

El genoma modificable: la epigenética en medicina

Dra. Silvia Castillo Taucher
Sección Genética Hospital Clínico Universidad de Chile
Sección Citogenética Laboratorio Clínica Alemana

La dieta de la abeja reina



La jalea real es una sustancia compleja, rica en proteínas, secretada por las glándulas de la cabeza de las abejas obreras. Una larva destinada a convertirse en una reina se alimenta de grandes cantidades de jalea real dentro de un compartimiento especialmente construido llamada Copa de la Reina.

Las larvas que se convierten en trabajadores y las reinas son genéticamente idénticas.

Sin embargo, como resultado de la dieta con la jalea real, la reina desarrollará ovarios funcionales y un abdomen más grande para la puesta de huevos, mientras que las abejas obreras permanecerán estériles.

Todas íbamos a ser reinas...

Va a desarrollar la actitud inherente a una reina, como matar reinas rivales, emitir sonidos especiales, y "vuelos de apareamiento".

La reina se alimentará exclusivamente de miel real el resto de su vida.

La jalea real silencia un gen clave (Dnmt3), que codifica una enzima que a su vez, silencia genes del genoma. Cuando Dnmt3 está activo en las larvas de abejas, los genes para reina son silenciados epigenéticamente y las larvas se desarrollan en la variedad "obrera" por defecto. Cuando la jalea real apaga Dnmt3, ciertos genes se activan y permiten el desarrollo de larvas a reinas.



Abeja obrera



Reina

What are the comparative genome sizes of humans and other organisms

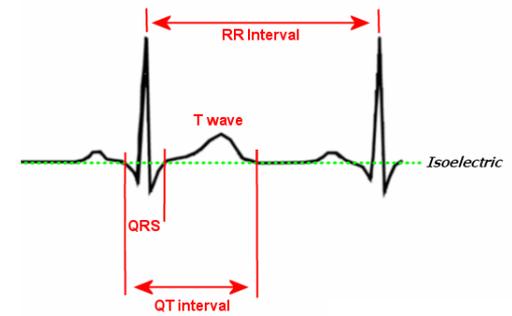
| organism | estimated size (base pairs) | estimated gene number | average gene density | chromosome number |
|---|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|
| <i>Homo sapiens</i> (human) | 3.2 billion | ~25,000 | 1 gene per 100,000 bases | 46 |
| <i>Mus musculus</i> (mouse) | 2.6 billion | ~25,000 | 1 gene per 100,000 bases | 40 |
| <i>Drosophila melanogaster</i> (fruit fly) | 137 million | 13,000 | 1 gene per 9,000 bases | 8 |
| <i>Arabidopsis thaliana</i> (plant) | 100 million | 25,000 | 1 gene per 4000 bases | 10 |
| <i>Caenorhabditis elegans</i> (roundworm) | 97 million | 19,000 | 1 gene per 5000 bases | 12 |
| <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (yeast) | 12.1 million | 6000 | 1 gene per 2000 bases | 32 |
| <i>Escherichia coli</i> (bacteria) | 4.6 million | 3200 | 1 gene per 1400 bases | 1 |
| <i>H. influenzae</i> (bacteria) | 1.8 million | 1700 | 1 gene per 1000 bases | 1 |

Interacciones Huésped-Genoma-Microbioma

- Tenemos 10 trillones de células parenquimatosas
- Existen >500 tipos de células funcionalmente diversas
- Cada grupo forma metabolomas.
- Farmacometabonómica: p. ej., anaerobios intestinales interfieren en el metabolismo del paracetamol, sobre el fenotipo acetilador rápido o lento.
- Tendencia a la obesidad en USA ha evolucionado con rapidez similar a enfermedad infecciosa.
- Fenotipos metabólicos importantes en patología: se han descrito más de 7 metabolitos ligados a la regulación de la presión arterial.

Romano-Ward Syndrome

[Long QT Syndrome]



- Enfermedad cardíaca electrofisiológica
- Síncope con ejercicio y emociones desde la niñez en 50% de portadores de la mutación.
- Diagnóstico se establece por prolongación del intervalo QT y/o estudio molecular de genes (70% de detección): *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNE1* y *KCNE2* y *SCN4B*.
- Manejo: betabloqueadores, marcapasos, desfibriladores
- Consejo genético: herencia autosómica dominante, la mayoría tiene un progenitor afectado. Cada hijo de un afectado tiene un 50% de riesgo de heredar la mutación.

Epigenética: Definición

Modificación funcional hereditaria del ADN que no involucra una alteración de la secuencia.

Factores moleculares y procesos en el ADN, heredados por meiosis o mitosis, que regulan la actividad genómica, independientemente de la secuencia del ADN.

Mecanismos:

- metilación del ADN,
- código de histonas, y
- expresión de micro ARN



1



2



3



4



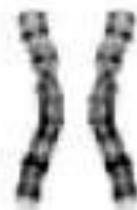
5



6



7



8



9



10



11



12



13



14



15



16



17



18



19



20



21



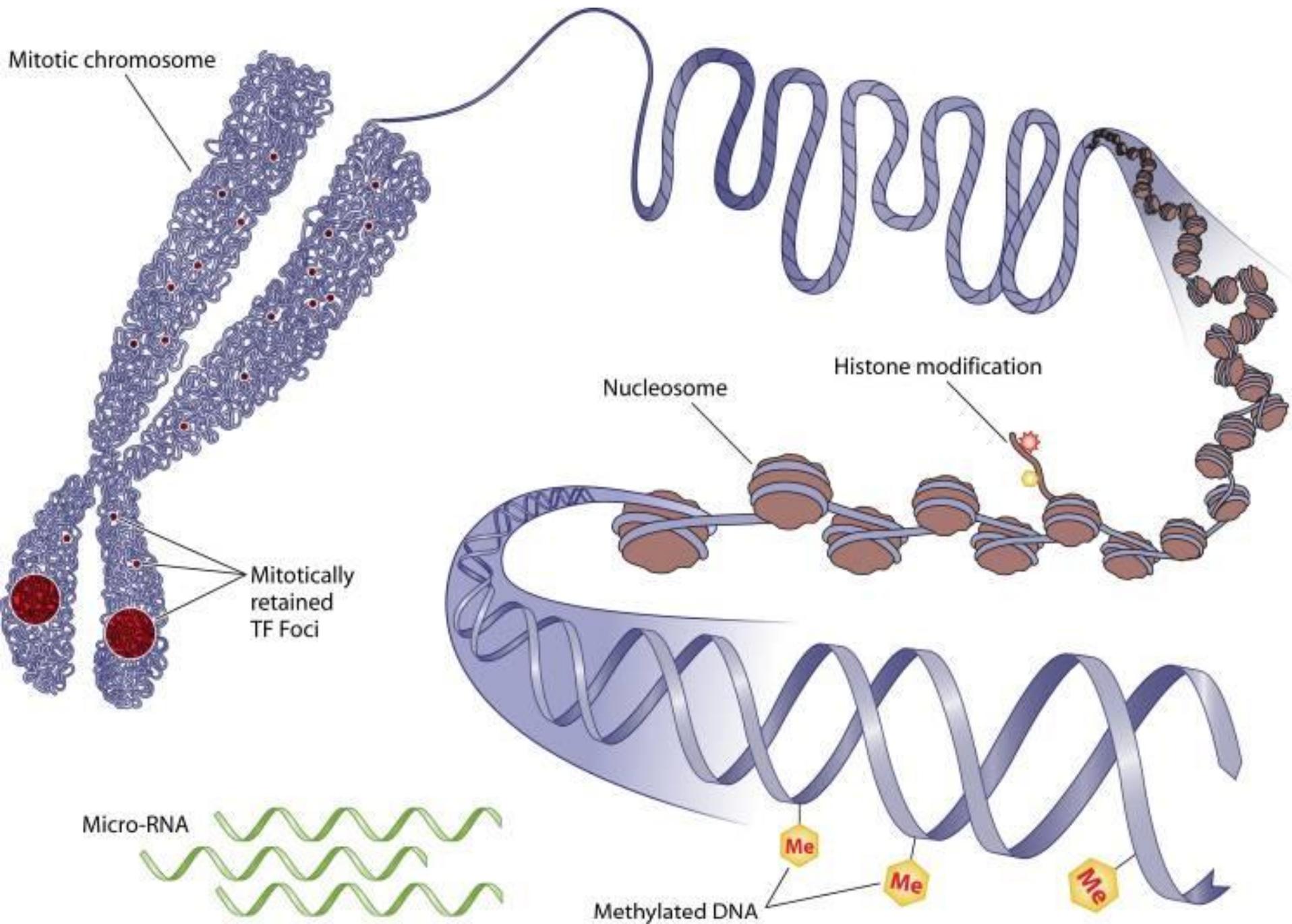
22



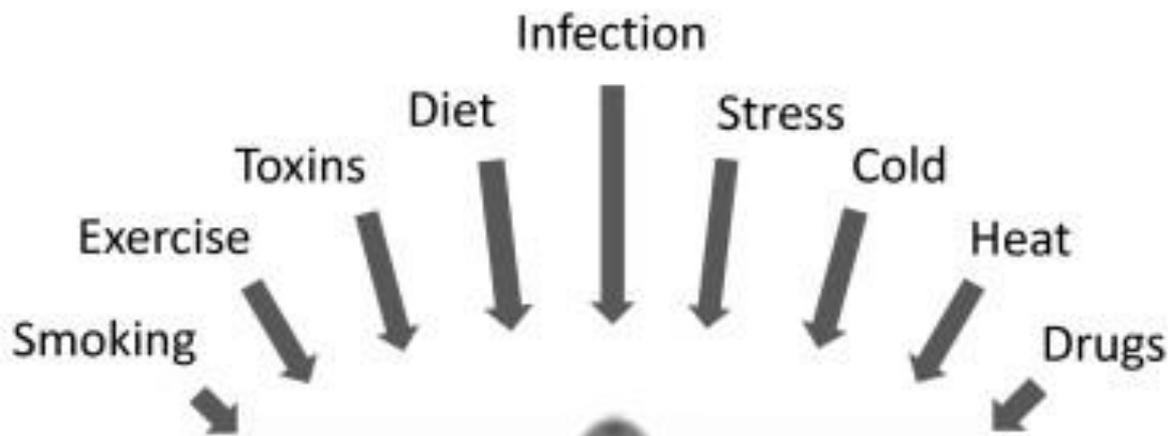
X



Y

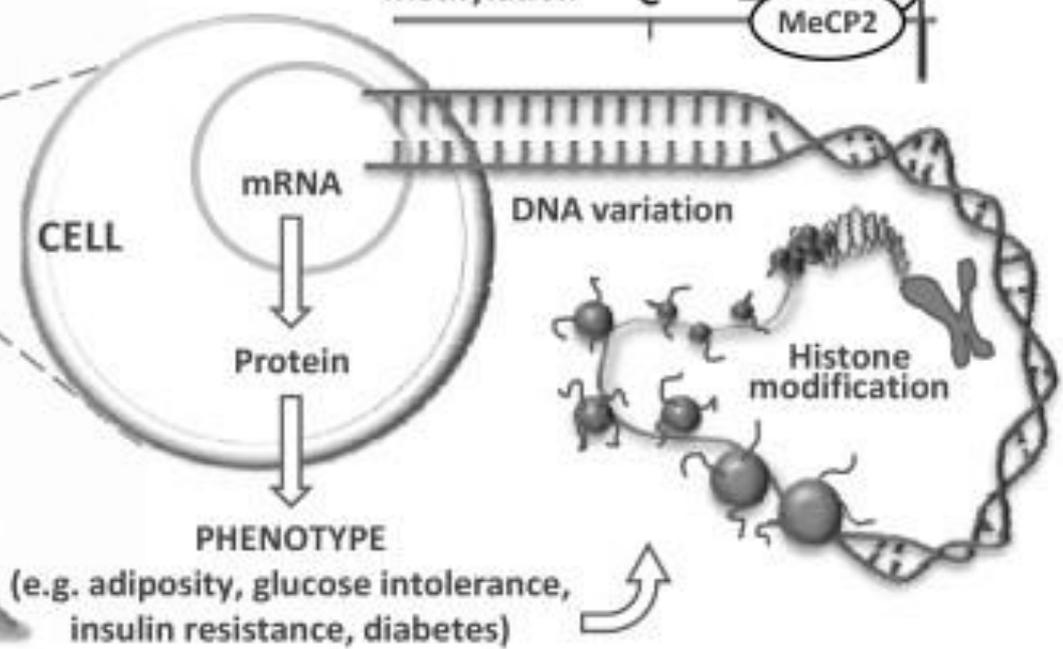
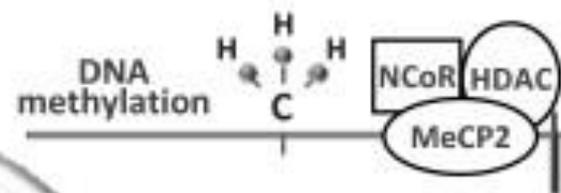


