
REVISIÓN

Epigenética: vieja palabra, nuevos conceptos

Epigenetic: an Old Word, New Concepts

Juvenal GJ

División Bioquímica Nuclear. Comisión Nacional de Energía Atómica, CONICET

RESUMEN

La epigenética es el cambio en la expresión de genes sin alteraciones en la secuencia del ADN. Implica una serie de mecanismos tales como la metilación de citosinas del ADN, el empaquetamiento del ADN a través de las modificaciones postraduccionales de las histonas y los microARNs. Los factores que regulan estos mecanismos son muy diversos y van desde la dieta, medio ambiente, hábitos, estrés, comportamiento, conducta, etc. **Rev Argent Endocrinol Metab 51:66-74, 2014**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: epigenética, metilación del ADN, compactación del ADN, microARNs

ABSTRACT

Epigenetics is defined as changes in gene expression that are not caused by changes in the DNA sequence. It involves a number of mechanisms such as: DNA methylation, DNA packaging through post-translational modifications of histones and microRNAs. The factors that regulate these mechanisms are very diverse, including diet, environment, habits, stress, behavior, etc. **Rev Argent Endocrinol Metab 51:66-74, 2014**

No financial conflicts of interest exist.

Key words: epigenetic, DNA methylation, DNA packaging, microRNAs

ABREVIATURAS

HAT: histona acetiltransferasa

HDAC: histona desacetilasa

miRNAs: micro ARNs

mRNA: ARN mensajero

INTRODUCCIÓN

Es sabido desde hace años que el cigarrillo, la desnutrición o el exceso de alcohol, entre otros, en madres embarazadas y aun en padres son causales de patologías diversas que se manifiestan en la descendencia. Lo mismo ocurre en individuos que han sufrido experiencias traumáticas en la infancia. Sin embargo, recién ahora comenzamos a saber los cambios moleculares ejercidos por estas situaciones.

Cuando Waddington acuñó, en 1939, el término epigenética (por encima de los genes) Watson y Crick todavía no habían propuesto la estructura de la doble hélice para la molécula de ADN, publicada más tarde en 1953, en la revista Nature. Sin embargo, lo que lo llevó a Waddington a utilizar este término era la influencia entre el medio ambiente y el genotipo llevando a la constitución de un "epigenotipo"⁽¹⁾.

Nuestra biología está determinada no solo por la especie a la que pertenecemos, a la herencia

“genética” recibida, sino también a los cambios que se van produciendo luego de la concepción como consecuencia de la interacción con el medio ambiente (plasticidad). Esto ocurre durante toda la vida, aunque es en los primeros días luego de la concepción en los cuales esta interacción resulta fundamental, realizándose los primeros cambios epigenéticos en el feto en desarrollo.

La definición “de diccionario” de epigenética es “el cambio en la expresión de genes sin alteraciones en la secuencia del ADN”. Ahora bien, ¿Cómo podemos cambiar la expresión de un gen sin un cambio en la secuencia del ADN? Pues, a través de una serie de modificaciones del ADN (no de la secuencia) y de la cromatina, las cuales son:

a) **La metilación del ADN**, llevado a cabo por diferentes ADN metiltransferasas, que tiene lugar en la citosina en dinucleótidos CpG. Muchos de estos dupletes se encuentran usualmente concentrados cerca de las regiones promotoras (sitios de inicio y regulación de la transcripción de genes). Como consecuencia de la metilación los genes no se transcriben o expresan (ADN → ARN). Debemos aclarar que en algunos casos esto es normal y está programado (un animal *knock out*, o sea con ausencia, para ADN metiltransferasa es inviable). P. ej. ocurre durante la diferenciación celular para que se expresen determinados genes y otros no; los transposones son secuencias de ADN que se copian y se insertan en nuevas localizaciones en el genoma y si bien tenemos más de un millón de estos en cada una de nuestras células, el fenómeno de transposición prácticamente no ocurre ya que provocaría numerosas mutaciones y una forma para que esto no suceda es que los transposones se encuentren metilados. Existen un pequeño grupo de genes “los improntos” (unos 100 genes) en los cuales uno de los alelos, dependiendo del origen parental, se encuentra silenciado por metilación⁽²⁾.

b) **El del empaquetamiento del ADN por modificación postraducciona de las histonas**. Estas modificaciones pueden ser acetilación, metilación, fosforilación, etc. El ADN en una célula animal se encuentra en mitocondrias y en el núcleo. En este está asociado a proteínas con carga básica llamadas histonas, formando la cromatina, y la razón es: por una parte compactarlo y protegerlo (el ADN humano mide unos dos metros si pudiésemos “pegar” un cromosoma al lado de otro) y por otra parte tiene que ver con la expresión de genes. No toda la cromatina se encuentra de igual forma; algunas regiones del ADN se encuentran

muy compactadas (heterocromatina) y otras no tanto (eucromatina). La organización depende de cada célula y si se encuentra muy compactado impide que determinadas secuencias del ADN interactúen con proteínas llamadas factores de transcripción y la ARN Polimerasa con la consecuente no expresión de genes. La acetilación de histonas llevada a cabo por las histonas acetiltransferasas (HATs) provoca generalmente una descompactación local del ADN y por lo tanto está asociada a una mayor transcripción mientras que las histonas desacetilasas (HDACs) tienen un efecto contrario⁽³⁾.

