

Impronta genómica

Genomic Imprinting

Dra. Elisa Dyce Gordon

Hospital Pediátrico Provincial Docente Dr. Eduardo Agramonte Piña. Camagüey, Cuba.

Especialista de II Grado en Genética Clínica

RESUMEN

La impronta genómica es un proceso por medio del cual las células germinales masculinas y femeninas le confieren una marca o huella específica a ciertas regiones cromosómicas. Es un importante proceso del desarrollo de los mamíferos, incluyendo los seres humanos que pone de manifiesto la necesidad de la presencia de ambos genomas, materno y paterno, para un desarrollo embrionario normal. Este fenómeno tiene importantes implicaciones para enfermedades cromosómicas, cánceres en el niño y otras enfermedades asociadas con retraso mental. Hasta el momento la impronta genómica no es bien reconocida entre los médicos. Con el objetivo de actualizar en este tema, se presenta esta revisión.

DeCS: EXPRESIÓN GÉNICA; NEOPLASMAS; NIÑO; SÍNDROME DE FRAGILIDAD DEL CROMOSOMA X.

ABSTRAC

Genomic imprinting is a process by which the male and the female germline confer a sex-specific mark (imprint) on certain chromosomal regions. It is an important mammalian developmental process, including humans, that expose the necessity of both, maternal and paternal genomes for a normal embryonic development. This phenomena has important implications for chromosomal diseases, childhood cancers

and other disorders associated with mental retardation. So far, genomic imprinting is not well recognized by doctors. With the aim of bringing up to date in this theme, this review is presented.

DeCS: GENE EXPRESSION; NEOPLASMS; CHILD; FRAGILE X SYNDROME.

INTRODUCCIÓN

Según los principios Mendelianos, en la herencia autosómica dominante (AD) un gen mutante es transmitido por un progenitor afectado al 50% de su descendencia, tanto a hembras como a varones, y esta afección es expresada de la misma forma sea cual sea el progenitor trasmisor.

Además, con cierta frecuencia pueden observarse saltos generacionales en los árboles genealógicos, los cuales han sido explicados como casos de penetrancia incompleta o expresividad variable (1). Sin embargo, actualmente se sabe que en un número considerable de trastornos genéticos, la expresión del fenotipo de la enfermedad, depende del progenitor trasmisor, hecho muy relacionado con un fenómeno modificador de la expresión génica, que recibe el nombre de Impronta Genómica.

DESARROLLO

Impronta Genómica. Concepto:

La impronta genómica (IG) es un proceso que resulta en una expresión diferente del material genético, en dependencia del trasmisor del mismo, es decir, se refiere al hecho de que ciertos genes están marcados o tienen huella, de forma tal que ellos se expresan de forma diferente cuando han sido heredados de la madre, de cuando han sido heredados del padre (2-6)

Un alelo está marcado o improntado cuando es capaz de ser suprimido por su expresión por factores maternos o paternos, o posiblemente por otro gen o genes (7)

Este fenómeno fue descrito por primera vez por Helen Crouse en 1960 en la Mosca Sciara (8) y posteriormente múltiples experimentos entre los que se destacan los trasplantes pronúcleos (2, 4, 5, 9) y la construcción de quimeras (4, 6), ambos ratones, indicaron que este fenómeno verdaderamente existe y ocurre en diferentes especies, incluyendo los mamíferos.

Evidencias en el Humano

La mola hidatiforme completa (tumor placentario diploide cuyo complemento cromosómico es únicamente derivado del padre) y el tetaroma ovárico, que contiene múltiples tipos de tejidos pero difiere del embrión normal y cuyo complemento cromosómico diploide proviene de la madre (4, 10); así como los triploides humanos (embriones con tres copias de cromosomas haploides, $3n$, constituyen una fuerte demostración diferencial del material genético materno y paterno (10), por lo que se requiere siempre de la presencia de ambos genomas para el desarrollo embrionario normal.

Otras evidencias muy interesantes, con importantes implicaciones son:

I.- Síndromes por Delección Cromosómica

En el humano hay evidencias de que el origen parenteral del cromosoma que porta una delección o translocación determina o modifica las manifestaciones clínicas de varios síndromes (4). Dos ejemplos típicos son el Síndrome de Prader Willi (SPW) y el Síndrome de Angelman (SA). Cursan ambos con retraso mental, pero son marcadamente diferentes (11). El SPW está caracterizado por hipotonía, obesidad, hipogonadismo, manos y pies pequeños (4,12-14), mientras que los pacientes con el SA tienden a ser hiperactivos, con alegre disposición y risa frecuente e inusual, facies característica denominada marioneta feliz o happy puppet, movimientos atáxicos repetitivos, simétricos, así como convulsiones (15).