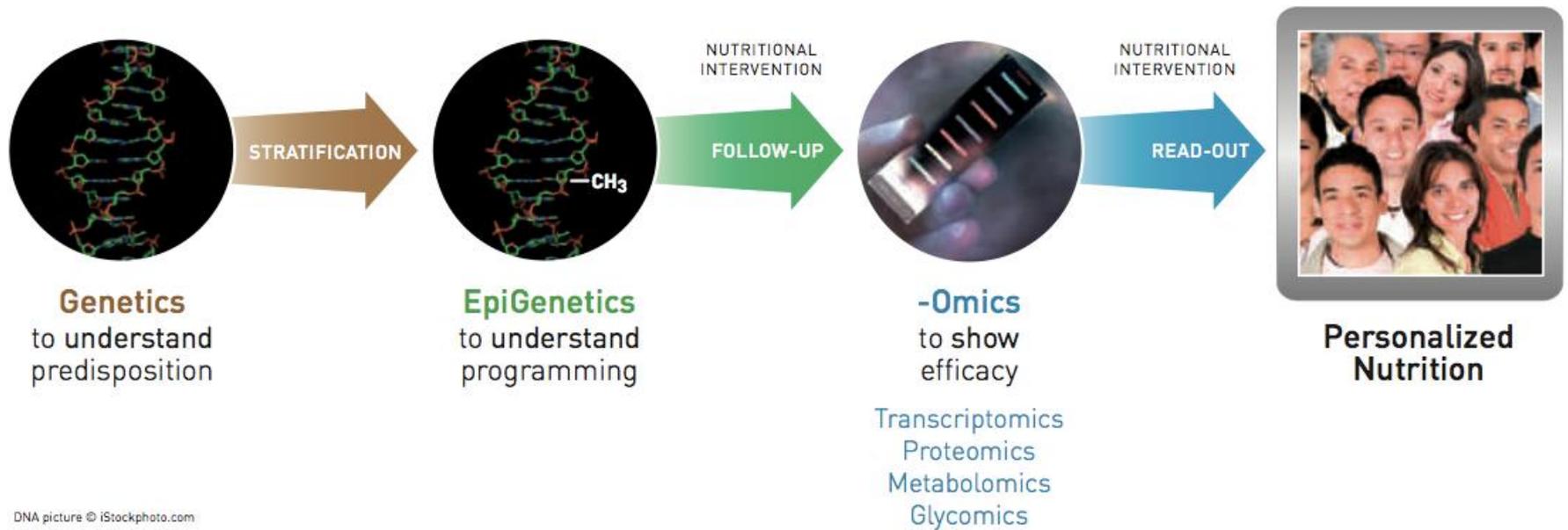
ENVIRONMENTAL TRIGGERS



GENETIC MACHINERY

Binding of methyl-CpG binding proteins
↓
Recruitment of HDACs & co-repressors





| Genetics, epigenetics and genomics for personalized nutrition

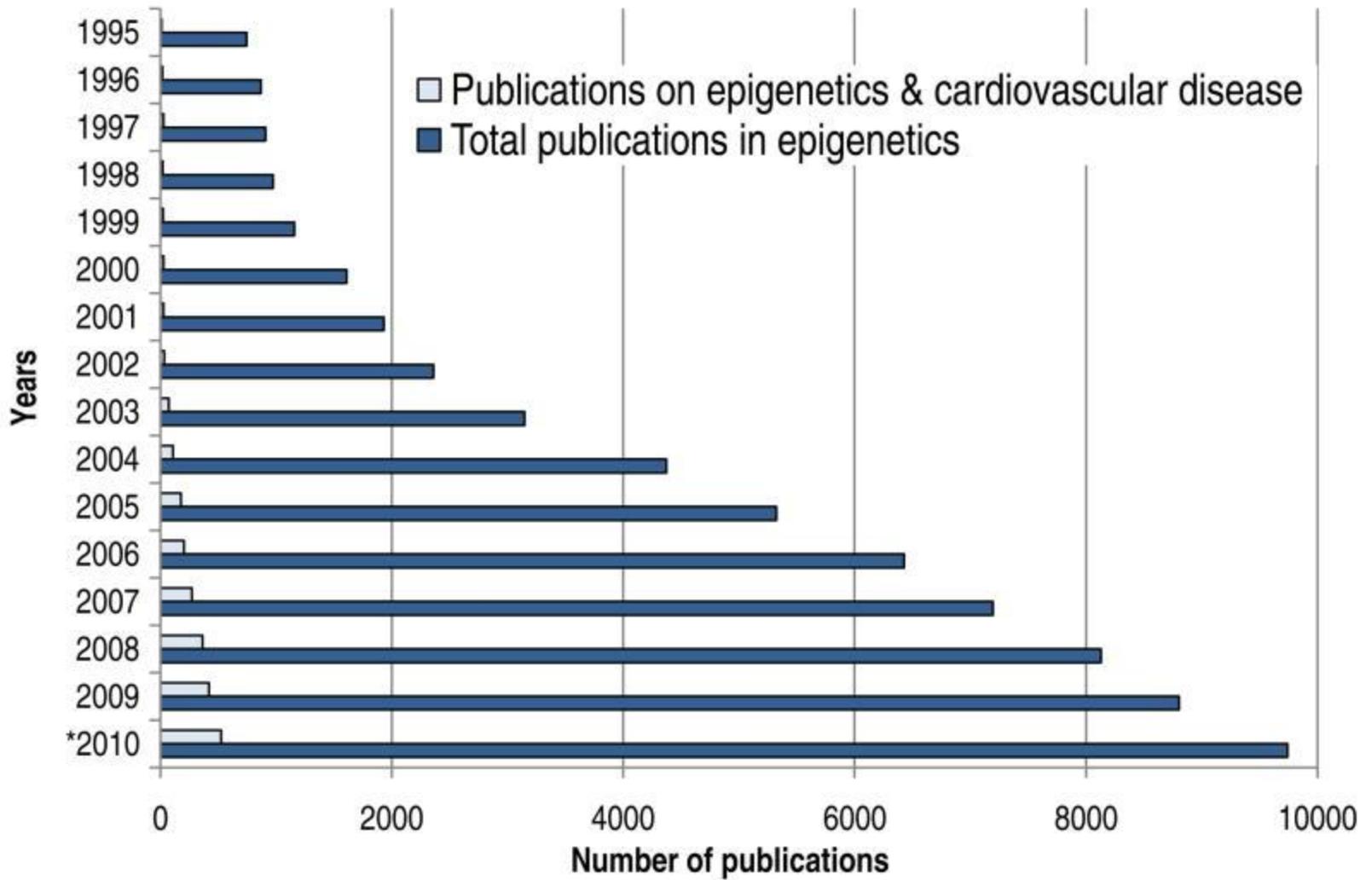
Dieta ayurveda: basada en la milenaria medicina de la India, tiene como objetivo lograr el equilibrio en nuestro cuerpo, tomando en cuenta el temperamento y constitución o Dosha de cada persona o paciente. “Somos lo que comemos”
 “There is no sincerer love than the love of food” George Bernard Shaw

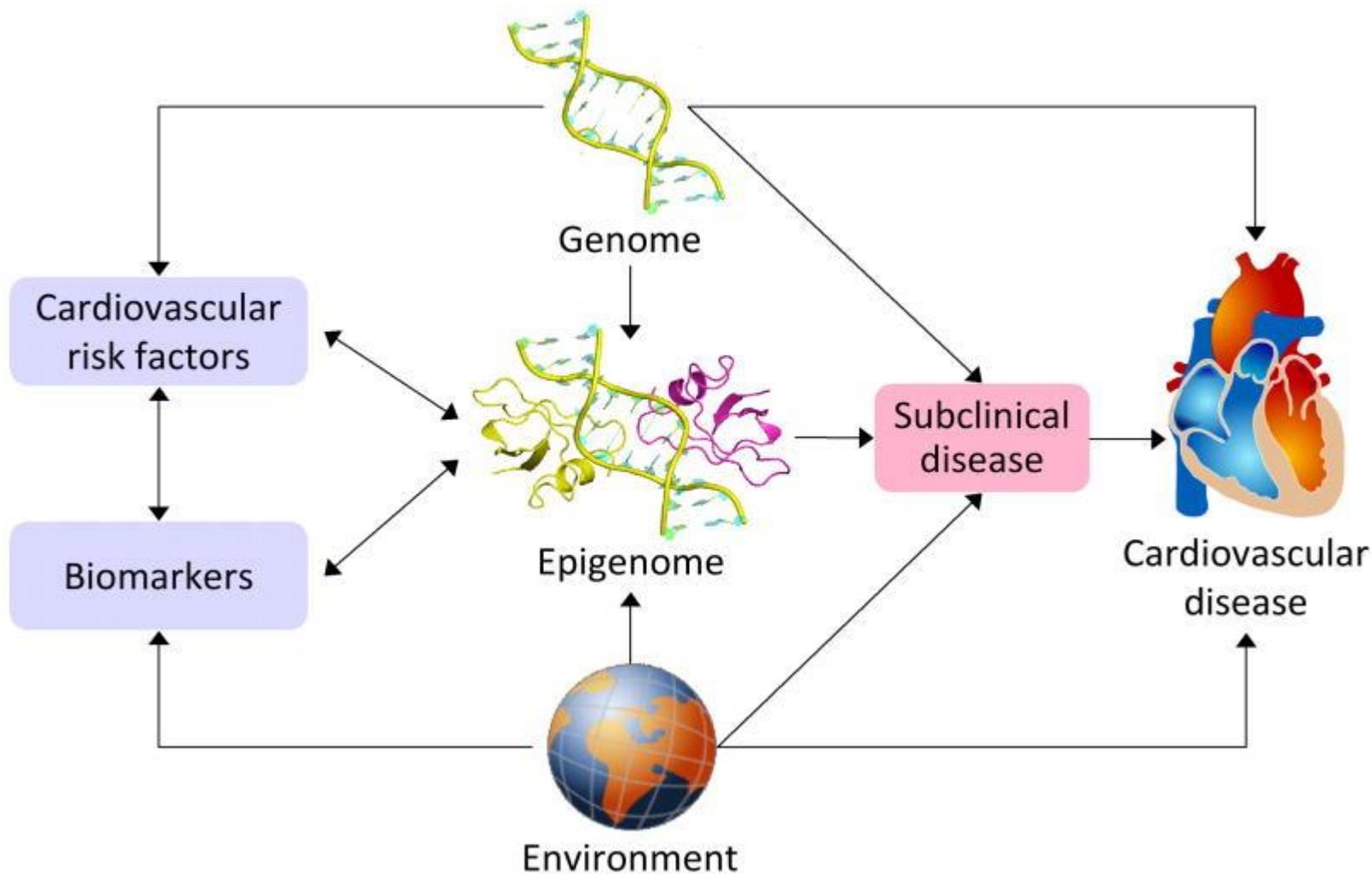
Nutrientes que afectan nuestro epigenoma

