

“Enfermedades autoinmunes bajo la influencia de la epigenética”

Marco Antonio Barajas Mendiola, Joel Edmundo López Meza, Alejandra Ochoa Zarzosa

Centro Multidisciplinario de Estudios en Biotecnología, Facultad de Medicina y Zootecnia, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Morelia, Mich., México

Contacto: barajasmma@gmail.com

Resumen. A lo largo de nuestra vida estamos expuestos a incontables microorganismos patógenos y partículas que se encuentran circulando en el medio ambiente y que son capaces de entrar en nuestro cuerpo y ocasionar, algunas veces, una enfermedad, por lo que debemos estar preparados para combatirlos. A esta capacidad que poseemos para hacer frente a agentes extraños se le conoce como inmunidad. Sin embargo, en ciertas ocasiones la respuesta inmune puede no responder de manera adecuada, dando origen a desórdenes inmunológicos como las enfermedades autoinmunes, caracterizadas por producir un grave daño ocasionado por los propios componentes de la respuesta inmunológica. Recientemente, se ha considerado que muchos de estos eventos pueden también ser regulados por eventos epigenéticos. La epigenética es el estudio de los cambios heredables de la expresión y función de los genes sin alterar la secuencia del ADN. Los mecanismos de regulación epigenética (metilación del ADN, modificación química de histonas, miARNs) están involucrados de manera muy importante en procesos celulares como: diferenciación, desarrollo, crecimiento, envejecimiento y respuesta inmune. Además, la epigenética proporciona, en parte, un mejor entendimiento de como los factores ambientales pueden alterar la expresión de genes y desregular la respuesta inmune hacia un estado no deseado promoviendo la aparición y desarrollo de desórdenes inmunológicos, como la autoinmunidad. La presente revisión se enfoca en mostrar un breve panorama de como los mecanismos epigenéticos están implicados en la aparición y desarrollo de desórdenes inmunológicos como las enfermedades autoinmunes.

Palabras clave: Respuesta inmune, autoinmunidad, epigenética.

