

Epigenética, más allá de la Genética

Karla L. Macías Sánchez*, Vanesa Zazueta-Novoa*, Claudia L. Mendoza-Macías*,
Ángeles Rangel-Serrano** y Felipe Padilla-Vaca**

RESUMEN

La epigenética es el estudio de los cambios heredables reversibles en la función de los genes que ocurren sin cambios en la secuencia de ADN. Las modificaciones químicas del ADN y sus proteínas asociadas determinan la expresión selectiva de genes y su influencia en el comportamiento de las células. Las modificaciones epigenéticas del genoma regulan muchos procesos celulares, tales como el desarrollo embrionario, la inactivación del cromosoma X, la impronta genómica y, la estabilidad de los cromosomas. La alteración de las modificaciones epigenéticas o la pérdida de su control, pueden causar enfermedades como el cáncer y contribuir al desarrollo de enfermedades autoinmunes. Por lo anterior, se ha propuesto que la identificación de los patrones epigenéticos heredables tales como la metilación del ADN y la acetilación de histonas sería una herramienta útil en el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades causadas por errores epigenéticos.

ABSTRACT

Epigenetics is the study of reversible inheritable changes in gene function that occur without a change in the sequence of nuclear DNA and is transmitted from one generation of cells or organisms to the next. The chemical modifications to DNA and its associated proteins help to determine the selective use of genes and influence cell fate. Epigenetic modifications of the genome are involved in regulating many cellular processes. These include embryonic development, X chromosome inactivation and genomic imprinting. Abnormal epigenetic modifications and control can cause disease, including cancer and autoimmune diseases. Identification of inheritable epigenetic patterns such as DNA methylation and histone acetylation has been proposed as a useful marker for the early detection and prognosis of diseases caused by epigenetic errors.

Recibido: 29 de Mayo de 2007
Aceptado: 7 de Febrero de 2008

INTRODUCCIÓN

El campo de la biomedicina ha evolucionado significativamente desde que Watson y Crick dieron a conocer por primera vez la estructura tridimensional del ADN hace 50 años. Esto significó un cambio radical en la forma de ver y tratar de solucionar las enfermedades, ya que se sabe que muchas de éstas son causadas por modificaciones (mutaciones) en el material genético; por esta razón es que el proyecto del genoma humano es de gran relevancia. El conocimiento de las mutaciones específicas asociadas con enfermedades humanas, ofrece la oportunidad para el desarrollo de mejores herramientas de diagnóstico y terapias génicas dirigidas.

El comportamiento de una célula es definido por sus proteínas constituyentes, las cuales son el resultado de patrones específicos de la expresión de genes. Las células manejan la expresión de los genes envolviendo al

ADN con proteínas llamadas histonas, las cuales forman unas estructuras conocidas como nucleosomas. Estas estructuras se organizan para formar la cromatina, que a su vez conforma los cromosomas (Figura 1). Estudios recientes indican que la expresión genética se regula no sólo por regiones que se encuentran dentro del mismo gen o por factores que permiten su transcripción, sino también por una serie de eventos conocidos como mecanismos epigenéticos (Rodenhiser y Mann, 2006).

El término "epigenética", introducido en 1942 por Conrad Hal Waddington, describía la forma en que la acción de los genes y su expresión influía

Palabras clave:

Epigenética; Metilación del ADN; Código de histonas; Epimutación.

Keywords:

Epigenetics; DNA methylation; Histone code; Epimutation.

* Estudiantes de posgrado del Instituto de Investigación en Biología Experimental del curso de Epigenética I y II

** Instituto de Investigación en Biología Experimental, Facultad de Química de la Universidad de Guanajuato, Guanajuato, Gto., C.P. 36000, México.
Correo electrónico: padillaf@quijote.ugto.mx

para originar un fenotipo determinado (Waddington, 1942). Actualmente el concepto ha evolucionado y se define a la epigenética como la ciencia encargada de estudiar las alteraciones en la expresión de genes que surgen durante el desarrollo y la proliferación celular, por medio de procesos que no cambian la información (secuencia) contenida en el material genético, pero que modulan la expresión génica a través de modificaciones específicas relacionadas con la remodelación de la cromatina mediada por modificaciones químicas de las histonas y del ADN. Estos cambios en el ADN pueden ser estables y pasar a través de divisiones mitóticas y meióticas de las células, es decir, pueden heredarse (Crews y McLachlan, 2006).

