



Revista Alergia México

ISSN: 0002-5151

revista.alergia@gmail.com

Colegio Mexicano de Inmunología Clínica

y Alergia, A.C.

México

Rico-Rosillo, Guadalupe; Vega-Robledo, Gloria Bertha; Silva-García, Raúl; Oliva-Rico,
Diego

Epigenética, medio ambiente y asma

Revista Alergia México, vol. 61, núm. 2, abril-junio, 2014, pp. 99-109

Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C.

Ciudad de México, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=486755034009>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Epigenética, medio ambiente y asma

RESUMEN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta las vías respiratorias y tiene un componente genético complejo, que está mediada por la exposición a una variedad de desencadenantes ambientales. Los estudios genéticos no aclaran en su totalidad la herencia y susceptibilidad al asma. Muchas enfermedades son de origen genético; sin embargo, sólo se ha encontrado una fracción de los genes que las explican. La epigenética puede utilizarse para esclarecer las causas principales de padecimientos que son difíciles de entender, como la alergia y el asma. Estímulos externos como la nutrición, el estrés, la actividad física, la contaminación atmosférica y el consumo de tabaco y alcohol pueden silenciar o activar los genes. Al respecto, la epigenética ofrece explicaciones de cómo estos factores modifican sutilmente la herencia. Cada vez hay más evidencias que demuestran que los marcadores epigenéticos reconocidos, como la metilación del ADN, la modificación de histonas y la expresión de microRNAs están influidos por el ambiente. Esto ayuda a entender cómo muchos factores de riesgo similares a los señalados contribuyen a la aparición y herencia del asma. En esta revisión se analizan diferentes factores ambientales y su relación con los principales mecanismos epigenéticos, así como su posible influencia en la aparición del asma.

Palabras clave: asma, epigenética, acetilación, metilación.

Guadalupe Rico-Rosillo¹
Gloria Bertha Vega-Robledo²
Raúl Silva-García³
Diego Oliva-Rico⁴

¹ División de Investigación.

² Departamento de Medicina Experimental.

Facultad de Medicina, UNAM. México, DF.

³ Unidad de Investigación Médica en Inmunología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, México, DF.

⁴ Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer INCAN-IIB, UNAM, México, DF.

Epigenetics, Environment and Asthma

ABSTRACT

Asthma is a chronic inflammatory disease of the respiratory tract with a complex genetic background influenced by the exposition to a series of environmental factors. Genetic studies can only elucidate part of the heritability and susceptibility of asthma and even though several diseases have an evident genetic etiology, only a fraction of the genes involved in their pathogenicity have been identified. The epigenetic regulation of the latter is a fact one should bear in mind in order to explain the major triggers of diseases whose understanding is complicated, such as allergies and asthma. External stimulus such as nourishment, stress, physical activity, atmospheric pollution, tobacco smoking and alcohol drinking can induce either gene silencing or gene expression. In this regard, epigenetics can explain how these environmental factors influence our genetic inheritance. There is growing evidence that backs-up the fact that DNA methylation, histone post-translational modification and microRNA expression are influenced by the environment. This helps explaining how several of the risk factors mentioned contribute to the development and inheritance of asthma. In this review, different environmental factors and their relation with the main epigenetic regulatory mechanisms will be analyzed, as well as their possible role in the development of asthma.

Key words: asthma, epigenetics, environmental, acetylation, methylation.

Recibido: enero 2014

Aceptado: marzo 2014

Correspondencia

Dra. Guadalupe Rico Rosillo
Av. Universidad 3000
circuito escolar s/n
04510 México, DF
gricor12@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Rico-Rosillo G, Vega-Robledo GB, Silva-García R, Oliva-Rico D. Epigenética, medio ambiente y asma. Revista Alergia México 2014;61:99-109.

Principios de epigenética

Los antecedentes epigenéticos vinculados con la aparición y la herencia de enfermedades crónicas como el asma han hecho necesario explicar de manera general los mecanismos mediante los cuales las modificaciones epigenéticas regulan procesos celulares que se ven afectados en esta enfermedad.

La epigenética se refiere a las modificaciones heredables que ocurren en la cromatina sin que se altere la secuencia de nucleótidos del ADN. Estas modificaciones representan una manera dinámica en la que la célula regula procesos como la transcripción génica o la estructuración de una porción del genoma. Lo anterior debido a que los cambios epigenéticos que sufre la cromatina, entiéndase el ADN y las proteínas que lo compactan, son todos reversibles, ya sea de manera activa (por actividad enzimática específica) o pasiva (por pérdida de la marca tras un ciclo de replicación).