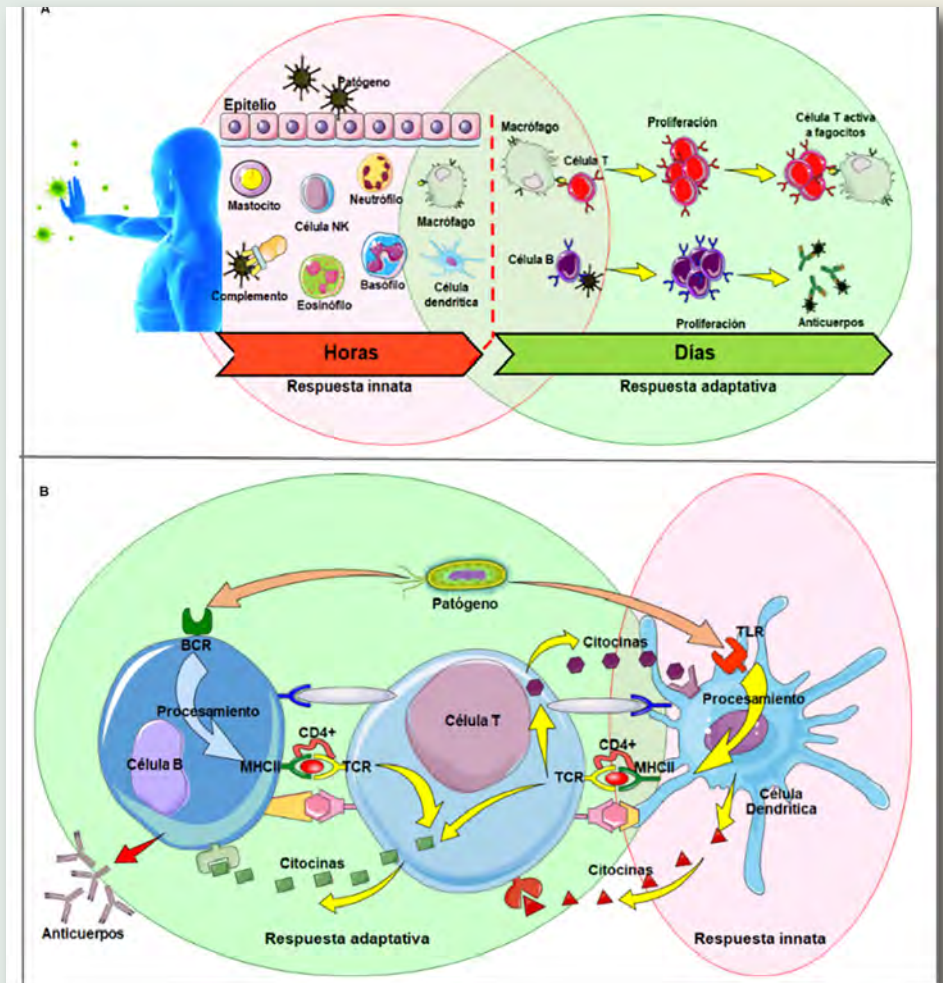


Figura 1. El sistema inmunológico es una maquinaria sofisticada en donde la respuesta innata y adaptativa cooperan de manera coordinada para destruir al patógeno invasor. **A)** La defensa en contra de patógenos invasores es iniciada por las reacciones tempranas de la respuesta innata. Días después, la respuesta adaptativa promueve una respuesta más específica para destruir a los patógenos invasores, a través de las funciones de los linfocitos T, y linfocitos B que se diferencian a células plasmáticas secretoras de anticuerpos. **B)** Después del reconocimiento del patógeno invasor, las células presentadoras de antígenos (APC) como las células dendríticas y los linfocitos B lo fagocitan y procesan para presentar el antígeno a través del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) a los linfocitos T. Esto promueve la activación de las funciones efectoras de los linfocitos T induciendo otros componentes de la respuesta inmune como macrófagos, otros linfocitos T y linfocitos B, a través de la producción de citocinas (Howell M & Shepherd M, 2018; Yamauchi & Moroishi, 2019).

Autoinmunidad, el lado oscuro de la inmunidad

Las enfermedades autoinmunes se describen como un ataque anormal del sistema inmunológico a órganos o tejidos propios mediado principalmente por anticuerpos dirigidos contra moléculas expresadas por nuestras células. La prevalencia de enfermedades

autoinmunes como lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), síndrome de Sjögren (SS) esclerosis múltiple (EM), diabetes mellitus 1 (DM1) y enfermedad del intestino irritable en la población mundial es muy alta (~7-9%) y afecta principalmente a mujeres (Theofilopoulos y col, 2017). Notablemente, la principal función del sistema inmune es montar una respuesta