Las investigaciones han demostrado que los mecanismos epigenéticos proporcionan una protección adicional a la del control transcripcional que regula la expresión de los genes. Estos mecanismos son componentes esenciales en el desarrollo y funcionamiento normal de las células. De igual manera que las modificaciones en la secuencia del ADN, las anomalías epigenéticas pueden ocasionar diversos padecimientos (Scarano y col., 2005), ya que se sabe que aberraciones en el código epigenético pueden ser factores causales del cáncer, de desórdenes genéticos, disfunciones cognitivas y síndromes pediátricos, además de contribuir al desarrollo de enfermedades autoinmunes y al envejecimiento (Tabla 1). El conocer y entender cuales son las principales causas de las enfermedades, da la posibilidad de crear nuevas terapias para las mismas, así como de introducir nuevas estrategias de diagnóstico (Peaston y Whitelaw, 2006).

COMPONENTES DE LA MAQUINARIA EPIGENÉTICA

En eucariotes, el ADN genómico es empaquetado para formar la cromatina, cuya condensación impacta en procesos tales como la transcripción, replicación, recombinación y reparación del ADN. La regulación dinámica de la organización de la cromatina durante el crecimiento y diferenciación es dependiente de un complejo de proteínas, algunas de ellas con actividad enzimática que modifica a las histonas. Estas modificaciones incluyen: acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinación y sumoilación, con efectos sinérgicos o antagónicos que regulan la actividad transcripcional de un gen (Ooi y Wood, 2007). Este "código de histonas" crea subdominios en la cromatina funcionalmente distintos, que pueden definir la activación o silenciamiento transcripcional de un gen (Figura 1) (Grewal y Moazed, 2003; Rodenhiser y Mann, 2006).

Los nucleosomas son las unidades estructurales básicas de la cromatina y están formados por una familia de proteínas llamadas histonas (H2A, H2B, H3 y H4). La histona H1 estabiliza el ensamblaje del núcleo octamérico en estructuras específicas de la cromatina. Muchas de las proteínas accesorias que acompañan a la cromatina son expresadas en etapas específicas del desarrollo celular. Las histonas poseen una región en su amino terminal muy versátil que sirve como blanco para las modificaciones post-traduccionales que sufren (Verdone y col., 2006).

Los nucleosomas se relajan y descondensan como consecuencia de la disminución de la afinidad entre el ADN y las histonas acetiladas, lo cual

Tabla 1.
Regulación por mecanismos epigenéticos y sus consecuencias.

Funciones normales reguladas por mecanismos epigenéticos		Anormalidades causadas por errores epigenéticos	
Organización correcta de la cromatina	Controla los estados activo e inactivo de células embrionarias y somáticas	Hipermetilación del ADN	Origina condensación de la cromatina y silenciamiento de genes supresores de tumores, entre otros
Metilación específica del ADN y modificaciones de histonas	Controla patrones epigenéticos gen-específicos y tejido-específicos	Hipometilación del ADN	Activa oncogenes, originando inestabilidad en el cromosoma; activa transposones
Silenciamiento de elementos repetitivos	Asegura que el correcto ordenamiento de la cromatina y los patrones de expresión génicos sean mantenidos	Mutaciones en citocinas metiladas	Origina una expresión génica inapropiada
Impronta genómica	Es esencial para el desarrollo	Defectos en la impronta	Da como resultado la pérdida de la identidad parental
Inactivación del cromosoma X	Equilibra la expresión génica entre machos y hembras		

