

La epigenética el futuro de la prevención y tratamiento de muchas enfermedades

Dra. Georgette Daoud de Daoud

Pediatra. Especialista en Nutrición y Gastroenterología. Clínica El Ávila. Caracas- Venezuela. gdaudmd@gmail.com

Waddington, biólogo del desarrollo y embriólogo en 1942 acuñó el término de epigenética como “la rama de la biología que estudia los factores que interactúan entre genes y sus productos que determinan el fenotipo”. Actualmente se define como la ciencia que estudia los cambios en la expresión y función del gen por factores ambientales, sin alteraciones en la secuencia del ADN afectando sólo al fenotipo y no al genotipo, pudiendo ser reversibles y heredables. El epigenoma es la información epigenética global de un organismo. Los estados epigenéticos juegan un papel importante en la patogénesis de las enfermedades no comunicables como afecciones cardiovasculares, metabólicas, obesidad, autoinmunes, inflamatorias, cáncer y el proceso de envejecimiento.

Los principales mecanismos en epigenética son metilación del ADN, modificación de las histonas, micro ARN y posicionamiento del nucleosoma. Por medio de los cuales se logra activar o silenciar la expresión de los genes, siendo la metilación del ADN el más estudiado en mamíferos. El nivel de metilación (hipo o hipermetilación) está influenciado por factores ambientales externos (ej. nutrientes, vitaminas, toxinas ingeridas y tóxicas ambientales, edad, actividad física, psíquica y social) durante la etapa fetal e infancia permiten la programación de mecanismos de adaptación. La medición de los cambios a través de biomarcadores epigenéticos tienen como objetivo identificar las personas con riesgo de enfermedades (ej. la hipermetilación del ADN medida como biomarcador es un candidato atractivo para detección de cáncer colorectal) y permitirá estrategias preventivas con modificaciones en nutrición y estilo de vida.

La epigenética es fundamental en el Desarrollo, Origen de Salud y Enfermedad, existen evidencias de que factores ambientales, en especial nutricionales en períodos de de alta sensibilidad o plasticidad genética que abarcan los primeros 1000 días de vida, incluyendo el embarazo y los primeros 2 años, pueden predecir la salud a futuro.

El desbalance nutricional, denominado recientemente Teoría de la Nutrición Temprana, caracterizado por alta ingesta de proteína y baja en grasa en esa etapa de la infancia, y que están relacionado con: peso al nacer, velocidad de crecimiento e índice de masa corporal. Se relacionan con desregulación del apetito a través de la insulina y leptina, ocasionando un incremento en la obesidad en las últimas décadas por programación metabólica.

La nutrición produce cambios en el Epigenoma, la dieta de los padres influye la metilación de ADN de sus hijos y por ende su fenotipo. Un ejemplo claro e interesante de cómo la nutrición altera el fenotipo a través de la regulación epigenética de los genes se observa en las abejas. Si la larva hembra se alimenta con Jalea Real por 6 días se convierte en abeja Reina y es fértil, pero si se alimenta sólo por 3 días, se convierte en abeja Obrera y es estéril a pesar de que genéticamente son idénticas, el mecanismo está mediado por metilación del ADN. Otro ejemplo

clásico de cómo la nutrición materna afecta el fenotipo de su hijo por hipometilación del ADN, es el modelo de rata portadora del gen Agouti que determina un pelaje amarillento, diabetes y obesidad en la rata.

Si a la rata con el gen Agouti embarazada se le suministra Bisfenol A (agente hipometilante) más dieta convencional, su descendiente desarrolla pelaje claro, diabetes y obesidad como la madre pero si a la misma rata con gen Agouti se le suministra la misma dieta convencional y Bisfenol A, más agentes donadores de metilo y cofactores (ácido fólico, vitamina B12, betaina y colina) hay silenciación de la expresión del gen Agouti y el producto de gestación presenta piel de color normal y sin riesgo de diabetes y obesidad.

El ejemplo más evidente en humanos es el uso de folatos, agente metilante del ADN cuya administración en el período periconcepcional a los padres y durante el embarazo a la madre, previene el desarrollo de malformaciones del tubo neural. Una dieta materna durante la gestación alta en grasa aumenta la probabilidad de obesidad, síndrome metabólico, resistencia a la insulina y diabetes en los hijos. En cambio una dieta baja en proteínas durante la periconcepción o gestación está asociada con menor peso al nacer, esquizofrenia, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares.

Epigenética y cáncer, actualmente el cáncer se considera una enfermedad con desregulación epigenética que interactúa extensivamente con bases de mutaciones genética, incluyendo cáncer de esófago, colorectal, próstata y del área ginecológica.

El mayor entendimiento de mecanismos epigenéticos ha permitido que la FDA apruebe drogas como primera línea para el tratamiento enfermedades malignas hematológicas.

El estudio de la Epigenética en varias enfermedades inflamatorias asociadas con fibrosis como esclerosis sistémica, fibrosis pulmonar, cardíaca, hepática e intestinal en enfermedad de Crohn, tiene importancia ya que ellas son la causa de alteraciones en la metilación del ADN y el micro ARN como cambios globales de genes específicos en esos órganos.

Es importante destacar la relación de la Epigenética con las enfermedades neurológicas, la metilación del ADN es un mecanismo crítico en la regulación del desarrollo normal y patología del sistema nervioso central. Factores ambientales como dieta, hormona, estrés, droga o exposición a químicos ambientales como Bisfenol policlorinado, Bisfenol A y plomo pueden contribuir al desarrollo de síndromes asociados al autismo, depresión, esquizofrenia y Alzheimer.

La epigenética representa el futuro de la prevención y tratamiento de muchas enfermedades y a medida que se conozcan los cambios específicos que caracterizan a cada condición patológica podremos entender mejor los mecanismos y determinar conductas más eficaces para asegurar la salud del humano.

Referencias Bibliográficas

1. Waddington C. The epigenotype Endeavor. 1942; 1:18-20.
2. Carrie D, Keith M. What Do You Mean, "Epigenetic"? . Genetics. 2015;199:887–896.
3. Jianhua W , Liang X , Wenting X et al. Expression and Function of miR-155 in Diseases of the Gastrointestinal Tract. Int. J. Mol. Sci. 2016;17: 709.
4. Xiang L, Jing N, Qian M, et al. MicroRNAs: Novel immunotherapeutic targets in colorectal carcinoma .World J Gastroenterol 2016;21: 5317-5331.
5. Da Silva O, Araújo T, Inagaki A., et al Role of miRNAs and their potential to be useful as diagnostic and prognostic biomarkers in gastric cancer. World J Gastroenterol 2016;22: 7951-7962 .
6. Keunsoo K, Jin-Han B , Kyudong H , et al. A Genome-Wide Methylation Approach Identifies a New Hypermethylated Gene Panel in Ulcerative Colitis. Int. J. Mol. Sci. 2016; 17:1291.