| Nutriente | Comida de origen | Rol epigenético |
|-------------------|--|--|
| Metionina | sésamo, pescado, pimientos, espinacas | síntesis de SAM _s -adenosil-metionina |
| Ácido fólico | vegetales con hojas, maravilla, levadura, hígado | síntesis de metionina |
| Vitamina B12 | carne, hígado, mariscos, leche | síntesis de metionina |
| Vitamina B6 | carne, grano entero, vegetales, nueces | síntesis de metionina |
| Colina | yema, hígado, soya, carne, pollo, pavo | donación de metilo a SAM |
| Betaína | trigo, espinacas, mariscos, remolacha | degradar subproductos tóxicos de la síntesis de SAM |
| Resveratrol | vino tinto | remoción de histonas de grupos acetilo, mejorando la salud (ratas) |
| Genistein | soya, productos de soya | metilación aumentada, prevención de cáncer, mecanismo desconocido |
| Sulforafane | brócoli | acetilación aumentada de histonas encendido de genes anticáncer |
| Butirato (moscas) | producido en intestino cuando se fermenta fibra dietaria | acetilación aumentada de histonas encendido genes protectores, período de vida aumentado |
| Dialil sulfido | ajo | acetilación aumentada de histonas encendido de genes |

Epigenética

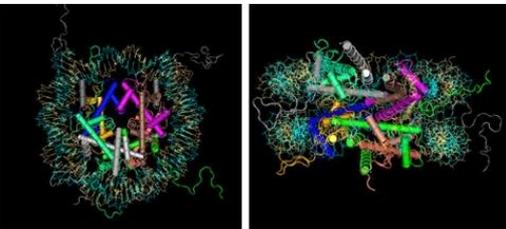
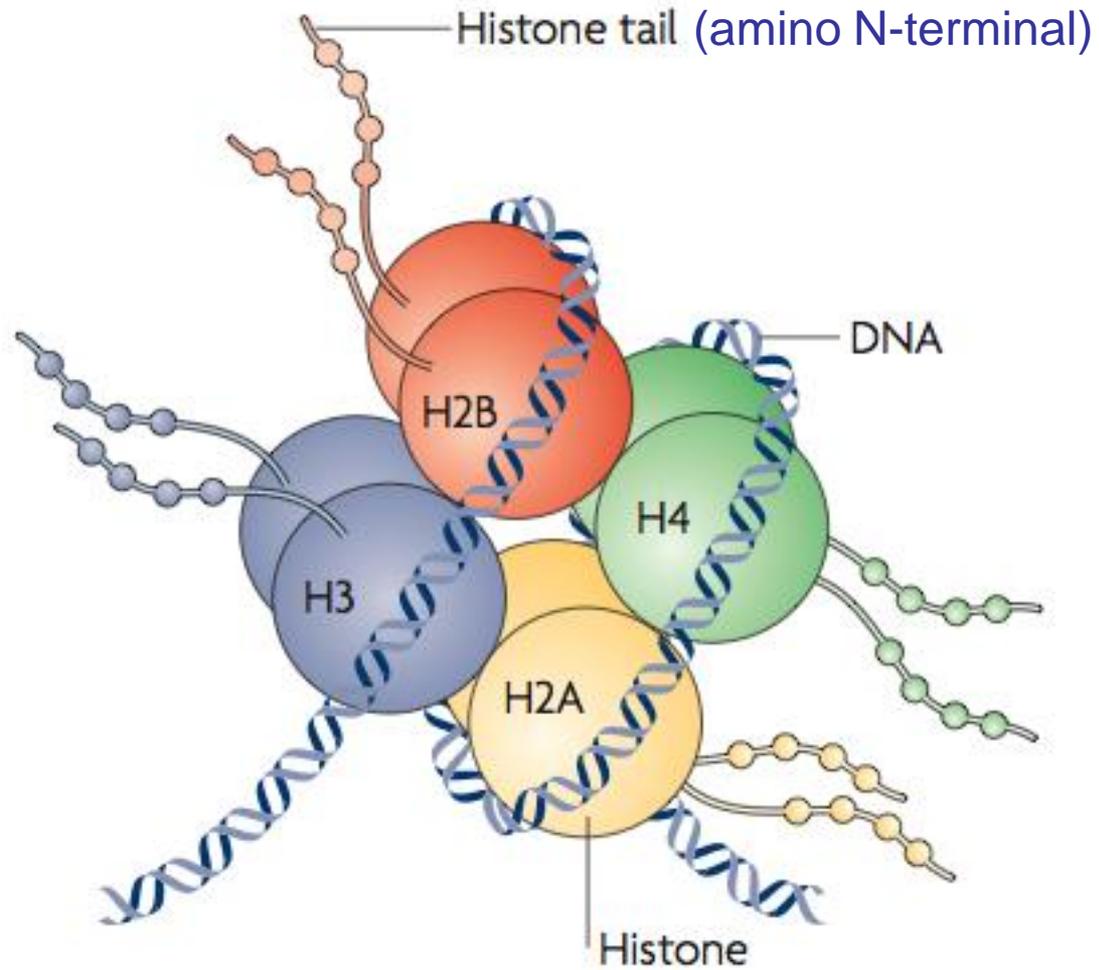
- Estudio de la herencia no vinculada a la secuencia de ADN
- Podría explicar la relación entre la constitución genética de un individuo, el ambiente, el envejecimiento y la enfermedad
- El estado epigenético varía entre tejidos y durante la vida, en tanto la secuencia de ADN permanece esencialmente igual
- Mientras la célula se adapta a su ambiente interno y externo, los mecanismos epigenéticos pueden recordar esos cambios en la programación y reprogramación normal de la actividad génica
- El programa epigenético puede modificar los efectos de genes deletéreos o ser influenciado por un ambiente adverso
- Puede proveer nuevas claves para modificar estos efectos en la prevención de enfermedades y su tratamiento