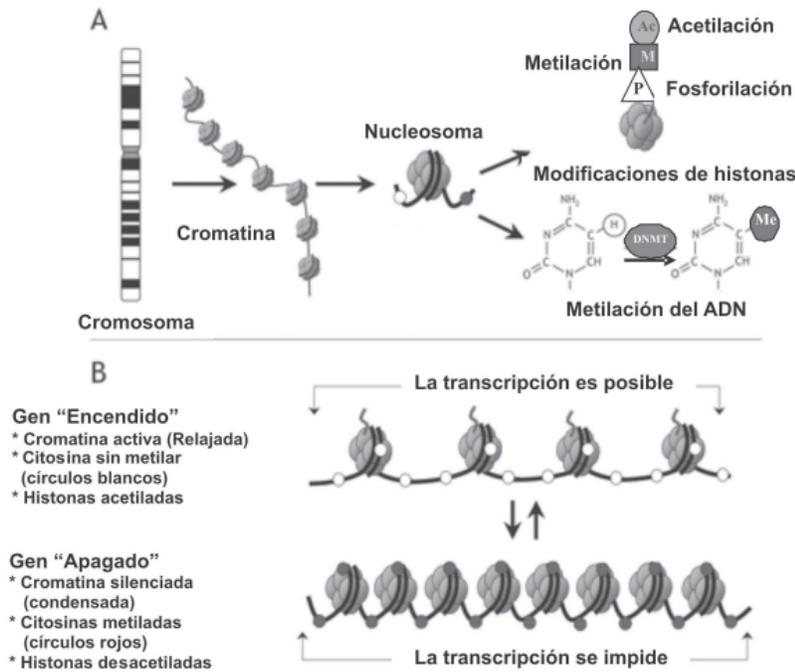


Figura 1. Representación esquemática de las modificaciones epigenéticas (A) y de los cambios reversibles en la organización de la cromatina que determina la expresión de los genes (B) (Rodenhiser y Mann 2006).

permite la entrada de los factores de transcripción necesarios para sintetizar el ARN. La acetilación de las histonas también es importante como una señal para la unión de factores que actúan *in trans*, ya que muchos de ellos poseen regiones que específicamente interactúan con las lisinas de las histonas. Este proceso ocurre a lo largo de todo el ADN genómico, sobre todo en aquellas regiones donde se ubican genes esenciales para la sobrevivencia de la célula. Las histonas acetiladas se asocian a un estado transcripcionalmente activo de la cromatina, mientras que la eliminación del grupo acetilo da por resultado una represión transcripcional. La acetilación/desacetilación es llevada a cabo por las acetiltransferasas de histonas (HATs) y las desacetilasas de histonas (HDACs), respectivamente, cuyo balance es importante en la modulación de la actividad de un gen (Grewal y Moazed, 2003; Rodenhiser y Mann, 2006).

Otra modificación importante es la metilación de las histonas que está asociada con un estado de represión transcripcional. Las histonas H3 y H4 son metiladas en residuos de lisina y arginina localizadas en posiciones específicas. Los principales sitios de metilación de lisina son: Lis4, Lis9, Lis27, Lis36, Lis 79 en la H3 y Lis 20 en la H4. Los residuos de lisina pueden ser metilados en la forma de mono, di o trimetilación y esta metilación diferencial proporciona diversidad funcional en cada sitio de metilación. Se ha observado que algunos sitios de metilación de lisina en histonas son adyacentes a residuos de serina-treonina que son sitios conocidos de fosforilación o sitios potencialmente fosforilables, lo cual podría tener un papel en regular la unión de factores remodeladores de la cromatina dependen-

tes de metilación. La metilación de argininas en las histonas está ligada a la activación génica, por lo que el reclutamiento de Arg metiltransferasas de histonas es parte de la vía de inicio de la transcripción de ciertos genes. Recientemente se ha identificado una enzima que cataliza la remoción de histonas metiladas en los residuos de arginina, indicando que no todos los tipos de metilación en histona son irreversibles (Cheung y Lau, 2005).

Otro mecanismo que también induce cambios epigenéticos es la metilación del ADN que es llevada a cabo por la enzima ADN metiltransferasa, la cual adiciona un grupo metilo a la citosina de las islas CpG que se localizan en las regiones promotoras de algunos genes (Feil, 2006). Generalmente estas islas CpG no están metiladas en genes de mantenimiento, los cuales son expresados en la mayoría de los tejidos. En la mayoría de los estudios, el incremento en la metilación del ADN está asociado con el silenciamiento genético y la disminución en la metilación con la activación de la transcripción (Hassan y Zemleni, 2006). La metilación tiene por objeto el "apagado" de genes específicos en algunas etapas de desarrollo para que no sean expresados en etapas posteriores (Rodenhiser y Mann, 2006). Sin embargo, no se conoce por qué las islas CpG localizadas en regiones promotoras de algunos genes supresores de tumores son metiladas durante la tumorigénesis, mientras que permanecen no metiladas en células normales (Caiafa y Zampieri, 2005).

