

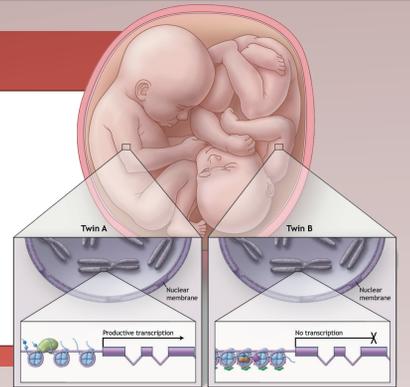
MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS EN EL ICTUS CEREBRAL

Iracema Caballero Muñoz – Grado de biotecnología – Universidad Autónoma de Barcelona

INTRODUCCIÓN

El *stroke*, ictus cerebral o accidente cerebrovascular, se define como el conjunto de signos clínicos que se desarrollan de forma súbita o rápida y que responden a una alteración focal de la función cerebral de origen vascular con una duración mayor a 24 horas. La gran mayoría son isquémicos como resultado de la oclusión de la arteria cerebral media por un trombo o embolia.

Es una patología con un modelo de herencia poligénico y multifactorial, cuya complejidad se ve incrementada por todos los factores de riesgo subyacentes. La teoría epigenética proporciona un marco conceptual alternativo para explicar la interacción del ambiente con el componente genético del ictus cerebral.



METILACIÓN DEL DNA

Se observó:

- Hipometilación de elementos repetitivos → hipometilación global del DNA
- Alteraciones en la metilación del DNA en promotores de genes específicos que influyen en la vulnerabilidad del cerebro a la lesión isquémica
- Causas hereditarias que podrían conducir a un ictus cerebral: enfermedad de Fabry, síndrome de Prader-Willi e *imprinting* del locus genómico GNAS.

MTHFR *KCC1*
THBS1 *ER*

La metilación del DNA también está implicada en la modulación de la homeostasis, la dinámica del ciclo celular, la viabilidad celular y las respuestas al estrés que están relacionadas con la fisiopatología del ictus cerebral.

MODIFICACIONES EN LAS HISTONAS

Los niveles de acetilación de las histonas, y el consiguiente estado de la cromatina, se encuentran alterados en el cerebro isquémico, y pueden estar asociados con la mediación de la muerte celular neuronal y las respuestas neuroprotectoras, incluyendo la excitotoxicidad, el estrés oxidativo, la inflamación, la regulación del ciclo celular, la reparación del DNA y la apoptosis.

Algunas condiciones caracterizadas por conferir un mayor riesgo de accidente cerebrovascular en las que se encuentran implicados los mecanismos epigenéticos son la aterosclerosis, la displasia inmuno-ósea de Schimke y el lupus eritematoso sistémico.