En la mayoría de los casos, ambos síndromes están asociados a la delección del brazo largo del cromosoma 15 (zona crítica 15q11-q13) y citogenéticamente se ha determinado que cuando la delección es paterna se produce el SPW y cuando es materna se origina el SA (4, 15-17).

Resultan en diferentes fenotipos dependiendo del origen parental del cromosoma delecionado, lo que indica que esa región del cromosoma 15 tiene impronta (12, 14, 18, 19) y que posiblemente un gen o grupo de genes son expresados solo por el cromosoma paterno resultando en el SPW cuando no está presente, mientras que en un segundo gen o grupo de genes en esta región expresada solo en el cromosoma materno resulta en el SA cuando está delecionado (4, 11, 12).

II.- Disomía Uniparental (DUP)

Se define como la presencia de dos miembros de un par cromosómico heredados de un solo progenitor (2, 4, 16, 20, 21).

Esta puede presentarse en un niño afectado por una enfermedad con herencia autosómica recesiva cuando solo uno de los padres es portador (4).

La DUP ha sido reportada para el cromosoma 7 en casos de Fibrosis Quística (FQ) y baja talla (5, 20) así como para el cromosoma 11 paterno asociada al Síndrome de

Beckwith Wiedemann , caracterizado por onfalocele, macroglosia, gigantismo, hipoglicemia neonatal (22) y está predispuesto a tumores embrionarios, incluyendo el tumor de Wilms (23). También ha sido reportada para los SPW y SA (4) en algunos casos que no tienen deleciones. En el SPW la disomía del cromosoma 15 es materna y en el SA la disomía es paterna (4).

Disomías cromosómicas humanas han sido reportadas por varios cromosomas como el 1(3); el 2 (3, 21); el 4 (3, 4, 21); el 5(3, 21); el 6 (3, 4, 20, 21, 24); el 9(3, 21); el 10(21); el 11(20, 21) el 13 (20, 21); el 14(3, 4, 20, 21, 25); el 16 (4, 20, 21); el 17(3); el 20 (21); el 21 (4, 20, 21) y el 22 (20, 21); así como para los cromosomas sexuales (4, 16, 20).

En todos estos casos hay ausencia de un cromosoma de uno de los padres, y la ausencia total o más probablemente la ausencia de una región crítica del mismo, o sea, responsable del efecto fenotípico resultante. Se ha considerado la IG como la causa fenómeno. Queda claro que la contribución de ambos progenitores es necesaria y complementaria para elnorma crecimiento y desarrollo.

II.-Otras enfermedades

Otras muchas enfermedades difieren en fenotipos, edad de aparición y severidad en dependencia del sexo del progenitor que trasmite el gen (10). Entre ellos, la forma juvenil de la enfermedad Huntington (EH) y la ataxia espinocerebelosa se inician más temprano cuando se hereda del gen padre, incluso la EH tiende a ser mucho más severa (10); mientras la distrofia muscular miotónica o enfermedad de Steiner es más severa cuando la transmisión es materna (4, 10). La neurofibromatosis tipo 1, aunque no invariablemente (10). Estas diferencias también han sido observadas en la neuroframatosis 2, el SBW y la ataxia cerebelar, entre otras (4, 10).

IV.- Cáncer

Una fuerte evidencia de un efecto del origen del gameto le ha proporcionado el tumor glomus familiar (4, 26). Se hereda de modo AD, pero exclusivamente por vía paterna, hallazgo inconsciente con este modo de herencia, pero que puede se explicado por la IG (26 ,27).

Otros tumores se producen por mutaciones de genes supresores del tumor, observándose dos eventos:

1er evento: Inactivación por mutación génica

2do evento: Pérdida del cromosoma con el alelo normal

Si el locus supresor del tumor es sometido a inactivación por impronta , esta inactivación puede servir como el primer evento. En tumores en los cuales el segundo evento es la pérdida de todo o parte de un cromosoma por falta de regulación (4). Estos datos se han obtenido de tumores como el de Wilms, el osteosarcoma, el retinoblastoma bilateral y el rabdomiosarcoma embrionario,

donde casi todo el cromosoma retenido es el paterno y se pierde el cromosoma materno (4).

V.- Inactivación del Cromosoma X

El cromosoma X al igual que los cromosomas autosómicos está impuesta al fenómeno de la impronta (4). Un ejemplo muy especial en el humano lo constituye el Síndrome de Fragil X, entidad que presenta rasgos faciales característicos (macrocefalia, cara alargada y estrecha, orejas grandes y prominentes, mentón grande); macroorquidismo pospuberal y retraso mental (28, 29, 30).

