

Enfermedades endocrinas y la modulación epigenética desde la vida intrauterina a la adulta

Endocrine diseases and epigenetic modulation from the intrauterine life to adulthood

La información genética contenida en las células somáticas de un organismo es uniforme, y sin embargo, la expresión específica y regulada de los genes le da una entidad propia que caracteriza al tejido u órgano. Aún más, dos individuos con genomas exactamente iguales, como son los gemelos homocigotos, son diferentes entre sí, indicando que la identificación completa del genoma es insuficiente para entender sus variaciones fenotípicas.

La expresión génica puede experimentar cambios estables, sin variación en la secuencia nucleotídica del ADN, en respuesta a señales externas e internas ha sido explorada desde hace décadas. Conrad Waddington (1905-1975) denominó como epigenética a la interacción entre los genes y sus productos resultando en el fenotipo final. Estas modificaciones epigenéticas tienen un papel fundamental durante el desarrollo embrionario, la diferenciación celular y la organogénesis, como también en la inactivación de grandes dominios cromosómicos como ocurre en uno de los cromosomas X de la mujer y en la impronta de genes (imprinting) que permite la expresión monoalélica con el silenciamiento de un alelo parental como ocurre con la expresión paterna del gen IGF2 y la materna del gen H19. Fallas en la impronta génica están asociadas a numerosas enfermedades congénitas como los síndromes de Angelman, de Prader-Willi y de Beckwith-Weidemann.

La regulación epigenética requiere de modificaciones químicas denominadas marcas epigenéticas, las que pueden ser revertidas, o estables y transmitidas de células madres a células hijas a través de la mitosis, e incluso, heredables transmitiéndose trans-generacionalmente a través de la meiosis. Tres son los mecanismos principales descritos en los procesos epigenéticos: 1) modificaciones postraduccionales de las histonas (acetilaciones, fosforilaciones y metilaciones en residuos aminoácidos específicos) que en conjunto al ADN constituyen la cromatina, la que participará según su grado de compactación en el silenciamiento génico, o bien, permitiendo la expresión del gen al hacer accesible el ADN a la maquinaria transcripcional; 2) la participación de ARN pequeños no codificantes o miARN en el remodelamiento de la cromatina promoviendo una mayor compactación y por ende, el silenciamiento de genes por mecanismos aún no bien entendido; 3) la metilación del ADN mediado por enzimas denominadas ADN Metil Transferasas (DNMT) de las cuales DNMT1 es la encargada de la mantención de las metilaciones en el ADN ya presentes en la célula y DNMT3A y DNMT3B que metilan al ADN “de novo”. La metilación del ADN consiste en la adición de un grupo metilo a la citosina del dinucleótido citosina-guanina (CpG) ubicados habitualmente en regiones ricas en estas secuencias denominadas “islas de CpG” localizadas en los promotores de los genes, reprimiendo y silenciando la expresión génica; también se ha descrito metilación de ADN en forma más aisladas dentro de la región codificadora de los genes regulándolos de manera tejida específica. Estas modificaciones epigenéticas dan cuenta del epigenoma del individuo, el que se establece en la vida intrauterina, con variaciones fisiológicas y patológicas desde la infancia hasta la vejez.

La disregulación epigenética ha sido relacionada con cáncer, obesidad, preeclampsia, restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) y enfermedades cardiovasculares, neurológicas y psiquiátricas y autoinmune como diabetes tipo 1. Cambios en el epigenoma embrionario en respuesta a insultos presentes en la madre (como hiperandrogenemia, hiperinsulinemia, hiperglicemia, hipercolesterolemia, hipotiroxinemia, o bien, disruptores endocrinos, contaminantes ambientales, entre otros) pueden explicarse como reprogramación fetal, involucrando cambios adaptativos del feto, siendo la placenta fundamental en el proceso compensatorio a este nuevo ambiente fetal desfavorable. El nacer con pesos extremos, pequeños o grandes para la edad gestacional, se ha asociado fuertemente al riesgo de enfermedades cardio-metabólicas como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y obesidad en la adultez, posiblemente en respuesta a esta reprogramación fetal, sugiriendo que intervenciones tempranas durante el embarazo o en el recién nacido podrían revertir o aminorar estas modificaciones epigenéticas. A medida que crecemos y envejecemos, aumenta la diversidad del patrón global de metilación del ADN, manifestándose alteraciones epigenéticas tejida-específica lo que se relaciona con disminución en su funcionalidad y mayor riesgo de desarrollar patologías que incluyen al cáncer.

