

Epigenética y patología humana



Autora: Marta Echávarri de Miguel. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

INTRODUCCIÓN

Evolución de la Epigenética

Década de los 40
Conrad Hal Waddington:
 • Alteraciones del medio ambiente.
 • Afectar al fenotipo de cada individuo.

Hoy en día

- Ciencia que estudia las modificaciones producidas en los genes.
- Sin deberse a alteraciones en la secuencia del ADN.

Cambios epigenéticos

- Reversibles
- Heredables
- Específicos de cada tipo de célula

OBJETIVOS

Revisión bibliográfica → ✓ Epigenética
 ✓ Relación con las distintas patologías
 ✓ Opciones de tratamiento

METODOLOGÍA

Búsqueda bibliográfica en bases de datos:

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

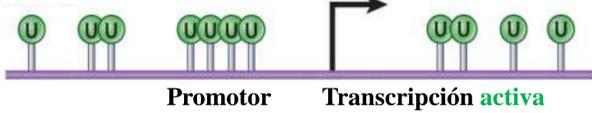
1. Mecanismos epigenéticos

Metilación del ADN

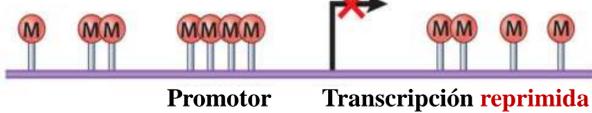
- Adición grupos metilo.
- Posición 5 anillo de pirimidina, en las bases nitrogenadas de citosina, formando la 5-metilcitosina.
- Enzima: DNA-metiltransferasa.

Dinucleótidos CpG → Islas CpG

A. Sin metilar



B. Metilado

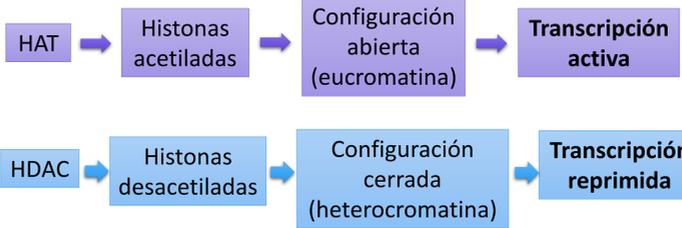


Ej: Vía p16-ciclina-D1-CDK4-Retinoblastoma

Modificación de histonas

Acetilación

- Modificaciones covalentes.
- En secuencias aminoacídicas conservadas.
- En las colas de la región N-terminal de histonas.
- Adición a los residuos de lisinas.



Ej: Síndrome Rubinstein-Taybi

ARN no codificante

- ARN largo no codificante: mas de 200 nucleótidos.
- ARN pequeño no codificante: 17-25 nucleótidos → miARN, siARN



Ej: Desactivación del cromosoma X

2. Impronta genómica

1 gen → representado → 2 alelos → 1 padre, 1 madre

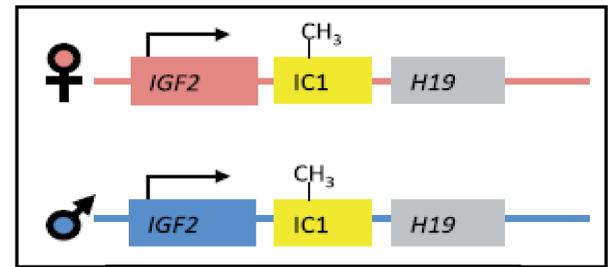
- Mayoría de los genes se expresan en ambos alelos.
- Un pequeño porcentaje de genes es expresado únicamente por el alelo paterno o por el alelo materno.

Genes impresos

Ej: Gen que codifica al factor de crecimiento similar a la insulina (Igf2).

