



IMPRONTA GENÓMICA

El desarrollo normal de los mamíferos requiere de la expresión de los dos alelos heredados por ambos padres durante la fertilización. Sin embargo, algunos genes son transcritos por sólo uno de los alelos parentales, es decir, tienen expresión monoalélica en ciertos tejidos y/o etapas del desarrollo y a ello se le llama impronta genómica (revisado en Gurrieri et al., 2009). La impronta parental no involucra al genoma completo, se limita a regiones específicas de algunos cromosomas, se ha propuesto que en el humano cerca del 1% de los genes autosómicos se encuentran improntados. Los genes improntados están localizados en grupos de genes (clusters) controlados por elementos controladores de impronta (ICE), las cuales son pequeñas secuencias de DNA ricas en dinucleótidos CpG. Los ICE son regulados por metilación en uno de los alelos parentales durante la gametogénesis (Zakharova et al., 2009). De manera que la impronta es regulada a través de la modificación estructural de la cromatina (modificaciones epigenéticas). Las modificaciones epigenéticas alteran la conformación de la estructura de las fibras de cromatina interfiriendo con la maquinaria de transcripción y las proteínas de unión al ADN que regulan la expresión de los genes. La impronta genómica es un tipo particular de regulación epigenética en el cual la actividad de un gen es modificada dependiendo del sexo parental que lo transmite. Después de la fertilización los genomas materno y paterno sufren una ronda de demetilación del genoma, seguida de una ronda de metilación de novo, al tiempo en que se realiza la implantación. Los alelos improntados se encuentran protegidos de esta ola de demetilación y remetilación para mantener los efectos de la dosis génica. Un segundo paso de reprogramación epigenética es necesario para resetear la impronta en las células germinales. Este proceso toma lugar en las células germinales primordiales y consiste de la demetilación de DNA, involucrando también a los genes improntados y la subsecuente re-metilación de acuerdo al sexo, así que en todos los ovocitos todos los genes improntados tendrán una marca materna y en los espermatozoides una marca paterna (revisado en Reik and Walter, 2001). Ocasionalmente, la información epigenética parece ser heredada a través de la línea germinal, y esto parece ser resultado de un rasurado incompleto de la línea germinal (Morgan et al., 1999).

Una consecuencia directa de la impronta es una haploidía funcional de los genes improntados lo que los hace más susceptibles a la asociación de enfermedades. Siendo así que deleciones, duplicaciones, mutaciones o alteraciones de improntación del único alelo activo lleva a un desequilibrio en la dosis del producto génico y puede llevar a alteraciones en el fenotipo (Gurrieri et al., 2009). Dos ejemplos de patologías humanas son los síndromes de Prader-Willi y Angelman, cuyos fenotipos son el resultado de la pérdida de la contribución paterna o materna respectivamente de la región cromosómica 15q11-q13. Los pacientes con síndrome Prader-Willi presentan hipotonía pre- y posnatal, presentan una conducta obsesiva-compulsiva por la comida por lo que son obesos, tienen estatura baja, hipogonadismo y acromicria. El desarrollo psicomotor se encuentra medianamente afectado. Los pacientes con síndrome de Angelman muestran un fenotipo completamente diferente, caracterizado por un retardo mental severo, comportamiento autista, epilepsia severa y microcefalia.

Regulación de la impronta genómica en los síndrome Prader-Willi y Angelman

Los primeros síndromes clínicos reconocidos como resultado de anomalías en el loci improntado son el síndrome Prader-Willi (PWS) y el síndrome de Angelman (AS) en 1989. PWS y AS son el resultado de la pérdida de la contribución paterna o materna respectivamente de la región 15q11-q13, también conocido como dominio improntado PWS-AS. El dominio improntado PWS-AS consiste de una estructura bipartita que comprende al centro improntado PWS (PWS-IC), localizado en el exón 1 de SNRPN y es una región rica en sitios CpG que no son metilados en el alelo paterno y son metilados en el alelo materno. El dominio improntado



PWS-AS comprende también al centro improntado AS (AS-IC), el cual se ubica 35-40 kb río arriba del exón 1 SNRPN y se ha propuesto que su función es promover la metilación del centro adyacente PWS-IC en la línea germinal materna. Este dominio regula la expresión de diversos genes expresados por parte paterna (SNRPN, MAGEL2, MKRN3, NDN y dos genes expresados por vía materna (UBE3A y ATP10C). Próximo a esta región se encuentra el gen no improntado P el cual codifica para un transportador de tirosina cuya deficiencia contribuye a la hipopigmentación ocular y de piel que ocurre en los pacientes PWS Y AS que acarrean esta delección.

La pérdida del dominio 15q11-q13 no es la única causa del desarrollo de los fenotipos PWS y AS, otras causas son la disomía uniparental, defectos de impronta, mutaciones de un solo gen o rearrreglos cromosomales.

Glosario

UBE3A: Codifica para la ubiquitin-ligasa E6-AP expresada únicamente por el alelo materno en algunas partes del cerebro.

SNRPN: Small Nuclear Ribonucleoprotein subunit. Codifica para una pequeña ribonucleoproteína nuclear asociada al polipéptido SmN, que se expresa predominantemente en las neuronas del cerebro.

MAGEL2: Se expresa de manera abundante en el hipotálamo durante el desarrollo embrionario. Los individuos con el síndrome Prader-Willi exhiben disfunción hipotalámica que incluye hiperfagia por lo que llegan a ser obesos. El hipotálamo es el centro de control del sistema nervioso autónomo a través de la glándula pituitaria involucrada en el mantenimiento de la homeostasis controlando el alimento ingerido con respecto a la utilización de energía.

MKRN3: The protein encoded by this gene contains a ring (C3HC4) zinc finger motif and several C3H zinc finger motifs. Makorin ring finger protein 3

Metilación del ADN: La metilación esta asociada con el silenciamiento de genes y ocurre sobre la citosina del dinucleótido CpG. Sólo 1-2% del genoma comprende islas CpG, que son pequeñas regiones ricas en CpG. En los mamíferos la metilación ocurre exclusivamente en los dinucleótidos CpG específicamente en la posición 5 de la citosina y esta modificación estructural esta asociada con la represión transcripcional (Lees-Murdock and Walsh, 2008)

Acromicria: Síndrome opuesto a la acromegalia, caracterizado por la detención del desarrollo de las extremidades y en ocasiones de la cabeza,

Disomía uniparental: Se define como la presencia de una línea celular disómica con dos cromosomas o porciones de los mismos heredados de un solo progenitos. Si el mismo cromosoma está duplicado se llama isodisomía y si estan presentes los dos homólogos de un solo progenitor se denomina heterodisomía

Bibliografía.

Holliday R: Epigenetics: a historical overview. Epigenetics : 76-80. 2006.

Morgan HD, Sutherland HG, Martin DI, Whitelaw E. Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse. Nat Genet. 23: 314-318. 1999

Material elaborado por Dra. Verónica Díaz. Revisado por Dra. Ma. del Carmen Méndez H., Dr. Enrique Pedernera A.