

# CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



# Epigenética e impronta

Dra. Macarena Gajardo U.

Dra. Catherine Díaz

Dr. Juan Guillermo Rodríguez

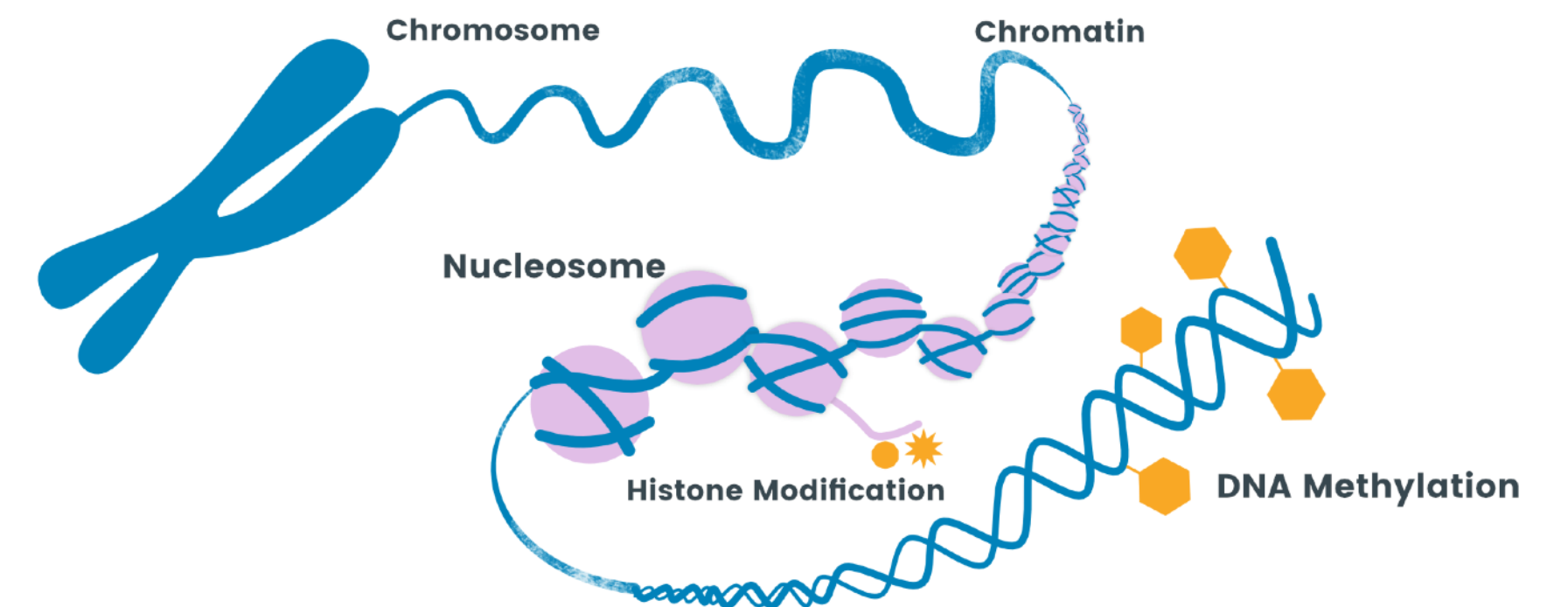
Marzo 2024

# Epigenética

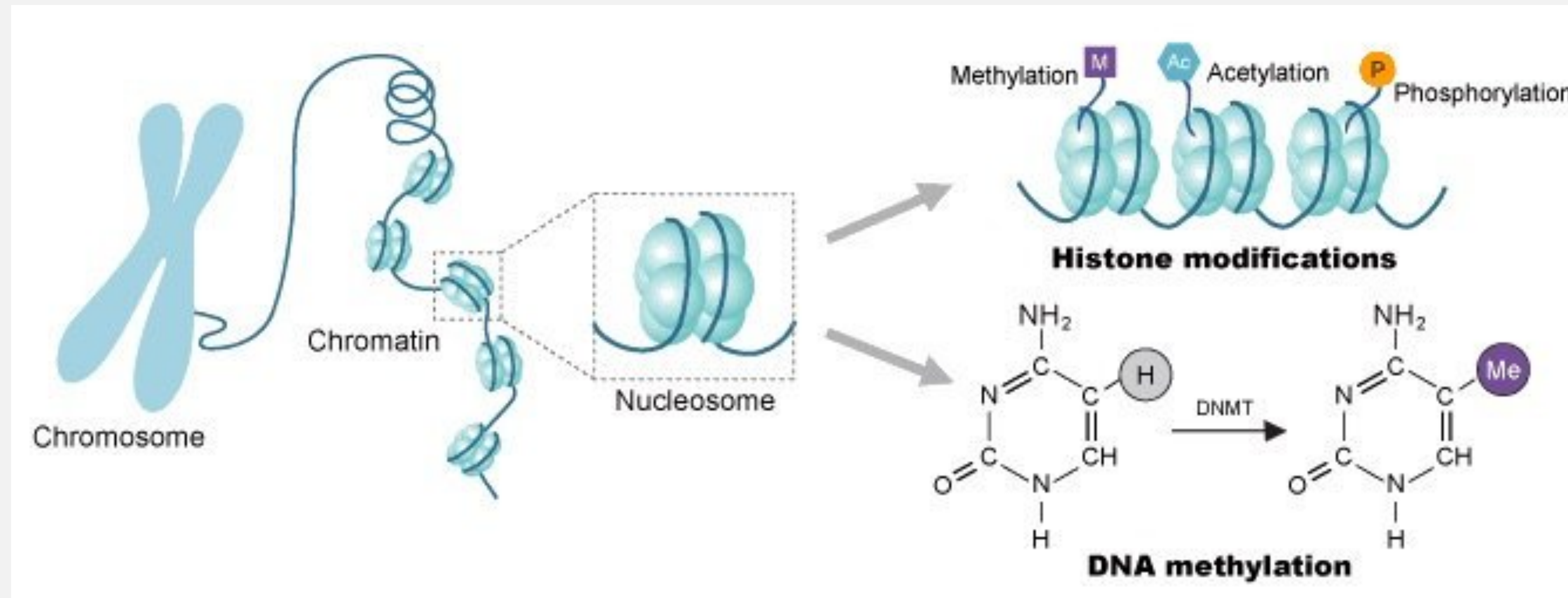


Conrad Waddington (1939): “La rama de la biología que estudia la interacción causal entre los genes y sus productos, de los cuales emerge el fenotipo final” o el “proceso de desarrollo que media entre genotipo y fenotipo”

Definición actual: Cambios heredables en la estructura y organización del ADN que no involucran cambios en la secuencia pero que si modulan la expresión génica, las cuales una vez establecidas son relativamente estables en las siguientes generaciones



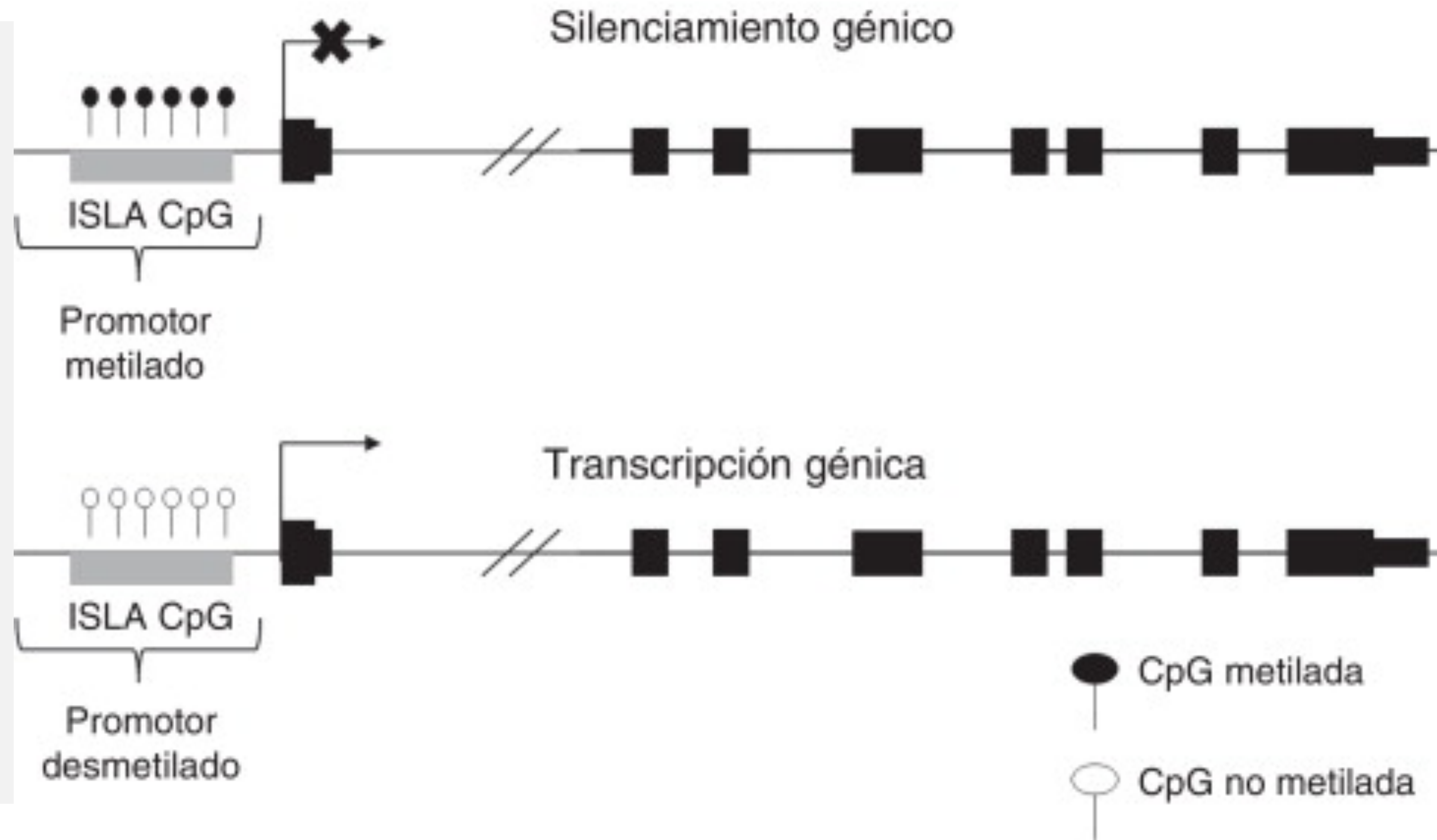
# Mecanismos epigenéticos



**Cambios en la condensación de la cromatina que regulan el ingreso de la maquinaria transcripcional y por tanto de la expresión génica**



# Mecanismos epigenéticos



# Impronta genómica



- Marcar diferencialmente, mediante modificaciones epigenéticas, determinados genes en función de su origen parental, de manera que solo se expresa el alelo materno o paterno
- Estos genes imprintados (marcados) son por tanto regulados y transcritos de manera mono-alélica, siendo su patrón de expresión y regulación dependiente de su origen parental.
- Una de las excepciones al principio mendeliano básico de equivalencia
- Los genes imprintados son  $< 1\%$  del genoma (+- 150 genes)
- Genes derivados de mujeres inactivados = Impronta materna. Genes masculinos silenciados = Impronta paterna.



