

Epigenética y enfermedades hematológicas malignas

Rodríguez-Matos G¹, Alcalde-Dueñas M¹, Echemendia AL²

¹HQC “Camilo Cienfuegos”; ²Banco Provincial de Sangre, Sancti Spíritus. Cuba.

Email: grodriguez.ssp@infomed.sld.cu

RESUMEN

El incremento de los pacientes diagnosticados con cáncer hematológico estimula a continuar la búsqueda de posibles etiologías, factores de riesgo, mecanismos fisiopatológicos y alternativas terapéuticas; la epigenética resulta un campo nuevo e interesante que puede contribuir al esclarecimiento de estas dudas. Para profundizar en el estudio de los mecanismos epigenéticos y su relación con las enfermedades hematológicas malignas se revisaron artículos, investigaciones y revisiones nacionales e internacionales relacionadas con el tema, de importantes bases de datos médicas y sitios de referencia en la temática. A través de la regulación epigenética se puede observar el modo de adaptación del ser humano al medio ambiente debido a la plasticidad del genoma, la cual tiene como resultado la formación de distintos fenotipos, los mecanismos epigenéticos juegan un papel fundamental en el correcto desarrollo y funcionamiento del organismo. La relación entre los cambios epigenéticos y la aparición de enfermedades oncohematológicas está descrita en la bibliografía consultada, sin embargo, se necesita aún más investigación y divulgación sobre el tema para la comprensión no solo por parte de los investigadores sino también de la población que se pregunta qué está sucediendo.

Palabras clave: epigenética, nucleosoma, metilación, histonas.

INTRODUCCIÓN

El término epigenética fue definido por primera vez por Conrad Waddington en 1939 refiriéndose a esta como la ciencia que estudia el conjunto de procesos químicos que modifican la actividad del ADN sin alterar su secuencia. Conrad percibió la importancia de la interacción gen-ambiente, a través de la cual partiendo de un genoma único se pueden generar distintos tipos y funciones celulares mediante estímulos que suceden en un tiempo y lugar específico.¹

La cromatina nuclear consiste en complejos formados por ADN y unas proteínas denominadas histonas (H1, H2A, H2B, H3 y H4). Alrededor de 146 pares de bases se enrollan sobre un octámero de histonas (dos H2A, dos H2B, dos H3 y dos H4) formando el centro de un nucleosoma. Los nucleosomas están separados, como si fueran las cuentas de un collar, por la histona H1 y se van plegando para formar finalmente la cromatina. A su vez, otras proteínas no histónicas aportan una mayor condensación para formar un cromosoma.²

Existen al menos 4 modificaciones diferentes del ADN y 16 clases de modificaciones de las histonas. Estas modificaciones pueden afectar la estructura de la cromatina alterando las interacciones no covalentes entre los nucleosomas.³

La *metilación del ADN* es llevada a cabo por diferentes ADN metiltransferasas. Como consecuencia los genes no se transcriben o se expresan.⁴ La metilación del ADN también tiene una gran trascendencia en la regulación de la transcripción, en la diferenciación celular, en la estabilidad del genoma y en la defensa contra virus y parásitos que potencialmente podrían dañar al ADN, a través del silenciamiento de sus secuencias. A la base citosina se le añade un grupo metilo el cual permite la conformación cerrada de la cromatina. Un alto grado de metilación se asocia con el silenciamiento de genes.^{2,3}

Modificación postraducciona de las histonas. Estas modificaciones pueden ser acetilación, metilación, fosforilación, glucosilación, ADP-ribosilación, etc.³ Algunas regiones del ADN se encuentran muy compactadas (heterocromatina) y otras no tanto (eucromatina). La organización depende de cada célula y si se encuentra muy compactado impide que determinadas secuencias del ADN interaccionen con proteínas llamada factores de transcripción. La acetilación de histonas llevada a cabo por las histonas acetiltransferasas (HATs) provoca generalmente una

descompactación local del ADN y por lo tanto está asociada a una mayor transcripción mientras que las histonas desacetilasas (HDACs) tienen un efecto contrario.^{2,3}