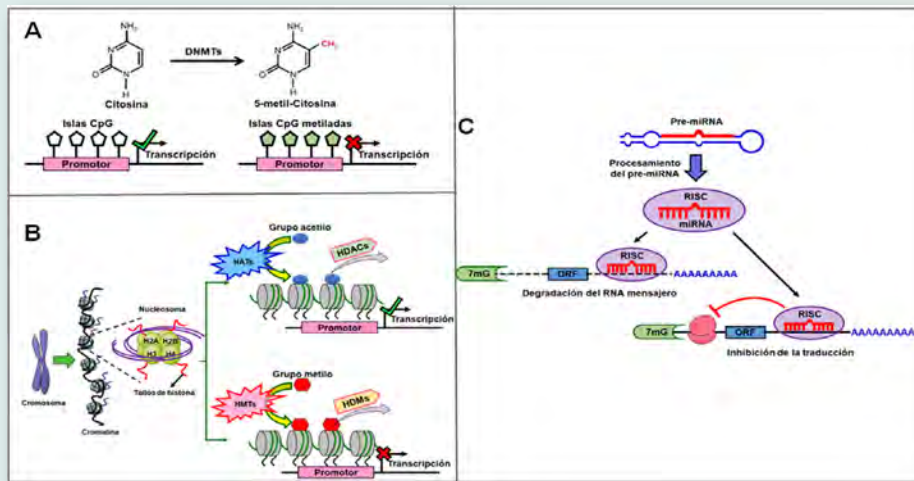


Figura 2. Mecanismos clave que contribuyen en el funcionamiento del epigenoma. A) Metilación del ADN. Proceso que se lleva a cabo en las islas CpG encontradas en la región promotora de los genes (DNMTs). La marca de metilación se asocia a la represión de genes. **B) Modificación química de las histonas.** Las colas de las histonas son susceptibles a modificaciones químicas como la metilación y la acetilación y se llevan a cabo principalmente en los residuos de lisina. La metilación en las histonas se presenta a través de la actividad de las enzimas HMTs y son removidos por la actividad de las HDMTs, mientras que la acetilación consiste en la adición de grupos acetilo por las HATs, que son removidos por la actividad de las HDACs. Usualmente las marcas de metilación en las histonas se asocian a la represión de genes mientras que las marcas de acetilación se asocian a la expresión de genes. **C) Función de los miARNs.** Moléculas de ARN no codificante como los miARNs participan de manera importante en la regulación de la expresión de genes. Los miARNs son producidos en el núcleo de la célula como precursores de miARNs (pre-miARNs) y en el citosol son procesados para formar el miARN maduro (miARN). El miARN es cargado en el complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC, por sus siglas en inglés) y se dirige al mRNA que tiene como blanco para inducir la represión de genes a través de su degradación o por inhibición de la transcripción (Long y col, 2018; Wu y Lu, 2019; Treiber y col, 2019).

eficiente que nos permita protegernos de moléculas o microorganismos potencialmente peligrosos. Tal respuesta se lleva a cabo a través de dos diferentes estrategias, una respuesta innata que aparece de manera inmediata, no es altamente específica y recientemente se ha descrito que presenta memoria, conocida como inmunidad entrenada (Pelz y Wechsler, 2019; Netea y col, 2020), y una respuesta adaptativa que aparece más tarde, es altamente específica y presenta mecanismos de memoria más complejos (Figura 1A) (Pelz y Wechsler, 2019). Ambas estrategias, a través de los mecanismos de sus diferentes componentes (como células epiteliales, mucosas, células dendríticas, macrófagos, neutrófilos, citocinas, quimiocinas, linfocitos T y B), actúan de manera coordinada para proporcionar una adecuada respuesta y destruir a los patógenos (Figura 1B).

No obstante, una característica clave de la respuesta inmunológica es evitar una respuesta destructiva en contra de nosotros mismos, es decir, tiene la capacidad de distinguir lo propio de lo no propio a través de la auto-tolerancia inmunológica, proceso de regulación del sistema inmune que se caracteriza por la

ausencia de una respuesta inmune frente a un antígeno propio y solo dirige tal respuesta en contra de antígenos extraños. Sin embargo, cuando la auto-tolerancia inmunológica se rompe, como consecuencia de la susceptibilidad genética, de factores ambientales, o de infecciones, pueden surgir las enfermedades autoinmunes (Yang y col, 2018; Koike y col, 2021). Está claro que la susceptibilidad genética es un fuerte componente en la aparición y desarrollo de enfermedades autoinmunes debido a que existe una fuerte asociación entre las variantes genéticas en los genes del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) y este tipo de enfermedades. Del mismo modo, variantes genéticas en genes que no pertenecen al MHC, por ejemplo los genes que codifican para los factores reguladores del interferón (IRFs, por sus siglas en inglés) también están fuertemente asociados al origen y desarrollo de estas enfermedades autoinmunes (Long y col, 2018). Sin embargo, diversos estudios en gemelos idénticos (que poseen la misma información genética) se han empleado de manera satisfactoria para entender la patología de varias enfermedades

autoinmunes. En estos estudios se encontraron bajos niveles (12-67%) de prevalencia en la aparición de estas enfermedades entre gemelos idénticos (Xiang y col, 2017); por ejemplo, en un estudio de la prevalencia de LES entre gemelos idénticos se estimó que esta fue del 24% (Gregersen, 1993). Estos hallazgos reflejan que componentes no genéticos (influencia del medio ambiente o mecanismos epigenéticos) participan de manera importante en la patología de muchas enfermedades autoinmunes (Generalí y col, 2017). Por lo anterior, el origen de las enfermedades autoinmunes no solo depende de la constitución genética del individuo, sino que los factores epigenéticos y medio-ambientales también contribuyen en el inicio y perpetuidad de las mismas, haciendo que la comprensión, diagnóstico y tratamiento adecuado de estas enfermedades se vuelva complejo (Jadeu y González, 2012).