# Impronta genómica



**Burra**  
*Equus africanus asinus*



**Caballo**  
*Equus ferus caballus*



**Burdegano**



**Burro**  
*Equus africanus asinus*



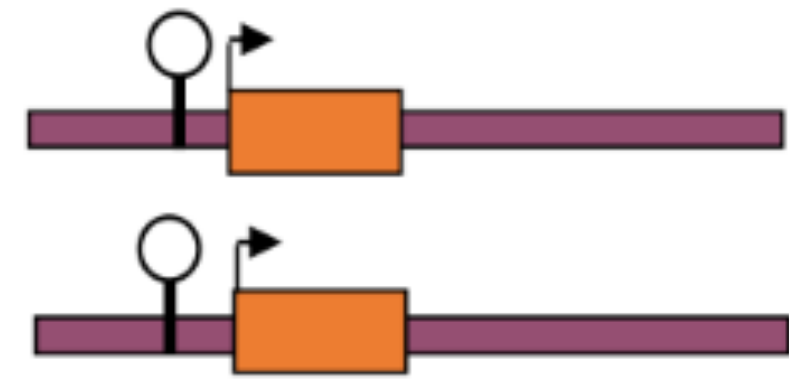
**Yegua**  
*Equus ferus caballus*



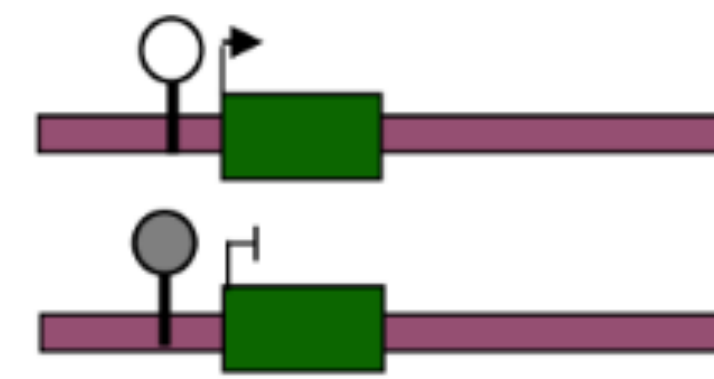
**Mula**



# Impronta genómica



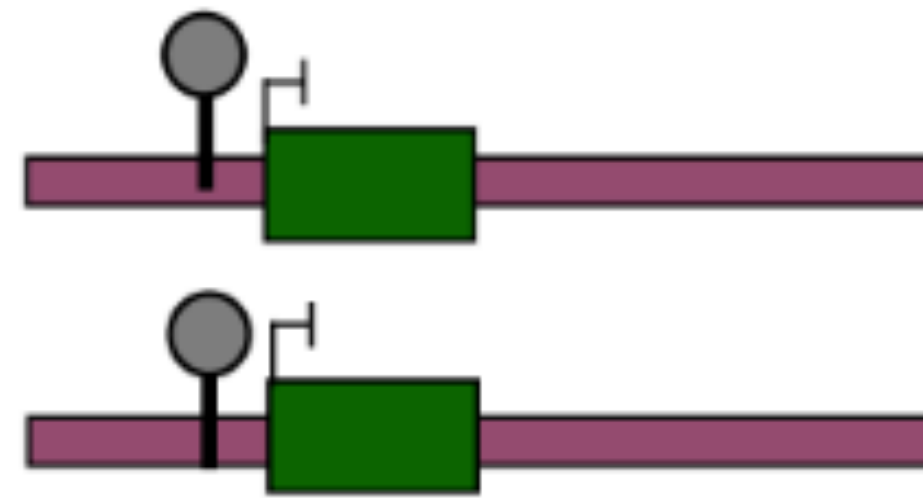
Most of the genes



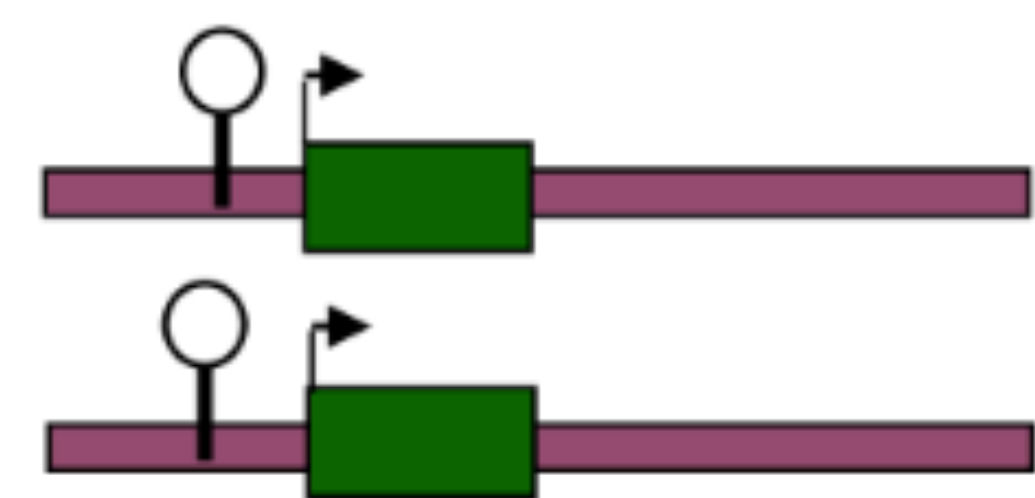
Some genes  
(imprinting)



Pathology



Pathology



Pathology

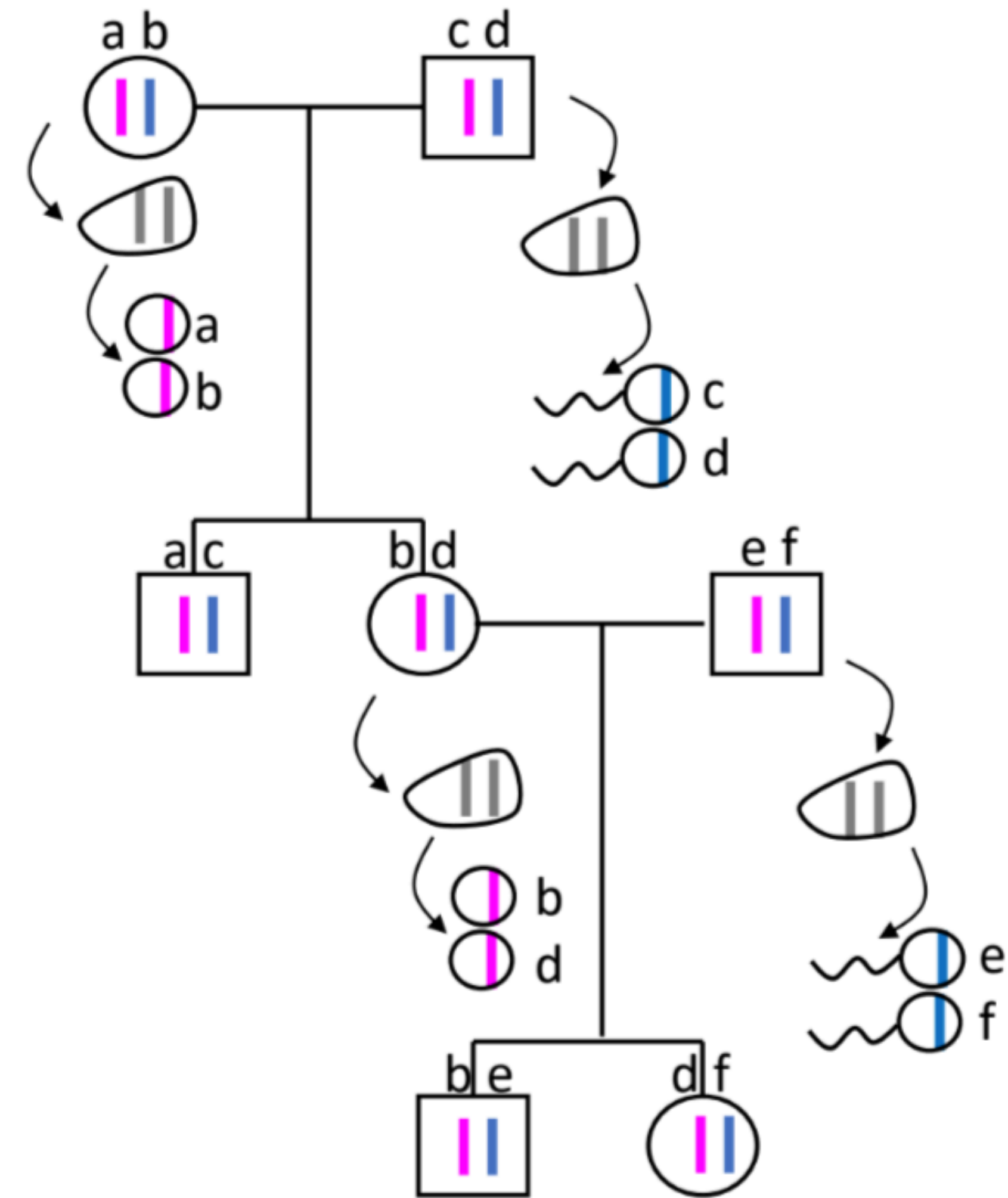
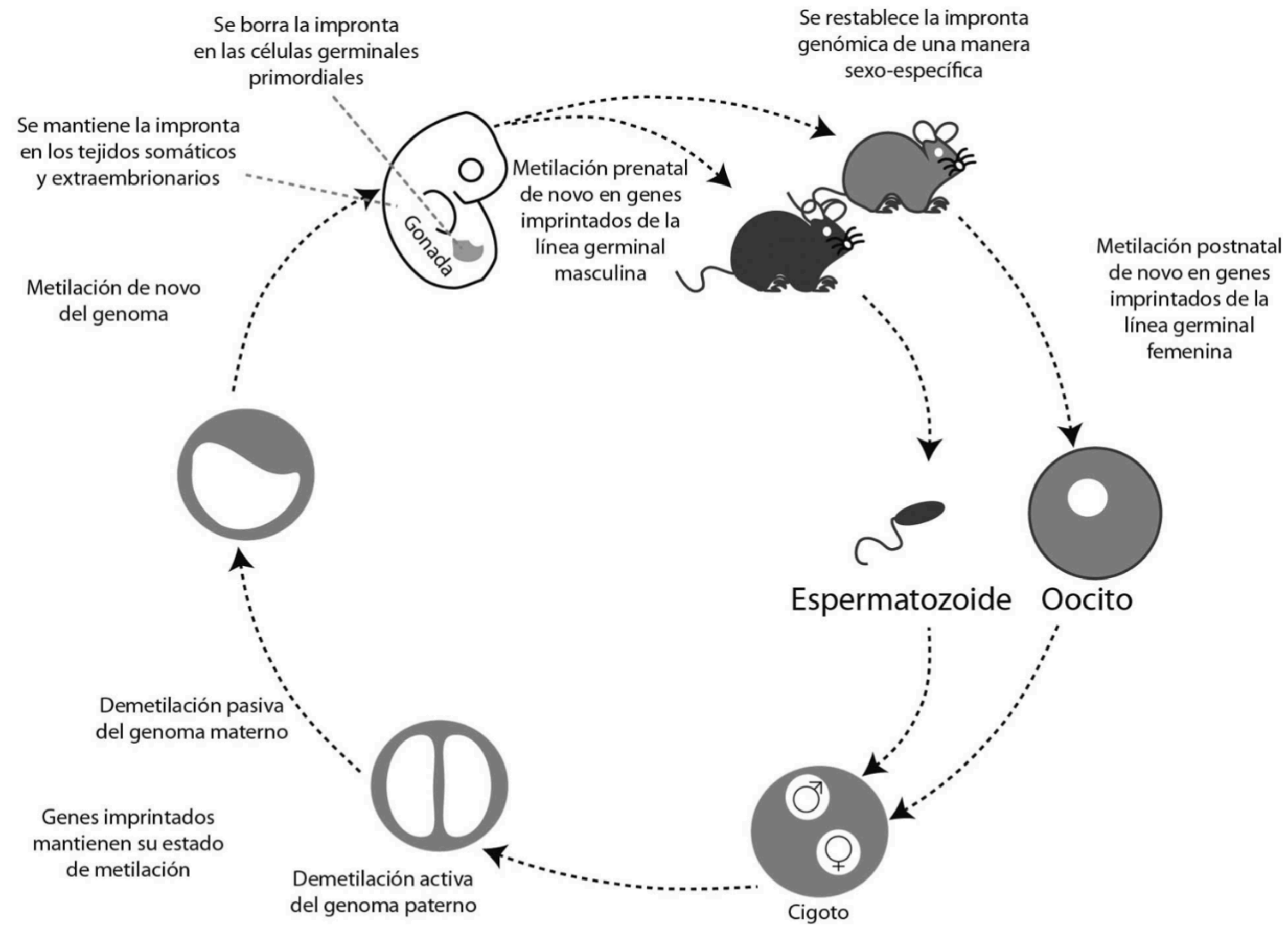
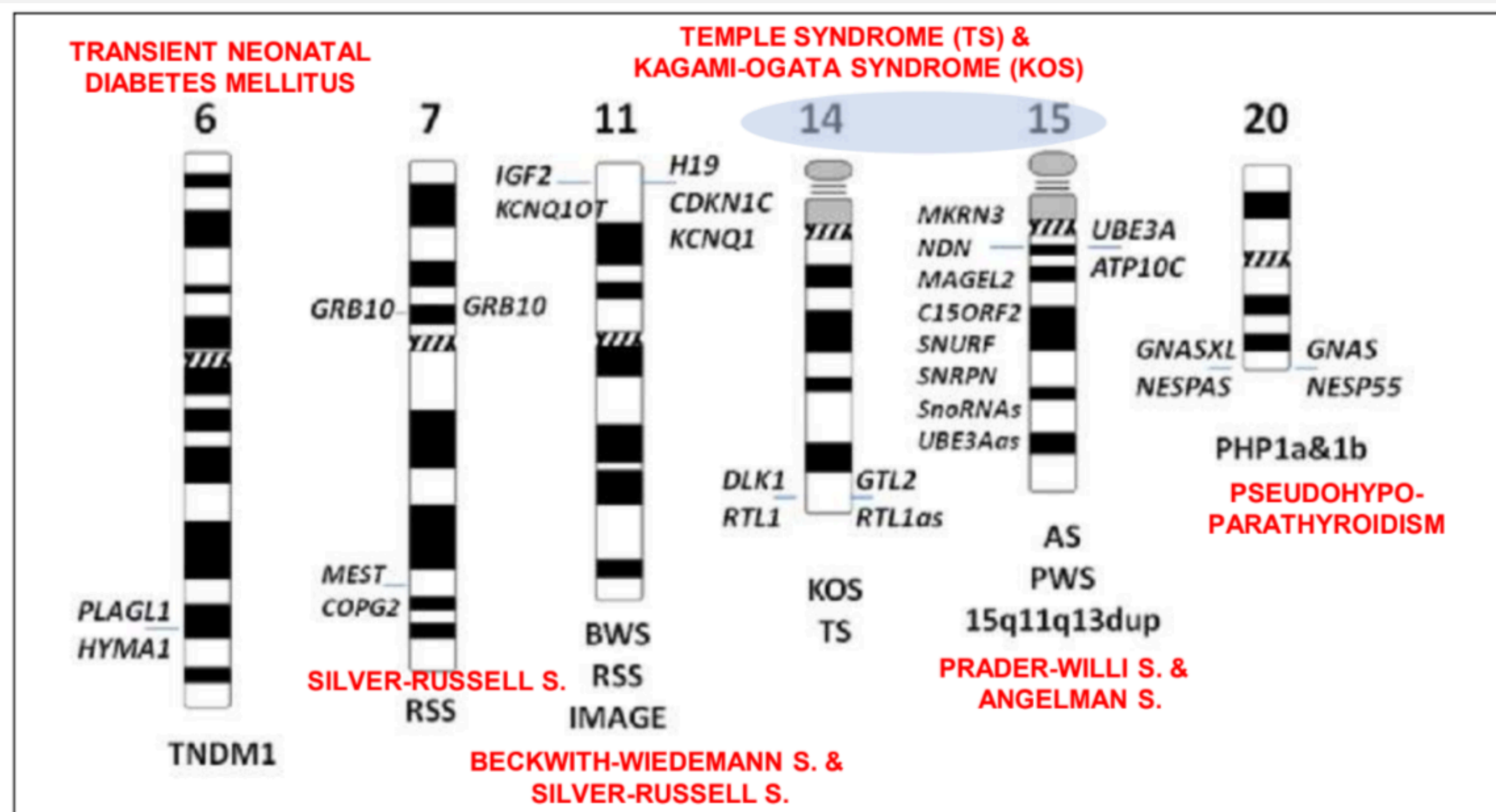


