

10° CONGRESO ARGENTINO DE SALUD INTEGRAL DEL
ADOLESCENTE

Buenos Aires, 20 de mayo de 2019

GENÉTICA Y EPIGENÉTICA

Dr. Víctor Penchaszadeh

Profesor Titular, Universidad Nacional de Tres de Febrero (UNTREF)

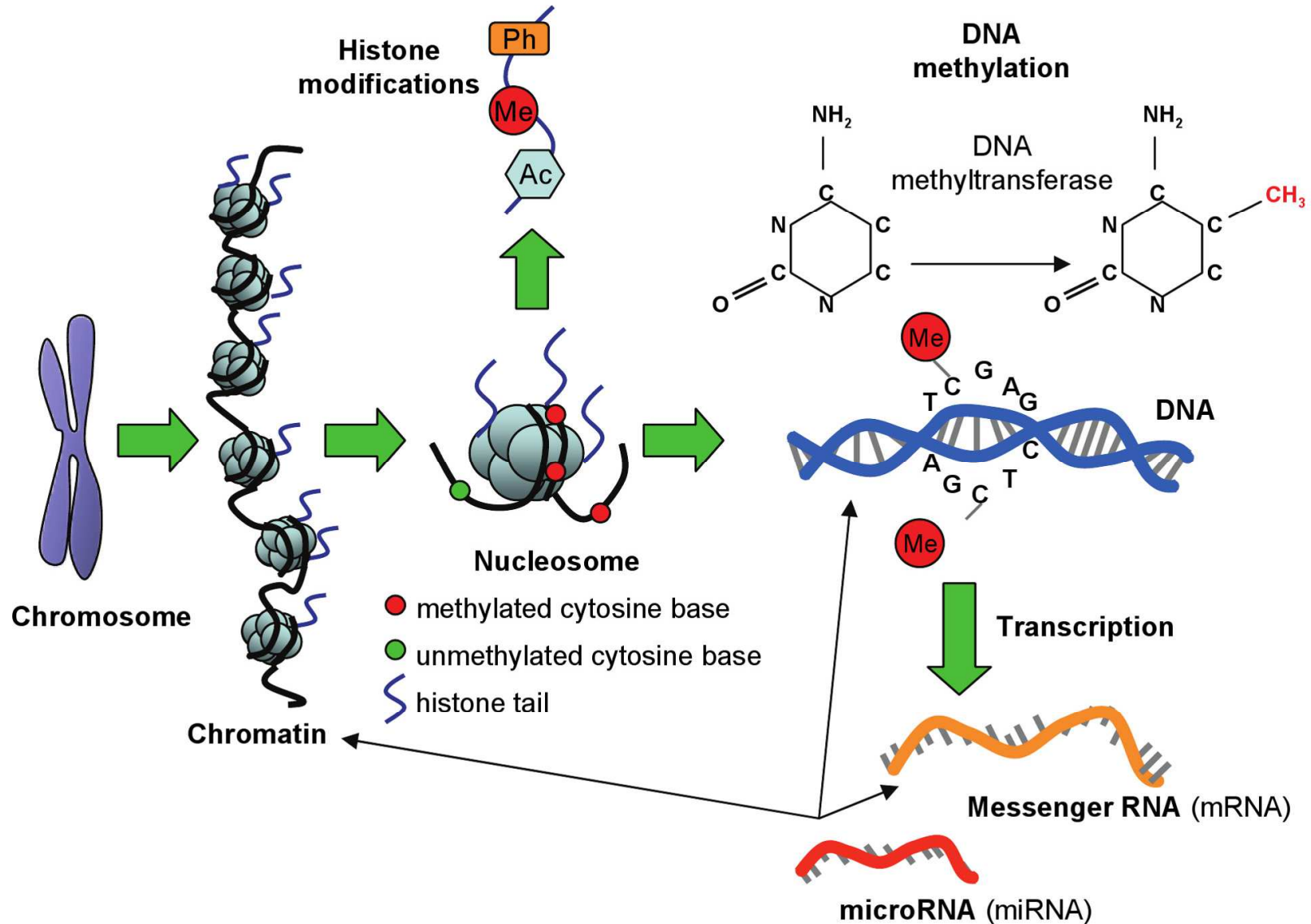
Director de la Carrera de Posgrado de Especialización en Genética,
Derechos Humanos y Sociedad (UNTREF)

victorpenchas@gmail.com

Genoma y Epigenoma I

- Los cromosomas están compuestos por cromatina, que consiste en el **ADN** envuelto por ocho unidades (octámero) de unidades proteicas (**histonas**).
- Cada segmento de ADN envuelto por un octámero de histona es un **nucleosoma**. Las histonas tienen “colas” que protruyen y que son sitios de **modificación de la molécula por fosforilación, metilación y acetilación**.
- Las moléculas de ADN pueden metilarse (adición de un grupo metilo) en bases de **citocina** adyacentes a una base de **guanina (sitios CpG)**, por acción de ADN-metiltransferasas.