Existen mecanismos adicionales que forman parte de la maquinaria epigenética, como es la presencia de pequeños transcritos de ARN llamados ARN de interferencia, los cuales se unen a secuencias de ARN complementarias, silencian-

do la expresión de un gen determinado mediante la metilación de histonas. La cadena antisentido del RNA de interferencia regula la expresión de genes en células de humano a través de modificaciones epigenéticas, principalmente mediante la metilación de la lisina 9 de la histona 3 (Grewal y Moazed, 2003; Weingberg y col., 2006).

Recientemente se ha correlacionado que sitios blanco no apropiados o una actividad deficiente de las enzimas que forman parte de la maquinaria epigenética, pueden provocar la transformación de las células, haciéndolas perder los mecanismos de control del crecimiento, la progresión del ciclo celular, así como de la muerte celular programada (apoptosis). Las alteraciones en los patrones epigenéticos normales pueden desregular el patrón de expresión de los genes con profundas y diversas consecuencias clínicas (Insinga y col., 2005; Munot y col., 2006).

ESTILO DE VIDA Y EPIGENÉTICA

En la actualidad, la identificación de mutaciones genéticas se utiliza como un biomarcador en el diagnóstico de diversas enfermedades. Sin embargo, el medio que nos rodea y nuestros hábitos, también pueden tener consecuencias sobre la información genética y su paso hacia la siguiente generación. Anteriormente se desconocía el enlace entre el medio ambiente y la epigenética, pero diversas investigaciones han demostrado que los factores ambientales y la dieta pueden influir en las modificaciones de las histonas y del ADN (Feil, 2006; Peaston y Whitelaw, 2006). Los grupos metilo son adquiridos a través de la dieta y son donados al ADN a través de la vía del folato y la metionina. Los cambios en la metilación del ADN pueden ocurrir

como resultado de los niveles bajos de folato, metionina o selenio, provocando serias consecuencias clínicas como: defectos en el tubo neural, cáncer y arteriosclerosis. Tales desajustes en los nutrientes de la dieta pueden llevar a la hipometilación y/o inestabilidad genética (rearrreglos cromosomales) (Rodenhiser y Mann, 2006).

El epigenoma, que es el patrón de “marcas químicas del ADN”, parece ser más vulnerable a factores ambientales durante la embriogénesis debido a que la síntesis de ADN es muy alta y los patrones de metilación del ADN requeridos para el desarrollo de tejidos normales, son establecidos durante este periodo. Por lo tanto, cuando se evalúan los efectos de la influencia del entorno sobre el epigenoma se deben considerar tanto la dosis como el tiempo de desarrollo. De acuerdo a esto, las modificaciones epigenéticas causadas por el ambiente nutricional del embrión, feto y neonato están involucradas en la etiología de enfermedades en los adultos. Patrones heredables de metilación del ADN y otras modificaciones epigenéticas son establecidos durante el desarrollo en las diferentes etapas del embrión. Esto involucra diferentes mecanismos intrínsecos que también están influenciados por el ambiente uterino (Gallou-Kabani y Junien, 2005). El epigenotipo resultante determina la expresión de genes heredables y por consecuencia del fenotipo.

Factores ambientales, toxicológicos y nutricionales, modifican el establecimiento y mantenimiento de patrones epigenéticos (Figura 2) (Delaval y col., 2006). En los últimos años, se ha demostrado que desórdenes comunes como la obesidad, la diabetes tipo II, la hipertensión, el asma y la esquizofrenia tienen su origen en la nutrición durante la gestación y la lactancia. La programación epigenética del feto en el útero y durante el desarrollo postnatal está bajo la influencia del medio metabólico durante el embarazo y de la cantidad y la calidad de nutrientes disponibles a través de la dieta materna, respectivamente (Gallou-Kabani y Junien 2005).