Fig. 2. Ciclo de establecimiento de la impronta durante el desarrollo del ratón. Detalles de la figura son entregados en el texto. Modificado de Reik *et al.*, 2001.



# Impronta genómica

Los genes regulados por impronta suelen encontrarse en determinados cromosomas formando un cluster de genes, los que están bajo el control de una única región (Imprinting Control Region ICR)



# Contribución parental al desarrollo embrionario

- Surani et al y McGrath y Solter: Experimento embriones murinos ginogenéticos (dos copias genoma materno) y androgenéticos (dos copias genoma paterno)
- Ginogenéticos pobre desarrollo estructuras extraembionarias con embriones relativamente normales, Androgenéticos lo contrario.
- Conclusión inmediata sería que contribución genética paterna es primordial para desarrollo de la placenta y la materna para el correcto desarrollo embrionario

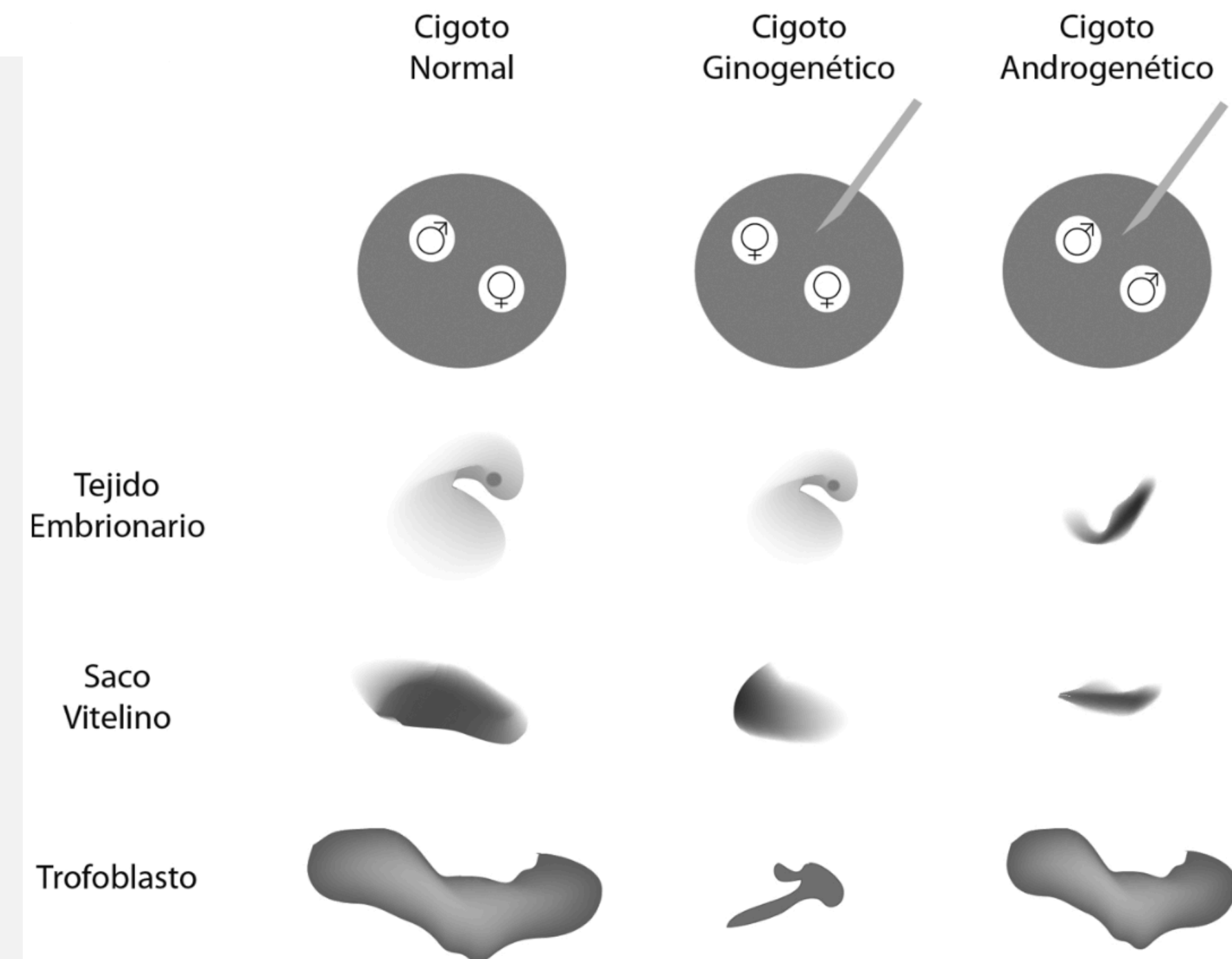
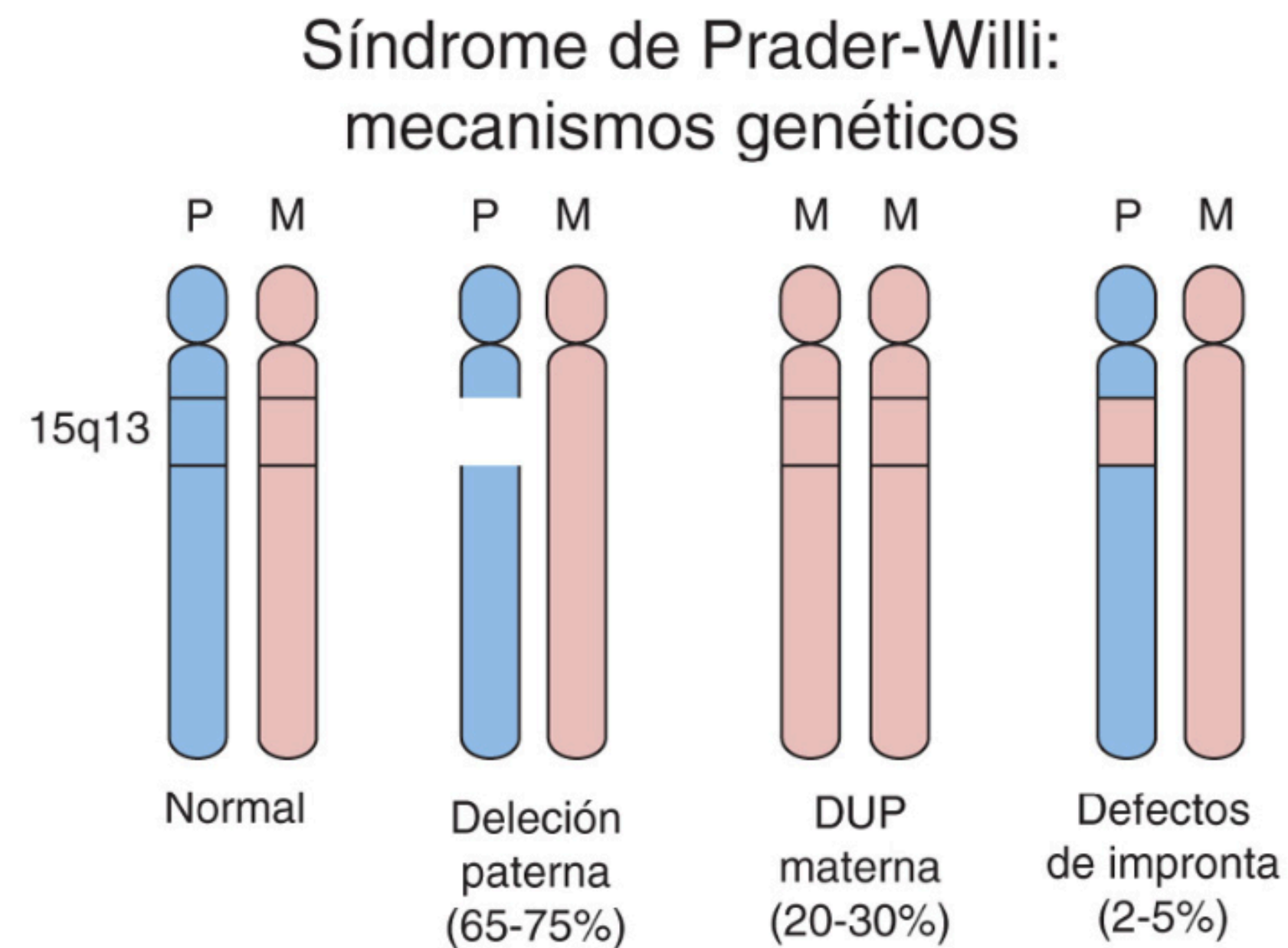


Fig. 3. Contribución parental al desarrollo embrionario. Los genomas materno y paterno contribuyen de manera complementaria al desarrollo embrionario. Cuando se encuentra presente una copia del genoma materno y una del genoma del paterno, el cigoto presenta un desarrollo normal tanto de los tejidos embrionarios como extra-embrionarios, los que incluyen el trofoblasto y saco vitelino. La ausencia de una copia del genoma paterno, denominado cigoto ginogenético genera alteraciones en el desarrollo de las membranas extra-embrionarias. Por otro lado, ante la ausencia de una copia del genoma materno, denominado cigoto androgenético, el desarrollo de los tejidos embrionarios se ve disminuído.



