

### Sobre chaperonas, epigénesis y enfermedad

La relectura del editorial sobre el sistema ubiquitina-proteosoma, del Dr. Basilio Kotsias<sup>1</sup>, casi simultáneamente con la lectura de un trabajo publicado recientemente por Macario A y col.<sup>2</sup>, me ha llevado a elaborar una asociación de ideas sobre el posible rol de ciertos mecanismos epigenéticos en la producción de las llamadas *chaperonopatías*.

Sabemos que los mecanismos epigenéticos producen cambios en la expresión de la información genética sin la ocurrencia de mutación. Se trata de modificaciones del ADN generalmente asociadas a la adición de grupos funcionales metilos, acetilos, fosfatos, o de ciertas proteínas. Estos cambios inhiben o modifican la expresión de los genes que conservan intacta su secuencia nucleotídica. Así parecen funcionar la metilación del ADN y la acetilación de las histonas que acompañan al ADN en el nucleosoma.

En general se acepta que las metilaciones se relacionan con represión de la expresión del gen involucrado, y las acetilaciones lo hacen con la activación de la expresión génica, sin que esta afirmación pueda ser tomada como una regla sin excepciones. La alteración de la configuración de las histonas ocurre frecuentemente por acetilación o desacetilación, pero también por otros mecanismos como la ubiquitinización. Estas modificaciones parecen mantener cierta fijeza que podría llegar a definir un código epigenético. Protagonistas necesarios en la formación del código de histonas serían aquellas enzimas cuya tarea consiste en incorporar o remover los grupos funcionales.

A pesar de lo mucho que se ha investigado últimamente, mucho más es lo que aún queda por conocer acerca de los mecanismos de la epigénesis que actúan a nivel molecular en el interior de la célula, como el estrés; o que se manifiestan a nivel del desarrollo en la embriogénesis, como el aumento de temperatura ambiente (recordemos la conocida asociación entre hipertermia materna y anomalías de los miembros en el embrión en gestación).

Los mecanismos epigenéticos, muchos de los cuales constituyen la respuesta a factores ambientales, juegan un papel de relevancia en procesos fisiológicos como la estabilidad de los cromosomas a lo largo del ciclo y la inactivación selectiva del cromosoma X en las mujeres, aunque en determinadas circunstancias contribuyen a desencadenar enfermedad.

En algunos casos de síndromes de Prader-Willi y Angelman, la impronta producida por la metilación gé-

nica constituye un patrón heredable que contribuye a determinar un tipo de expresión fenotípica diferencial, según la metilación ocurra en el alelo materno o el paterno. Las características fenotípicas serán entonces muy diferentes según el origen parental del segmento genético metilado o inactivo.

Las chaperonas son proteínas que asisten a las proteínas funcionales en su plegamiento, ensamblaje y transporte hacia el sitio celular de acción de las mismas. En las últimas décadas han sido numerosas las investigaciones sobre los mecanismos moleculares involucrados en la estructura y evolución de las moléculas chaperonas y su participación en diferentes procesos celulares. Su alteración ocasiona una gran variedad de efectos como cáncer, envejecimiento y ciertos síndromes genéticos que deben ser considerados en medicina humana<sup>3</sup>.

El concepto de chaperonopatía engloba a todas aquellas condiciones que responden a un mismo mecanismo molecular que involucra a las chaperonas<sup>4, 5</sup>. Se las ha clasificado en genéticas y adquiridas<sup>6</sup>. Entre las primeras se incluyen algunos síndromes como el de Bardet-Biedl, el de Williams, ciertas neuropatías y algunas cardiomiopatías.

Entre las chaperonopatías adquiridas se han descrito procesos como el envejecimiento y algunas enfermedades inmunológicas y neurodegenerativas, entre otras.

Diversos mecanismos moleculares han sido propuestos para el desarrollo de chaperonopatías. A aquellos ya señalados en artículos previos como la mutación, modificación pos-traduccion, desregulación del gen y polimorfismo genético, se me ocurre que podrían agregarse –a manera de hipótesis– ciertas modificaciones epigenéticas que tendrían su sitio de acción en el nucleosoma. Las chaperonas también podrían ser “besadas” precozmente, en las histonas del nucleosoma, por la ubiquitina (o por otros grupos como acetilos o fosfatos), pero en este caso el “beso” no sería fatal. Produciría –eso sí– la distorsión de la función chaperona que en ocasiones podría ser peor que la muerte.

En los últimos tiempos la ciencia, y especialmente la genética médica, ha puesto su mirada con demasiada fijeza en los genes y en la mutación, sobre todo a partir del desciframiento del genoma humano, como si con este logro se hubiera llegado a la cima del conocimiento sobre la variación, transmisión y perpetuación de los caracteres. Los nuevos mecanismos de la epigénesis han complicado el panorama cuando creíamos que nos encontrábamos en el umbral de comprenderlo todo. Hoy debemos reconocer que posiblemente apenas estemos

en los comienzos de la era de la epigenética y que tal vez ha llegado el momento de comenzar a prestar más atención a la relación entre epigenética, chaperonas y enfermedad.

*Elba Martínez Picabea de Giorgiutti*

e-mail: empgiorgiutti@gmail.com

1. Kotsias BA. El sistema ubiquitina-proteosoma: el beso de la muerte. *Medicina (Buenos Aires)* 2010; 70: 194-6.
2. Macario AJL, Cappello F, Zummo G, Conway de Macario E. Chaperonopathies of senescence and the scrambling of interactions between the chaperoning and the immune systems. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1197: 85-93.
3. Welch W J. Mammalian stress response: cell physiology, structure/function of stress proteins, and implications for medicine and disease. *Physiol Rev* 1992; 72: 1063-81.
4. Macario AJL, Grippo TM, Conway de Macario E. Genetic disorders involving molecular-chaperone genes: A perspective. *Genet Med* 2005; 7: 3-12.
5. Macario AJL, Conway de Macario E. Sick chaperones, cellular stress, and disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1489-501.
6. Macario AJL, Conway de Macario E. Chaperonopathies by defect, excess, or mistake. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1113: 178-91.