Agentes contaminantes del medio ambiente, tales como los metales (arsénico) e hidrocarburos aromáticos (benzopireno), también pueden desestabilizar el genoma y modificar el metabolismo celular. Estos agentes tóxicos, se han encontrado en ambientes contaminados con sustan-

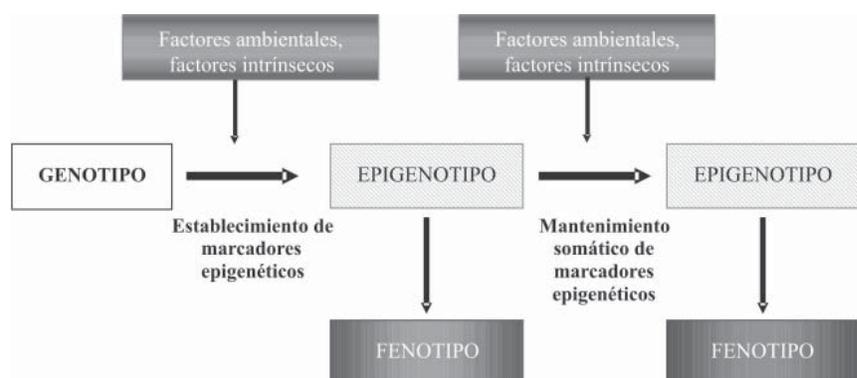


Figura 2. La unión dinámica entre el genotipo, epigenotipo y fenotipo (Feil, 2006).

cias químicas; agua para beber y en el humo del cigarrillo. El efecto de la exposición a tales contaminantes puede variar debido a alteraciones genéticas preexistentes que pueden predisponer a las personas a cambios epigenéticos (Anway y Skinner, 2006; Rodenhiser y Mann, 2006). En varios estudios de poblaciones humanas, se ha observado que el “estilo de vida” de los abuelos puede tener consecuencias fenotípicas en sus nietos. Estos efectos generacionales no han podido ser explicados por mutaciones genéticas, por lo que pueden estar relacionados con la herencia epigenética (Feil, 2006).

IMPLICACIONES DE LA EPIGENÉTICA

Los gemelos monocigóticos, los cuales son considerados organismos genéticamente idénticos ya que provienen de un mismo cigoto, pueden presentar diferencias epigenéticas, lo cual se manifiesta en diferencias fenotípicas (Wong y col., 2005). Los gemelos monocigóticos, a pesar de que comparten un mismo genotipo, no son idénticos; ya que presentan diferencias en la susceptibilidad a enfermedades, así como características antropomórficas distintas. Existen muchas posibilidades para explicar estas observaciones, siendo una la existencia de diferencias epigenéticas. Es por esa razón que entre gemelos idénticos, uno de ellos puede desarrollar un trastorno bipolar o de esquizofrenia y el otro no; o que con la misma alteración en un gen particular uno presente cáncer a los 25 años y el otro no desarrolle el tumor hasta los 70 años. Los gemelos tienen el mismo genoma pero difieren en su epigenoma. La importancia de estas variaciones epigenéticas es que pueden activar o inhibir la expresión de algunos genes y esto es lo que explicaría las diferencias físicas o de susceptibilidad a enfermedades (Wong y col., 2005).

La inactivación de uno de los cromosomas X en la mujer, permite equilibrar la carga genética de este cromosoma entre hombres y mujeres. Sin embargo, ciertos genes escapan a esta inactivación. Este cambio de expresión se ve relacionado con el grado de metilación del ADN y de acetilación de las histonas, proponiendo la acetilación de la histona H3 como un marcador epigenético que predispone la expresión de genes en el cromosoma X inactivo en mujeres (Anderson y Brown, 2005).

Tanto el aumento como la disminución de la metilación del ADN, están asociados con el proceso de envejecimiento. Las evidencias señalan que estos cambios en la metilación dependientes de la edad están relacionados con el desarrollo de desórdenes neuroló-

gicos, autoinmunidad y cáncer en ancianos (Rodenhiser y Mann, 2006). Se sabe que a lo largo de la vida del ser humano se acumulan mutaciones en la secuencia de ADN y que estas mutaciones se dan en una proporción de 1 en cada 100 000 pares de bases. Esta frecuencia de mutación no es suficiente para explicar las extensas disfunciones celulares y de tejidos en los ancianos; por lo que para esclarecer este fenómeno, se propone que existen cambios en los patrones epigenéticos durante el envejecimiento.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS POR ALTERACIONES EPIGENÉTICAS