c) **Control de la expresión de genes por ARN no codificantes: micro ARNs (miRNAs) y “long non coding RNAs” (lncRNAs)**. Por gen entendemos “secuencia de ADN necesaria para dar un polipéptido o un ARN funcional”. Se cree que existen alrededor de 20.000 genes que dan ARNs codificantes, o sea se traducirán en polipéptidos. Sin embargo, se calcula que alrededor de otros 5.000 genes corresponden para ARNs no codificantes. Dentro de estos hay unos 1.300 que son miRNAs de aproximadamente 22 nucleótidos, de ahí su nombre. Estos miRNAs se aparean por complementariedad con los ARN mensajeros (mRNA) que se traducirán en proteínas. Como consecuencia el mRNA es degradado o se impide la traducción y el resultado es una menor síntesis proteica. Un mismo miRNAs se puede aparear a diversos mRNAs (se cree que regulan al 30 % de los mRNAs totales⁽⁴⁾). El tema de los lncRNA, ARNs no codificantes de más de 200 nucleótidos, es más complejo y sus funciones son varias, principalmente la regulación de la expresión de genes y la inactivación del cromosoma X en la hembra, la cual es producida por un lncRNA (Xist) que causa metilación⁽⁵⁾.

Estos tres mecanismos pueden estar conectados (la metilación provoca generalmente una desacetilación de histonas p. ej.) y provocan “marcas” en el ADN, las cuales a diferencias de las mutaciones pueden ser reversibles (Figura 1).

Todas nuestras células, salvo algunas del sistema inmune y del sistema reproductivo, poseen el mismo **genoma**. Por el contrario el **epigenoma**, el ADN con sus “marcas” o su grado de compactación, puede variar aún en células de un mismo tejido. Nos explica, p. ej., cómo individuos con genomas idénticos presentan diferentes fenotipos como es el caso de los gemelos y también porque en algunos casos es muy difícil encontrar mutaciones

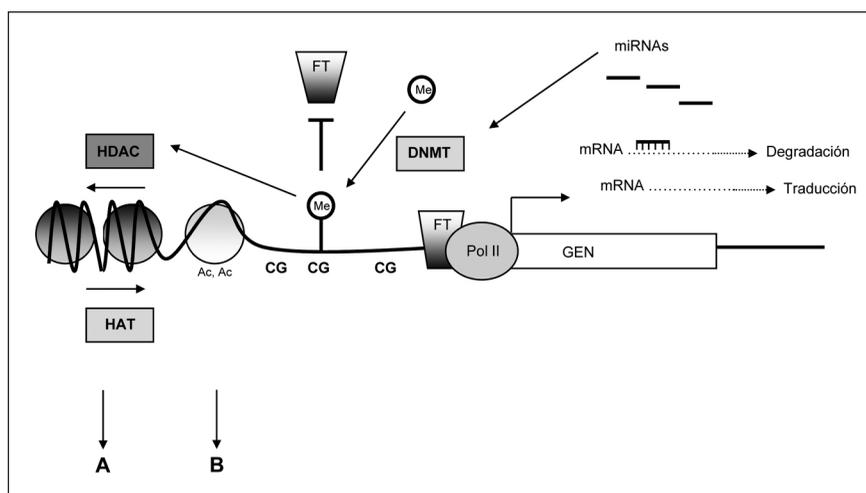


Figura 1. Los cambios epigenéticos implican una serie de mecanismos tales como la metilación de citosinas en Citosinas del ADN llevado a cabo por ADN metiltransferasas, el empaquetamiento del ADN a través de las modificaciones postraduccionales de las histonas (acetilación por histonas acetiltransferasas (HAT) y desacetilación por histonas desacetilasas (HDAC), entre otras modificaciones) y los microARNs (miRNAs) que se aparean a ARN mensajeros (mRNA) impidiendo su traducción. La metilación del ADN impide que se unan factores de transcripción (FT) así como induce cambios en la acetilación de histonas. **A:** nucleosomas compactados (histonas desacetiladas); **B:** nucleosomas descompactados (histonas acetiladas).

asociadas a ciertas patologías. Estos efectos no se dan únicamente en animales, las plantas también responden a cambios de temperatura, humedad y escasez de agua p. ej.

A continuación algunos ejemplos de los temas más estudiados

LA DIETA Y LA EPIGENÉTICA

La dieta materna durante el embarazo y la lactancia y el bajo peso al nacer están asociados a un mayor riesgo de diversas patologías en la vida adulta tales como diabetes tipo 2 (DT2), obesidad, hipertensión y enfermedad cardiovascular, entre otras, estando involucrada una alteración epigenética en varios genes, tema que será abordado en números próximos de RAEM. Sandovici y col.⁽⁶⁾ informaron el mecanismo molecular por el cual las crías de madres expuestas a dieta baja en proteínas durante la gestación y la lactancia mostraron una reducción del factor de transcripción Hnf4 (*Hepatocyte Nuclear Factor 4*) a una edad temprana (3 meses, 3 M), que persistió durante toda la vida, en comparación con los controles alimentados normalmente. En la vejez (17 M) desarrollaron DT2. La reducción de Hnf4 es debida, al mantenimiento estable de “marcas” epigenéticas represivas. El gen está regulado por la interacción promotor-potenciador (secuencias de ADN que se encuentran lejos del sitio de iniciación de la trans-

cripción y que unen factores de transcripción). Las “marcas” provocan una menor interacción entre el potenciador y el promotor, reduciendo la expresión del gen (Figura 2). Se ha encontrado disminución de Hnf4a en pacientes con DT2; más aún, polimorfismos dentro o cerca de este gen se asocian con el riesgo de DT2. De la misma forma es importante la dieta del padre; la descendencia de machos alimentados con una dieta baja en proteínas mostró una mayor expresión hepática en genes implicados en la biosíntesis de lípidos y colesterol, asociado a un cambio de metilación de los mismos así como un cambio de miRNAs, algunos de ellos asociados a la proliferación hepática⁽⁷⁾.