# Mecanismos epigenéticos en enfermedad

## Enfermedades relacionadas con la impronta



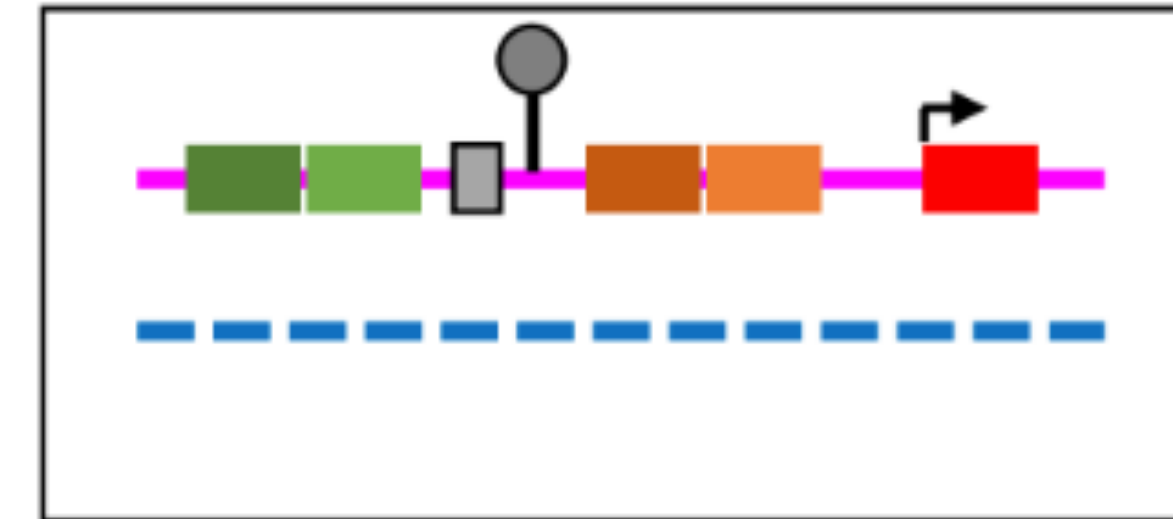
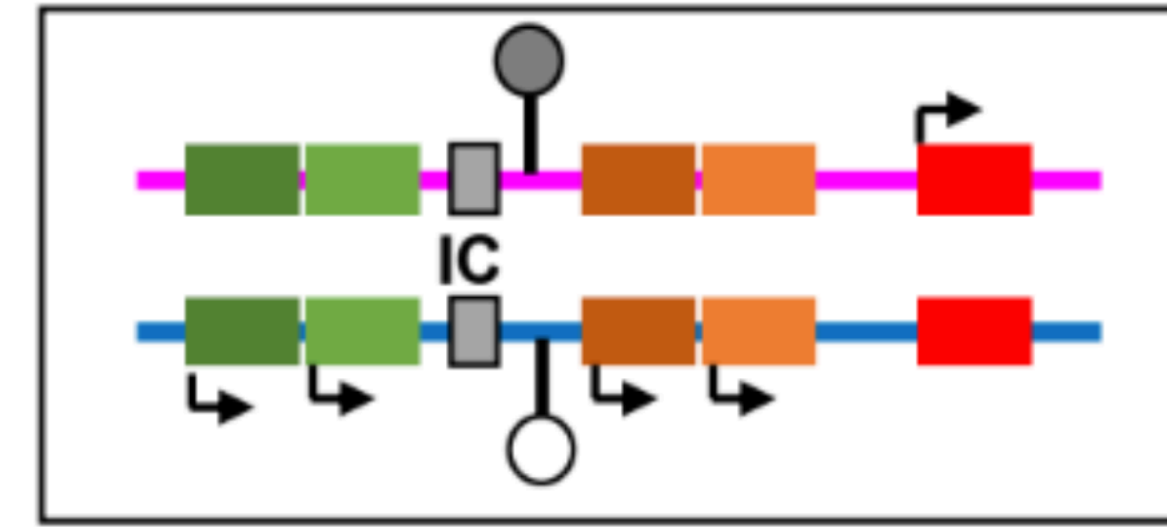
**FIG. 2.2** Mecanismos genéticos del síndrome de Prader-Willi (<http://www.genetics4medics.com/prader-willi-syndrome.html>). Esquema de la base cromosómica del síndrome de Prader-Willi (SPW). Distintos mecanismos pueden causar la falta de expresión del cromosoma paterno 15q11-q13 y provocar SPW. *M*, materno; *P*, paterno.

**TABLA 2.3**  
Mecanismos genómicos causantes de los síndromes de Prader-Willi y Angelman

Mecanismo	Síndrome de Prader-Willi	Síndrome de Angelman
Delección 15q11.2-q13	~70% (paterna)	~70% (materna)
Disomía uniparental	~20-30% (materna)	~7% (paterna)
Mutación del centro de impronta	~2,5%	~3%
Mutaciones génicas	Infrecuente	~10% (mutaciones de <i>UBE3A</i> )
No identificado	<1%	~10%

# Síndrome de Prader-Willi

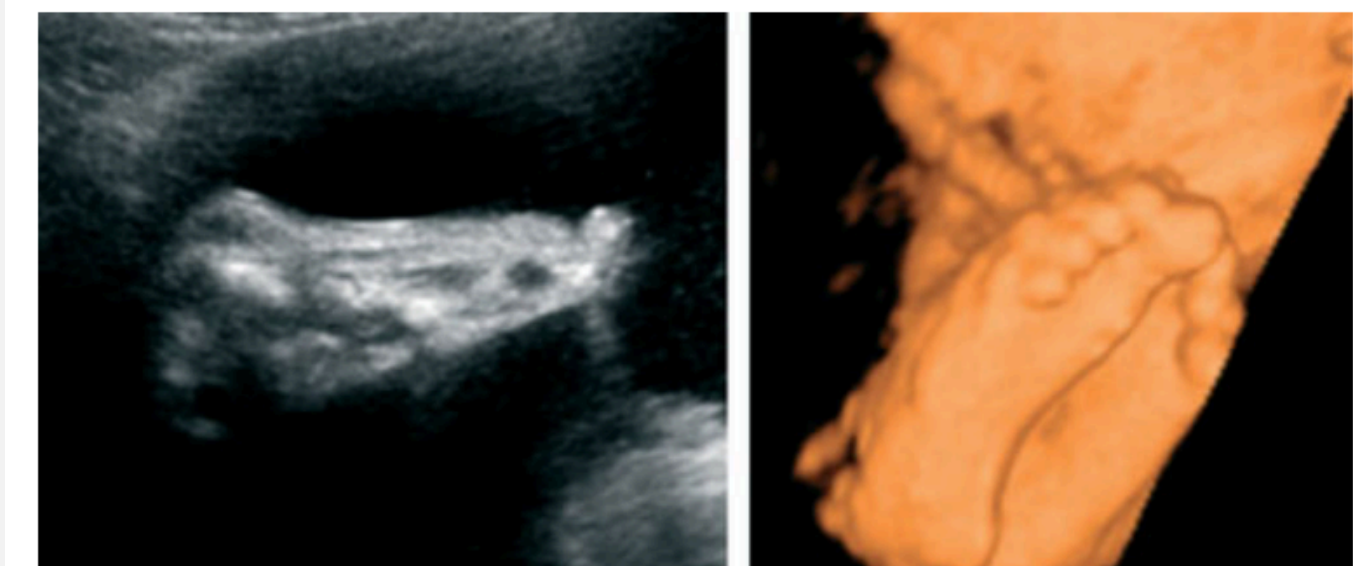
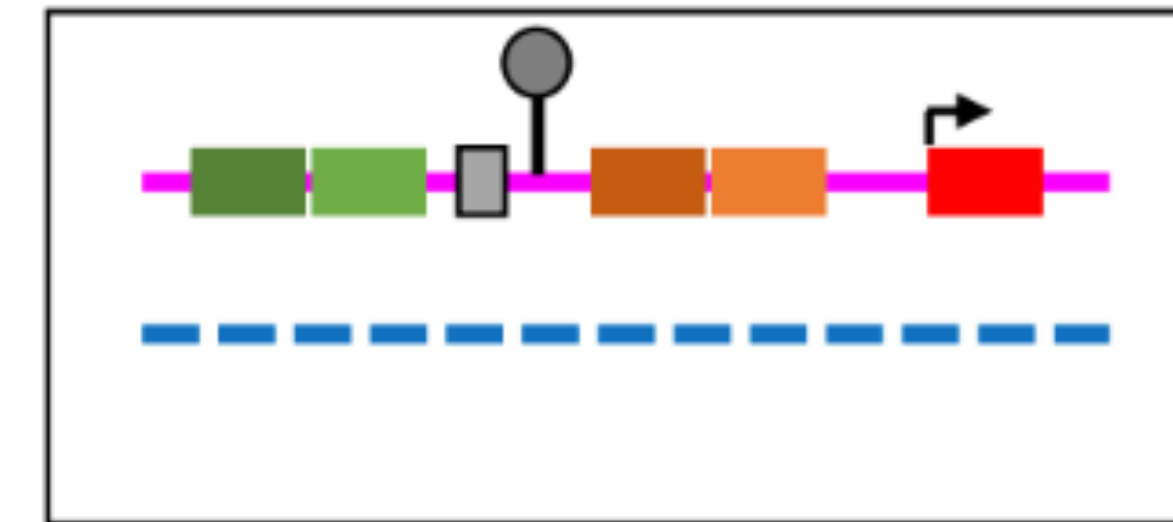
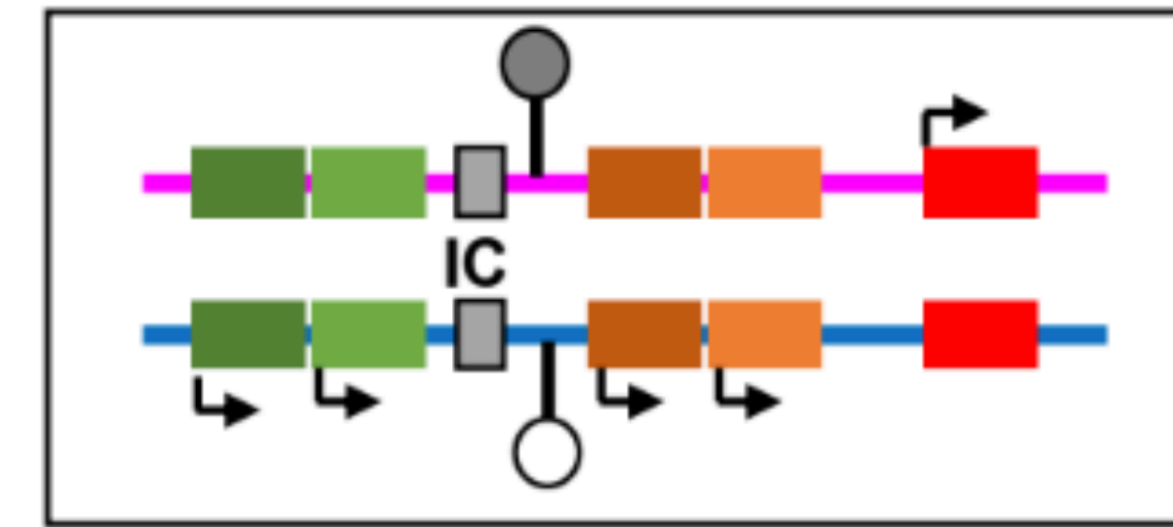
- Deleción fragmento cromosoma 15 paterno (15q11.13) (en 70%)
- 1/10.000-30.000 individuos
- Diversos genes candidatos
- **Clínica:** hiperfagia con obesidad comienzo 1-2años, hipotonía con historia de succión pobre, talla baja, discapacidad intelectual leve, hipogonadismo



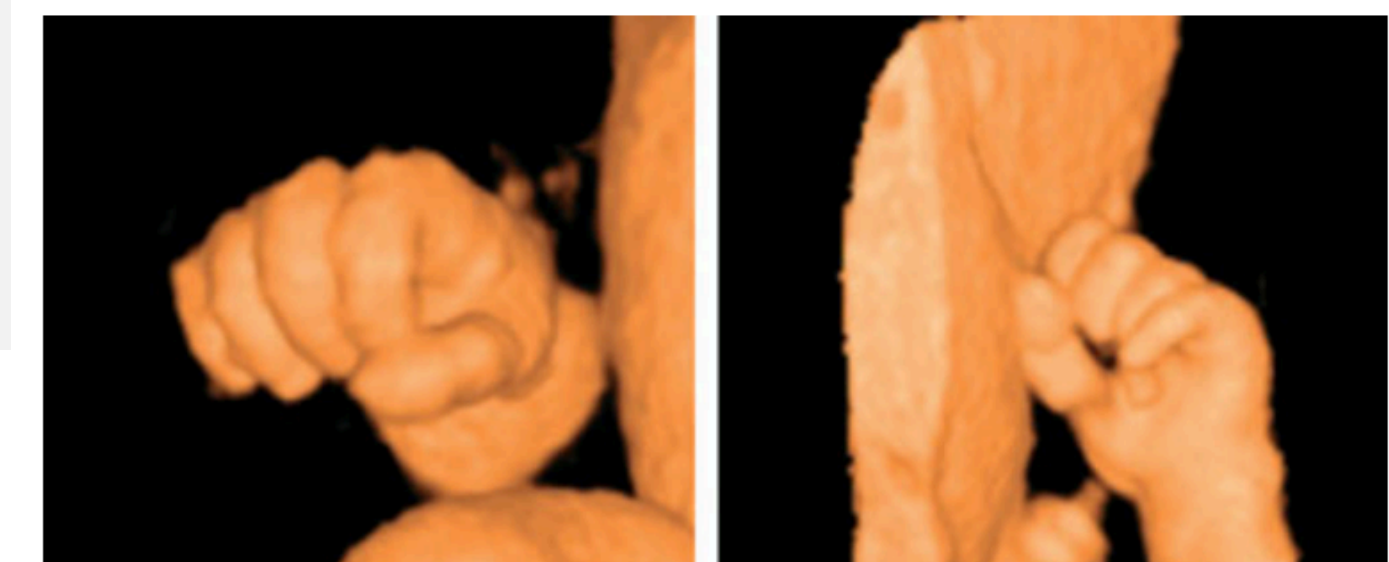


# Síndrome de Prader-Willi

- Deleción fragmento cromosoma 15 paterno (15q11.13) (en 70%)
- Diversos genes candidatos
- **Clínica:** hiperfagia con obesidad comienzo 1-2años, hipotonía con historia de succión pobre, talla baja, discapacidad intelectual, hipogonadismo
- **Sospecha prenatal:** Inespecifico. RCIU, PHA, disminución MF, manos y pies en posiciones anormales