Genoma y epigenoma



Genoma y Epigenoma II

- Los genomas tienen la capacidad de **registrar, señalar y perpetuar** químicamente en el ADN y en las histonas efectos del medio ambiente que influyen la **actividad** de los genes sin modificar el código genético de la secuencia de ADN y, por lo tanto, sin modificar el producto de ese gen.
- Estas **marcas epigenéticas** influyen en los procesos de desarrollo de los organismos vivos determinando cuáles genes están activos y cuáles no en cada tejido y en cada momento del desarrollo en función de factores ambientales.

Genoma y Epigenoma III

- **La metilación del ADN y la acetilación de las histonas reprimen la actividad génica**, es decir, la transcripción del ADN al ARN mensajero (mARN).
- A su vez, la **traducción del mARN en proteína** puede ser reprimida por micro-ARNs (**miARNs**) y ARNs interferentes (**iARNs**) que se unen al mARN.
- Cada miARN puede unirse a los mARN de hasta 200 genes. Los miARNs también pueden estar involucrados en la metilación del ADN y pueden influenciar la estructura de la cromatina mediante la regulación de modificadores de las histonas.

Genoma y Epigenoma IV

- Los “**patrones epigenéticos**” específicos resultantes (metilación de bases, acetilación y fosforilación de histonas) modifican la accesibilidad de los **factores de transcripción** (primer paso de la expresión génica) a la cromatina y facilitan su reconocimiento por parte de los genes, que entonces se activan o se silencian temporal o permanentemente.
- Las “**marcas epigenéticas**” de la cromatina pueden ser transmitidas a las células hijas mitóticamente y, en algunos casos, meióticamente, en cuyo caso podrían dar lugar a la herencia transgeneracional de esos factores reguladores.

Programación Epigenética Fetal

- Entre la fecundación y el comienzo del desarrollo embrionario el genoma se desmetila.
- Posteriormente y dependiendo del sexo, restaura su propio patrón de metilación, que luego se mantiene estable durante el resto del desarrollo embrionario, el crecimiento fetal y la vida postnatal.
- Estos patrones epigenéticos que programan el desarrollo pueden ser reversibles

Impronta Genética

- Cada sexo tiene un patrón característico de metilación-desmetilación, con algunos alelos metilados o no, dependiendo de si provienen del padre o de la madre (**impronta genética**).
- En los genes con impronta genética uno de los dos alelos está silenciado, mientras que el otro se mantiene constantemente activo.
- Los genes con **impronta genética** (unos 80 en el genoma) están regulados coordinadamente por mecanismos muy complejos y sus patrones epigenéticos pueden variar por influencias ambientales.

Alteraciones del Epigenoma

- El epigenoma podría alterarse durante el desarrollo fetal o luego del nacimiento debido a alguna falla en los mecanismos intrínsecos o por influencias ambientales.
- Las alteraciones en el epigenoma puede traducirse en cambios fenotípicos.
- La susceptibilidad individual a sufrir cambios epigenéticos por factores ambientales es variable: algunos genotipos podrían ser mas susceptibles que otros.

Factores que Podrían Influir en los Procesos Epigenéticos I

- **Tipo de tejido, ciclo de vida y edad**
- **Nutrición**
 - aporte de grupos metilo
 - dietas altas en grasa influyen la metilación del ADN
 - deficiencia o exceso de oligoelementos esenciales:
- **Tabaco**
 - los patrones de metilación del ADN fetal están influenciados por la exposición al tabaco
 - disminuye la metilación de ADN
 - los miARNs modulan los efectos del tabaco sobre la expresión de genes del epitelio respiratorio

Factores que Podrían Influir en los Procesos Epigenéticos II

- **Contaminantes ambientales**
 - partículas aéreas, benceno en el aire,
 - agrotóxicos (glifosato?)
 - disruptores endocrinos
 - metales pesados
 - agentes infecciosos: Helicobacter Piloni, virus Epstein-Barr
- **Cuidados maternos**
- **Estres** (eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales).

Epigenética como explicación de datos epidemiológicos humanos

- Datos epidemiológicos en los años 80 indicaron que las personas que habían nacido con retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) tenían un mayor riesgo de desarrollar en la vida adulta resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, hipertensión arterial y accidentes cerebrovasculares.
- Enfermedades comunes del adulto podrían originarse en circunstancias que ocurren durante la vida fetal o la niñez temprana.