La importancia de la interacción dieta-epigenética fue demostrada por el grupo de Lazar produciendo ratones *knock out* posnatal para la histona desacetilasa 3 en corazón e hígado. Estos ratones sometidos a una dieta rica en grasas fallecen a las pocas semanas debido a una cardiomiopatía hipertrófica severa. El fenotipo es más suave si esa ausencia se produce más tardíamente en el desarrollo. Esto demuestra la importancia de mecanismos epigenéticos que se requieren para mantener el equilibrio del metabolismo cardíaco en condiciones de sobrecarga de lípidos⁽⁸⁾.

Los alimentos ricos en folato son fuentes de grupos metilo. Así p. ej. una dieta materna con alto contenido de ácido fólico durante la gestación induce una alteración sustancial en el patrón de

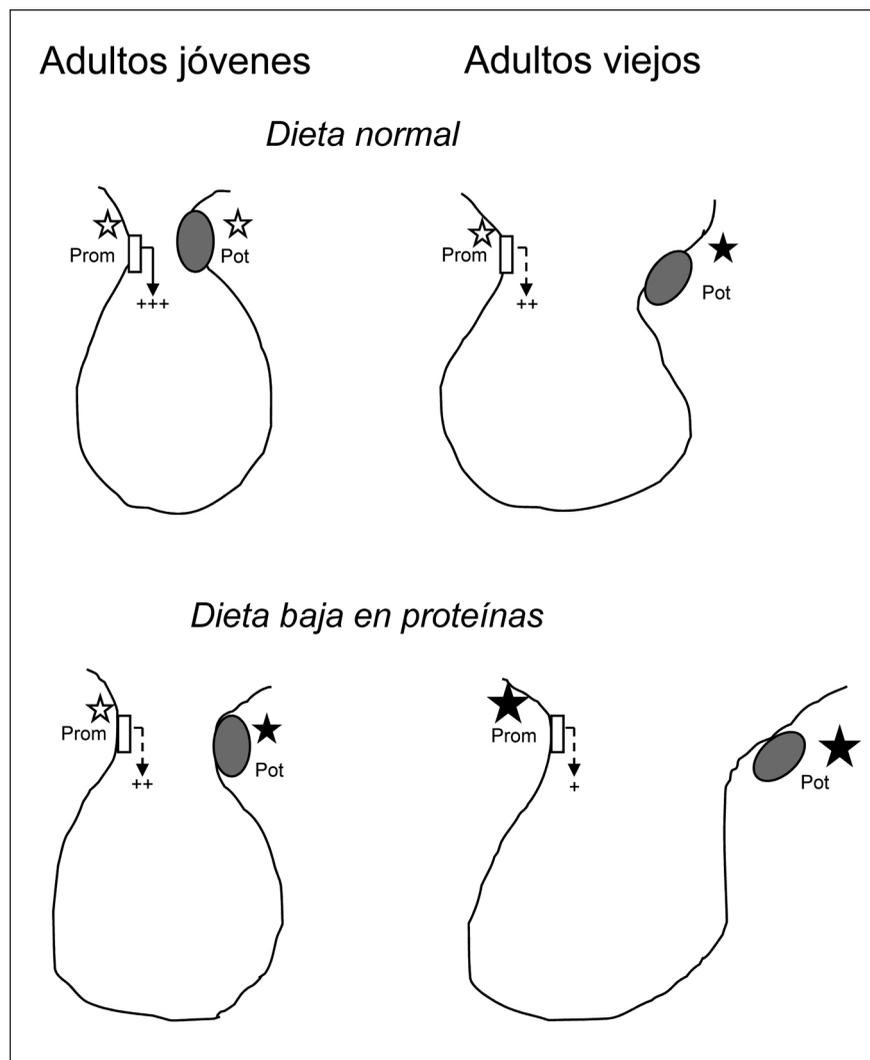


Figura 2. La transcripción de un gen está regulada por la interacción promotor-potenciador (secuencias de ADN en las que se unen factores de transcripción y las cuales a pesar de encontrarse lejos se contactan con la región promotora). La interacción entre promotor y potenciador (en el gen *Hnf4a*) se ve imposibilitada en los animales expuestos a una baja dieta en proteínas como consecuencia de una mayor compactación de la cromatina (por metilación de histonas) (☆ marcas activantes, ★marcas represivas).