- Diversas patologías:

- Osteodistrofia hereditaria de Albright
- Síndrome de Angelman
- **Síndrome de Beckwith-Wiedemann** → Igf2
- Síndrome de Prader-Willi
- Síndrome de Silver-Russell
- Disomía uniparental 14



Cambios epigenéticos del Síndrome de Beckwith-Wiedemann

3. Detección de marcas epigenéticas

- Las técnicas más utilizadas hoy en día son 4:
- **Conversión con bisulfito de las bases de citosina a uracilo.**
- Empleo de enzimas de restricción específicas.
- Inmunoprecipitación de la cromatina.
- Secuenciación por nanoporos.

4. Epigenética y cáncer

- Implicados: cambios genéticos y epigenéticos.
- **Hipometilación:** cáncer de colon, de mama, de pulmón, de riñón, de hígado y de vejiga.
- **Hipermetilación:** desactiva genes supresores de tumores.

P53, BRCA1, p16, MLH1, VHL

Cambios epigenéticos en el ADN. Biomarcadores epigenéticos para la detección de cáncer. **FARMACOEPIGENÉTICA**

Ej: Hipermetilación del gen de la glutatión S-transferasa (GSTP1) en cáncer de próstata.

- Utilizar el estado de metilación de las islas CpG.

Predecir la respuesta a la quimioterapia.

5. La influencia de los cambios epigenéticos en otras patologías

Diabetes Mellitus 2

- Se analizaron genes relacionados con la DM2.

ADN hipermetilado	ADN hipometilado
• Disminución en la secreción de insulina	

Enfermedades neurodegenerativas

- Importante la normal metilación en el cerebro.

Alzheimer y Parkinson	Huntington
• Hipometilación global de las islas CpG.	• Hipermetilación de genes importantes en la neurogénesis.

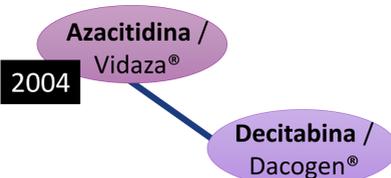
Enfermedades autoinmunes

- Marca epigenética mas común: hipometilación global de genes importantes.

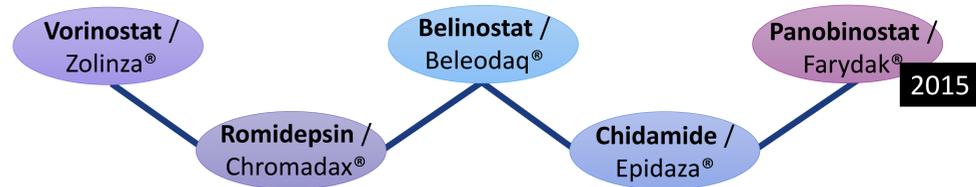
Lupus eritematoso sistémico	Artritis reumatoide
• Neutrófilos. • Granulocitos.	• Linfocitos T y B. • Fibroblastos sinoviales.
Esclerosis sistémica	Síndrome de Sjögren
• Células CD4+.	• Promotor del gen CD70 en células CD4+.

6. Terapia epigenética

INHIBIDORES IRREVERSIBLES SUICIDAS DE LA DNMT1



INHIBIDORES DE LAS ENZIMAS HDACS I, II Y IV



CONCLUSIONES

- En la década de los 40 **Waddington** comenzó a desarrollar el campo de la **epigenética**.
- Es importante ampliar la información sobre los **mecanismos epigenéticos** para poder entender cómo se interrelacionan y regulan entre ellos.
- Una sola marca epigenética o incluso un grupo de estas **no son determinantes para el desarrollo de una enfermedad**.
- El desarrollo de **biomarcadores epigenéticos** efectivos podrá utilizarse en un futuro en la práctica clínica.
- Ha comenzado el desarrollo de la **terapia epigenética**. No obstante, el primer fármaco epigenético aprobado fue en **2004**.
- Se debe **seguir avanzando** en el estudio de la epigenética.

BIBLIOGRAFÍA

ACCESO A BIBLIOGRAFÍA Y TRABAJO COMPLETO



ESCANÉAME