La grasa parda, tejido eficiente en la generación de calor en el recién nacido, ha sido también detectada en individuos adultos sugiriendo un rol adaptativo en la regulación de la termogénesis inducida en determinadas condiciones y que podría

Editorial

tener eventualmente importancia en el tratamiento de la obesidad. Por otro lado, hasta ahora el único mecanismo conocido y eficiente en contrarrestar al envejecimiento es la restricción calórica en diferentes especies, relacionando el metabolismo energético con la sensibilidad a la insulina y cambios en la función del sistema neuroendocrino. Es conocido que la dieta y la suplementación alimentaria puede inducir cambios en el epigenoma de los individuos desde su vida intrauterina. La suplementación de los alimentos ha solucionado problemas puntuales de salud como la erradicación del bocio endémico con la adición de yodato de sodio a la sal común, la disminución de las malformaciones congénitas del tubo neural con la suplementación de la harina con ácido fólico y de las anemias ferropriva con la adición de hierro en ciertas leches. Sin embargo, es importante considerar que el ácido fólico es un dador de grupos metilo, por lo que su carencia o disminución en la dieta materna puede provocar una metilación inadecuadamente baja del ADN fetal, pero por el contrario, un exceso en un individuo sano ingerido en su dieta suplementada podría producir una hipermetilación, efecto no ampliamente estudiado. De manera similar, pacientes con diabetes tipo 2, al igual que sus hijos, presentan patrones alterados de estrés oxidativo y del metabolismo del hierro presentando un aumentado riesgo metabólico transgeneracionalmente. También se sabe que las conductas alimentarias anormales de los individuos pueden estar programadas por mecanismos epigenéticos prenatales y postnatales tempranos. En modelos animales, la capacidad de metilación del ADN de estructuras del hipocampo, que intervienen en los mecanismos de recompensa, determinan la capacidad de resistir al estrés siendo la madre “acogedora” la que condiciona a la cría, lo que extrapolado al ser humano estaría detrás de futuras conductas como la anorexia.

La relación epigenética del ambiente y los genes involucra conceptos que van más allá del individuo y de su entorno inmediato, incorporándose al campo de la epidemiología y de la salud pública. Los efectos del ambiente en el genoma de los individuos expuestos a la misma situación determinan cambios heredables, que son dinámicos por definición. Por ejemplo, el nivel socioeconómico modifica la herencia del coeficiente intelectual (CI) disminuyendo el peso del potencial genético heredado mientras menor es el nivel socioeconómico, revelando una dimensión epigenética dramáticamente social. A la transmisión transgeneracional determinada por fenómenos epigenéticos sociales se le puede rastrear el impacto en muchísimas generaciones; lo interesante es que al modificar los factores a los que se expone la población en forma temprana, este impacto se reduce de manera exponencial y la potencialidad genética se puede desarrollar a plenitud. Esto debería ser un mensaje prioritario para las autoridades que determinan políticas públicas, puesto que la exposición a estrés, hacinamiento, toxinas, polución (como arsénico y plomo en Arica) hoy en día, aún podrá repercutir en nuestra descendencia en 30 o 40 años más.

Podemos concluir entonces, la epigenética en el desarrollo humano y especialmente en la patología endocrinológica es de vital relevancia puesto que influye desde la gametogénesis y vida prenatal hasta la maduración y envejecimiento y el comprenderlo e intervenir en forma dirigida e individual nos podrá ayudar a pesquisar y posiblemente corregir o retardar enfermedades en el individuo y su descendencia.

Dra. M. Cecilia Johnson¹ y Dr. Rafael Ríos²

Directores del curso internacional “Enfermedades endocrinas y la modulación epigenética desde la vida intrauterina a la adulta”

¹Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI).

*²Departamento de Endocrinología, Hospital Clínico San Borja Arriarán
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.*