Estas modificaciones pueden ocurrir en el ADN o en las proteínas responsables del empaquetamiento del material genético, las histonas. Existen cuatro tipos canónicos de histonas: H2A, H2B, H3 y H4, que junto con el ADN integran el nucleosoma, la unidad estructural de la cromatina. Las dos primeras histonas forman dímeros, mientras que H3 y H4 se unen entre sí para formar tetrameros. El nucleosoma es, entonces, un octámero proteico, compuesto por un tetramero de H3/H4 y dos dímeros de H2A/H2B, al cual rodean cerca de 150 pares de bases de ADN.^{1,2} Ahora bien, la regulación que se efectúa en las histonas se debe a la modificación post-traduccional de algunos residuos en la porción amino-terminal de estas proteínas. A diferencia de las modificaciones en el ADN, las alteraciones en las histonas pueden ser acumulativas, de manera que un mismo nucleosoma puede tener diversas marcas epigenéticas que sean

sinérgicas o antagónicas entre sí; sin embargo, las modificaciones de histonas y las del ADN dependerán de factores como la secuencia en la que ocurran, el contexto celular (señalización intra y extracelular) y los estímulos ambientales a los que esté sujeto el organismo.

Metilación del ADN

El ADN se regula epigenéticamente por medio de la metilación. Esta reacción añade un grupo metilo en la posición 5 de las citosinas; sin embargo, 80% de las veces la 5-metilcitosina ocurre en contexto CpG; es decir, donde hay una citosina seguida por una guanosina.³ La metilación del ADN se vincula con el silenciamiento transcripcional de la secuencia donde está presente⁴ y es un proceso esencial para el desarrollo y la diferenciación celular,⁵ ya que esta marca ayuda a que, en células terminalmente diferenciadas, los genes tejido-específico se mantengan transcripcionalmente inactivos,⁶ generando patrones de metilación característicos de cada tipo celular.⁷

En el caso de los mamíferos, la metilación del ADN representa el último paso en el proceso de compactación de la cromatina; es decir, cuando las histonas ya fueron modificadas para marcar el silenciamiento de una determinada secuencia. Esto se debe a lo difícil que es para la célula remover dicha marca del ADN. De manera activa, la desmetilación implica dos reacciones secuenciales que al final colocarán una citosina desmetilada en el sitio apurínico generado.

Ahora bien, la metilación del ADN también se puede perder de manera pasiva con cada ciclo de replicación celular. Esto se debe a que la cadena de ADN que es sintetizada no estará metilada, por lo que se necesita que las marcas sean copiadas de forma fidedigna en la nueva cadena. Para este fin existen las ADN metiltransferasas, enzimas que utilizan la S-adenosilmetionina como molécula donadora de

grupos metilo y que, de acuerdo con la afinidad por su sustrato, se clasifican en metiltransferasas de mantenimiento (DNMT1) o *de novo* (DNMT3A y DNMT3B).³ La DNMT1 realiza la función mencionada, copiando en la cadena desmetilada nueva las marcas de metilación que ya están en la cadena complementaria. Es para este propósito que la DNMT1 muestra mucho mayor afinidad por el ADN hemimetilado; es decir, en el que sólo una de las dos cadenas se encuentra metilada.⁸

Además, las DNMT3A y 3B no tienen mayor especificidad por cadenas hemimetiladas ni desmetiladas; por tanto, pueden transferir grupos metilo a regiones previamente metiladas y a las libres de dicha marca. Esto es de suma importancia durante las primeras etapas del desarrollo, porque los patrones de metilación en el ADN paterno se borran rápidamente después de la fertilización, por lo que la célula no sólo debe reproducir los patrones que existían, sino que se establecerán nuevos patrones que podrán conservarse en la descendencia de la célula en cuestión.

En vista de la capacidad celular por metilar regiones que previamente estaban libres de la marca de silenciamiento, los mecanismos encargados de evitar la propagación inespecífica de la metilación del ADN son de suma importancia para inhibir la hipermetilación de regiones promotoras vinculadas con genes esenciales para la homeostasis celular.

Modificación de histonas

Los nucleosomas pueden ser modificados postraduccionalmente para alterar la manera en la que el ADN se compacta a su alrededor; sin embargo, la variedad de marcas que se han identificado es muy amplia, y en vista de que éstas pueden ocurrir simultáneamente en el mismo nucleosoma, se ha planteado la hipótesis

de que existe un código de histonas que modula la plasticidad del genoma. Este código es interpretado por proteínas con dominios de unión a residuos acetilados, fosforilados, metilados, etc., que a su vez reclutarán otras proteínas capaces de propagar las marcas, alterar la estructura de la cromatina o promover la transcripción de las secuencias de ADN que protegen, entre otros ejemplos.⁹

La modificación de histonas es una regulación mucho más dinámica que la metilación del ADN, puesto que el código puede ser borrado y reescrito rápidamente ante algún estímulo específico. Al igual que con la metilación del ADN, las marcas de histonas son esenciales para la diferenciación celular, pero en este caso los nucleosomas son capaces de retener marcas bivalentes que mantienen a los genes listos para su transcripción durante las fases tempranas de diferenciación, así como en la población de células terminalmente diferenciadas que conservan propiedades de células troncales.¹⁰