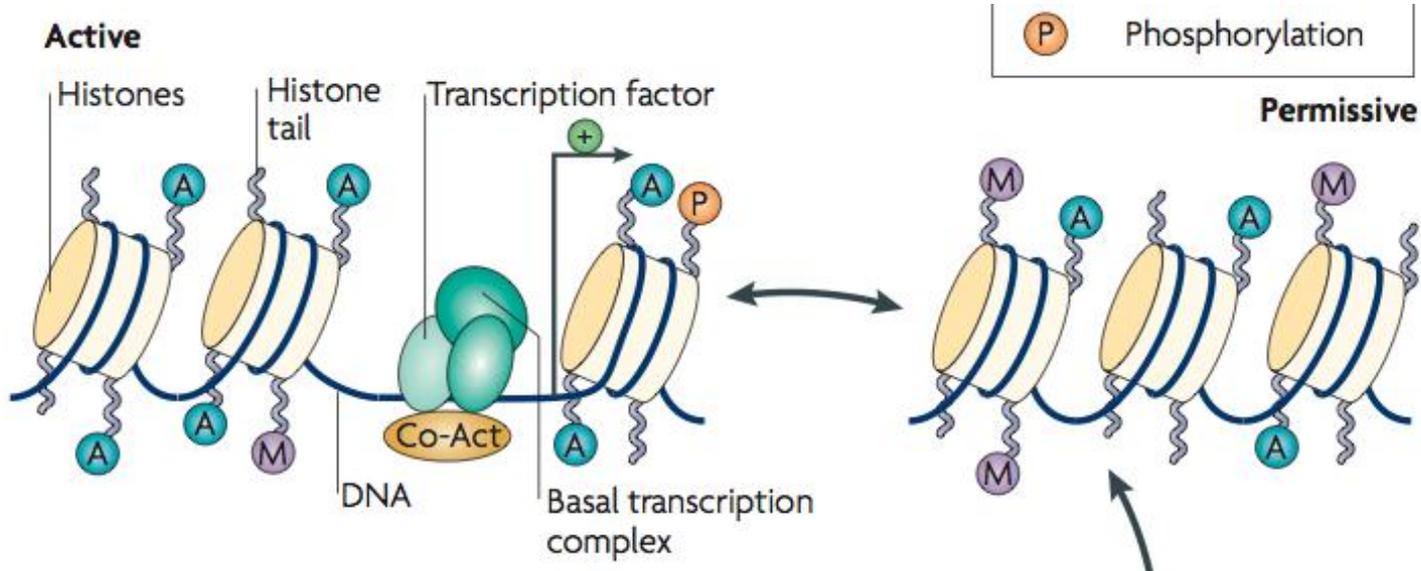




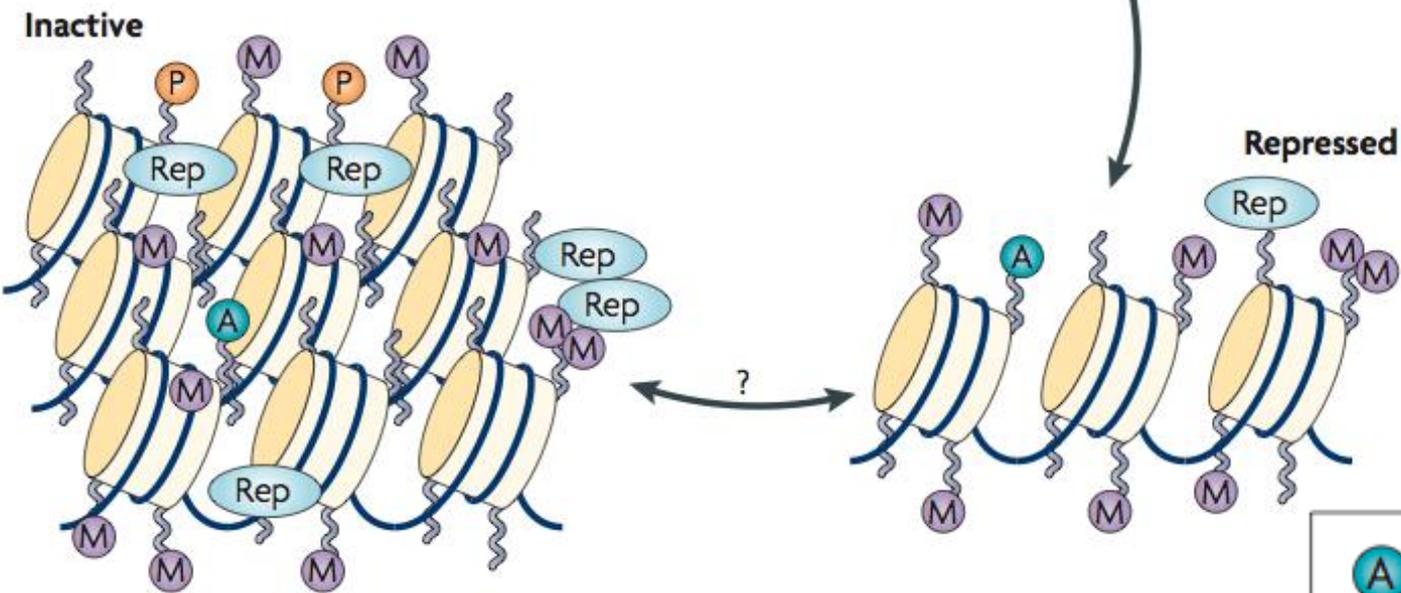
Modelo conceptual que liga la epigenómica a la enfermedad cardiovascular y a factores de riesgo cardiovasculares