metilación y la expresión génica de varios genes en los hemisferios cerebrales de las crías, y estos cambios pueden influir en el desarrollo general⁽⁹⁾. Por otra parte, la actividad de HDAC en sangre de sujetos sanos se encontró disminuida tres horas después de la ingesta de 68 g de brotes de brócoli¹⁰. Compuestos tales como el resveratrol (vino tinto, frutas rojas), la curcumina (especias), catequizas (té), genisteína (soja), etc. inhiben la proliferación de distintas líneas de células tumorales regulando la expresión de genes a través de modificaciones epigenéticas. El KBU2046 y B43-genisteína son derivados de esta isoflavona que están siendo utilizados en estudios preclínicos⁽¹⁰⁾. En lo que respecta

a los miRNAs provenientes de la dieta se postula que el 5 % de los mismos que se encuentran en sueros de humanos provienen de vegetales. Hay que tener en cuenta que si bien el ARN es una molécula muy inestable estos miRNAs al ser muy pequeños son resistentes y de ahí que no sean totalmente destruidos tras cocciones largas⁽¹¹⁾.

Se ha observado que el alcohol y sus metabolitos (acetaldehído y acetato) acetilan histonas en hígado y otros órganos y en hepatocitos cultivados *in vitro*. Este mecanismo altera la expresión de genes incluida la alcohol deshidrogenasa (ADH), el oncogen c-jun y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1 (PAI-1), principal inhibidor de la

fibrinólisis e involucrado en otras patologías tales como el síndrome metabólico y ciertos tumores. La ingestión crónica de etanol provoca también metilación del ADN en genes tales como la ADH en hígado. En intestino regula los genes involucrados en la absorción de folato. En la mucosa del colon se ha visto una desmetilación la cual podría estar involucrada en el cáncer colorrectal. Por otra parte, se ha postulado que la desregulación de la metilación podría ser la causa de la esteatosis hepática a través de genes involucrados en el metabolismo de lípidos y el estrés oxidativo. El etanol regula la expresión en hígado del 1 % de los miRNAs conocidos; entre estos: el miR-34, miR-103, miR-107 y miR-123 involucrados en el metabolismo de lípidos y en la homeostasis de la glucosa. Se ha visto también una inducción del miR-127 ligado a la acumulación de grasa hepática. Este miRNA al igual que miR-217 también aumentado por el etanol, regulan a la sirtuína 1 que es una HDAC⁽¹²⁾.

Quizás el mayor impacto de la dieta se da en el caso de las abejas. La abeja reina y las obrera tienen el mismo genoma, pero su epigenoma es diferente resultando, entre otras diferencias, en que la abeja reina pueda poner huevos y vivir años mientras las abejas obreras son estériles y viven semanas entre otras diferencias. En cerebro dicho genoma contiene alrededor de 10 millones de sitios CpG, de los cuales unos 70.000 se encuentran metilados. La jalea real, el alimento por el cual la larva se vuelve reina, provoca una metilación diferente en unos 550 genes entre la abeja reina y la obrera. Como consecuencia se da una remoción diferencial de intrones o splicing alternativo (mecanismo por el cual a partir de un mismo gen se puede obtener más de un mRNA y por lo tanto cadenas polipeptídicas diferentes). Más aún estos mismos autores silenciando la DNA metiltransferasa 3 en larvas no alimentadas con jalea real obtuvieron abejas adultas con características de reina⁽¹³⁾.

PSICONEUROENDOCRINOLOGÍA Y EPIGENÉTICA

La exposición prenatal a un estado de ánimo deprimido y ansioso en la madre confiere mayor riesgo para los trastornos del comportamiento en la infancia y aún en la vida adulta. En ratas, el comportamiento materno con sus crías durante los primeros días posparto es de suma importancia. Se han identificado dos patrones de conductas maternas: unas dedicando gran parte de su tiempo al ama-

mantamiento con el dorso arqueado, y lamiendo, aseando a sus crías (alto *licking/grooming-arched back nursing*, LG) y otras con bajo LG. El grupo de Meaney observó que las crías de madres con alto LG atenúan en su vida adulta las respuestas al estrés mostrando menores niveles plasmáticos de ACTH y corticoides, y una mayor expresión de los receptores de glucocorticoides (GR) en el hipocampo en comparación con las crías de madres con bajo LG. La regulación positiva de GR mRNA implica una variante específica en cerebro. El promotor de este gen contiene una secuencia de unión para el factor de crecimiento nervioso A (NGFI-A), la expresión del cual está regulada positivamente en las crías de madres con alto LG. El mismo grupo encontró en crías de madres con bajo LG que la metilación en la secuencia del gen del GR a la cual se une el NGFI-A se encontraba incrementada, así como una menor acetilación de las histonas de esta región, en crías de madres de bajo LG. Esta diferencia en la metilación surgió en la primera semana de vida y persistió hasta la edad adulta. Realizando crías cruzadas (hijos de madre con alto LG criados por madres con bajo LG y viceversa), se comprobó que la respuesta al estrés es dependiente de la crianza y no de la información genética. Estos efectos pudieron ser revertidos administrando inhibidores de HDAC (aumentando por lo tanto la acetilación de histonas) en crías de madre bajo LG y con la infusión de metionina en crías de madre con alto LG⁽¹⁴⁾.

En humanos se observó un aumento de la metilación del ADN del promotor del GR en muestras de hipocampo de suicidados en comparación con los controles, pero solo si el suicidio fue acompañado por una historia de desarrollo con maltrato infantil (abuso físico o sexual, o negligencia persistente)⁽¹⁵⁾.