Diversas enfermedades se presentan debido a cambios en la expresión de los genes por factores epigenéticos, los cuales bloquean o inducen su expresión y causan alteraciones en el funcionamiento de la célula. Los cambios en el estado de metilación del ADN pueden conducir a múltiples enfermedades incluyendo diversos tipos de cáncer, síndromes, enfermedades autoinmunes, infertilidad masculina, autismo, trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos (Anway y Skinner, 2006). Este cambio puede ser causante de patologías o degeneración celular como en el cáncer, el cual es un proceso multifactorial en el que errores genéticos y epigenéticos se acumulan y transforman una célula normal en una célula tumoral. La hipometilación global conduce a la activación de oncogenes y al rearrreglo cromosómico, mientras que la hipermetilación se asocia con el silenciamiento de genes supresores de tumores (Scarano y col., 2005; Munot y col., 2006).

Muchas aberraciones epigenéticas que ocurren durante la tumorigénesis pueden estar relacionadas con hipermetilación ectópica. El crecimiento de células malignas requiere de la inactivación de genes supresores de tumores, la activación de rutas estimuladoras del crecimiento, cambios en la fosforilación de varias proteínas celulares, evasión de la apoptosis, inmortalización, angiogénesis, invasión y metástasis (Carbone y col., 2004). Se ha encontrado que varios tipos de cáncer de mama se definen por la inactivación simultánea de varios genes ocasionada por la metilación del ADN, similar a lo encontrado en cánceres gástricos y de colon (Munot y col., 2006).

La activación de la respuesta inmune también involucra cambios epigenéticos, lo cual permite que células individuales realicen una respuesta inmune específica que pueda mantenerse a lo largo de múltiples generaciones celulares. La pérdida del control epigenético sobre este proceso complejo contribuye a la enfermedad autoinmune. El lupus eritematoso sis-

témico es una enfermedad inflamatoria autoinmune caracterizada por la producción de autoanticuerpos contra múltiples antígenos nucleares. Esta enfermedad se asocia con cambios en la metilación del ADN y modificaciones en la acetilación de las histonas, que son característicos de una desregulación epigenética (Ballestar y col., 2006). Otra enfermedad asociada a alteraciones de los patrones de metilación en el ADN es la inmunodeficiencia centromérica facial (ICF), caracterizada por el mal funcionamiento del sistema inmune y una corta expectativa de vida (Moss y Wallrath, 2007).

En mamíferos existen genes cuya expresión depende de si son heredados por el padre o la madre. La expresión de dichos genes se regula por elementos especializados en la secuencia de ADN cuya pérdida de metilación está asociada con desórdenes congénitos relacionados con el retardo del crecimiento, gigantismo y asimetría corporal (Carbone y col., 2004; Moss y Wallrath, 2007). Asimismo, existen estudios con respecto a la salud de los niños que han sido concebidos con el uso de tecnologías de reproducción asistida. Estos niños presentan mayor riesgo de manifestar retardo en el crecimiento uterino, nacimiento prematuro, bajo peso al nacer y anormalidades cromosómicas. Además, existe evidencia de que la tecnología de reproducción asistida puede estar asociada con el incremento de desórdenes epigenéticos en los niños (Rodenhiser y Mann, 2006).

ARMAS TERAPÉUTICAS DE LA EPIGENÉTICA

Los biomarcadores genéticos y epigenéticos son potencialmente útiles en el diagnóstico temprano y del riesgo de desarrollo de cáncer, así como para predecir la eficacia del tratamiento o consecuencias clínicas de diferentes tumores. Además, algunos de estos marcadores se expresan en estados tempranos del desarrollo del tumor y por lo tanto brindan una oportunidad de intervenir y diseñar estrategias de tratamiento. El enfoque de esta terapia epigenética se basa en la reactivación de genes mediante la reducción del grado de metilación de genes específicos silenciados en algunas enfermedades (Claus y col., 2005). Puesto que las modificaciones epigenéticas son potencialmente reversibles, una estrategia es el uso de inhibidores naturales y sintéticos de la metilación y desacetilación para reactivar la expresión génica producida por las modificaciones epigenéticas aberrantes.