Nucleosoma





P Phosphorylation



A Acetylation

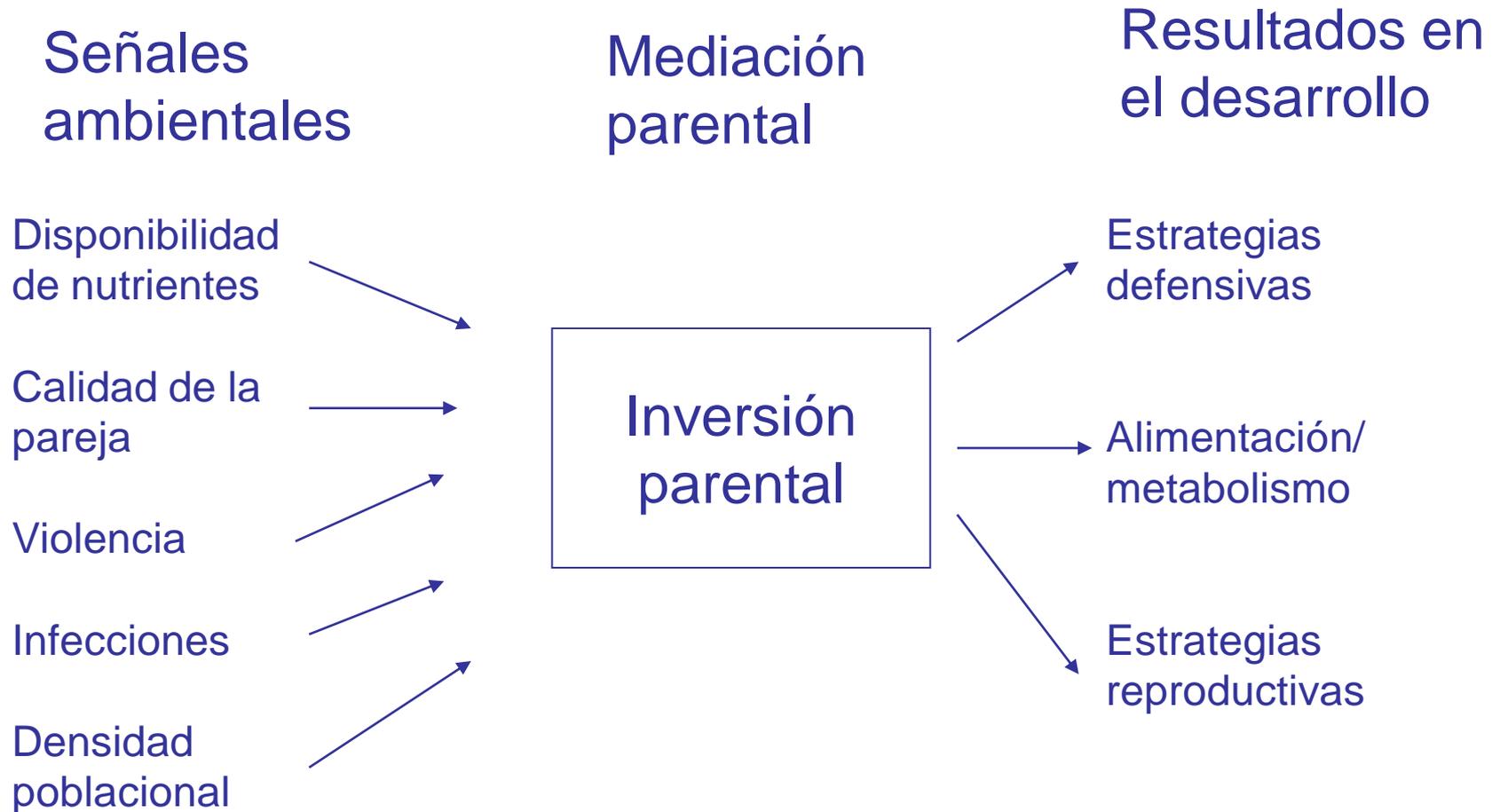
M Methylation

P Phosphorylation

Debate entre lo innato y lo adquirido

- Ya se habían anticipado los efectos duraderos de las primeras experiencias sobre el desarrollo cerebral y su función.
- Existen evidencias sobre mecanismos biológicos por los que las interacciones gen-ambiente pueden alterar el genoma y establecer diferencias individuales en la función neuronal.
- El desarrollo sería un activo proceso de adaptación en función de un diálogo continuo entre el genoma y su medio ambiente.
- Con la integración de la epigenética en la psicobiología del desarrollo, se define la base física de este proceso interactivo y pueden vislumbrarse tratamientos.

Efectos maternos



Función familiar y eventos tempranos en la vida como predictores de salud

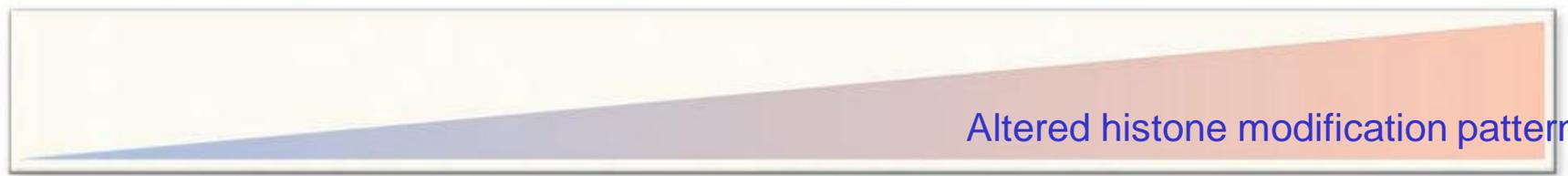
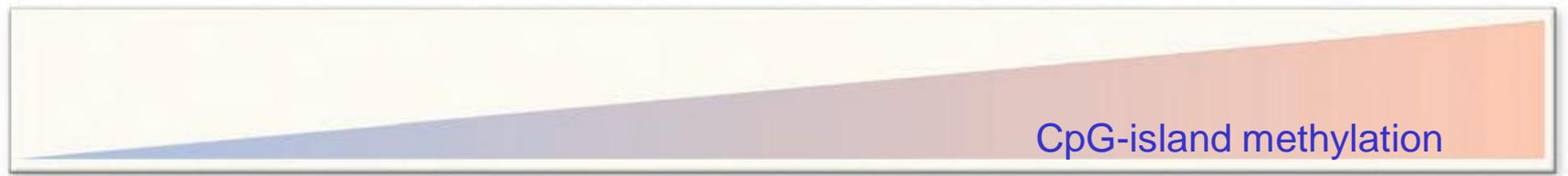
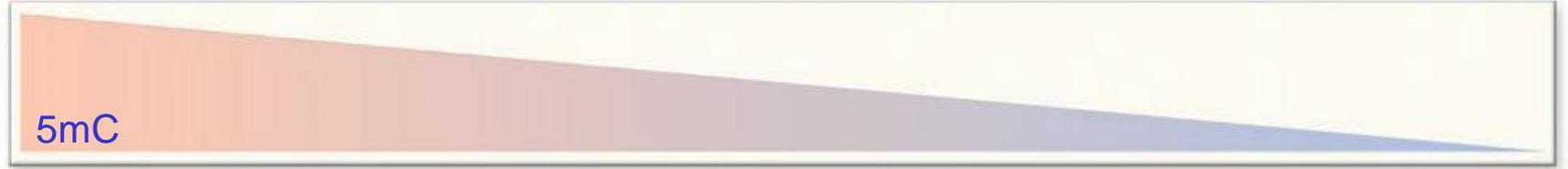
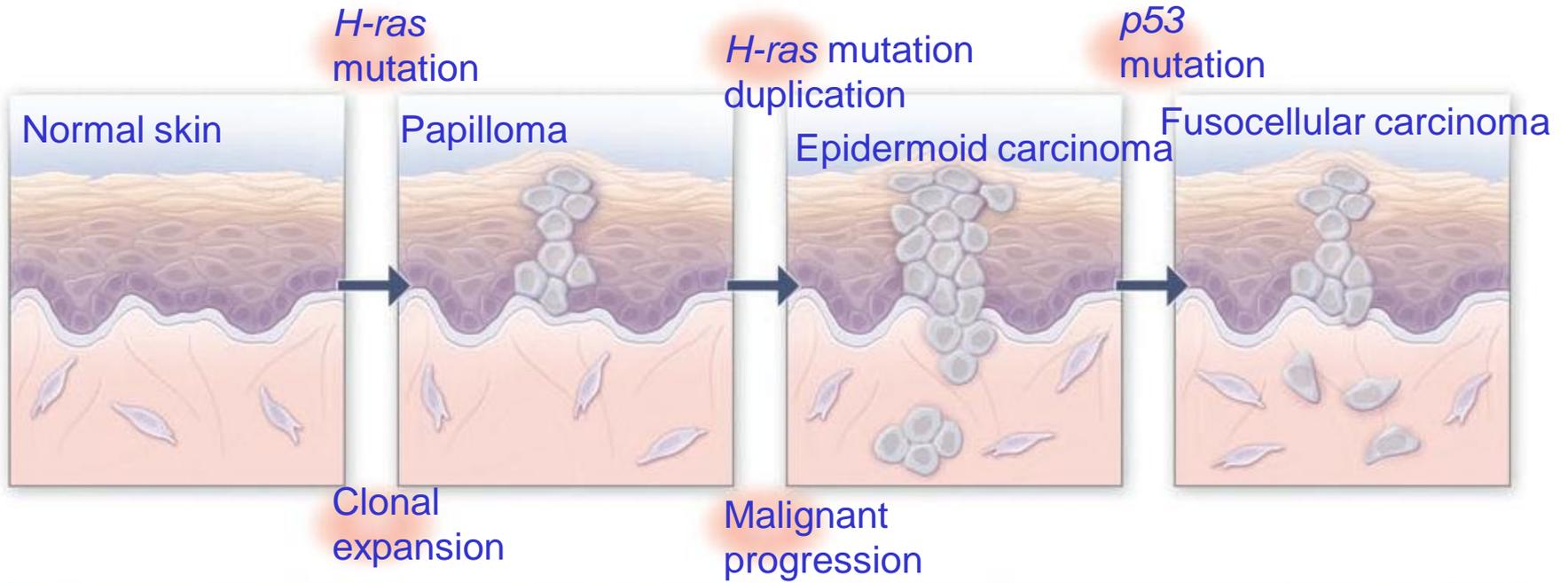
1. El comportamiento de la madre hacia sus hijos puede “programar” cambios estables en la expresión génica que serían base para diferencias en respuestas conductuales y neuroendocrinas al estrés en la adultez.
2. Como adultos, víctimas infantiles de abuso físico o sexual, abandono emocional, inconsistencias en la disciplina, están a un mayor riesgo de enfermedades mentales, obesidad, enfermedades gastrointestinales, diabetes, y enfermedades cardíacas.
3. La adversidad en la vida temprana aumenta respuestas adaptativas: emocional, autonómica y endocrina. Señales neurales liberan glucocorticoides y catecolaminas para disponer de energía, y mantener la función y la eficiencia de los órganos. En el cerebro aumentan la vigilancia y el miedo, condicionando un aprendizaje de evitación de situaciones similares futuras.