Retardo de Crecimiento Intrauterino como Factor de Riesgo Ulterior

- La restricción nutricional durante la gestación generaría procesos epigenéticos que afecten en forma irreversible la estructura, metabolismo y funciones de algunos órganos del feto, con una **programación de desarrollo con un patrón metabólico “ahorrador”**, que los hace mas vulnerables a influencias ambientales adversas en su vida postnatal y los condiciona a esas patologías futuras (p.ej. síndrome metabólico).

Síndrome Metabólico y Epigenética

- La nutrición materna inadecuada produciría una **programación epigenética “incorrecta”** durante el desarrollo fetal o posnatal temprano podría ser la explicación de síndrome metabólico en la vida adulta.
- Exposiciones prolongadas a dietas que influyen la remodelación de la cromatina y la metilación de ADN pueden inducir **cambios epigenéticos persistentes** en el genoma.
- La metilación del ADN y otras modificaciones epigenéticas no siempre se mantienen estables y pueden ser potencialmente **reversibles** por influencias del ambiente o la dieta.
- ¿Los cambios epigenéticos podrían ser transmitidos a la **descendencia**?

Causa o consecuencia?

- Dado que la mayoría de estudios en seres humanos comparan patrones epigenéticos en pacientes con alguna patología y controles, es difícil determinar si el hallazgo de cambios epigenéticos en los pacientes es *causa o consecuencia* de la patología.
- Esta pregunta es muy pertinente particularmente en enfermedades inflamatorias crónicas (artritis reumatoidea, esclerosis múltiple), obesidad, asma y trastornos atópicos.

Adelantos Recientes

- La complejidad de la regulación epigenómica de la expresión génica es abrumadora y sumamente dinámica.
- La cromatina recibe influencias ambientales que afectan todos los procesos que involucran el ADN, incluyendo transcripción, reparación y replicación.
- Las histonas tienen la capacidad de “leer” (*readers*) modificaciones químicas epigenéticas de la cromatina, e “incorporarlas” (*writers*) o “borrarlas” (*erasers*) del genoma.

.

Epigenética y Cáncer

- Los protagonistas en los procesos epigenéticos (“complejo remodelador de la cromatina” y los dominios de *writers*, *readers* y *erasers* en las histonas) son muy numerosos
- Las mutaciones en esos dominios son muy frecuentes y están presentes en el 20% de casos de cáncer.
- Ya están apareciendo drogas “epigenéticas” específicas para algunos tipos de cáncer.

Concluyendo

- Las alteraciones maternas durante el embarazo (nutrición inadecuada, infecciones, anemia, hipertensión, inflamación, diabetes gestacional o hipoxia), exponen al feto a factores hormonales, de crecimiento, citocinas o adipocinas
- Estas alteraciones inciden en los procesos epigenéticos y la programación fetal anómala resultante puede afectar, en etapas posteriores de la vida, parámetros metabólicos, del sistema inmunitario, vasculares, renales, hemodinámicos y del crecimiento, cuando las circunstancias vitales son diferentes a las que experimentó el feto durante su programación (sobrealimentación, cambios en estilos de vida, etc).

Del Laboratorio a las Políticas Públicas

- Algunos autores proponen que “la comprensión de los mecanismos moleculares y bioquímicos que participan en la programación fetal ayudarán a identificar los niños con riesgo elevado de padecer enfermedades en la etapa adulta y así desarrollar estrategias de prevención”.
- Sin embargo, propuestas de solución basadas principalmente en la biología molecular ignorando las complejidades de la determinación social de los procesos de salud-enfermedad y de la prevención poblacional, serán en el mejor de los casos expresiones de deseo.

La Organización Mundial de la Salud dice:

- La prioridad de las intervenciones para fomentar un **desarrollo fetal óptimo** debe ser garantizar que todas las madres y sus hijos reciban una **correcta atención de salud básica**, que permita un embarazo normal y el amamantamiento adecuado durante el primer año.
- Cualquier **afección materna** (enfermedades crónicas que persisten durante el embarazo, dolencias agudas o complicaciones) puede afectar la **salud del feto** en mayor o menor medida.

La Organización Mundial de la Salud dice:

- Para que un embarazo curse normalmente y que el niño nazca sano se requiere:
 - aporte apropiado de calorías y nutrientes
 - atención de salud básica y servicios obstétricos de calidad, con atención prenatal apropiada,
 - parto sin riesgos atendido por personal calificado
 - estrecho seguimiento de la madre y el neonato en el período posnatal inmediato.
- Toda limitación que afecte la atención de salud básica reducirá la eficacia de las iniciativas nutricionales y de los intentos de optimizar el desarrollo fetal y del niño una vez nacido.