El gen causante del Síndrome de Fragil X, denominado FMR-1 se transmite de forma recesiva ligada al sexo, pero de forma inusual. Según los estudios de Sherman (paradoja de Sherman) , el 20 % de los hombres del árbol genealógico portan el gen y son fenotípicamente normales (3, 28).

En esta enfermedad hay hombres y mujeres muy portadores, sin embargo solo las mujeres tienen descendencia afectada, ya que el gen adquiere un sello distintivo cuando proviene de la madre (29).

Herencia De Los Genes Improntados

El alelo improntado se transmite según la herencia Mendeliana, pero la expresión del mismo estará determinada por el sexo del progenitor que transmite el gen (2, 4, 7).

En la impronta materna, la expresión fenotípica de un gen normal o anormal no ocurre cuando es transmitido por su padre, ya que está inactivado. Sin embargo, cuando el mismo gen transmitido por su padre, por sus hermanos o por sus hijos , así será expresado, y en caso de ser defectuoso puede causar el fenotipo, transmiten el gen, sus descendientes que heredan el gen expresarán el mismo y manifestarán el fenotipo; pero los descendientes de sus hijas portadoras no manifestantes no lo expresarán (2, 4). Lo contrario ocurre en la impronta paterna.

Un pedigree de un gen puede semejar una herencia AD (consultos generacionales) (7); una herencia multifactorial; pero difiere de la herencia recesiva ligada al sexo mitocondrial, por lo que los árboles genealógicos deben confeccionarse los más grandes y detallados posibles para garantizar una adecuada interpretación de los mismos.

Mecanismo de Impronta

La marca o huella parece ser que se produce durante la gametogénesis, probablemente durante la meiosis, etapa en que los cromosomas se aparean permitiendo que ocurra algún cambio físico (4) que provoca la inactivación génica . Varias evidencias en ratones transgénicos indican que el factor de impresión de mamíferos es la metilación (31, 32) y esta a su vez está relacionada con regulación transcripcional de la actividad génica. La presencia de metilación puede inactivar o mantener activados los genes por lo cual queda abolida la transcripción del gen y

este no es expresado. Si están hipometilados, están hipometilados , están activados y se expresan.

Por último, la variabilidad genética en el fenotipo improntado puede ocurrir no solo por el alelo improntado o modificado sino también por la influencia de genes modificadores y el ambiente.

Papel de la Impronta

La IG tiene un papel importante en el desarrollo embrionario; es responsable de patrones de herencia irregulares y expresiones variables de un número de enfermedades en el humano, así como muy importante en el establecimiento de eventos predisponentes a ciertas formas esporádicas de cáncer, y aunque la mayoría de las observaciones y experimentos que demuestran la IG están asociados a situaciones anormales, este proceso normal involucrado en varios aspectos del desarrollo de los mamíferos (3).

CONCLUSIÓN

El fenómeno de IG es muy importante y debe ser apreciado por los médicos con vistas a profundizar en los conocimientos acerca del desarrollo humano y de varias enfermedades, sobre todo aquellas relacionadas con el crecimiento, conducta y desarrollo de células anormales (6).

La IG no contradice las leyes Mendel, al contrario, ayuda a entender la variabilidad de expresión de determinados genes, casos de penetrancia y anticipación .

Estos conocimientos le permitirán al médico hacer una reevaluación y ayudará también a perfeccionar el asesoramiento genético.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thompson JS; Thompson MW. Genética Médica. Patrones de transmisión de los rasgos monogénicos. 3 ed. La Habana : Editorial Científico técnica, 1985: 60-108
2. Austin KD, Hall JG. Non traditional inheritance . Pediat Clin Norteam medical Genetics II. 1992; 39 (2): 355-48.
3. Wilson GN; Hall JG. de la Cruz. F. Genomic imprinting : summary of the NICHD conference Am J Med Genet 1993; 46 : 675-80.
4. Sapienza C; Hall IG. Genetic imprinting in human disease. In : Scriver CR; Beaudet AL; Sly WS; Valle D. Eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. Chapter 7. 7th ed. USA: Editorial New York; 1995, Vol 1: 437-58.
5. Kalousek DK; Barrett Y. Genomic imprinting related to prenatal diagnosis. Prenatdiagn 1994; 14: 1191-1201.