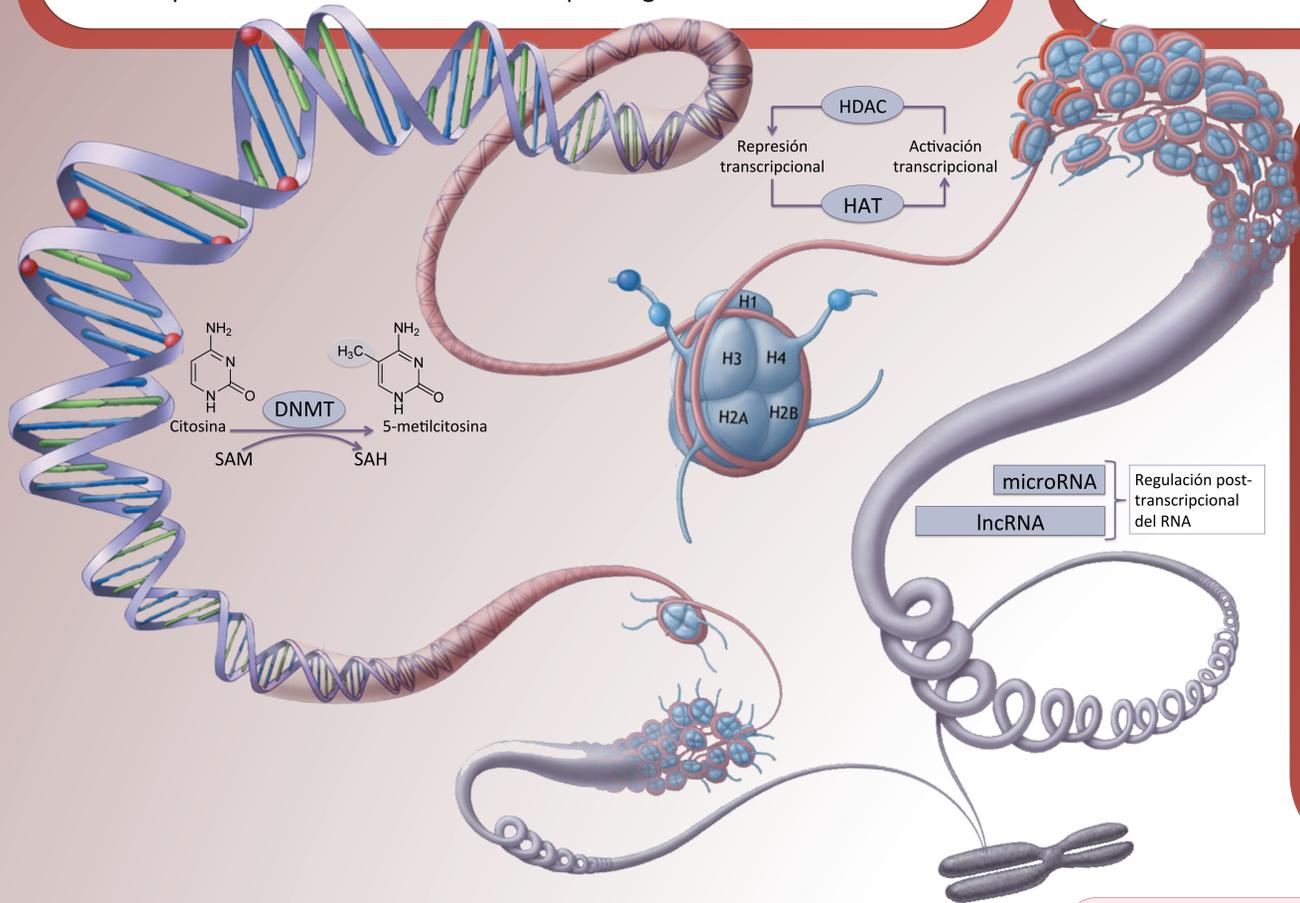
RNA NO CODIFICANTE

microRNAs

- Regulan un amplio espectro de procesos en el cerebro postisquémico, incluidos los efectos sobre la supervivencia de las células neuronales, la disregulación de la integridad neurovascular y la inflamación.
- La expresión de los miRNA se encuentra alterada después del accidente cerebrovascular.
- Manifiestan un gran potencial para ser utilizados como biomarcadores moleculares.

lncRNAs

- Modulan el marco epigenético post-isquémico a través de interacciones con proteínas modificadoras de la cromatina y la unión a correpressores transcripcionales.
- lncRNAs asociados a la fisiopatología del ictus cerebral: GOMAFU, ANRIL.



Inhibidores de las DNMTs

5-azacitidina
5-aza-2-desoxicitidina
Zebularina
MG98

Inhibidores de las HDACs

Ácido valproico
Acido hidroxámico
Suberoilánilida
Tricostatina A
Sodio-4 fenil butirato
Butirato de sodio
Tubacina
Curcumina
Resveratrol

Terapia basada en RNA

miRNA
siRNA
lncRNA } exosoma

TERAPEÚTICA DEL ICTUS CEREBRAL

CONCLUSIONES

Los procesos epigenéticos son dinámicos y están influenciados por señales ambientales, lo cual explica la interacción genes y ambiente en la fisiopatología del ictus cerebral.

El estado de la cromatina, la metilación del DNA y la expresión de varias subclases de ncRNAs se encuentran alterados en el ictus cerebral y representan un área de investigación en la que se debe profundizar.

Los inhibidores de las DNMTs y de las HDACs y la terapia basada en RNA son un tratamiento prometedor para la neuroprotección del ictus cerebral.

BIBLIOGRAFÍA

- Qureshi IA, Mehler MF. Emerging Role of Epigenetics in Stroke: part 1: DNA methylation and chromatin modifications. Arch Neurol. 2010;67(11):1316–1322.
- Qureshi IA, Mehler MF. The Emerging Role of Epigenetics in Stroke: II. RNA regulatory circuitry. Arch Neurol. 2010;67(12):1435–1441.
- Kalani A, Kamat PK, Tyagi SC, Tyagi N. Synergy of Homocysteine, MicroRNA, and Epigenetics: A Novel Therapeutic Approach for Stroke. Mol Neurobiol. 2013;48(1):157-168.
- Matouk CC, Marsden PA. Epigenetic Regulation of Vascular Endothelial Gene Expression. Circ Res. 2008;102(8):873-887.