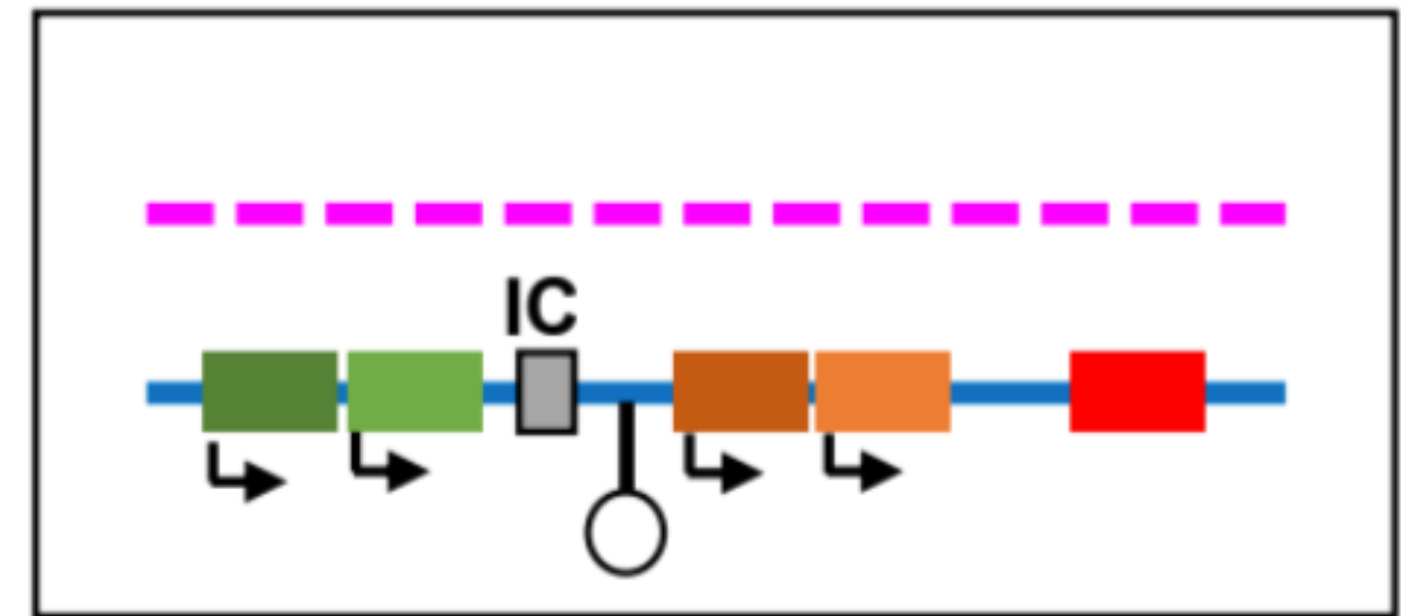
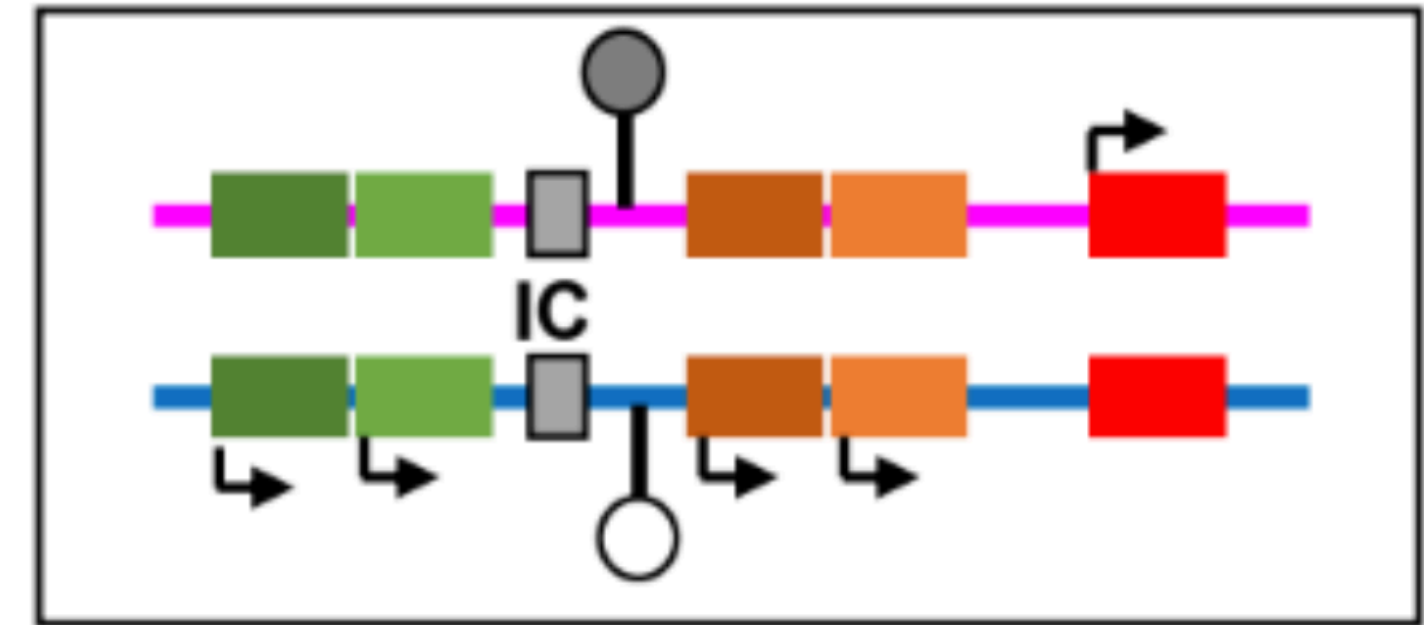
3D (right) sonogram of fetus 2: extended feet with flexed toes



of fetus 1: abnormal position of fingers with thumbs adducted over index and middle fingers

# Síndrome de Angelman

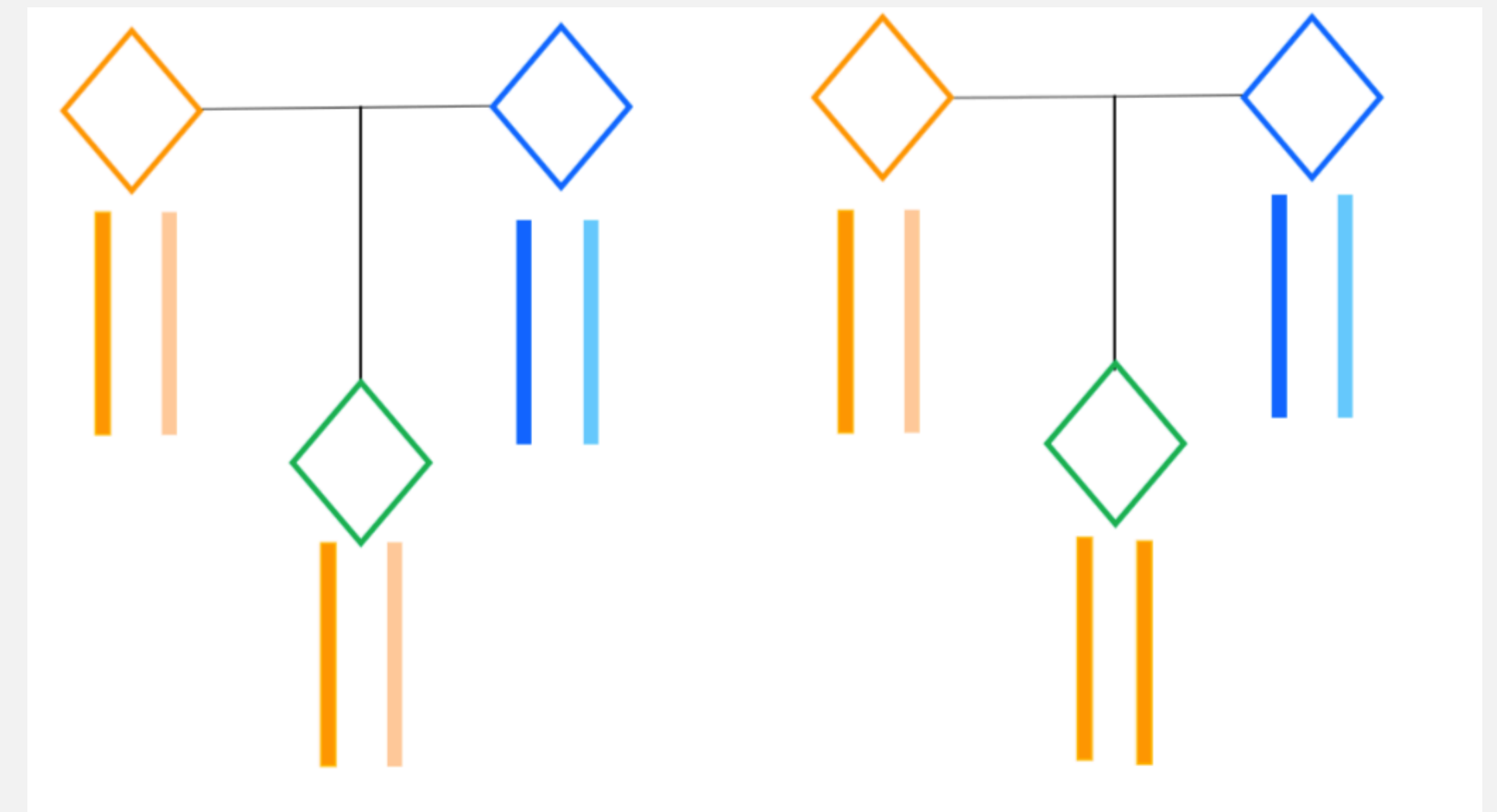
- Deleciones fragmento 15q11-13 materno (70%)
- Prevalencia 1/12.000-24.000
- Pérdida de un gen implantado (*ube3a*) que codifica para Ubiquitin Lipasa E3: su funcionalidad es crítica durante desarrollo de regiones cerebro relacionadas con aprendizaje y memoria
- **Clínica:** Retraso en el neurodesarrollo, discapacidad intelectual grave, distrofia facial, habla ausente o mínima, ataxia, personalidad feliz y excitable





# Disomías uniparentales (DUP)

- Presencia de un par de cromosomas que derivan exclusivamente de uno de los progenitores, en célula diploide con cariotipo equilibrado
- **Heterodisomía:** 2 cromosomas homólogos del mismo progenitor
- **Isodisomía:** 2 copias del mismo cromosoma
- En la muchos casos las DUP no tendrían efecto



# Origen de las DUP



	Normal	Trisomy rescue	Gamete complementation	Monosomy rescue
Gametes				
Zygote	 Disomy	 Trisomy	 UPD	 Monosomy
Somatic Tissue	 Disomy	 UPD	 UPD	 UPD

High rate of aneuploidy present in human oocytes (18%) and spermatocytes (4%)