Regulación epigenética

Los mecanismos epigenéticos son autorregulados y en muchos casos reversibles, lo que da plasticidad a la expresión genética de acuerdo con los factores externos. Entre estos mecanismos están: metilación del ADN, acetilación, desacetilación, ubiquitinación, fosforilación de histonas, así como cambios en los ARN no codificantes y alteraciones en la cromatina.¹¹ Las evidencias recientes sugieren que el epigenoma es dinámico y cambia en respuesta al medio ambiente, la dieta y la edad.¹² El establecimiento más notorio de patrones epigenéticos se realiza en las etapas inmediatamente posteriores a la fecundación; sin embargo, se sabe que estas modificaciones pueden ocurrir a diferentes edades e influir en la expresión de los genes durante toda la vida. La regulación epigenética no sólo es fundamental para la generación de

diversos tipos celulares durante el desarrollo de los mamíferos, sino también es importante para mantener la estabilidad y la integridad de los perfiles de expresión de las células. Hasta hace poco, el estudio de las enfermedades humanas estuvo centrado en los mecanismos genéticos y no en los eventos no codificantes; sin embargo, resulta cada vez más claro que la interrupción de procesos epigenéticos puede conducir a varios padecimientos importantes. La expresión y la actividad de las enzimas que regulan estas modificaciones epigenéticas se reportan como anormales en las vías respiratorias de los pacientes con enfermedad respiratoria.¹³ Debido a que las modificaciones epigenéticas pueden heredarse a varias generaciones, la expresión de genes en los niños está influída no sólo por la exposición prenatal materna sino también por la exposición de las abuelas.¹⁴

La dieta, el estrés y otros factores ambientales, entre los que se incluyen los metales pesados, pesticidas, partículas de diesel y humo de tabaco, pueden afectar la metilación del ADN. Este fenómeno ayuda a explicar la forma en que estos factores contribuyen a la aparición y herencia del asma.¹⁵

La acetilación de histonas se correlaciona con la inflamación; se ha observado que cuando se reduce hay poca inflamación. Esto debido a que la acetilación de las histonas eleva la tasa de transcripción de las secuencias comprendidas en el nucleosoma modificado.

Por lo planteado, en el contexto de las enfermedades complejas la epigenética puede ser el punto de unión entre el medio ambiente y la genética.¹⁶

Asma

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente de las vías respiratorias. Los

pacientes experimentan hiperreactividad bronquial y los síntomas clínicos (sibilancias, tos, disnea, cianosis)¹⁷ son la manifestación de la obstrucción reversible del flujo aéreo. Si el padecimiento es grave y se vuelve crónico puede causar la remodelación de estos órganos. Afecta aproximadamente a 300 millones de personas en todo el mundo.¹⁸ Su heterogeneidad sugiere que es influída por múltiples factores, entre los que se incluyen los genéticos, familiares, edad, sexo, raza, así como socioeconómicos y medioambientales.

Epigenética del asma

La evidencia del efecto de la exposición ambiental en los marcadores epigenéticos y el papel de la regulación epigenética en la diferenciación de las células T hace suponer que los cambios epigenéticos también explican el incremento de la prevalencia del asma.

Su intervención se determinó desde los primeros estudios de biopsias y lavados broncoalveolares en pacientes con asma moderada, en los que se vio un incremento en la actividad de las histonas acetiltransferasas y en la expresión de las enzimas acetiladoras, así como disminución de las enzimas desacetiladoras (HDAC), lo que permite la expresión de genes inflamatorios. Estas diferencias no se encuentran en las células de sangre periférica de pacientes asmáticos, únicamente en el pulmón.¹⁹ También se ha visto que en biopsias bronquiales de pacientes asmáticos no tratados hay elevada acetilación de histonas y poca desacetilación, que puede revertirse con tratamiento de esteroides inhalados.^{20,21}

El asma es una enfermedad genética compleja, mediada por la exposición a una variedad de desencadenantes ambientales. La mayor concordancia de asma entre gemelos monocigóticos que entre gemelos dicigóticos demuestra que las

influencias genéticas y ambientales son importantes en la patogenia de la enfermedad; varios estudios evidencian estas interacciones específicas gen-ambiente. La manifestación clínica del asma es, sin embargo, heterogénea. Puede iniciar en la infancia o en la etapa adulta. Además, algunos pacientes sufren asma o sibilancias como resultado de exposiciones ocupacionales, mientras que otros son afectados por la exposición a la contaminación del aire urbano. Los modelos tradicionales de las interacciones gen-ambiente propuestos en estudios de investigación no son iguales a las observaciones en la clínica.¹¹ En el asma se encuentran cambios como: la desmetilación de las secuencias que unen el factor de transcripción GATA en el promotor del gen de la interleucina (IL) 4, lo que incrementa la producción de esta citocina. El aumento en la acetilación de las histonas H3-K9 y H3-K4 promueve la producción de linfocitos Th2 que predominan en la alergia, y el incremento en la acetilación de las histonas que se encuentran en los genes que codifican para IL-5 e IL-13 estimula la producción de estas citocinas. El aumento en la acetilación de histonas es un factor predisponente de asma, por el perfil inmunológico que induce (Th2).