Gerontología experimental

- RCIU, peso de nacimiento y enfermedades del adulto
- Experimentos naturales: hambrunas (diabetes, HTA, esquizofrenia), pandemias, estacionalidad
- Efectos transgeneracionales
- La mayoría de los sistemas fisiológicos y órganos se desarrollan temprano en la gestación y maduran completamente solo después del nacimiento, esto permite prolongadas interacciones pre y postnatales con el ambiente.
- Exposiciones ambientales durante períodos críticos del desarrollo pueden resultar en alteraciones permanentes en la estructura y función de órganos, con impacto en la velocidad de envejecimiento y en el inicio de enfermedades del adulto, arterioesclerosis, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, y diabetes tipo 2.

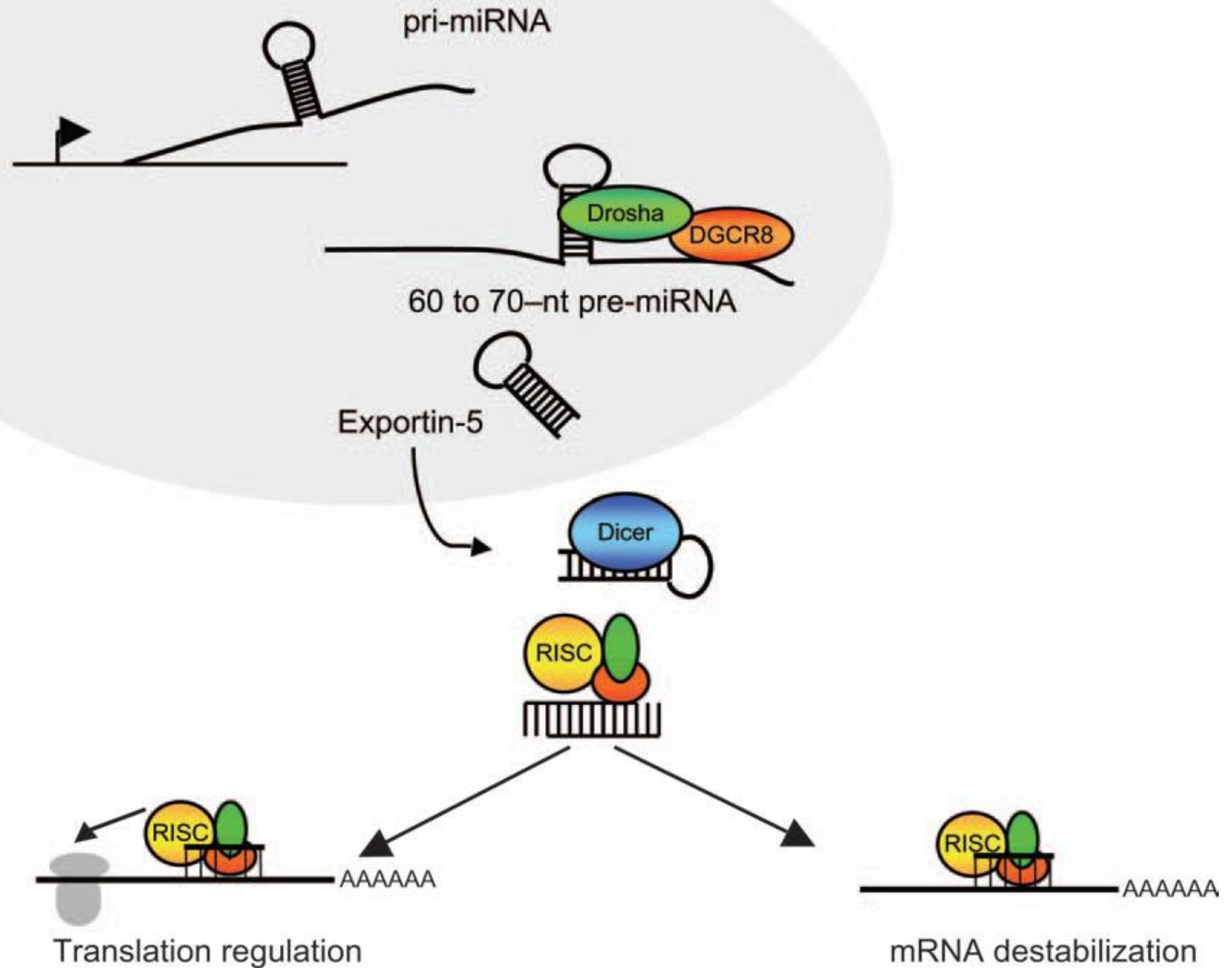
Mecanismos de (in)activación génica en cáncer

- Mutación somática
- Mutación germinal
- (In)activación epigenética : la metilación del ADN cumple roles críticos en el control de la actividad génica, así como las modificaciones de histonas asociadas a represión o activación transcripcional, y los microARN que inhiben o degradan la traducción del ARN mensajero.



ARNs no codificantes en retardo mental

- Solo un 1 a 2% del genoma humano transcribe proteínas.
- Sin embargo, del ARN transcrito se ha evidenciado una transcripción generalizada y compleja de una gran mayoría del genoma humano.
- Datos moleculares y genéticos sugieren roles regulatorios para ARNs no codificantes.
- Los ARNs no codificantes podrían jugar un rol en la patogenia molecular de diversas enfermedades con retardo mental, a diversos niveles y a través de múltiples distintos mecanismos.
- Los microARNs serían reguladores de los tiempos en el desarrollo controlando la traducción de ARNm, como un sintonizador fino de expresión proteica.