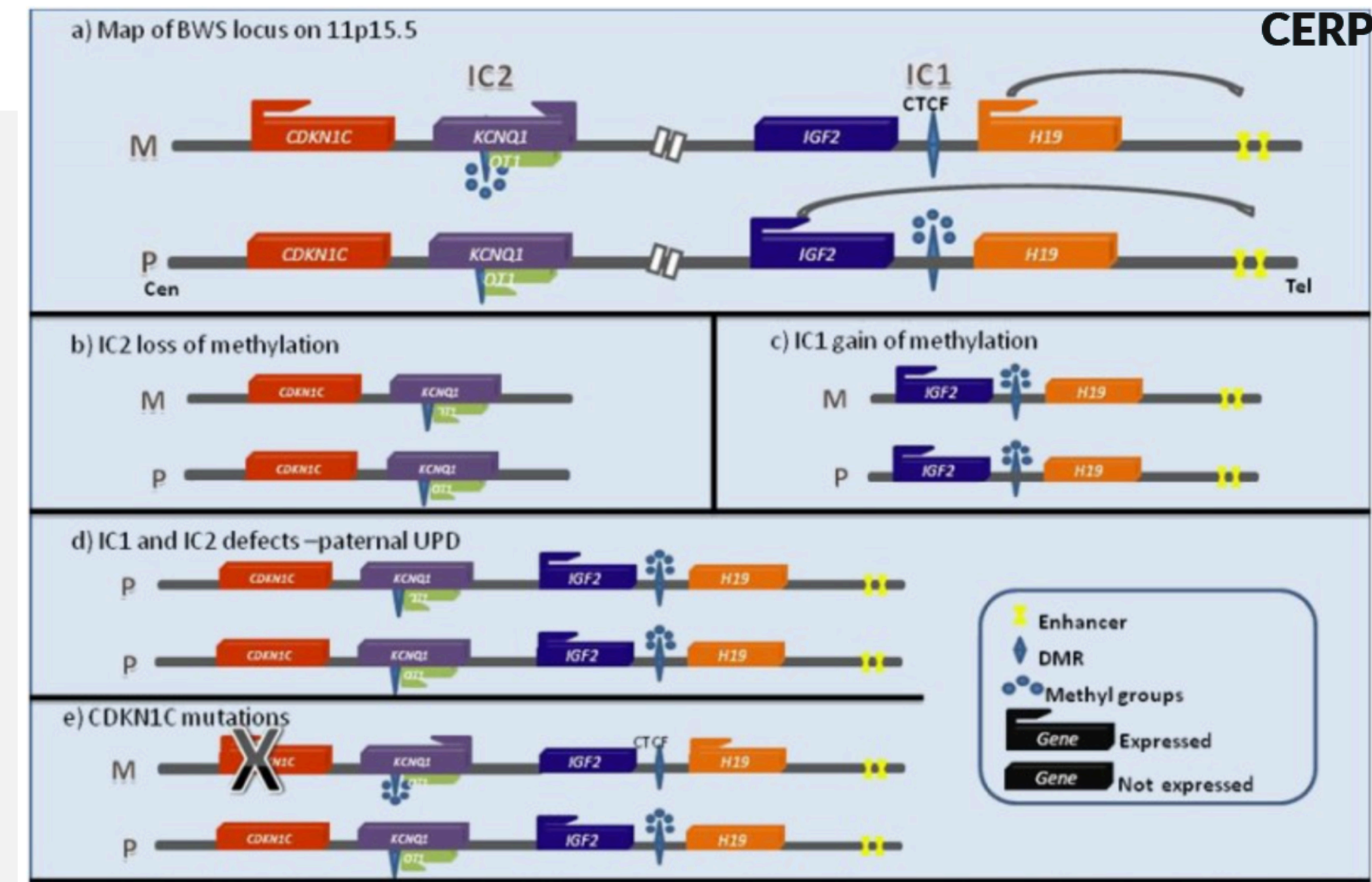


# Sd. Beckwith-Wiedemann



CERPO

- Disomía uniparental paterna cromosoma 11p15.5
- **Clínica:** Macroglosia, macrosomía, defectos de pared abdominal, tumores (tu de Wilms, hepatoblastoma), hemihiperplasia, nefromegalia, hipoglicemia
- **Sospecha prenatal:** Onfalocele, macrosomía, macroglosia, PHA, placentomegalia



# Síndrome de Silver-Russel



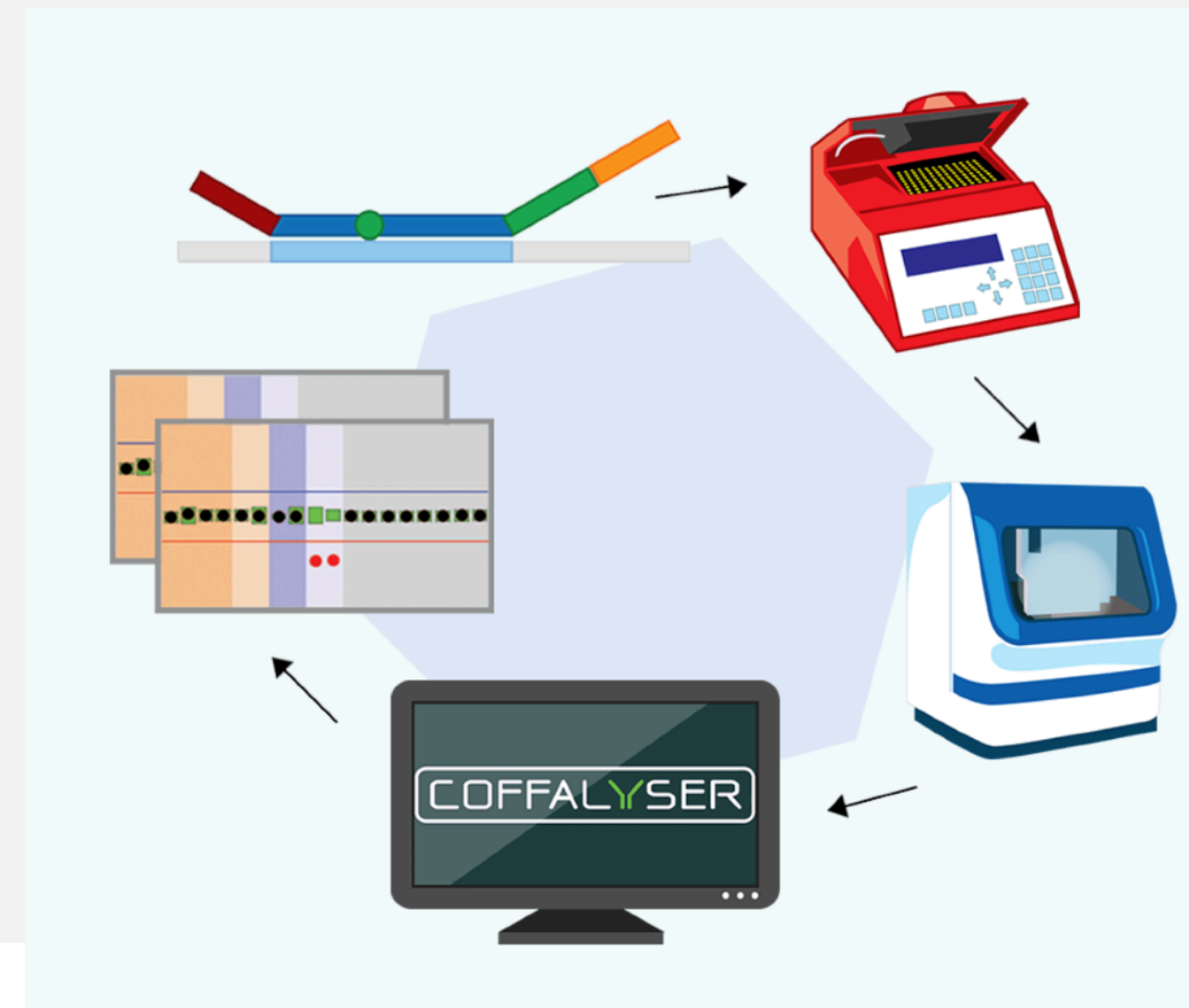
- Hipometilación alelo paterno ICR1 cr 11p15.5 y DUP materna cromosoma 7
- **Clínica:** retraso crecimiento postnatal, perímetro craneal anormal, asimetría corporal (brazo y dedos cortos), dismorfia, fascie triangular, discapacidad del aprendizaje
- **Sospecha prenatal:** RCIU asimétrica (CC normal), prominencia frontal, clinodactilia





# Estudio

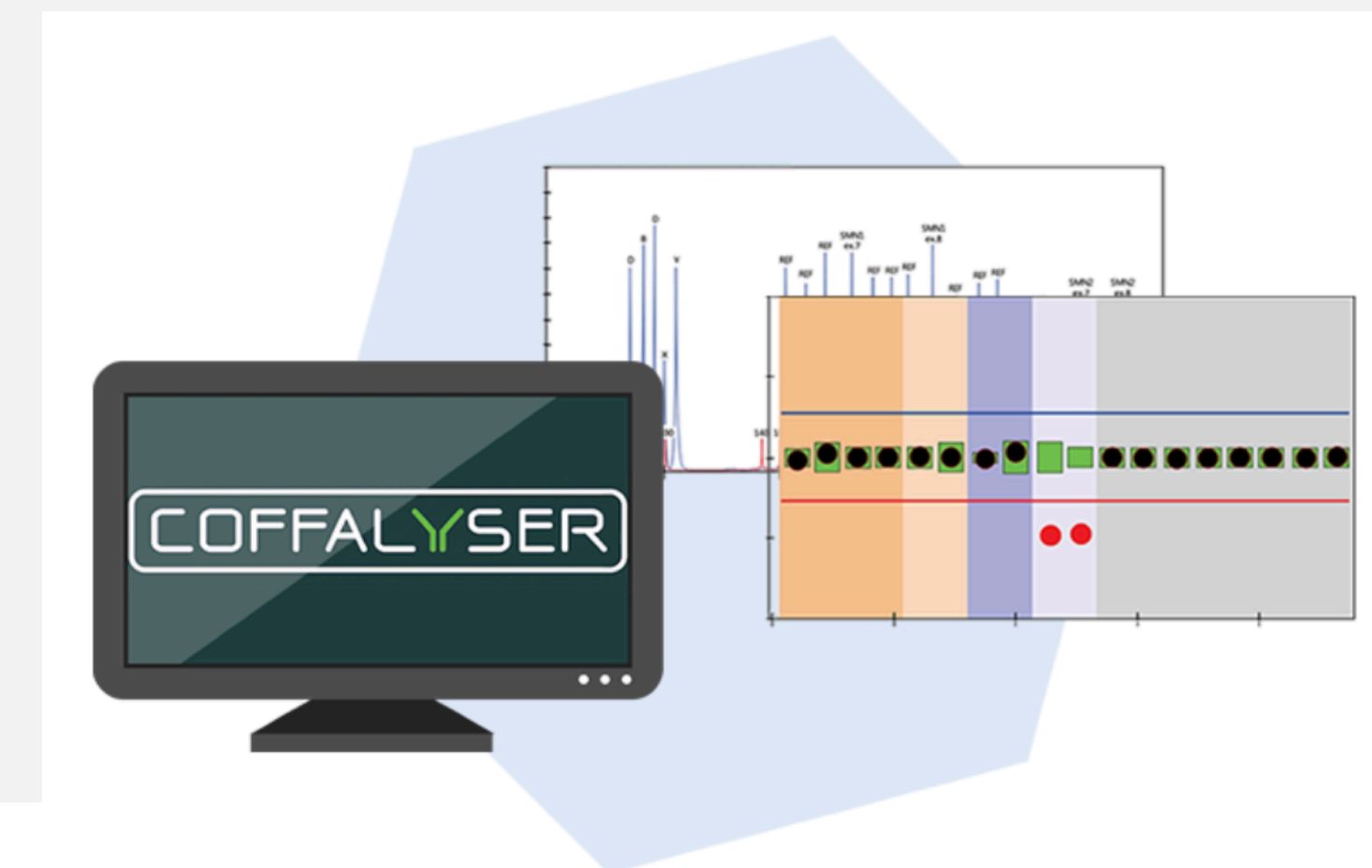
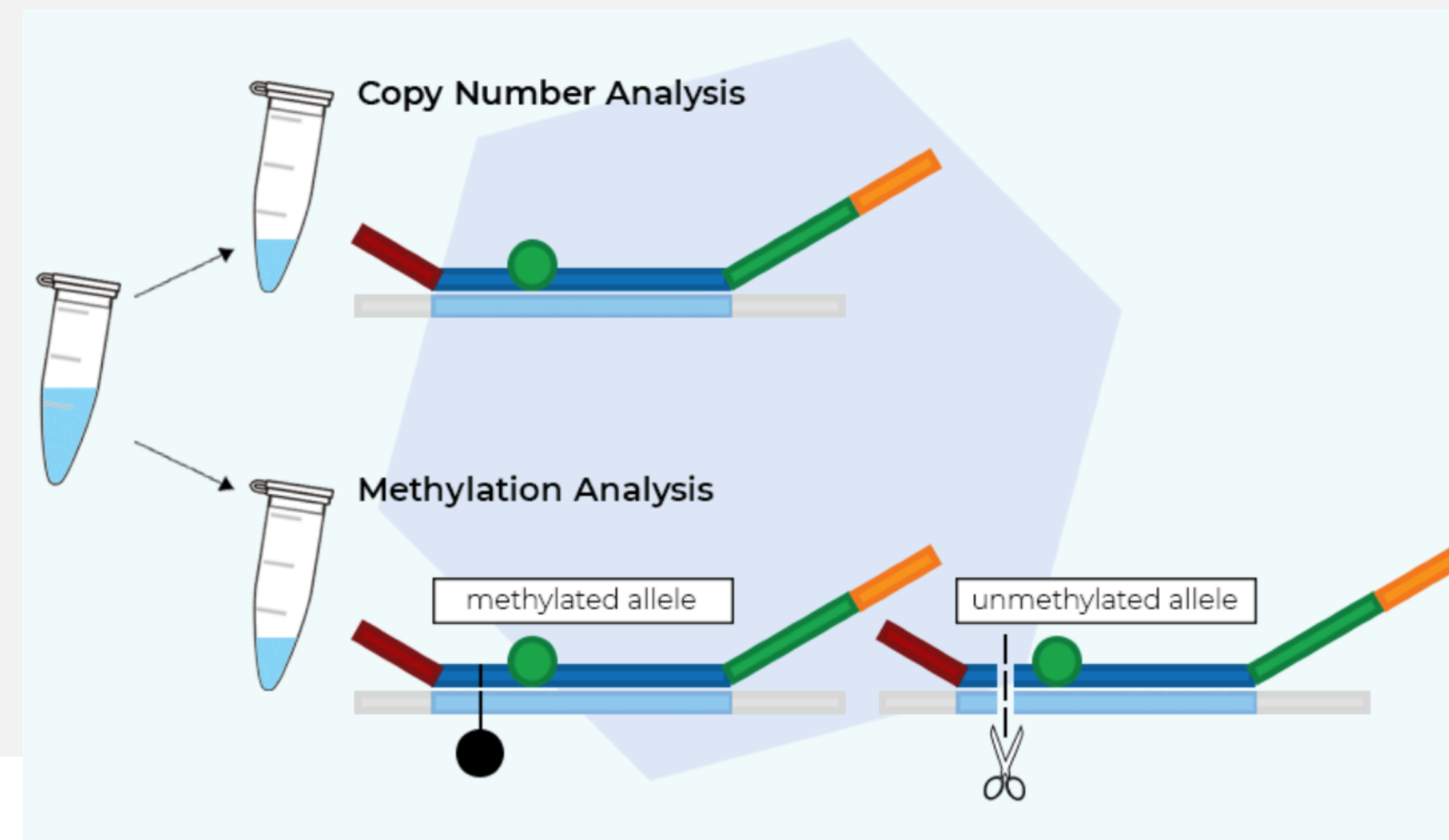
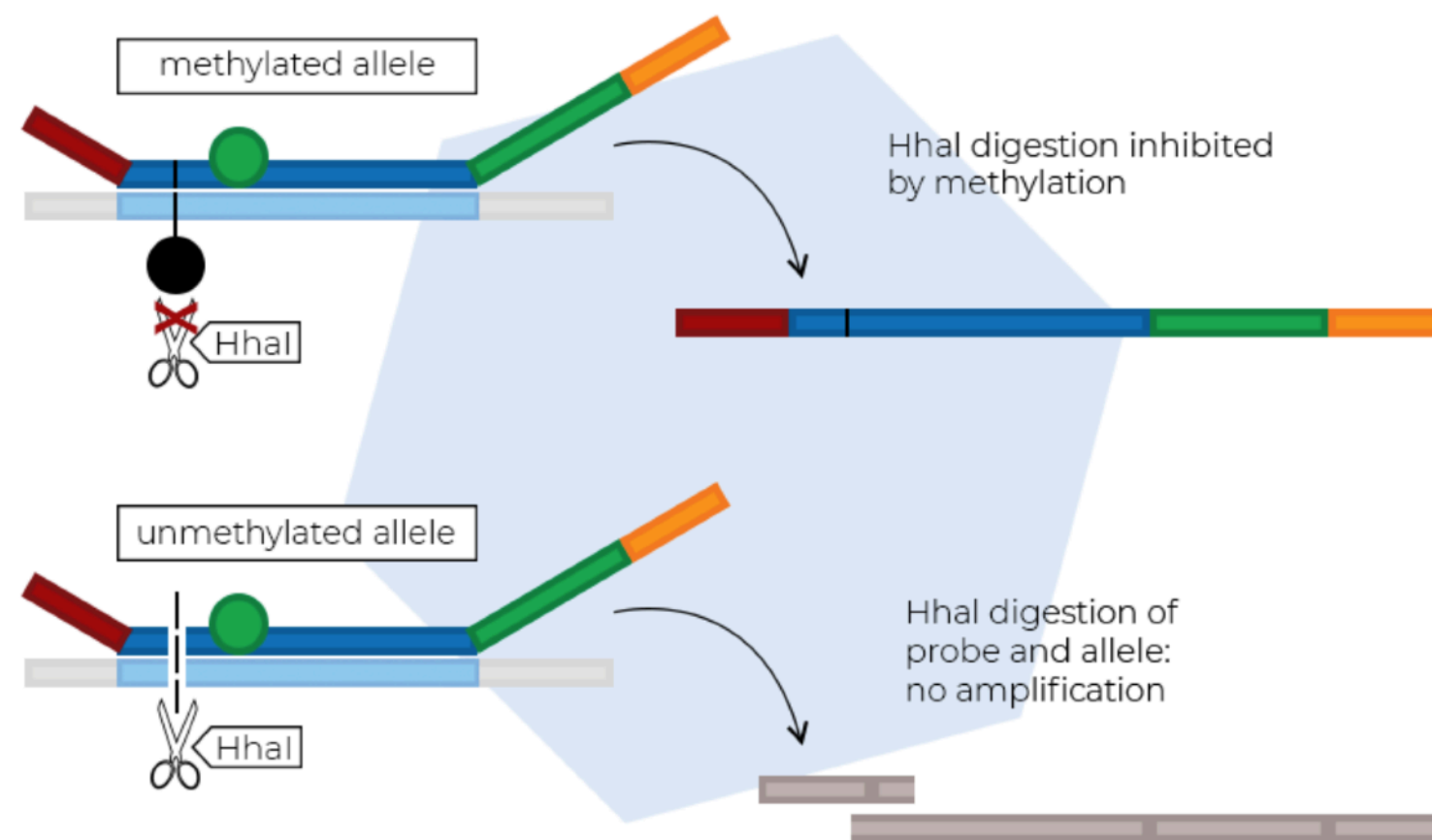
- **MLPA:** Método de laboratorio que suele utilizarse para la detección de cambios anormales en el número de copias (inserciones o deleciones) de secuencias genómicas.