Regulación epigenética de los linfocitos T

Los mecanismos epigenéticos regulan la expresión de factores de transcripción que intervienen en la diferenciación de las células T (Th1, Th2, T reg).^{22,23} Estas modificaciones epigenéticas pueden determinar el destino final de la célula T y condicionar la respuesta Th1 o Th2 con respecto a un antígeno. En estudios *in vitro* se ha demostrado que hay cambios en la cromatina durante la diferenciación de los linfocitos hacia un fenotipo Th1 o Th2, en donde los factores de transcripción pueden inducir o reprimir directamente la expresión de genes. Las células Th2 tienen cambios epigenéticos permisivos en sus histonas, en las regiones

promotoras y aumentadoras y en las zonas hipersensibles a las DNAsas de IL-4, 5 y 13. Los resultados obtenidos por Brand y colaboradores demuestran el papel decisivo de la metilación del ADN en las células T CD4+ en la afinación de la vía de activación y silenciamiento de la expresión del gen de interferón (IFN)- γ durante el asma experimental, lo que a la larga contribuye a la plasticidad de la población celular T CD4+ (Th1/Th2). Estudios realizados en sangre de cordón umbilical mostraron hipermetilación de sitios CpG en el promotor de IFN- γ . Los estudios de regulación epigenética juegan un papel importante para el entendimiento del asma y el posible tratamiento de ésta y otras enfermedades alérgicas. La modulación epigenética inducida por interferencia farmacológica con metilación del ADN representa una nueva propuesta de blanco para evitar este padecimiento.²⁴

Epigenética y control de la expresión de genes inflamatorios

Numerosas vías se activan durante la respuesta inflamatoria; sin embargo, el factor nuclear kappa B (NF κ B) es el de mayor importancia en la inflamación por asma, porque se activa con muchos estímulos, como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), IL-1 β y virus, entre otros. NF κ B puede inducir la acetilación de histonas de manera temporal y estimula la expresión de genes inflamatorios; esta acetilación se realiza preferentemente en la histona H4 en células epiteliales. Se observan modificaciones en H2A y H2B después de que NF κ B se activa. Los glucocorticoides tienen efectos antiinflamatorios a través de la inducción de la acetilación de histonas de genes antiinflamatorios (MKP-1, del inglés *mitogen-activated protein kinase phosphatase-1*), así como reclutando HDAC2 y promoviendo la desacetilación de genes proinflamatorios [IL-8, NF- κ B, activador de proteína-1 (AP-1)].²⁵

Factores ambientales en la epigenética y el asma

Los cambios epigenéticos no alteran la genética de un individuo, pero sí el programa de transcripción de sus células en respuesta a desafíos del medio ambiente; estos cambios tienen la característica de ser reversibles a lo largo de la vida del individuo.²⁶ Esto se puede ejemplificar por las diferencias epigenéticas encontradas en gemelos monocigotos que estuvieron en diferentes lugares y, por tanto, se expusieron a diferentes factores de estrés del medio ambiente.²⁷

Los factores ambientales intervienen de manera significativa en la patogénesis del asma. El marcado incremento del asma ocupacional²⁸ apunta a la importancia de estos factores en el origen de la enfermedad. Además, varias hipótesis emergentes, como la de la aparición del asma en la vida temprana, la de la higiene y la de hábitat implican al ambiente en el origen del asma. Vivir en grandes ciudades es un factor fundamental de riesgo de asma, debido al alto número de irritantes y alergenos que existen en el medio ambiente. Se ha demostrado que los alergenos del medio ambiente y del aire contaminado pueden desencadenar o exacerbar el asma; entre ellos se incluyen: patógenos bacterianos y virales, partículas trasmítidas por el aire, ozono, partículas de diesel, que por su tamaño pequeño se pueden inhalar y depositar en las vías aéreas, pólenes, humo de tabaco, aire frío y humedad.²⁹ Los alergenos interiores también deben considerarse, ya que inducen inflamación de las vías aéreas; entre los más comunes están: derivados de ácaros, cucarachas, ratones y mascotas, partículas generadas por la combustión de tabaco y madera en lugares cerrados. Los factores medioambientales incluyen también agentes farmacéuticos como el paracetamol³⁰ y los antiácidos,³¹ productos nutrientes de la dieta como el omega 6, grasas saturadas, vitaminas C y D, β-caroteno, magnesio, selenio y sodio.³²