Epigenética, una nueva perspectiva del origen y desarrollo de las enfermedades autoinmunes

La epigenética, término acuñado por Conrad Hal Waddington, se define como el estudio de los cambios estables y potencialmente heredables de la expresión y función de los genes sin alterar la secuencia del ADN estableciendo una relación entre la influencia genética y medioambiental que dan lugar a un fenotipo (Zulet y col, 2017). La epigenética, a través de sus mecanismos (metilación del ADN, modificación química de las histonas y participación de pequeñas moléculas de ARN no codificantes), juega un papel muy importante en diversos procesos biológicos como en el desarrollo, diferenciación y función de diversos tejidos y órganos. Así mismo, los mecanismos epigenéticos regulan de manera importante el desarrollo y diferenciación de las células inmunológicas, así como la activación de la respuesta inmune innata y adaptativa (Zhao y col, 2015). Sin embargo, estos mecanismos epigenéticos también son críticos en la aparición y desarrollo de las enfermedades autoinmunes debido a que existe una fuerte asociación entre la función inmunológica desregulada y la aparición de mecanismos epigenéticos aberrantes (Zhao y col, 2015). En este

Enfermedad autoinmune	Metilación del ADN	Modificación química de las histonas	miARNs
LES	↓ CD40L ↓ CD70 ↓ Células TCD4 ⁺ ↓ Perforina	↑ Metilación de H3 y H4 ↑ Acetilación de H3 y H4	↑ miR-21 ↑ miR-148a
AR	↓ Células TCD4 ⁺ ↑ Sinoviocitos	↑ Acetilación de H3	↑ miR-146a
EM	↓ Células TCD4 ⁺ Fibroblastos	↓ Acetilación de H3 en fibroblastos	↑ miR-29a ↑ miR-196a
SS	↓ Células TCD4 ⁺	No hay análisis	↑ miR-146a

Tabla 1. Cambios en el perfil epigenético de las enfermedades autoinmunes. Lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple (ES), síndrome de Sjögren (SS). Tomado y modificado de Long y col; Mazzone y col, 2019.

sentido, la epigenética proporciona bases para una mejor comprensión de como los factores del medio ambiente pueden alterar la expresión de los genes y desbalancear el equilibrio del sistema inmunológico, lo cual puede resultar en la aparición de muchos de los mecanismos patológicos implicados en desórdenes como las enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, la epigenética es crítica en la aparición y desarrollo de LES, una enfermedad autoinmune sistémica y crónica caracterizada por una disregulación de linfocitos T CD4⁺ y B que da como resultado la producción de auto-anticuerpos en contra de antígenos nucleares (ADN, histonas, proteínas no histona o asociadas a ARN) afectando sistemas, órganos y tejidos (como riñones, piel, vasos sanguíneos, sistema respiratorio, cardiovascular y nervioso) (Tsokos, 2011; Mazzone y col, 2019). Uno de los eventos epigenéticos clave en LES son los bajos niveles de metilación en regiones específicas del ADN, comúnmente en el promotor de un gen.