Información preclínica de modelos experimentales, usando inhibidores de la metilación del ADN y desacetilación de histonas, sugieren que la terapia epi-

genética (reprogramación) podría borrar la “marca epigenética”, asociada al fenotipo de resistencia a la quimioterapia y por lo tanto, sensibilizar a las células tumorales al tratamiento. Otra aplicación de la reprogramación epigenética, es la terapia antitumoral que utiliza inhibidores de la desacetilasa de histonas. El mecanismo exacto por el que estas drogas actúan no ha sido elucidado, pero un modelo sugiere que la hiperacetilación de histonas activa a los genes supresores de tumores y reprime a los oncogenes (Ibanez-de-Caceres y col., 2006).

La terapia epigenética puede también activar las vías apoptóticas, cambiar la expresión de genes involucrados en la inhibición de la angiogénesis y metástasis. Asimismo, puede ser útil para fines quimio-preventivos, especialmente en aquellos individuos que han sido diagnosticados con alteraciones epigenéticas aberrantes pero que aún no presentan lesiones neoplásicas (Lodygin y col., 2005). El uso combinado de drogas tiene un efecto sinérgico en la reactivación de genes silenciados epigenéticamente. Sin embargo, varios de estos inhibidores, causan diversos efectos colaterales, lo cual puede ser una limitante en el aprovechamiento de sus propiedades terapéuticas (Peedicayil, 2006).

EL FUTURO DE LA EPIGENÉTICA

El futuro del estudio de la epigenética y el epigenoma está relacionado con la definición de los patrones epigenéticos de los organismos durante su desarrollo y su relación con las enfermedades. Asimismo, dentro del campo biomédico permitirá desarrollar estrategias para un mejor diagnóstico y terapias clínicas que puedan revertir los daños provocados por el cambio en los patrones epigenéticos. La habilidad que posea una toxina ambiental para causar un efecto epigenético sobre las células germinales y provocar una alteración permanente en la progenie de un individuo, puede impactar en nuestro entendimiento de la biología evolutiva, indicándonos que los peligros potenciales de los factores ambientales necesitan ser evaluados cuidadosamente (Anway y Skinner, 2006).

Una de las perspectivas dentro de la epigenética es el proyecto del epigenoma humano. Este proyecto se refiere a la colección de patrones de metilación del ADN y las modificaciones en las histonas, lo cual proporciona la estructura y función del genoma. El conocimiento del epigenoma humano abrirá una posibilidad para el desarrollo de varias drogas diseñadas hacia una región específica del genoma en la cual ha ocurrido una epimutación. La terapia epigenética es

un área en desarrollo dentro de la farmacología moderna. A la fecha, una gran cantidad de drogas epigenéticas han sido evaluadas conforme a sus efectos en cáncer, con resultados muy prometedores (Peedicayil, 2006). El proyecto del epigenoma humano revelará nuevas “marcas moleculares” que podrán discriminar entre células jóvenes y viejas, progenitoras y descendientes, normales y tumorales, entre otras. Esta investigación tendrá un gran impacto en nuestra sociedad postgenómica y mostrará que somos más que la suma de nuestros genes.