ARN no codificantes: Se cree que existen alrededor de 20.000 genes que dan ARNs codificantes, o sea se traducirán en polipéptidos, se calcula que alrededor de otros 5.000 genes corresponden para ARNs no codificantes. Como consecuencia el ARN mensajero es degradado o se impide la traducción y el resultado es una menor síntesis proteica.³ Los microARN son pequeños ARN (18-25 nucleótidos) endógenos, no codificadores de proteínas, que impiden la expresión de un determinado gen. Esto lo logran bloqueando la traducción (mecanismo antisentido) o mediando la degradación de ARN mensajeros específicos.^{2,3}

Los factores que regulan todos estos mecanismos son diversos e incluyen la dieta, el medio ambiente, los hábitos tóxicos, el estrés, el comportamiento entre otros.³

OBJETIVO

Profundizar en el estudio de los mecanismos epigenéticos y su relación con las enfermedades hematológicas malignas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisaron más de 90 artículos originales, investigaciones y revisiones nacionales e internacionales sobre el tema, publicados en revistas de referencia como Epigenetics, Blood Journal, Hematology, entre otras, estudiadas en importantes bases de datos médicas con la ayuda del motor de búsqueda Pubmed y Clinical Key.

RESULTADOS

Por medio de la regulación epigenética se puede observar cómo es la adaptación al medio ambiente dada por la plasticidad del genoma, la cual tiene como resultado la formación de distintos fenotipos según el medio ambiente al que sea expuesto el organismo.

Factores medio-ambientales capaces de regular los mecanismos epigenéticos:

Efectos dependientes de la nutrición: Los alimentos ricos en folato son fuentes de grupos metilo. Una dieta materna con alto contenido de ácido fólico durante la gestación induce alteración sustancial en el patrón de metilación y la expresión génica.⁴ Compuestos como el resveratrol presentes en el vino tinto y frutas rojas; la curcumina presente en algunas especias, las catequizas del té y la genisteína de la soja inhiben la proliferación de distintas líneas de células tumorales regulando la expresión de genes a través de modificaciones epigenéticas.³

Efectos dependientes de los hábitos tóxicos: El alcohol y sus metabolitos (acetaldehído y acetato) acetilan histonas en hígado y otros órganos y en hepatocitos cultivados *in Vitro*, esto altera la expresión de genes incluida la alcohol deshidrogenasa (ADH), el oncogen c-jun y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1 (PAI-1), la ingestión crónica de etanol provoca también metilación del ADN en genes tales como la ADH en hígado.³

Efectos emocionales: Altos niveles de cortisol y adrenalina liberados en situaciones de estrés, modifican la capacidad de las células inmunitarias de los linfocitos T (CD4+ y CD8+), linfocitos B y macrófagos.³

Efectos del ejercicio: La práctica de ejercicio provoca cambios epigenéticos. En la Universidad de Lund, Suecia, fue realizado un estudio sobre esta relación. Los resultados mostraron cambios de metilación en 17.975 sitios luego de seis meses de ejercicio así como una metilación diferencial en 39 genes candidatos para la obesidad y la diabetes de tipo 2 en tejido adiposo.³

Efectos de las ocupaciones y los tóxicos: La exposición al arsénico se asocia con metilación diferencial de diferentes genes en células mononucleares de sangre periférica. La exposición a un aire rico en partículas de plomo, cadmio o cromo se asocia con la expresión de miRNA implicados en patologías relacionadas con la exposición a micropartículas en suspensión e involucrados en mecanismos de estrés oxidativo y la regulación de la inflamación.³

Relación de los cambios epigenéticos y la aparición del cáncer:

Cuando las zonas promotoras-reguladoras-islas CpG de genes supresores de tumores, como hMLH1, BRCA1, VHL, p14ARF y p16INK4a; ganan metilación, esto conduce a la inactivación de estas proteínas que en condiciones normales nos protegen del cáncer.¹

La capacidad genética del cáncer para adaptarse a la hostilidad de los microambientes es limitada, pero los cambios epigenéticos son rápidos y en 48 horas, la metilación del ADN y la modificación de las histonas pueden transformar las pautas de una célula, adaptándose a la presión externa.¹

En tumores de ovario, endometrio, mama y próstata se ha observado una hipermetilación de receptores a estrógenos, progesterona y andrógenos explicando en parte la no hormona-dependencia y la falla al tratar los mismos con antagonistas hormonales. De igual manera se ha observado metilación en el promotor de APC 1A, β -catenina y RASSF1A en un subconjunto de tumores de paratiroides.³

En relación a la patología, los microARN pueden actuar como supresores de tumores o como oncogenes. A modo de ejemplo, se ha encontrado una familia de microARN que actuaría como supresora de la oncogénesis y de las metástasis en el cáncer de mama².

Relación de los cambios epigenéticos y las enfermedades hematológicas malignas

La distorsión del código de las histonas es grande en los tumores y en las leucemias; sabemos que hay traslocaciones patognomónicas de las mismas que involucran a histona metiltransferasas e histona acetiltransferasas.¹

En estudio publicado en Stem Cell Res en el Año 2015, fueron descritos cambios epigenéticos encontrados en muestras de médula ósea de pacientes con Síndrome Mielodisplástico (SMD) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA), entre ellos la metilación global del LINE-1(Long interspersed nucleotide element), lo cual está relacionado con hematopoyesis ineficaz y leucemogénesis.⁴

La proteína MLL (Mixed lineage leukemia) es un ejemplo de una proteína que controla la activación epigenética de genes diana. Cuando es modificada se relaciona con LMA, Leucemia linfocítica Aguda (LLA) y Leucemias de linaje mixto ó bifenotípicas.⁵

Las alteraciones epigenéticas son uno de los puntos más débiles en la armadura de las células cancerígenas, debido a que podemos, despertar de un largo sueño los genes supresores tumorales epigenéticamente inactivados usando los fármacos adecuados que volverán a hacer su función de inhibir el crecimiento tumoral.¹

Existen dos familias de fármacos epigenéticos: los agentes de desmetilación del ADN y los inhibidores de histona desacetilasa. Su utilización se encaminó inicialmente al tratamiento del síndrome mielodisplástico y el linfoma cutáneo.¹

CONCLUSIONES

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 ser humano.

RECOMENDACIONES

La relación entre los cambios epigenéticos y la aparición de enfermedades oncohematológicas está descrita en la bibliografía consultada, sin embargo, se necesita aún más investigación y divulgación sobre el tema para la comprensión no solo por parte de los investigadores sino también de la población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Esteller M. Introducción a la Epigenética. SBBM. 2014 mar; (179):4-7.
2. Cavagnaria BM. Regulación de la expresión génica: cómo operan los mecanismos epigenéticos. Arch Argent Pediatr. 2012; 110(2):132-6.
3. Juvenal GJ. Epigenética: vieja palabra, nuevos conceptos. [Rev Argent Endocrinol Metabol.](#) 2014 Jun; 51(2):66-74.

4. Kim Y, Je Kart DW, Kim J, Kwon A, Choi H, Lee S, et al. Genetic and epigenetic alterations of bone marrow stromal cells in Myelodysplastic Syndrome and acute myeloid leukaemia patients. *Stem Cells Res.* 2015 Mar; 14(2):177- 84.
5. Ballabio E, Milne TA. Molecular and Epigenetic Mechanisms of MLL in Human Leukemogenesis. *Cancers (Basel).* 2012 Sep; 4(3): 904–44.