La metilación es un mecanismo epigenético que consiste en adicionar un grupo metilo en los residuos de citosina, usualmente sucede en dinucleótidos citosina-guanina (CpG) en el ADN de mamíferos y es mediada por un grupo de enzimas llamadas ADN metiltransferasas (DNMTs, por sus siglas en inglés) (Figura 2A). Generalmente está asociada a la supresión de genes. En el LES, los bajos niveles de metilación permiten la sobreexpresión de genes específicos asociados a la autoinmunidad como CD70 y CD40L, moléculas co-estimuladoras que se expresan en los linfocitos T CD4⁺ que contribuyen a una sobre estimulación de las células B, promoviendo una producción descontrolada de anticuerpos. Así mismo, la perforina, una proteína que promueve la lisis de la membrana celular, presenta bajos niveles de metilación en su promotor y se encuentra sobreexpresada en linfocitos T CD4⁺, lo cual promueve la lisis de monocitos propios y la producción de auto-antígenos en

pacientes con LES (Klein y col 2017; Long y col, 2018, Mazzone y col, 2019, Tsokos, 2020).

Por otra parte, el ADN de las células eucariotas está organizado en el núcleo en una estructura conocida como cromatina, la cual está formada de unidades básicas conocidas como nucleosomas. El nucleosoma es una estructura formada principalmente por un octámero de proteínas llamadas histonas (H2A, H2B, H3 y H4) que se encuentran enrolladas por ADN (146 pares de bases) (Figura 2B). Las histonas son susceptibles a modificaciones químicas que regulan de manera importante la expresión de los genes. Entre estas modificaciones, principalmente se encuentran la acetilación (modificación asociada a la expresión de genes) y la metilación (modificación asociada a la represión de genes), las cuales son catalizadas por las enzimas histona acetil transferasas (HATs) e histona metil-transferasas (HMTs), respectivamente (Figura 2B). Estas modificaciones químicas usualmente ocurren en los residuos del aminoácido lisina (K) encontrados en las colas de las histonas H3 y H4. Por ejemplo, la tri-metilación en el residuo 27 de lisina de H3 (H3K27me3) está asociada a la represión de genes, mientras que una acetilación en el residuo 9 de lisina de la H3 (H3K9ac) está asociada a la expresión de genes, aunque también la tri-metilación de la lisina 4 de la H3 (H3K4me3) está asociado a la expresión de genes. Además, estas modificaciones químicas en las histonas son reversibles a través de la actividad de otras enzimas como las histonas desacetilasas (HDACs) e histona desmetilasas (HDMs) las cuales remueven grupos acetilo y metilo de los residuos de lisina de las histonas, respectivamente (Figura 2B) (Wu y Lu, 2019). En el LES, los patrones de modificaciones químicas en las histonas han sido poco investigados; sin embargo, la enfermedad se ha asociado a bajos niveles de acetilación global de las histonas H3 y H4, bajos niveles de metilación global de H3 (particularmente en H3K9), debido a una actividad aberrante de las HDCAs y de las HMTs, respectivamente, en células T CD4⁺. Además, altos niveles de acetilación global en H4 y altos niveles de metilación (particularmente la marca H3K4me3) se ha observado en

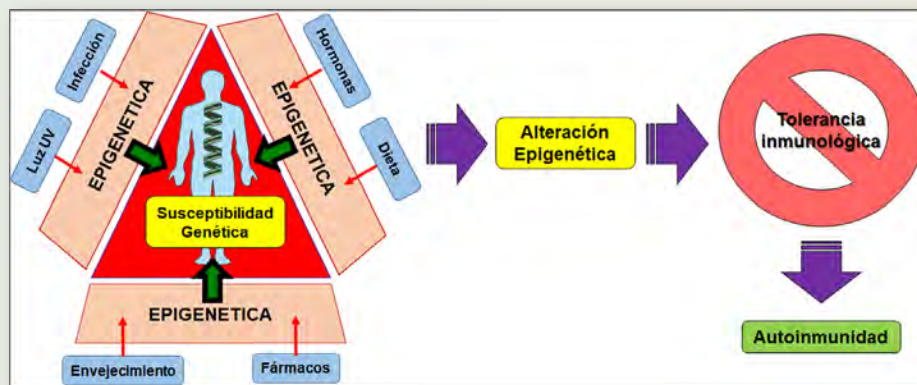


Figura 3. Los factores medioambientales influyen en la aparición de las enfermedades autoinmunes en individuos genéticamente susceptibles. Las modificaciones del epigenoma son influenciadas por los factores medioambientales como la dieta, el consumo de medicamentos, niveles hormonales, infecciones, entre otros; los cuales promueven la pérdida de la auto-tolerancia inmunológica favoreciendo la aparición de enfermedades autoinmunes (Wang y col, 2015; Klein y col 2017; Long y col, 2018)



Glosario

Antígeno: molécula capaz de montar una respuesta inmunológica y promover la formación de anticuerpos.