# Estudio

- **MS-MLPA (Methylation-Specific MLPA)** Variante de la técnica MLPA. Hace posible perfilar de forma semicuantitativa la metilación para múltiples objetivos simultáneamente.

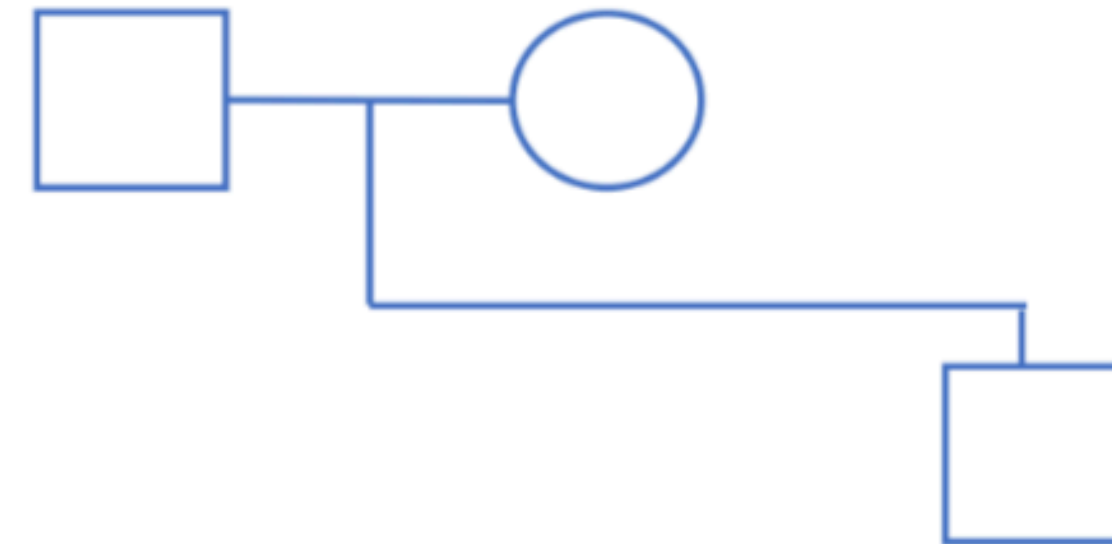


# Estudio Microsatélites

## ESTUDIO DE DISOMIA UNIPARENTAL DEL CROMOSOMA 15

### Motivo de consulta:

Paciente (niño) de 3 meses con sospecha de S. de Prader-Willi  
 Estudio previo de metilación mediante MLPA compatible con UPD materna o defecto de imprinting.  
 Se solicita estudio UPD del cromosoma 15.



MICROSATELLITE	PADRE	MADRE	HIJO
D15S818	148, 152	144, 156	144, 156
D15S643	202, 211	206, 214	206, 214
AMEL	104, 109	104	104, 109
D15S817	153, 161	157, 165	157, 165
D13S742	266, 268	245, 260	245, 268
D18S386	346, 346	350, 384	346, 350
D15S816	132, 132	128, 132	128, 132
D15S659	174, 190	194, 202	194, 202
D15S1513	242, 242	234, 246	234, 246
D15S1365	328, 340	331, 335	331, 335

# Epigenética y ambiente



- La “**reprogramación epigenética**” es un cambio persistente en la función celular en respuesta a un estímulo ambiental temprano.
- La “**herencia epigenética transgeneracional**” es un tipo de herencia no genética por la cual la memoria de un evento ambiental se mantiene en ausencia del estímulo gatillante a lo largo de las generaciones
- Se ha demostrado que la exposición a tóxicos, el estrés y la nutrición deficiente pueden promover la herencia transgeneracional de enfermedades y la variación fenotípica
- Estos factores inducen la reprogramación de la línea germinal e incrementan la susceptibilidad de las subsiguientes generaciones



# Nutrición

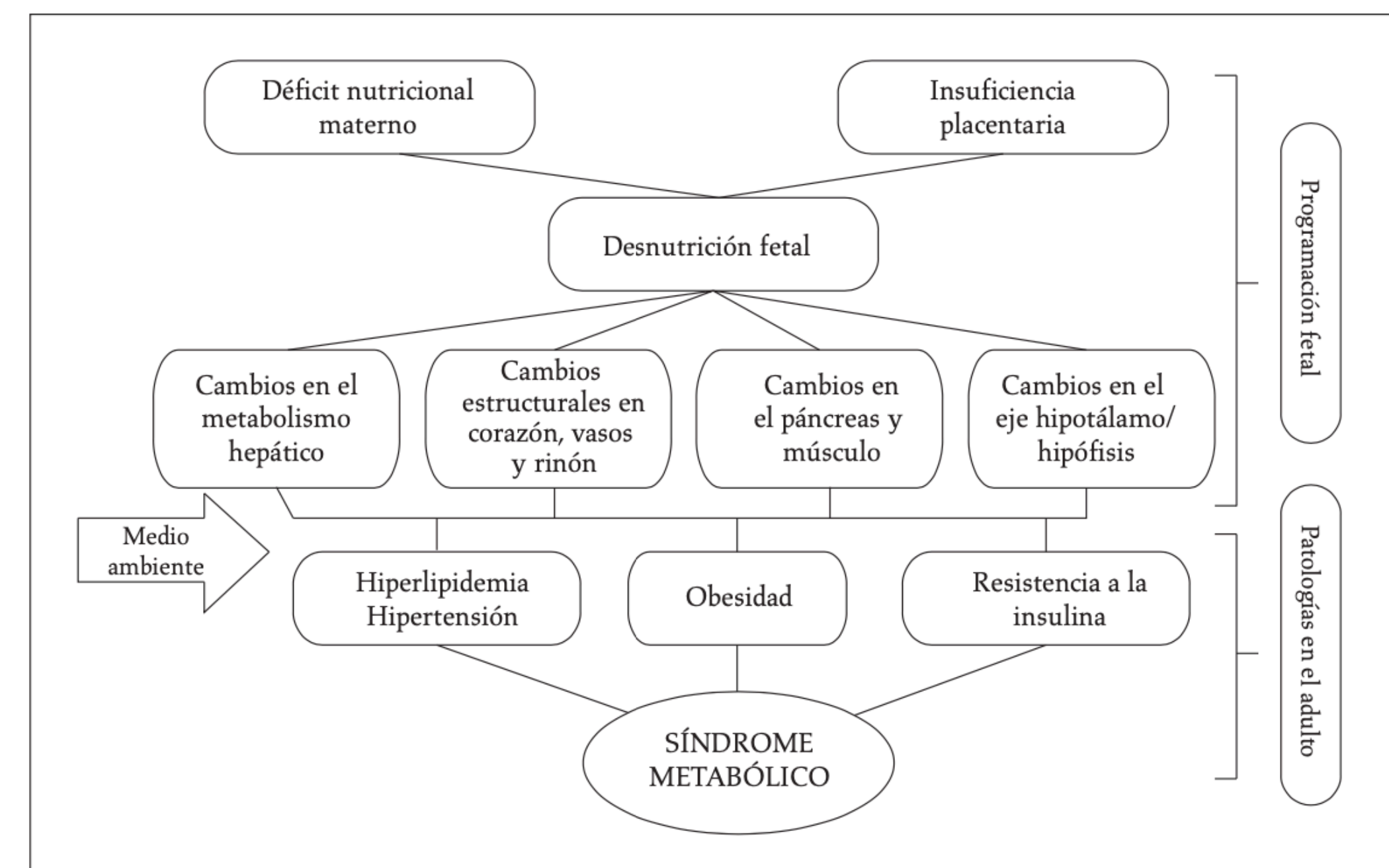
- Asociación entre malnutrición materna, RCIU y más a largo plazo, de enfermedades crónicas del adulto como enfermedades cardiovasculares, obesidad y diabetes
- “Programación fetal”: feto prepara para adaptarse a medio con carencias nutricionales
- Al hacerlo, permanentemente cambian su estructura y metabolismo “fenotipo ahorrador”
- Posteriormente expuesto a alta ingesta de alimentos, conduciendo a desordenes metabólicos



**D. J. P. BARKER**

MRC Environmental Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton General Hospital, Southampton, SO16 6YD, U.K.