REFERENCIAS

- Anderson, C. L. y Brown, C. J. (2005). Epigenetic Predisposition to Expression of *TIMP1* from the Human Inactive X Chromosome. *BioMedCentral Genetics*. 6(48).
- Anway, M. D. y Skinner, M. K. (2006). Epigenetic Transgenerational Actions of Endocrine Disruptors. *Endocrinology*. 147(6): S43-S49.
- Ballestar, E., Esteller, M. y Richardson, B. C. (2006). The Epigenetic Face of Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Immunology*. 176: 7143-7147.
- Caiafa, P. y Zampieri, M. (2005). DNA Methylation and Chromatin Structure: The Puzzling CpG Islands. *Journal of Cellular Biochemistry* 94:257-265.
- Carbone, M., Klein, G., Gruber, J. y Wong, M. (2004). Modern Criteria to Establish Human Cancer Etiology. *Cancer Research Journal*. 64: 5518-5524.
- Cheung P. y Lau P. (2005). Epigenetic regulation by histone methylation and histone variants. *Molecular Endocrinology*. 19(3): 563-573.
- Claus, R., Almstedt, M. y Lubbert, M. (2005). Epigenetic Treatment of Hematopoietic Malignancies: in Vivo Targets of Demethylating Agents. *Seminars in Oncology*. 32(5): 511-520.
- Crews, D. y McLachlan, J. A. (2006). Epigenetics, Evolution, Endocrine Disruption, Health, and Disease. *Endocrinology*. 147(6): S4-S10.
- Delaval, K., Wagschal, A. y Feil, R. (2006). Epigenetic Deregulation of Imprinting in Congenital Diseases of Aberrant Growth. *BioEssays*. 28(5): 453-459.
- Feil, R. (2006). Environment and nutritional effects on the epigenetic regulation of genes. *Mutation Research*. 1-12.
- Gallou-Kabani, C. y Junien, C. (2005). Nutritional Epigenomics of Metabolic Syndrome. *Diabetes*. 54: 1899-1906.
- Grewal, S. I. S. y Moazed, D. (2003). Heterochromatin in Epigenetic Control of Gene Expression. *Science*. 301(5634): 798-802.
- Hassan, Y. I. y Zempleni, J. (2006). Epigenetic regulation of Chromatin Structure and Gene Function by Biotin. *Journal of Nutrition*. 136: 1763-1765.
- Ibanez-de-Caceres, I., Dulaimi, E., Hoffman, A. M., Al-Saleem, T., Uzzo, R. G. y Cairns, P. (2006). Identification of Novel Target Genes by an Epigenetic Reactivation Screen of Renal Cancer. *Cancer Research Journal*. 66: 5021-5028.
- Insinga, A., Monestiroli, S., Ronzoni, S., Gelmetti, V., Marchesi, F., Viale, A., Altucci, L., Nervi, C., Minucci, S. y Pelicci, P.G. (2005). Inhibitors of histone deacetylases induce tumor-selective apoptosis through activation of the death receptor pathway. *Nature Medicine*. 11: 71-76.
- Lodygin, D., Epanchintsev, A., Menssen, A., Diebold, J. y Hermeking, H. (2005). Functional Epigenomics Identifies Genes Frequently Silenced in Prostate Cancer. *Cancer Research Journal*. 65: 4218-4227.
- Moss, T. J. y Wallrath, L. L. (2007). Connections between Epigenetic Gene Silencing and Human Disease. *Mutation Research* May 1; 618(1-2): 163-174.
- Munot, K., Bell, S. M., Lane, S., Horgan, K., Hanby, A. M. y Speirs V. (2006). Pattern of expression of genes linked to epigenetic silencing in human breast cancer. *Human Pathology*. 37(8): 989-999.
- Ooi, L. y Wood, I. C. (2007). Chromatin Crosstalk in development and disease: lessons from REST. *Reviews*. Vol. 8: 544-554.
- Peaston, A. E. y Whitelaw, E. (2006). Epigenetics and phenotypic variation in mammals. *Mammalian Genome*. 17(5): 365-374.
- Peedicayil J. (2006). Epigenetic Therapy: A new development in Pharmacology. *Indian Journal of Medical Research*. 123: 17-24.
- Rodenhiser, D. y Mann, M. (2006). Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. *Canadian medical Association Journal*. 174(3): 341-348.
- Scarano, M. I., Strazzullo, M., Matarazzo, M. R. y D'Esposito, M. (2005). DNA methylation 40 years later: Its role in human health and disease. *Journal of Cellular Physiology*. 204: 21-35.
- Verdone, L., Agricola, E., Caserta, M. y Di Mauro, E. (2006). Histone acetylation in gene regulation. *Briefings in Functional Genomics and Proteomics*. 5(3):209-221.
- Waddington, C.H. (1942). The epigenotype. *Endeavour*. 1: 18-20.
- Weinberg, M. S., Villeneuve, L. M., Ehsani, A., Amazguoui, M., Aagaard, L., Chen, Z. X., Riggs, A. D., Rossi, J. J. y Morris, K. V. (2006). The antisense strand of small interfering RNAs directs histone methylation and transcriptional gene silencing in human cells. *RNA Journal*. 12:256-262.
- Wong, A. H. C., Gottesman, I. I. y Petronis, A. (2005). Phenotypic differences in genetically identical organisms: the epigenetic perspective. *Human Molecular Genetics*. 14(1): R11-R18.