Autoinmunidad: estado desregulado del sistema inmunológico que causa la pérdida de la tolerancia a antígenos propios lo cual provoca daño a las células y tejidos normales.

Epigenoma: descripción completa de las modificaciones químicas en el ADN y en las proteínas histona de un organismo. Estas modificaciones son heredables y resultan en cambios en la estructura de la cromatina y en la función del genoma.

Gemelos idénticos: también llamados gemelos monocigóticos. Son el resultado de la fecundación de un único óvulo y un único espermatozoide, en donde el cigoto, en algún momento durante las primeras fases de su desarrollo, se separa en dos dando lugar a dos individuos con el mismo material genético.

MHC: Complejo principal de histocompatibilidad, molécula presente en células presentadoras de antígenos como las células dendríticas, macrófagos y linfocitos B cuya función es presentar el antígeno, proveniente de un microorganismo patógeno, a los linfocitos T y activar sus funciones efectoras para eliminar de manera más eficiente el patógeno invasor.

miARN: pequeñas moléculas de ARN no codificante que inhiben la expresión de los genes blanco directamente a través de la degradación del ARN mensajero o inhibiendo el inicio de la traducción.

Prevalencia: proporción de individuos de una población en particular que se encuentra estar afectada por una condición médica, como una enfermedad, en un tiempo específico.

Promotor: región del ADN que controla el inicio de la transcripción de ADN a ARN.

Tolerancia: estado de indiferencia o falta de respuesta hacia una sustancia que normalmente se esperaría montar una respuesta inmunológica.

Traducción: proceso en el cual una molécula de ARN mensajero es convertida a proteína.

miR-148a, miR-21, miR-223, miR-30a y miR-31 se asocian a la sobreestimulación de células T y B y a la producción de auto-anticuerpos, eventos clave en el desarrollo y aparición de esta enfermedad autoinmune (Long y col, 2018; Mazzone y col, 2019; Zhang y col, 2020).

En línea con lo anterior, muchos de estos mecanismos epigenéticos aberrantes que regulan la aparición y desarrollo de LES, también aparecen de forma similar en pacientes que cursan con otro tipo de enfermedades autoinmunes (Tabla 1); por ejemplo, patrones de bajos niveles de metilación en el promotor del gen CD40L, están asociados a la sobre-expresión de este gen en células T CD4⁺ de pacientes con AR, síndrome de Sjögren, EM y DM1 (Lian y col, 2012; Liao y col, 2012; Mazzone y col, 2019). Esto refleja de manera muy importante la presencia de vías comunes de señalización que son reguladas epigenéticamente entre estas enfermedades autoinmunes.

Finalmente, los mecanismos epigenéticos proporcionan un panorama que permite entender como los factores medioambientales (hormonas, dieta, infecciones, medicamentos, radiación UV, entre otros) pueden dirigir al rompimiento de la auto-tolerancia en individuos genéticamente susceptibles promoviendo el inicio y desarrollo de desórdenes inmunológicos como las enfermedades autoinmunes (Figura 3).

Conclusión

El sistema inmune evolucionó hasta formar una compleja red de componentes que lo convierten en una eficiente máquina capaz de protegernos frente a un daño inminente. Sin embargo, una falla en su función puede producir efectos no deseados como el desarrollo de desórdenes inmunológicos que ponen en peligro la salud, como lo son las enfermedades autoinmunes. Hoy en día no solo se debe considerar la constitución genética del individuo, que aunque es determinante en la aparición de los desórdenes inmunológicos, los mecanismos epigenéticos, como metilación del ADN, modificaciones químicas de las histonas y la expresión de miARNs también contribuyen de

monocitos de pacientes con LES, lo cual correlaciona con el desarrollo de la enfermedad (Klein y col 2017; Long y col, 2018, Mazzone y col, 2019).