La acetilación de histonas y la metilación han sido implicadas en varios trastornos psiquiátricos como la drogadicción y esquizofrenia. La administración sistémica o intracerebral de diversos inhibidores de HDAC, ya sea solos o en combinación con antidepresivos, mejora la respuesta en una variedad de modelos animales con depresión. En el estrés crónico por derrota social se ha visto una acetilación de histonas disminuida de forma transitoria para luego aumentar persistentemente en el núcleo accumbens; esto se refleja en una reducción de los niveles de HDAC2. También se observaron estos cambios, en exámenes postmortem, en el núcleo accumbens de pacientes con depresión⁽¹⁶⁾. En otro estudio analizando 485.000 sitios posibles de metilación en ADN obtenidos de cerebros de pacientes esquizofrénicos se encontraron

2.929 genes diferencialmente metilados comparando con individuos controles. Entre ellos se encontraron algunos asociados con esquizofrenia⁽¹⁷⁾.

HÁBITOS, COMPORTAMIENTO Y EPIGENÉTICA

Durante el embarazo el tabaquismo materno está asociado a un mayor riesgo de aborto espontáneo, enfermedades respiratorias, dificultades del sistema inmunológico (como el asma y las alergias) y diversos tipos de tumores (un cigarrillo contiene 4.000 compuestos químicos de los cuales 40 están catalogados como cancerígenos).

La exposición al humo prenatal se acompaña, en la descendencia, con reducción de peso al nacer, inconvenientes en el desarrollo y un mayor riesgo de enfermedades y trastornos de conducta en la vida adulta (hay que tener en cuenta que en el feto la concentración de nicotina puede ser un 15 % mayor que la de la madre). En lo que respecta a los mecanismos moleculares, el tabaquismo materno durante el embarazo se ha asociado con la metilación del ADN y la expresión alterada de miRNAs⁽¹⁸⁾. Entre los genes involucrados se ha visto en la placenta una modificación de CYP1A1 (Aрил-hidrocarburo-hidroxilasa) mediante la alteración de la metilación de CpG en los sitios que se encuentran en la región promotora del gen. Este gen codifica para una proteína que participa en la síntesis del colesterol y otros lípidos, y en el metabolismo de algunos fármacos y de compuestos cancerígenos que están presentes en el humo del cigarrillo. Polimorfismos en CYP1A1 han sido asociados con una mayor susceptibilidad para el cáncer de pulmón. Además de los mecanismos de metilación se ha observado una disminución en tres miARNs: miR-16, miR-21 y miR-146⁽¹⁸⁾.

Se ha visto también que en el caso de los padres que comenzaron a fumar tempranamente (antes de los 11 años), sus hijos pero no sus hijas tienen un mayor índice de masa corporal a los 9 años comparados con hijos de padres no fumadores⁽¹⁹⁾.

Sujetos sometidos a privación de sueño durante una semana mostraron una regulación diferencial de 711 genes en sangre, algunos de ellos involucrados en la remodelación de la cromatina y en la regulación de la expresión génica, estando asociados a la respuesta inmune, el estrés, a la homeostasis del sueño, al ritmo circadiano y al metabolismo⁽²⁰⁾. La proteína CLOCK es un factor de transcripción que regula la expresión de varios

genes involucrados en el reloj circadiano. Entre estos, varias acetiltransferasas de histonas (HAC). Más aún la proteína CLOCK tiene actividad de HAC. Diferentes variantes de la misma ha sido asociada a desórdenes del sueño y metabólicos así como a enfermedad bipolar. La HDAC3 produce una acetilación dependiente del ritmo circadiano en los genes que regulan el metabolismo lipídico hepático, y su interrupción entorpece seriamente el metabolismo normal del hígado⁽²¹⁾.

La práctica de ejercicio provoca cambios epigenéticos. En la Universidad de Lund, Suecia se examinó si luego de seis meses de ejercicio se altera el patrón de metilación del ADN, así como la expresión de genes en el tejido adiposo humano. Los resultados mostraron cambios de metilación en 17.975 sitios. Por otra parte, se encontró una metilación diferencial en 39 genes candidatos para la obesidad y la diabetes de tipo 2 en tejido adiposo⁽²²⁾.

Los cambios epigenéticos ocurridos como consecuencia de la manipulación “in vitro” serían los causantes de una mayor incidencia, de hasta 5 veces, de enfermedades asociadas a genes improntos (Beckwith-Wiedemann y de Angelman) en niños concebidos por fertilización asistida⁽²³⁾.

MEDIO AMBIENTE, CONTAMINANTES Y EPIGENÉTICA

Nadeau y col. observaron que sujetos asmáticos que viven en ciudades con alta contaminación ambiental mostraron un mayor deterioro de células reguladoras T (Treg, supresores de la respuesta inmune involucrados en la patogénesis del asma) con un aumento de la metilación del ADN del factor de transcripción FOXP3, gen clave en la actividad de las células Treg⁽²⁴⁾. Este mismo grupo de trabajo estudió la expresión de la proteína, la expresión génica y la metilación de FOXP3 en Treg y el interferón gama- γ (IFN) en células efectoras T (Tef) en gemelos discordantes para el asma. Las células Treg de gemelos asmáticos mostraron una disminución de proteína FOXP3 y un deterioro de la función regulatoria que se asoció con un aumento de los niveles de metilación de CpG dentro del locus FOXP3 en comparación con su pareja gemela no asmática. En paralelo, en Tef de gemelos asmáticos se demostró una mayor metilación del locus IFN, disminución de la expresión de IFN y reducción de la función de Tef en comparación con el gemelo no asmático⁽²⁵⁾.