6. Hall JG. Genomic imprinting: nature and clinical relevance . Am Rev Med 1997; 48:35-44.
7. Toomey KE. Medical genetics for the practitioner. Pediatrics 1996; 17(5): 163-74.
8. Barlow DP. Imprintin: a gamete s point of view. Perspectives 1994; 10(6): 194 - 99.
9. Uranga JA; Arechaga J. Cell proliferation is reduced in parthogenetic mouse embryosat the balstocyst stage: cuantitative study. Anat Rec 1997; 247 (2): 243-7.
10. Cattanach BM. Chromosome imprinting and its significative for mammalian development. Genome analysis 1991; 2: 41-47.
11. Glenn CC; Driscoll DJ; Yang TP; Nicholls RD. Genomic imprinting; potential function and mechanisms revealed by the Prader Willi and Angelmann syndromes. Mol Hum Reprod 1997; 3(4): 321-32.
12. Jay P; Roogeulle C; Massacrier A; Moncla A; Mattei MG; Malzac P. Willi syndrome chromosomal region nat genet 1997; 17 (3): 357-61.
13. Chitayat D; Davis EB; Gillivray BC; Hayden MR; Hall JG. Perinatal and first year follow up of patiens with Prader Willi syndrome: normal size of hands and feet. Clin genet 1989; 35: 161-66.
14. Butler MG. Prader Willi syndrome: current understanding and diagnosis. Am Med Genet 1990; 319; 35. 319-32.
15. Kishino T; Lalande M; Wogstoff J. UBE 3 A/ E6- AP mutations cause Angelmann syndrome. Nat genet 1997; 15(1): 70-3.
16. Thompson MWS; Linnes RRM; Willard HF. Genética en medicina. Patrones de herencia monogénica . 4ta ed. Barcelona: Editorial Masson; 1996: 51-91.
17. Magenis RE; Toth- Fejil S; Allen LJ, Black M, Brown MG, Budden S. Comparison of the 15 q deletions in Prader Willi and Angelmann syndromes: especific regions, extent of deletions, parental origin, and clinical consequences. Am J Med Genet 1990; 35. 33-49.
18. Cattanach BM, Barr JA, Beechey CV, Martin J, Noebels J, Jones J. A candidate model for Angelmann syndrome in the mouse, mamm genome 1997; 8(7): 472-8.
19. Willians CA, Lori RT, Stone JW, Gray BA, Cantú ES, Ostrer H. Maternal origin of 15q 11-13 deletion in Angelmann syndrome suggests a role for genomic imprinting. Am J Med Genet 1990; 35: 350-53.
20. Engel E. Uniparental disomy revisited: the first twelve years. Am J Med Genet 1993; 46: 670-74.
21. Ledbetter DH; Engel. Uniparental disomy in humans: development of an imprinting map and its for prenatal diagnosis. Hum Mol genet 1995; 4 1757-64.
22. Elliot M; Maher ER. Beckwith syndrome . J Med Genet 1994; 3(7): 560-4.

23. Ward A. Beckwith-Wiedemann syndrome, and Wilms tumour. *Mol Hum Reprod* 1997; 3(2): 321-32.
24. Bitteencourt MC, Morris MA, Chabod J, Gos A, Lamy B, Fellmann F. Fortuitous deletion of uniparental isodisomy of chromosome 6. *J Med Genet* 1997; 34(1): 77-8.
25. Cotter PD; Kaffe S; Mc Curdy LD; Jhaveri M; Willner JP; Hirschhorn K. Paternal uniparental disomy of chromosome 14; a case report and review. *Am J Med Genet* 1997; 70(1): 74-9.
26. Milunsky J, De Stefano AL, Huang XL, Baldwin CT, Michels VV, Jako G, Milunsky A. Familial paragangliomas: linkage to chromosome 11q23 and clinical implications. *Am J Med Genet* 1997; 72(1): 66-70.
27. Struycken PM, Cremers CW, Mariman EC, Jaosten FB, Bleker RJ. Glomus tumours and genomic imprinting: influence of inheritance along the paternal or maternal line. *Clin Otolaryngol* 1997; 22(1): 71-6.
28. Lantigua A. Síndrome de frágil X. Mutaciones dinámicas y su repercusión en otras enfermedades genéticas. *Rev Cubana Pediatr* 1997; 69 (1): 37-47.
29. Morales E. El retraso mental familiar más común : síndrome de frágil X. *Elementos* 1995; 23 (3): 33-35.
30. Rodríguez H, Lantigua A. Síndrome Frágil X. Reporte de 14 pacientes. *Rev Cubana Pediatr* 1989; 61 (1): 21-35.
31. Barlow DP. Methylation and imprinting: From host defense to gene regulation *Science* 1993; 260: 309-10.
32. Tycko B. DNA methylation in genomic imprinting. *Mutat Res* 1997; 386 (2): 131-40.

Dra. Elisa Dyce Gordon. Especialista de II Grado en Genética Clínica. Hospital Pediátrico Provincial Docente Dr. Eduardo Agramonte Piña. Camagüey, Cuba.