Del mismo modo que la metilación del ADN y las modificaciones químicas de las histonas, moléculas de ARN no codificante como los micro ARN (miARNs) son importantes reguladores epigenéticos. Los miARNs consisten en pequeñas moléculas de ARN (18-25 nucleótidos) que inhiben la expresión de genes a través de la degradación del ARN mensajero (mARN) o por inhibición de la traducción (Figura 2C) y están implicados en el control de

diversos procesos biológicos (por ejemplo, la respuesta inmunológica) (Treiber y col, 2019). Del mismo modo, los miARNs son clave en la aparición y desarrollo de varias enfermedades autoinmunes a través de la regulación del desarrollo de las células inmunes, mediando la producción de citocinas pro-inflamatorias (inmunidad innata) y la producción de auto-anticuerpos (inmunidad adaptativa) (Zhang y col, 2020). Un perfil alterado de expresión de miARNs se ha identificado en células inmunes de pacientes con LES. Por ejemplo, bajos niveles de expresión de miR-125a, miR-125b, miR-146a y miR-155 y altos niveles de expresión de

manera importante en la aparición y desarrollo de enfermedades. La estrecha relación entre las enfermedades autoinmunes y la epigenética está ampliamente documentada; sin embargo, en vista de que los seres humanos estamos expuestos a una gran cantidad de factores que puede contribuir de manera dramática en nuestra salud, investigaciones que involucren como estos factores pueden modificar el panorama epigenético, podrían tener un gran impacto en la generación de conocimiento que ayude a explicar el riesgo y progresión de estas enfermedades para implementar estrategias que permitan dar un tratamiento adecuado aumentando la calidad de vida de quién las padece.