El arsénico es utilizado como preservante de la madera y en menor grado en herbicidas, plaguicidas e insecticidas. La exposición al arsénico se asocia con metilación diferencial de diferentes genes en células mononucleares de sangre periférica. La exposición a un aire rico en partículas de plomo, cadmio y/o cromo se asocia con la expresión de miRNA implicados en patologías relacionadas con la exposición a micropartículas en suspensión, e involucrados en mecanismos de estrés oxidativo y la regulación de la inflamación⁽²⁶⁾.

Algunos fungicidas como la vinclozolina causan una alteración en el perfil de genes improntos además de alteraciones en la función reproductiva, predisposición a diversos tumores y anomalías en el sistema inmune. Es interesante mencionar el trabajo de Crews y col. Trataron a un grupo de ratas preñadas con vinclozolina y a un grupo control solo con vehículo. Usando machos y hembras de la tercera generación observaron que las hembras prefirieron más a los machos controles que a los descendientes de hembras sometidas a la vinclozolina⁽²⁷⁾.

EPIGENÉTICA Y CÁNCER

Este es quizás el tema más estudiado. Los patrones de metilación del ADN y de histonas están alterados en los tumores. Estos cambios provocan el silenciamiento inapropiado de genes supresores de tumores. La acetilación de histonas se encuentra alterada habiendo también una desregulación de diferentes miRNAs.

En tumores de ovario, endometrio, mama y próstata se ha observado una hipermetilación de receptores a estrógenos, progesterona y andrógenos explicando en parte la no hormono dependencia y la falla al tratar los mismos con antagonistas hormonales. De igual manera se ha observado metilación en el promotor de APC 1A, β -catenina y RASSF1A en un subconjunto de tumores de paratiroides. La inactivación de Von Hippel-Lindau por metilación del promotor está involucrada en el desarrollo de tumores pancreáticos (endocrinos, esporádicos, malignos) y feocromocitomas⁽²⁸⁾.

En adenomas hipofisarios se han observado el silenciamiento de genes supresores de tumores a través de la metilación del ADN, oncogenes sobreexpresados por acetilación de histonas e hipometilación del ADN. Varios genes muestran correlaciones entre la modificación epigenética

y parámetros de relevancia clínica, incluida la capacidad de invasión (CDKN2A; DAPK; Rb1), el tamaño del tumor (GNAS1) y el subtipo histopatológico (CDKN2A; MEG3; p27; RASSF1A; Rb1)⁽²⁹⁾.

Cada subtipo de los adenomas hipofisarios tiende a caracterizarse con un perfil específico de miRNA. Por ejemplo, la expresión de miR-23a, miR23b, y miR-24-2 está aumentada en tumores secretores de GH y PRL, pero disminuida en adenomas secretores de ACTH y adenomas no funcionantes. Los miembros de la familia miR-30 se encuentran aumentados en los adenomas secretores de ACTH, mientras que su nivel es bajo en prolactinomas. Por otra parte, el lncRNA MEG3 se comporta como supresor de tumores y su pérdida podría estar asociada a adenomas hipofisarios⁽³⁰⁾.

El análisis de los niveles de metilación de genes relevantes específicos también muestra alteraciones en los tumores de células germinales testiculares (TCGTs). Por ej., la testisina (serina proteasa producto de un gen supresor de tumores que se expresa en células testiculares premeióticas) se encuentra disminuida en TCGTs, probablemente debido al alto nivel de hipermetilación en la región promotora del gen. Por otra parte, se ha observado la sobreexpresión de Lin28 y su homólogo Lin28b, reguladores de la familia miR-let-7 considerados como genes supresores de tumores, en TCGTs. La desregulación de Lin28 solo está asociada a los tumores malignos de células germinales, incluyendo los seminomas, coriocarcinomas, carcinomas embrionarios y tumores del saco vitelino, pero no a los teratomas y testículos normales. El hsa-mir-302 y los grupos hsa-miR-371 ~ 373 se sobreexpresan en seminomas malignos. Sin embargo, la expresión de estos miRNAs no se altera en los teratomas y en tumores no malignos. Estos grupos de miRNAs se han involucrado en el mantenimiento de la pluripotencia y su perfil de expresión alterada podría estar relacionado con el grado de diferenciación del tumor⁽³¹⁾.

En las diferentes variantes del cáncer de tiroides diversos genes implicados en el control de la proliferación celular y la invasión (p16INK4A, RASSF1A, PTEN, Rap1GAP, TIMP3, DAPK, RAR β 2, E-cadherina, y CITED1), así como los genes específicos de la diferenciación de la tiroides (el transportador de yodo NIS, receptor de TSH, pendrina, el factor de transcripción TTF-1) presentan metilación aberrante. La acetilación global de lisinas 9 y 14 en la histona H3 está aumentada en tumores benignos y malignos⁽³²⁾. Un análisis comparativo entre tejidos normales y tumores benignos y malignos muestra un grupo de miRNAs regulados en forma diferencial.