Humo de tabaco

La exposición al humo de tabaco representa el factor de mayor riesgo de sufrir asma. Su acción epigenética ocurre a través del rompimiento de la homeostasis de histonas acetiltransferasas-histonas desacetilasas en las células inmunitarias de las vías aéreas. Ito y colaboradores compararon biopsias y macrófagos de lavado broncoalveolar de sujetos sanos no fumadores y fumadores, y encontraron que el humo de tabaco suprime la expresión de HDAC2 y toda la actividad de histonas desacetilasas; a su vez, aumenta la expresión de mediadores inflamatorios como IL-8, y el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) e IL-1 inducida por TNF-α.³³

Hay evidencias que sugieren que la exposición prenatal al humo de tabaco deteriora la función respiratoria y provoca mayor riesgo de sibilancias transitorias o asma en la vida tardía.^{34,35} El riesgo de esta exposición puede trasmitirse a través de dos generaciones.¹⁴ Fumar en el último trimestre del embarazo se correlaciona con asma en el primer año de vida y esto, a su vez, se asocia con cambios globales y patrones de metilación específicos de ADN.³⁶

Sin embargo, como con muchos estudios en este campo, no se ha definido una verdadera causa y efecto. Además, fumar también se relaciona con el asma en adultos.³⁷ Fumar altera la metilación del ADN y origina estrés oxidativo que puede dañarlo (por ejemplo, con la formación de 8-OH-dG) e interferir con el enlace de las ADNs metiltransferasas, impidiendo su unión y metilación al ADN, lo que resulta en hipometilación.³⁸ Algunas evidencias indican que la exposición prolongada de las células epiteliales de las vías aéreas al humo de cigarrillo condensado induce cambios en marcadores epigenéticos (disminución de H4K16Ac y H4K20Me3 y aumento de H3K27Me3) que dependen de la concentración

y del tiempo; estas alteraciones en las histonas coinciden con disminución en la expresión de la DNMT1 e incremento en la DNMT3B. Se encuentra, además, una alteración en el estado de metilación de varias secuencias repetidas de ADN y de genes promotores específicos ligados a cambios en la expresión de DNMT1 y DNMT3B.³⁹

El tabaquismo de la abuela materna durante el embarazo se vincula con mayor riesgo para el nieto de padecer asma, independientemente de si la madre fumaba o no, y se incrementa si la madre también lo hacía.¹⁴ El tabaquismo prenatal puede, asimismo, afectar la respuesta posterior al tratamiento con esteroides. Los niños asmáticos expuestos al humo de cigarrillo en el útero tienen 26% menos alivio de la hiperreactividad de las vías respiratorias con budesonida que los no expuestos.⁴⁰ El humo del cigarrillo reduce la expresión y la actividad del receptor de glucocorticoides correceptor de HDAC2 en la concentración de proteína y en el ARNm; se puede especular que la exposición uterina al humo de cigarrillo afecta el perfil epigenético del promotor HDAC2 o de otros receptores cofactores.⁴¹ Fumar también se relaciona con bajas concentraciones de folato y las dietas deficientes en éste causan hipometilación global e hipermetilación del gen específico.⁴² Los niños expuestos al humo de cigarrillo tienen vías aéreas de calibre pequeño en relación con su tamaño corporal, con engrosamiento e incremento del tono del músculo liso, disminución de la elasticidad pulmonar y mayor predisposición a procesos inflamatorios.⁴³ Estas alteraciones epigenéticas son heredables hasta dos generaciones en modelos animales⁴⁴ y en humanos.³⁶

Dietा

Existen dudas acerca de la contribución de la dieta durante el embarazo a los posibles riesgos de padecer asma. Algunos datos indican que las

dietas de tipo mediterráneo y el aceite de pescado y vitamina E protegen contra este riesgo.^{45,46}

La vitamina C, el β-caroteno, el magnesio y el selenio se relacionan con disminución en la prevalencia del asma⁴⁷ y pueden prevenir la respuesta inflamatoria de las vías aéreas por reducción de las especies reactivas de oxígeno y la peroxidación de lípidos. La dieta tiene una participación importante en el desarrollo y mantenimiento del perfil epigenético. Se requieren varios nutrientes esenciales para conservar una metilación del ADN normal, como los grupos metilo y folatos. En modelos animales se ha visto que una dieta deficiente en selenio induce hipometilación del ADN.⁴⁸