Figura 2. Hipótesis Barker



Las condiciones del ambiente intrauterino dirigen a una programación fetal, que ante condiciones medioambientales específicas originaría enfermedades del adulto

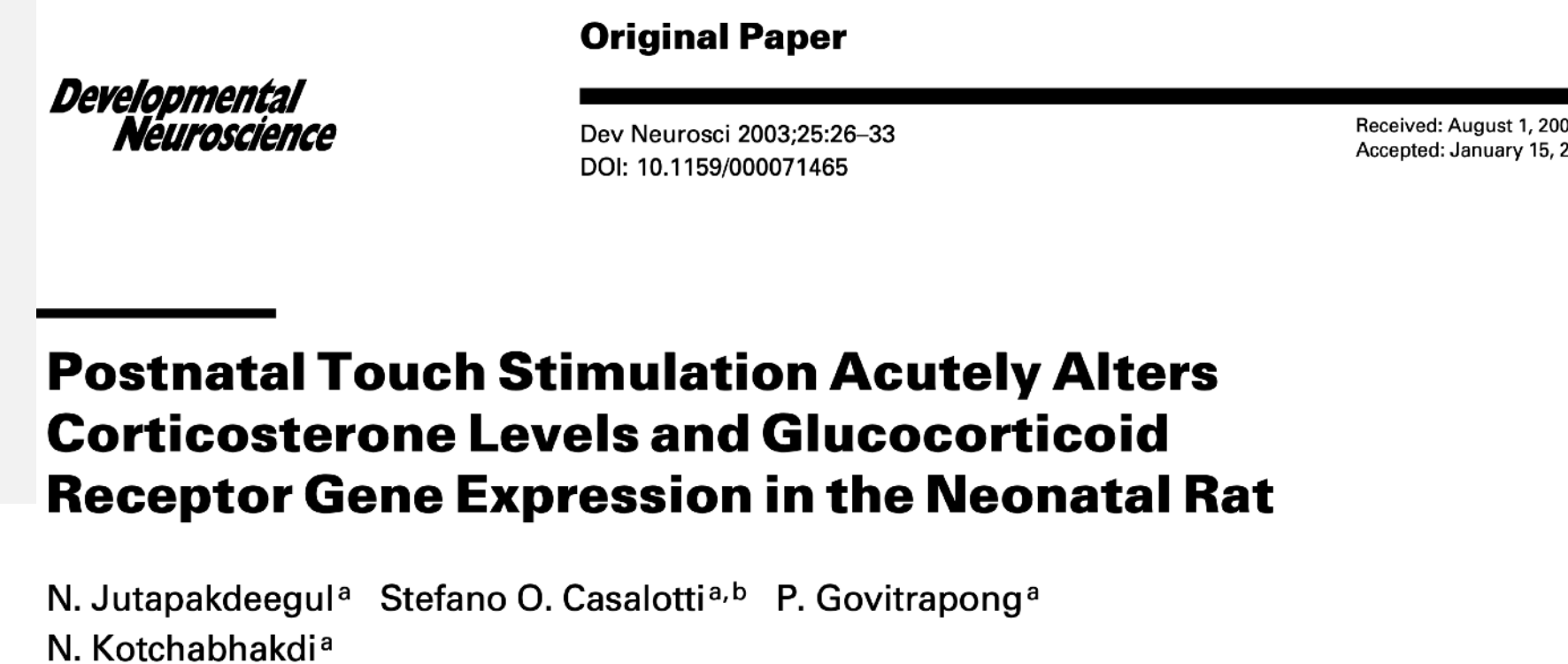
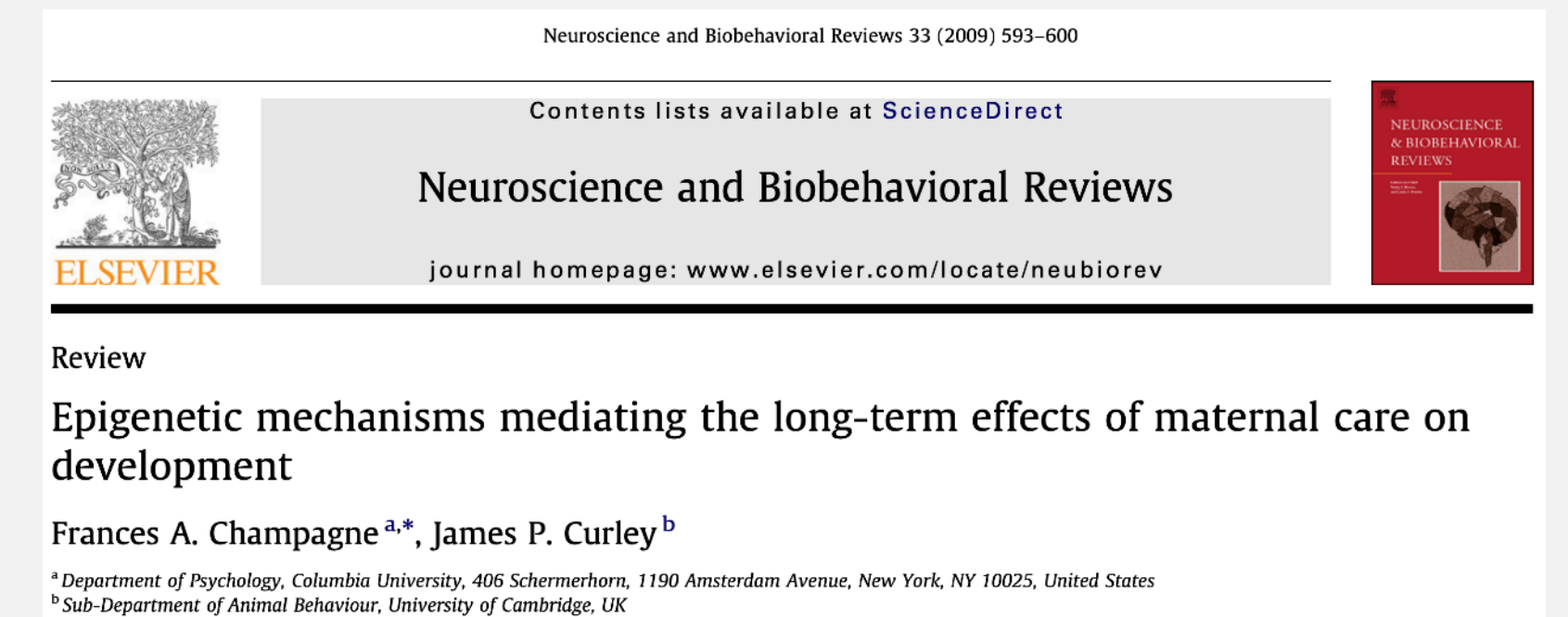
# Estrés

- El comportamiento materno de crianza en recién nacidos aparentemente desencadena cambios en la metilación del ADN en los genes de receptor de glucocorticoides del SNC que persisten en la adultez y resultan en cambios de comportamiento
- Ratas expuestas a largos periodos de ausencia de la madre: Elevados niveles receptor glucocorticoides a nivel cerebral => mayor feed back negativo sistema HHA + aumento r.GABA => menor rpta endocrina al estrés
- Ratas separadas precozmente rpta exagerada al estrés. Y en adultez menores conductas de exploración ante lo desconocido y mayores rptas de sobresalto al estímulo acústico.

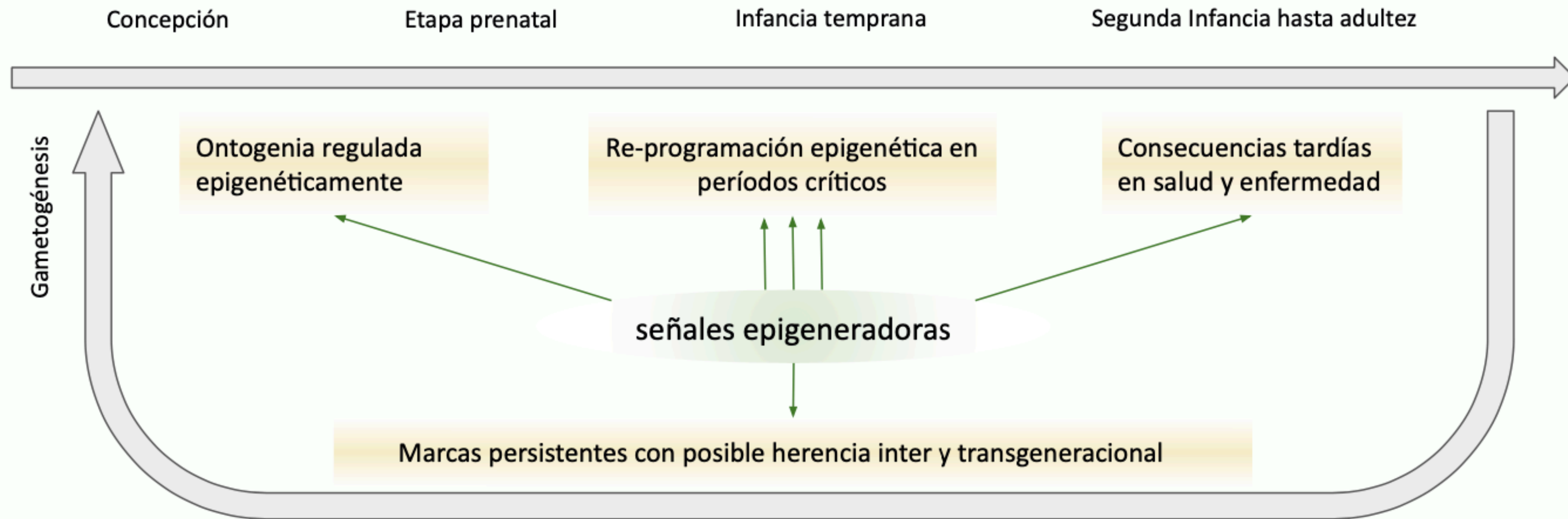
## Postnatal Handling Attenuates Certain Neuroendocrine, Anatomical, and Cognitive Dysfunctions Associated With Aging in Female Rats

MICHAEL J. MEANEY,<sup>\*1</sup> DAVID H. AITKEN,<sup>\*</sup> SEEMA BHATNAGAR<sup>\*</sup> AND ROBERT M. SAPOLSKY<sup>†</sup>

*\*Developmental Neuroendocrinology Laboratory, Douglas Hospital Research Centre  
Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, Canada H4H 1R3  
and †Department of Biological Sciences, Stanford University, Stanford, CA 94305*



**Figura 1. Visión general de la relevancia de los mecanismos epigenéticos en distintos procesos del desarrollo**





# Conclusiones



- Los mecanismos epigenéticos son clave en la regulación del desarrollo, coordinando y regulando la expresión dinámica de factores genéticos y ambientales
- La epigenética tiene un claro impacto en la salud del individuo, en la de su descendencia y en la evolución de la especie humana.
- La relevancia del ambiente para el período pre y post natal tendría implicancias para políticas públicas, al tener un impacto no solo generacional sino transgeneracional.
- En organismos diploides, la expresión de la mayoría de los genes ocurre desde ambos alelos de manera simultánea. Sin embargo, un nro reducido de ellos es afectado por proceso de impronta genómica, siendo regulado por mecanismos epigenéticos.
- A pesar de los avances en el entendimiento de los mecanismos celulares que regulan la impronta, mucho permanece aún por ser descubierto.

# Bibliografía



- Reig G, Impronta Genómica y desarrollo embrionario. *Int. J. Morphol.*, 30(4):1453-1457, 2012.
- Camprubí C, Impronta Genómica y Reproducción Asistida. *Rev Asoc Est Biol Rep* Junio 2010 Vol. 15 No 1
- García R, Ayala PA, Perdomo SP. Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Rev. Cienc. Salud* 2012; 10 (1):59-71.
- Bigi N, Prader-Willi syndrome: is there a recognizable fetal phenotype? *Prenat Diagn* . 2008 Sep;28(9):796-9.
- Figueroa ME. Principles of epigenetic. Uptodate 2024
- Bedregal P, Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano. *Rev Med Chile* 2010; 138: 366-372
- Legüe M. Relevancia de los mecanismos epigenéticos en el neurodesarrollo normal y consecuencias de sus perturbaciones. [REV. MED. CLIN. CONDES - 2022; 33(4) 347-357]
- Bermudez A. Mecanismos básicos de la epigenética. *ccm* vol.24 no.1
- Genética Perinatal. Mary E Norton. 2020
- Fetal ID Education Barcelona. Imprinting / Disomia uniparental. Josep Oriola Servei de Bioquímica i Genètica Molecular. CDB. Hospital Clínic. Barcelona. Departament de Biomedicina. Facultat Medicina. UB. Barcelona

# CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



# Epigenética e impronta

Dra. Macarena Gajardo U.

Dra. Catherine Díaz

Dr. Juan Guillermo Rodríguez

Marzo 2024