La expresión aumentada de miR-99b y miR-181a-2-3p está asociada a un aumento en la mortalidad en pacientes con la variante folicular de cáncer papilar. Si bien todavía no se los puede utilizar para diferenciar adenomas foliculares de carcinomas foliculares, el miR-885-5p puede ser utilizado para diferenciar carcinomas foliculares convencionales de la variante oncocítica⁽³³⁾.

Se ha observado en diferentes tipos de tumores una mayor circulación en sangre de determinados miRNAs los cuales podrían ser empleados como herramientas de diagnóstico. Así p. ej en el cáncer papilar de tiroides (PTC) la expresión en suero de let-7e, miR-151-5p y miR-222, es significativamente superior en los casos de PTC en relación con los casos benignos y controles sanos⁽³⁴⁾.

FARMACOLOGÍA Y EPIGENÉTICA

La implementación de fármacos tales como agentes desmetilantes (5-Aza-CR, Vidaza) e inhibidores de desacetilasas (vorinostat, belinostat, entinostat, etc.) está siendo estudiada en diferentes tipos de tumores al igual que la restauración o supresión de miRNAs, aunque en este último punto la mayoría de los estudios son preclínicos. El Miravirsen® (un ARN “bloqueado”, LNA) actúa secuestrando el miR-122, requerido para la propagación del virus de la hepatitis C (VHC) en el hígado. Los principios de ribointerferencia han sido útiles para diseñar fármacos, aprobados por la FDA, tales como el mipomersen contra el ARN mensajero de la apolipoproteína (apo) B-100, para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar y el fomivirsen para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV) en pacientes afectados por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Además de los efectos epigenéticos producidos exprofeso por los fármacos mencionados anteriormente existen cada vez más evidencias de que los tratamientos farmacéuticos con medicamentos comunes pueden afectar el epigenoma del paciente. Así p. ej. el tamoxifeno induce hipermetilación y por lo tanto una disminución en la expresión de genes que responden a los estrógenos; los opioides causan una metilación del ADN y de histonas; el valproato causa una hiperacetilación de histonas, etc.⁽³⁵⁾.

COMENTARIO FINAL

El sistema endocrino, al igual que los demás, está sujeto a efectos epigenéticos como consecuencia de

una variedad de factores en algunos casos todavía no conocidos. Es por eso, que la epigenética es una disciplina en constante auge. Una búsqueda de la palabra *epigenética* en el Pubmed antes del año 2.000 arrojaba un resultado no mayor de unas 200 citas, hoy en día aparecen más de 30.000. Esta revisión, incompleta por cierto, es una introducción a una serie de artículos relacionados con epigenética y endocrinología y nutrición que RAEM comienza a publicar en este número.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Waddington CH.** An Introduction to Modern Genetics. New York: Macmillan; 1939
2. **Khavari DA, Sen GL, Rinn JL.** DNA methylation and epigenetic control of cellular differentiation. *Cell Cycle.* 9:3880-3, 2010
3. **Bannister AJ, Kouzarides T.** Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res.* 21:381-95, 2011
4. **Ameres SL, Zamore PD.** Diversifying microRNA sequence and function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 14:475-88, 2013
5. **Fatica A, Bozzoni I.** Long non-coding RNAs: new players in cell differentiation and development. *Nat Rev Genet.* 15:7-21, 2014
6. **Sandovici I, Smith NH, Nitert MD, Ackers-Johnson M, Uribe-Lewis S, Ito Y, Jones RH, Marquez VE, Cairns W, Tadayyon M, O'Neill LP, Murrell A, Ling C, Constância M, Ozanne SE.** Maternal diet and aging alter the epigenetic control of a promoter-enhancer interaction at the Hnf4a gene in rat pancreatic islets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108:5449-54, 2011
7. **Carone BR, Fauquier L, Habib N, Shea JM, Hart CE, Li R, Bock C, Li C, Gu H, Zamore PD, Meissner A, Weng Z, Hofmann HA, Friedman N, Rando OJ.** Paternally induced transgenerational environmental reprogramming of metabolic gene expression in mammals. *Cell.* 143:1084-96, 2010
8. **Sun Z, Singh N, Mullican SE, Everett LJ, Li L, Yuan L, Liu X, Epstein JA, Lazar MA.** Diet-induced lethality due to deletion of the Hdac3 gene in heart and skeletal muscle. *J Biol Chem.* 286:33301-9, 2011.
9. **Barua S, Kuizon S, Chadman KK, Flory MJ, Brown WT, Junaid MA.** Single-base resolution of mouse offspring brain methylome reveals epigenome modifications caused by gestational folic acid. *Epigenetics Chromatin.* 7:3, 2014
10. **Shankar S, Kumar D, Srivastava RK.** Epigenetic modifications by dietary phytochemicals: implications for personalized nutrition. *Pharmacol Ther.* 138:1-17, 2013
11. **Vaucheret H, Chupeau Y.** Ingested plant miRNAs regulate gene expression in animals. *Cell Res.* 22:3-5, 2012
12. **Shukla SD, Lim RW.** Epigenetic effects of ethanol on the liver and gastrointestinal system. *Alcohol Res.* 35:47-55, 2013

