. Oberdoerffer P, Michan S, Mcvay M, Mostoslavsky R, Vann J, Park SK, Hartlerode A, Stegmuller J, Hafner A, Loerch P, Wright SM, Mills KD, Bonni A, Yankner BA, Scully R, Prolla TA, Alt FW, Sinclair DA. SIRT1 redistribution on chromatin promotes genomic stability but alters gene expression during aging. *Cell*, 2008;135:907-18.
19. Peleg S, Sananbenesi F, Zovoilis A, Burkhardt S, Bahari-Javan S, Agis-Balboa RC, Cota P, Wittnam JL, Gogol-Doering A, Opitz L, Salinas-Riester G, Dettenhofer M, Kang H, Farinelli L, Chen W, Fischer, A. Altered histone acetylation is associated with age-dependent memory impairment in mice. *Science*, 2010;328:753-6.
20. Sarg B, Koutzamani E, Helliger W, Rundquist I, Lindner HH. Postsynthetic trimethylation of histone H4 at lysine 20 in mammalian tissues is associated with aging. *J Biol Chem*, 2002;277:39195-201.
21. Sedivy JM, Banumathy G, Adams PD. Aging by epigenetics--a consequence of chromatin damage? *Exp Cell Res*, 2008;314:1909-17.
22. Shiio Y, Eisenman, RN. Histone sumoylation is associated with transcriptional repression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003;100:13225-30.
23. Shumaker DK, Dechat T, Kohlmaier A, Adam SA, Bozovsky MR, Erdos MR, Eriksson M, Goldman AE, Khuon S, Collins FS, Jenuwein T, Goldman RD. Mutant nuclear lamin A leads to progressive alterations of epigenetic control in premature aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006;103:8703-8.
24. Tollefsbol TO. Epigenetics of aging. London: Springer, 2009:469 p.
25. Tra J, Kondo T, Lu Q, Kuick R, Hanash S, Richardson

B. Infrequent occurrence of age-dependent changes in CpG island methylation as detected by restriction landmark genome scanning. *Mech Ageing Dev*, 2002;123:1487-503.

26. West-Eberhard MJ. Phenotypic plasticity and the origins of diversity. *Annual Review of Ecology and Systematics*, 1989;20:30.

RESUMEN CURRICULAR DE LOS AUTORES

Ingrid Fetter Pruneda

Bióloga por la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional Autónoma de México. Para su tesis de licenciatura estudió la participación del gen *trithorax tonalli* durante la metamorfosis de *Drosophila melanogaster*. Candidata a doctora en Ciencias por la UNAM, realiza su tesis doctoral sobre el papel y caracterización de la estructura de la cromatina en un modelo de plasticidad cortical al nacimiento en ratas. Ganadora de la beca Fulbright para realizar una estancia de investigación para estudiar el papel de la epigenética en la conducta en hormigas en la Universidad de Rockefeller, Nueva York. Ha sido seleccionada por la FENS-IBRO como una de los 30 estudiantes para asistir al curso internacional "Development and Plasticity of Cortical Representation". Ha impartido la clase "Bases genéticas de la conducta" en la Facultad de Psicología. Ha asesorado una tesis de licenciatura sobre las bases genómicas de la plasticidad intermodal en ratas. Es coautora de un artículo de revisión sobre plasticidad cerebral y epigénesis, y ha participado en cinco congresos nacionales e internacionales.

Leonora Olivos Cisneros

Licenciada en Investigación Biomédica Básica por la Universidad Nacional Autónoma de México. Su tesis de licenciatura se enfocó al estudio de los efectos de la exposición al vanadio sobre la proliferación celular del complejo neuroventricular. Candidata a doctora en Ciencias Biomédicas por la UNAM, realiza su tesis doctoral sobre el papel de los mecanismos de regulación del ciclo celular y el acortamiento telomérico en el proceso de diferenciación de las células troncales neurales. Desde 2001 ha realizado diversas estancias de investigación en laboratorios de facultades e institutos de la UNAM. Su excelencia académica sido reconocida por la Fundación Ing. Bernardo Quintana Arriola y con la medalla Gabino Barreda. Ha impartido clases y conferencias en el Instituto de Investigaciones Biomédicas, en la Facultad de Medicina y para la Dirección General de Orientación y Servicios Educativos, UNAM. Ha participado en tres congresos nacionales e internacionales y es coautora de dos publicaciones en revistas internacionales indexadas.

Gabriel Gutiérrez Ospina

Médico cirujano, maestro en Ciencias Fisiológicas

y doctor en Ciencias por la UNAM. Posdoctorados en el Centro Médico de la Universidad de Duke y en la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill. Actualmente es investigador titular de tiempo completo en el Departamento de Biología Celular y Fisiología del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM y es miembro del Sistema Nacional de Investigadores, nivel II. Líneas de investigación: mecanismos moleculares y celulares que subyacen a los procesos de plasticidad cerebral, neurogénesis y envejecimiento neurales de mamíferos, plasticidad fenotípica en especies de reptiles y anfibios silvestres, magnetorecepción en la tortuga marina, integración multisensorial en el gato y control de la deposición espermática en roedores. Cuenta con más de 40 artículos en revistas internacionales indexadas y más de 600 citas. Ha dirigido 17 tesis de licenciatura, cinco de maestría y cinco de doctorado. Ha sido distinguido con becas y premios otorgados por las fundaciones Pew, Ricardo J. Zevada, Miguel Alemán y Fulbright-García Robles, así como por organizaciones como la Human Frontiers, Funsalud (Premio José Santos en Oftalmología), Grupo Roche-Syntex de México (Premio Jorge Ronsenkranz). Es miembro regular de la New York Academy of Sciences, la American Geophysical Union, la Society for Neuroscience y la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas.

Shaday Michán

Bióloga por la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional Autónoma de México. Doctorado en Ciencias Biomédicas en el Instituto de Fisiología Celular, UNAM. Posdoctorado de un año en el Instituto de Biotecnología, UNAM. Cinco años de posdoctorado en la Escuela de Medicina de Harvard en el laboratorio del profesor David A. Sinclair. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores. Obtuvo en dos ocasiones la medalla Gabino Barreda de la UNAM. Reconocida como "La mejor estudiante de México 1996". Fue profesora en Biología, Facultad de Ciencias, UNAM, de 1995-2001. Becaria del "Molecular Biology of Aging Course", Marine Biological Laboratory, Woods Hole, Massachusetts. Ha participado en numerosos seminarios y congresos nacionales e internacionales. Estancias de investigación en Texas A&M University; Laboratory of Experimental Gerontology, NIA, NIH; y Ottawa Health Research Institute, Canadá. Publicaciones principales en *Cell*, *Journal of Neuroscience*, *PLoS One*, *Free Rad Biol Med* y *Aging*. Más de 500 citas. Actualmente es investigadora en Ciencias Médicas del Instituto de Geriátrica. Líneas de investigación: Biogerontología, genética molecular del envejecimiento; estudio de los mecanismos moleculares de envejecimiento que incluyen la dinámica y función del acetiloma celular y el papel de las sirtuinas, gerontogenes que codifican para desacetilasas dependientes de NAD⁺, en el mantenimiento de la homeostasis del acetiloma, en la regulación del envejecimiento y en el desarrollo de enfermedades relacionadas con este proceso.