Si en la dieta de ratones hembra embarazadas se aumentan donadores de metilo, su descendencia tendrá mayores posibilidades de sufrir enfermedad alérgica de las vías aéreas, que se asocia con alteración en la metilación del ADN de varios genes. Si se aumenta el ácido fólico, se altera el estado de metilación y la expresión de genes relacionados con la alergia.⁴⁴ Hay controversias en cuanto a la administración complementaria prenatal con ácido fólico en humanos; según algunos autores, esta medida se vincula con más frecuencia con asma, sibilancias y otros problemas respiratorios en niños en etapas tempranas;^{49,50} por el contrario, Magdelijns y colaboradores encontraron que no generaba mayor riesgo de asma, sibilancias o eccema.⁵¹

El consumo de vitamina D durante el embarazo protege a los niños menores de cinco años contra las sibilancias.⁵²

Aire contaminado

La exposición al aire contaminado es un problema global y se ha relacionado con el asma y otras enfermedades pulmonares. El daño causado directamente a las vías aéreas por aire

contaminado provoca cambios epigenéticos en el pulmón. Puede ocasionar estrés oxidativo, lesionando al ADN.⁵³

Compuestos orgánicos volátiles, como: benceno, tolueno, xileno y otros, están vinculados con incremento en el riesgo de padecer asma.⁵⁴ En niños que estuvieron expuestos al benceno este riesgo fue ocho veces mayor. En general, se ha observado que la exposición al benceno está directamente relacionada con la alteración de la metilación del ADN.⁵⁵

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos son de los contaminantes más extendidos en el medio ambiente y en los alimentos.⁵⁶ Son los componentes mayores de material particulado del aire y de los aerosoles, y se encuentran en abundancia en alimentos como granos, aceites, vegetales y grasas. La carne se contamina con estos hidrocarburos cuando se asa al carbón, se rostiza o se ahúma. Aumentan la acetilación de histonas o actúan en las enzimas acetiladoras o desacetiladoras.

Entre los hidrocarburos aromáticos policíclicos se encuentra el benzopireno. En un estudio realizado con 53 niños de la Cohorte del Centro Columbia para la Salud Ambiental en Niños se observó que la exposición materna a benzopireno ocasiona hipermetilación de IFN- γ en el ADN de sangre de cordón umbilical.⁵⁷ El benzopireno disminuye la metilación global del ADN e inhibe DNMTs *in vitro*, interfiriendo con el reclutamiento de la maquinaria de metilación.

Material particulado y partículas extraídas de diesel

Estudios epidemiológicos han demostrado que el material particulado, las partículas extraídas de diesel y otros contaminantes del aire provocan efectos adversos en la salud respiratoria, entre

ellos asma,⁵⁸ y pueden ejercer su acción a través de mecanismos epigenéticos. El material particulado altera la metilación del ADN en modelos *in vivo* e *in vitro*. En un modelo murino de asma, los ratones se expusieron durante tres semanas a partículas extraídas de diesel junto con el alergeno *Aspergillus fumigatus* y se observó que este tratamiento incrementó la producción de IgE e indujo hipermetilación en los sitios CpG (-45, -53 y -205) del promotor de IFN- γ e hipometilación en el sitio CpG (-408) del promotor de IL-4 del ADN de células T CD4+.⁵⁹

Las partículas extraídas de diesel exacerbaban el asma *in vivo*, son buenos inductores de respuesta inflamatoria en células epiteliales de las vías aéreas en humanos,⁶⁰ aumentan la concentración de las especies reactivas de oxígeno (ROS, del inglés *reactive oxygen species*), con lo que incrementan las citocinas proinflamatorias a través de factores de transcripción como el NF κ B y la vía MAP cinasa. El aire contaminado puede alterar el estado epigenético del genoma y contribuir de manera importante en la regulación de genes vinculados con el asma.

Múltiples mecanismos epigenéticos regulan varios genes relacionados con el asma, mismos que intervienen en el fenotipo de la enfermedad y sus síntomas (Figura 1).

En resumen, estímulos externos como el cigarro, el tránsito vehicular o una dieta rica en folatos pueden causar el silenciamiento de genes como IFN- γ , FoxP3, IL-2, iNOS, y la activación de otros como IL-4, IL-6, IL-8, IL-13 y acetil CoA, lo que incrementa el fenotipo Th2 que contribuye al surgimiento del asma.

Se requieren estudios que aborden con mayor profundidad la relación que existe entre el asma y los mecanismos epigenéticos, para aprovechar su potencial modificable como un blanco para el desarrollo de nuevos fármacos.

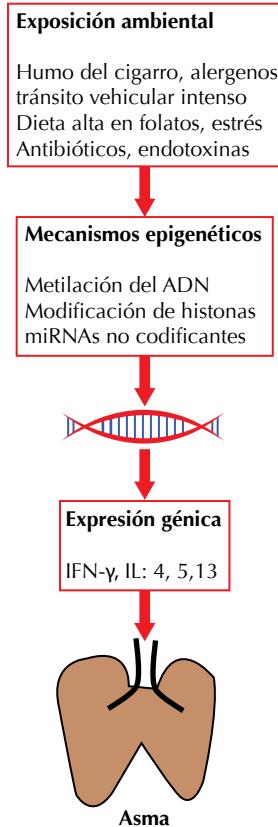


Figura 1. Los mecanismos epigenéticos pueden integrar señales genéticas y ambientales, por lo que están ligados con la plasticidad fenotípica y la aparición de asma.