13. **Lyko F, Foret S, Kucharski R, Wolf S, Falckenhayn C, Maleszka R.** The honey bee epigenomes: differential methylation of brain DNA in queens and workers. *PLoS Biol.* 8:e1000506, 2010
14. **Caldji C, Hellstrom IC, Zhang TY, Diorio J, Meaney MJ.** Environmental regulation of the neural epigenome. *FEBS Lett.* 585:2049-58, 2011
15. **McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, Turecki G, Meaney MJ.** Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci.* 12:342-8, 2009.
16. **Sun H, Kennedy PJ, Nestler EJ.** Epigenetics of the depressed brain: role of histone acetylation and methylation. *Neuropsychopharmacology.* 38:124-37, 2013
17. **Wockner LF, Noble EP, Lawford BR, Young RM, Morris CP, Whitehall VL, Voisey J.** Genome-wide DNA methylation analysis of human brain tissue from schizophrenia patients. *Transl Psychiatry.* 4:e339, 2014
18. **Knopik VS, Maccani MA, Francazio S, McGueary JE.** The epigenetics of maternal cigarette smoking during pregnancy and effects on child development. *Dev Psychopathol.* 24:1377-90, 2012
19. **Pembrey ME, Bygren LO, Kaati G, Edvinsson S, Northstone K, Sjöström M, Golding J; ALSPAC Study Team.** Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. *Eur J Hum Genet.* 14:159-66, 2006
20. **Aguilar-Arnal L, Sassone-Corsi P.** The circadian epigenome: how metabolism talks to chromatin remodeling. *Curr Opin Cell Biol.* 25:170-6, 2013
21. **Möller-Levet CS, Archer SN, Bucca G, Laing EE, Slak A, Kabiljo R, Lo JC, Santhi N, von Schantz M, Smith CP, Dijk DJ.** Effects of insufficient sleep on circadian rhythmicity and expression amplitude of the human blood transcriptome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110:E1132-41, 2013
22. **Rönn T, Volkov P, Davegårdh C, Dayeh T, Hall E, Olsson AH, Nilsson E, Tornberg A, Dekker Nitert M, Eriksson KF, Jones HA, Groop L, Ling C.** A six months exercise intervention influences the genome-wide DNA methylation pattern in human adipose tissue. *PLoS Genet.* 9:e1003572, 2013
23. **Girardot M, Feil R, Llères D.** Epigenetic deregulation of genomic imprinting in humans: causal mechanisms and clinical implications. *Epigenomics.* 5:715-28, 2013
24. **Nadeau K, McDonald-Hyman C, Noth EM, Pratt B, Hammond SK, Balmes J, Tager I.** Ambient air pollution impairs regulatory T-cell function in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 126:845-852, 2010.
25. **Runyon RS, Cachola LM, Rajeshuni N, Hunter T, Garcia M, Ahn R, Lurmann F, Krasnow R, Jack LM, Miller RL, Swan GE, Kohli A, Jacobson AC, Nadeau KC.** Asthma discordance in twins is linked to epigenetic modifications of T cells. *PLoS One.* 7:e48796, 2012
26. **Bollati V, Marinelli B, Apostoli P, Bonzini M, Nordio F, Hoxha M, Pegoraro V, Motta V, Tarantini L, Cantone L, Schwartz J, Bertazzi PA, Baccarelli A.** Exposure to metal-rich particulate matter modifies the expression of candidate microRNAs in peripheral blood leukocytes. *Environ Health Perspect.* 118:763-8, 2010
27. **Crews D, Gore AC, Hsu TS, Dangleben NL, Spinetta M, Schallert T, Anway MD, Skinner MK.** Transgenerational epigenetic imprints on mate preference. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104:5942-6, 2007
28. **García-Carpizo V, Ruiz-Llorente L, Fraga M, Aranda A.** The growing role of gene methylation on endocrine function. *J Mol Endocrinol.* 2011 47:R75-89, 2011
29. **Pease M, Ling C, Mack WJ, Wang K, Zada G.** The role of epigenetic modification in tumorigenesis and progression of pituitary adenomas: a systematic review of the literature. *PLoS One.* 8:e82619, 2013.
30. **Jiang X, Zhang X.** The Molecular Pathogenesis of Pituitary Adenomas: An Update. *Endocrinol Metab (Seoul).* 28:245-254, 2013
31. **Del-Mazo J, Brieño-Enríquez MA, García-López J, López-Fernández LA, De-Felici M.** Endocrine disruptors, gene deregulation and male germ cell tumors. *Int J Dev Biol.* 57:225-39, 2013
32. **Vu-Phan D, Koenig RJ.** Genetics and epigenetics of sporadic thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2013
33. **Pallante P, Battista S, Pierantoni GM, Fusco A.** Deregulation of microRNA expression in thyroid neoplasias. *Nat Rev Endocrinol.* 10:88-101, 2014
34. **Yu S, Liu Y, Wang J, Guo Z, Zhang Q, Yu F, Zhang Y, Huang K, Li Y, Song E, Zheng XL, Xiao H.** Circulating microRNA profiles as potential biomarkers for diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 97:2084-92, 2012.
35. **Lötsch J, Schneider G, Reker D, Parnham MJ, Schneider P, Geisslinger G, Doehring A.** Common non-epigenetic drugs as epigenetic modulators. *Trends Mol Med.* 19:742-53, 2013