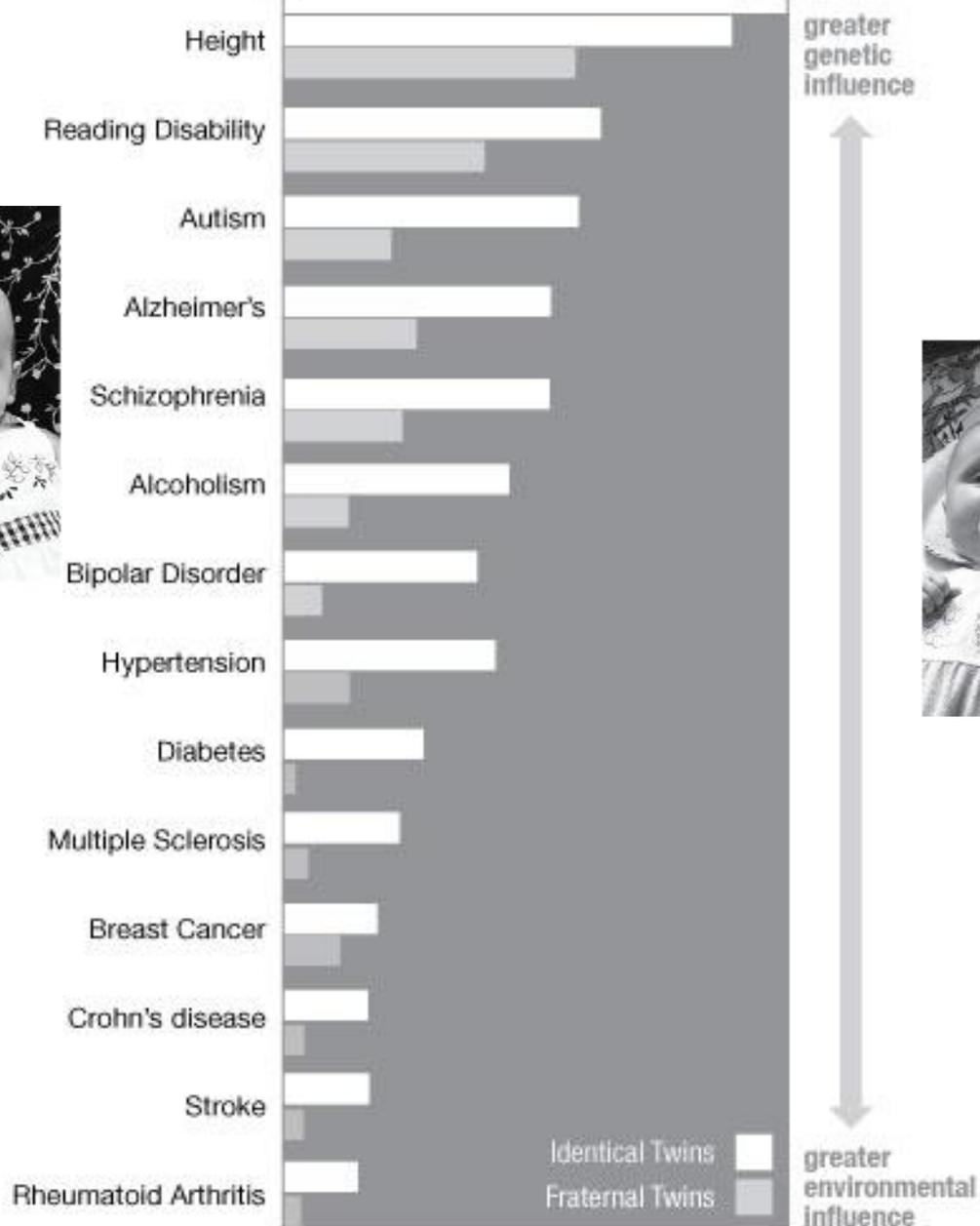


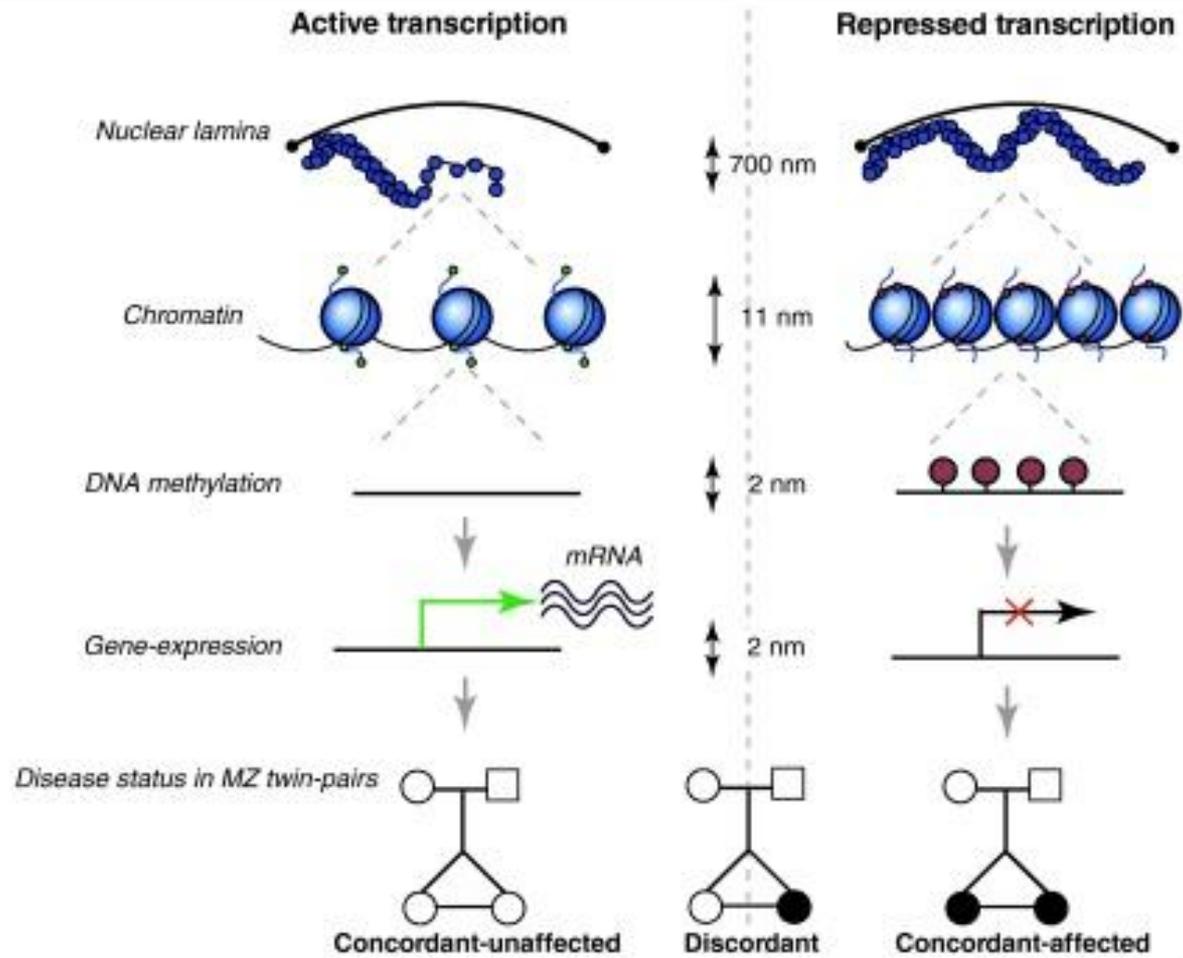
ARNs no codificantes en retardo mental

- Los ARNs pueden regular la expresión génica a varios niveles y por diversos mecanismos.
- Participan en la configuración de vías celulares implicadas en la arquitectura cromosómica, desarrollo y control del crecimiento a la apoptosis y conservación de células madre.
- Su contribución a la patogenia molecular de las enfermedades humanas podría ocurrir a diferentes niveles, muchos aún por conocer, por lo que es importante considerar los ARNs no codificantes al tratar de identificar genes causantes de enfermedad y aclarar las vías biológicas alteradas en los cuadros con retardo mental.

Percent of twin pairs who share the trait

0% 100%





Orientaciones futuras

- La epigenética mantiene la identidad celular, y es reversible, con las debidas señales, para transitar entre estados hasta la totipotencialidad.
- Las señales epigenéticas han sido más estudiadas en el desarrollo, pero serían cruciales en numerosos procesos, tales como función cerebral y memoria.
- La epigenética probablemente afecte el envejecimiento a través de la utilización de la energía por las mitocondrias, sus reservorios, ambientes y fluctuaciones, la acumulación de mutaciones y radicales libres.
- El programa epigenético puede modificar los efectos de genes deletéreos o ser influenciado por un ambiente adverso, proveyendo de nuevas claves para la prevención de enfermedades y su tratamiento.

Conclusiones

- El genoma dinámico se contrapone al dogma del código genético.
- El genoma funcional refleja una constante interacción entre el ADN y su ambiente.