Referencias

- Generalì, E., Ceribelli, A., Stazi, M. A., & Selmi, C. (2017). Lessons learned from twins in autoimmune and chronic inflammatory diseases. *Journal of autoimmunity*, 83, 51-61.
- Gregersen, P. K. (1993). Discordance for autoimmunity in monozygotic twins. Are "identical" twins really identical?. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 36(9), 1185-1192.
- Howell, M., & Shepherd, M. (2018). The immune system. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 19(10), 575-578.
- Jadue, A. N & González, A. I. (2012). Inmunopatogenia de las enfermedades autoinmunes. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(4), 464-472.
- Klein, K., Maciejewska-Rodrigues, H., Gay, S., & Jungel, A. (2017). The Role of Epigenetics in Autoimmune Disorders. In *Handbook of Epigenetics* (pp. 535-551). Academic Press.
- Koike, H., Chiba, A., & Katsuno, M. (2021). Emerging Infection, Vaccination, and Guillain-Barré Syndrome: A Review. *Neurology and Therapy*. 2021,1-15.
- Lian, X., Xiao, R., Hu, X., Kanekura, T., Jiang, H., Li, Y., ... & Lu, Q. (2012). DNA demethylation of CD40L in CD4+ T cells from women with systemic sclerosis: a possible explanation for female susceptibility. *Arthritis & Rheumatism*, 64(7), 2338-2345.
- Liao, J., Liang, G., Xie, S., Zhao, H., Zuo, X., Li, F., ... & Lu, Q. (2012). CD40L demethylation in CD4+ T cells from women with rheumatoid arthritis. *Clinical immunology*, 145(1), 13-18.
- Long, H., Yin, H., Wang, L., & Lu, Q. (2018). The Epigenetics of Autoimmunity: An Overview. In *The Epigenetics of Autoimmunity* (pp. 1-23). Academic Press.
- Martín, D. D., Cantera, M. Ú., Suárez, A. L., & de Mon Soto, M. Á. (2017). Respuesta inmune innata y sus implicaciones fisiopatológicas. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(24), 1388-1397.
- Mazzone, R., Zwergel, C., Artico, M., Taurone, S., Ralli, M., Greco, A., & Mai, A. (2019). The emerging role of epigenetics in human autoimmune disorders. *Clinical epigenetics*, 11(1), 1-15.
- Netea, M. G., Domínguez-Andrés, J., Barreiro, L. B., Chavakis, T., Divangahi, M., Fuchs, E., ... & Latz, E. (2020). Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 20(6), 375-388.
- Pelz, B. J., & Wechsler, J. B. (2019). Overview of Basic Immunology. In *Allergy and Sleep* (pp. 17-30). Springer, Cham.
- Theofilopoulos, A. N., Kono, D. H., & Baccala, R. (2017). The multiple pathways to autoimmunity. *Nature immunology*, 18(7), 716.
- Treiber, T., Treiber, N., & Meister, G. (2019). Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 20(1), 5-20.
- Tsokos G.C. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365:2110-21.
- Tsokos, G. C. (2020). Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nature immunology*, 21(6), 605-614.
- Wang, L., Wang, F. S., & Gershwin, M. E. (2015). Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *Journal of internal medicine*, 278(4), 369-395.
- Wu, H., & Lu, Q. (2019). Epigenetics. In *Mosaic of Autoimmunity* (pp. 105-114). Academic Press.
- Xiang, Z., Yang, Y., Chang, C., & Lu, Q. (2017). The epigenetic mechanism for discordance of autoimmunity in monozygotic twins. *Journal of autoimmunity*, 83, 43-50.
- Yamauchi, T., & Moroishi, T. (2019). Hippo pathway in mammalian adaptive immune system. *Cells*, 8(5), 398.
- Yang, S. H., Gao, C. Y., Li, L., Chang, C., Leung, P. S., Gershwin, M. E., & Lian, Z. X. (2018). The molecular basis of immune regulation in autoimmunity. *Clinical Science*, 132(1), 43-67.
- Zhang, L., Wu, H., Zhao, M., Chang, C., & Lu, Q. (2020). Clinical significance of miRNAs in autoimmunity. *Journal of autoimmunity*, 109, 102438.
- Zhao, M., Wang, Z., Yung, S., & Lu, Q. (2015). Epigenetic dynamics in immunity and autoimmunity. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 67, 65-74.
- Zulet, M. I., Fontes, L. P., Blanco, T. A., Bescos, F. L., & Iriarte, M. M. (2017). Epigenetic changes in neurology: DNA methylation in multiple sclerosis. *Neurología (English Edition)*, 32(7), 463-468.

• Enviado: febrero 04, 2021 • Aceptado: julio 26, 2021

El receptor LEPRB y su relación con la resistencia a la leptina y a la obesidad

Jennifer Solórzano Mondragón¹, Karen Trujillo Canales¹ y Martha Isabel Lara Padilla².

Facultad de Nutrición, Universidad de Morelia. 2. Facultad de Salud Pública y Enfermería, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Morelia, Mich., México.

Contacto: jen_cani202@hotmail.com

Resumen. La leptina es una hormona sintetizada por el tejido adiposo, codificada por el gen LEP. La relación de esta hormona con la obesidad, se debe a su principal función del aumento de saciedad y del gasto energético. Los niveles elevados de leptina, algún defecto en el receptor (LEPRb), o transporte, pueden provocar resistencia a la leptina, disminuyendo la saciedad y dando como consecuencia la obesidad.

Palabras clave: leptina, obesidad, resistencia a la leptina, receptor LEPRB.

INTRODUCCIÓN

La obesidad se define como una "enfermedad crónica inflamatoria que resulta en aumento de la masa del tejido adiposo" (Garvey, et al., 2016). Su fisiopatología es multifactorial (genética, vida sedentaria, dieta hipercalórica).

La leptina es una hormona producida por el tejido adiposo que actúa inhibiendo el apetito y, a su vez es la encargada de aumentar el gasto de energía corporal (Madeira, et al., 2017). Los valores de leptina son directamente proporcionales a la cantidad de tejido adiposo, en la obesidad se produce una hiperleptinemia (niveles elevados de leptina) ocasionando una resistencia a la leptina.

Leptina y obesidad

La leptina (del griego leptos-, delgado) es una hormona peptídica de 167