Conclusión

Lo expuesto muestra que el efecto de los factores ambientales está mediado por varios mecanismos epigenéticos que pueden alterar el riesgo de padecer asma y el curso que puede seguir esta enfermedad.

Referencias

1. Felsenfeld G, Groudine M. Controlling the double helix. *Nature* 2003;421:448-453.
2. Stewart MD, Li J, Wong J. Relationship between histone H3 lysine 9 methylation, transcription repression, and heterochromatin protein 1 recruitment. *Mol Cell Biol* 2005;25:2525-2538.
3. Chen ZX, Riggs AD. DNA methylation and demethylation in mammals. *J Biol Chem* 2011;286:18347-18353.
4. Métivier R, Gallais R, Tiffoche C, et al. Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter. *Nature* 2008;452:45-50.
5. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Gen Develop* 2002;16:6-21.
6. Weber M, Hellmann I, Stadler MB, et al. Distribution, silencing potential and evolutionary impact of promoter DNA methylation in the human genome. *Nat Genet* 2007;39:457-466.
7. Meissner A, Mikkelsen TS, Gu H, et al. Genome-scale DNA methylation maps of pluripotent and differentiated cells. *Nature* 2008;454:766-770.
8. Chen T, Li E. Structure and function of eukaryotic DNA methyltransferases. *Curr Top Dev Biol* 2004;60:55-89.
9. Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res* 2011;21:381-395.
10. Gan Q, Yoshida T, McDonald OG, et al. Concise review: epigenetic mechanisms contribute to pluripotency and cell lineage determination of embryonic stem cells. *Stem Cells* 2007;25:2-9.
11. Miller RL, Ho SM. Environmental epigenetics and asthma: current concepts and call for studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:567-573.
12. Feil R, Fraga MF. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nat Rev Genet* 2012;13:97-109.
13. Adcock IM, Ford P, Ito K, et al. Epigenetics and airways disease. *Respir Res* 2006;7:21-40.
14. Li YF, Langholz B, Salam MT, et al. Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma. *Chest* 2005;127:1232-1241.
15. Bhavsar P, Hew M, Khorasani N, et al. Relative corticosteroid insensitivity of alveolar macrophages in severe asthma compared with non-severe asthma. *Thorax* 2008;63:784-790.
16. Pascual M, Dávila I, Isidoro-García M, et al. Epigenetic aspects of the allergic diseases. *Front Biosci* 2010;2:815-824.
17. Kumar RK, Hitchins MP, Foster PS. Epigenetic changes in childhood asthma. *Dis Model Mech* 2009;2:549-553.
18. Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. Global strategy for asthma management and prevention. Disponible en: <http://www.ginasthma.org/guidelines-gina-report-global-strategy-for-asthma.html>.
19. Cosío BG, Tsaprouni L, Ito K, et al. Theophylline restores histone deacetylase activity and steroid responses in COPD macrophages. *J Exp Med* 2004;200:689-695.
20. Ito K, Caramori G, Lim S, et al. Expression and activity of histone deacetylases in human asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:392-396.

21. Sircac G, Saha B, Bhattacharya S, et al. Allergic asthma biomarkers using systems approaches. *Front Genet* 2014;4:308-320.
22. Jones B, Chen J. Inhibition of IFN-gamma transcription by site-specific methylation during Thelper cell development. *EMBO J* 2006;25:2443-2452.
23. White GP, Hollams EM, Yerkovich ST, et al. CpG methylation patterns in the IFNgamma promoter in naive T cells: variations during Th1 and Th2 differentiation and between atopics and non-atopics. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:557-564.
24. Brand S, Kesper DA, Teich R, et al. DNA methylation of TH1/TH2 cytokine genes affects sensitization and progress of experimental asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1602-1610.
25. Barnes PJ. Histone deacetylase-2 and airway disease. *Ther Adv Respir Dis* 2009;5:235-243.
26. Bollati V, Schwartz J, Wright R, et al. Decline in genomic DNA methylation through aging in a cohort of elderly subjects. *Mech Ageing Dev* 2009;130:234-239.
27. Poulsen P, Esteller M, Vaag A, et al. The epigenetic basis of twin discordance in age-related diseases. *Pediatr Res* 2007;61:38-42.
28. Peden D, Reed CE. Environmental and occupational allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S150-160.
29. von Mutius E. Gene-environment interactions in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:3-11.
30. Nuttall SL, Langford NJ, Kendall MJ. Frequent paracetamol use linked to asthma. *Lancet* 2000;355:1648-1649.
31. Dehlink E, Yen E, Leichtner AM, et al. First evidence of a possible association between gastric acid suppression during pregnancy and childhood asthma: a population-based register study. *Clin Exp Allergy* 2009;39:246-253.
32. Kim JH, Ellwood PE, Asher MI. Diet and asthma: looking back, moving forward. *Respir Res* 2009;10:49-55.
33. Ito K, Lim S, Caramori G, et al. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression, and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages. *FASEB J* 2001;15:1110-1112.
34. Magnusson LL, Olesen AB, Wennborg H, et al. Wheezing, asthma, hay fever, and atopic eczema in childhood following exposure to tobacco smoke in fetal life. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1550-1556.
35. Raherison C, Pénard-Morand C, Moreau D, et al. *In utero* and childhood exposure to parental tobacco smoke, and allergies in schoolchildren. *Respir Med* 2007;101:107-117.
36. Breton CV, Byun HM, Wenten M, et al. Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:462-467.
37. Piipari R, Jaakkola JJ, Jaakkola N, et al. Smoking and asthma in adults. *Eur Respir J* 2004;24:734-739.
38. Franco R, Schoneveld O, Georgakilas AG, et al. Oxidative stress, DNA methylation and carcinogenesis. *Cancer Lett* 2008;266:6-11.
39. Liu F, Killian JK, Yang M, et al. Epigenomic alterations and gene expression profiles in respiratory epithelia exposed to cigarette smoke condensate. *Oncogene* 2010;29:3650-3664.
40. Cohen RT, Raby BA, Van Steen K, et al. *In utero* smoke exposure and impaired response to inhaled corticosteroids in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:491-497.
41. Islam KN, Mendelson CR. Glucocorticoid/glucocorticoid receptor inhibition of surfactant protein-A (SP-A) gene expression in lung type II cells is mediated by repressive changes in histone modification at the SP-A promoter. *Mol Endocrinol* 2008;22:585-596.
42. Nafee TM, Farrell WE, Carroll WD, et al. Epigenetic control of fetal gene expression. *BJOG* 2008;115:158-168.
43. Tepper RS, Williams-Nkomo T, Martinez T, et al. Parental smoking and airway reactivity in healthy infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:78-82.
44. Hollingsworth JW, Maruoka S, Boon K, et al. *In utero* supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. *J Clin Invest* 2008;118:3462-3469.
45. Devereux G, Turner SW, Craig LC, et al. Low maternal vitamin E intake during pregnancy is associated with asthma in 5-year-old children. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:499-507.
46. Salam MT, Li YF, Langholz B, et al. Maternal fish consumption during pregnancy and risk of early childhood asthma. *J Asthma* 2005;42:513-518.
47. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121:183-191.
48. Alegria-Torres JA, Baccarelli A, Bollati V. Epigenetics and lifestyle. *Epigenomics* 2011;3:267-277.
49. Håberg SE, London SJ, Stigum H, et al. Folic acid supplements in pregnancy and early childhood respiratory health. *Arch Dis Child* 2009;94:180-184.
50. Whitrow MJ, Moore VM, Rumbold AR, et al. Effect of supplemental folic acid in pregnancy on childhood asthma: a prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol* 2009;170:1486-1493.
51. Magdelyns FJ, Mommers M, Penders J, et al. Folic acid use in pregnancy and the development of atopy, asthma, and lung function in childhood. *Pediatrics* 2011;128:e135-144.
52. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007;85:853-859.
53. Syed A, Hew K, Kohli A, Knowlton G, Nadeau K. Air pollution and epigenetics. *J Environment Protect* 2013;4:114-122.
54. Archivist. Some risk factors for asthma. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2004;89:78-82.

55. Ross CM. Epigenetics, traffic and firewood. *Schizophr Res* 2009;109:193-194.
56. Simon R, Gomez Ruiz JA, von Holst C, et al. Results of a European inter-laboratory comparison study on the determination of EU priority polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in edible vegetable oils. *Anal Bioanal Chem* 2008;391:1397-1408.
57. Tang WY, Levin L, Talaska G, et al. Maternal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and 5'-CpG methylation of interferon- γ in cord white blood cells. *Environ Health Perspect* 2012;120:1195-1200.
58. Damato G, Cecchi L, D'Amato M, et al. Urban air pollution and climate change as environmental risk factors of respiratory allergy: an update. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:95-102.
59. Liu J, Ballaney M, Al-alem U, et al. Combined inhaled diesel exhaust particles and allergen exposure alter methylation of T helper genes and IgE production in vivo. *Toxicol Sci* 2008;102:76-81.
60. Cao D, Bromberg PA, Samet JM. COX-2 expression induced by diesel particles involves chromatin modification and degradation of HDAC1. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;37:232-239.