

EPIGENÉTICA EN CÁNCER DE MAMA: ESTUDIO DE CASO DE GEMELAS IDÉNTICAS

EPIGENETICS IN BREAST CANCER: A CASE STUDY OF IDENTICAL TWINS

Karla I. García-Islas

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Biológicas

Licenciatura en Biotecnología

karla.garciai@alumno.buap.mx

Resumen

Se considera que los gemelos monocigóticos son genéticamente idénticos, pero puede existir una discordancia fenotípica significativa entre ellos, como las diferencias en las susceptibilidades a una enfermedad y a un amplio rango de características antropomórficas. Tales variaciones no pueden explicarse mediante la genética clásica, sino por medio de la epigenética. En este artículo se revisará la importancia de los mecanismos epigenéticos de metilación de los genes BRCA1 y BRCA2 que intervienen en el proceso del cáncer de mama.

Palabras clave: Gen BRCA1, Gen BRCA2, Cáncer de Mama, Epigenética, Gemelos Monocigóticos, Metilación de Genes

Abstract

Monozygotic twins are considered to be genetically identical, but there may be a significant phenotypic discordance between them, such as differences in susceptibilities to a disease and a wide range of anthropomorphic characteristics. Classical genetics cannot explain

these variations, but epigenetics can. This paper is a review of the importance of epigenetic methylation mechanisms of BRCA1 and BRCA2 genes that are involved in the breast cancer process.

Key Words: BCRC1 Gene, BRCA2 Gene, Breast Cancer, Epigenetics, Monozygotic Twins, Gene Methylation

Epigenética

El término epigenética se refiere al estudio de cambios hereditarios en el fenotipo o la expresión de genes que no se deben a cambios en la secuencia del ADN (Hansmann *et al.*, 2012). Este término fue acuñado en los años cincuenta por Conrad H. Waddington, quien definió la epigenética como “el análisis causal del desarrollo” que implica todas las interacciones de los genes con su medio ambiente, desarrollando al mismo tiempo para su explicación el concepto de “paisaje epigenético”, el cual describe las rutas que una célula embrionaria sigue en puntos clave de su desarrollo por acción de factores inductores embrionarios o *genes homeóticos* (genes que al sufrir mutaciones producen cambios en las rutas del desarrollo y ocasionan defectos fenotípicos conocidos como “transformaciones homeóticas”)

(Rodríguez-Paredes y Esteller, 2011). En la actualidad reconocemos que este proceso se logra mediante marcas moleculares detectables; las cuales generan modificaciones que afectan la actividad de transcripción de los genes y una vez establecidas son relativamente



conservadas en las siguientes generaciones (Lasa *et al.*, 2010). Los mecanismos de regulación epigenética incluyen metilación del ADN, modificaciones de postraducción de las histonas y remodelación de la cromatina dependiente de ATP (Rodríguez-Paredes y Esteller, 2011; Lasa *et al.*, 2010).

Figura 1.

Cáncer de mama

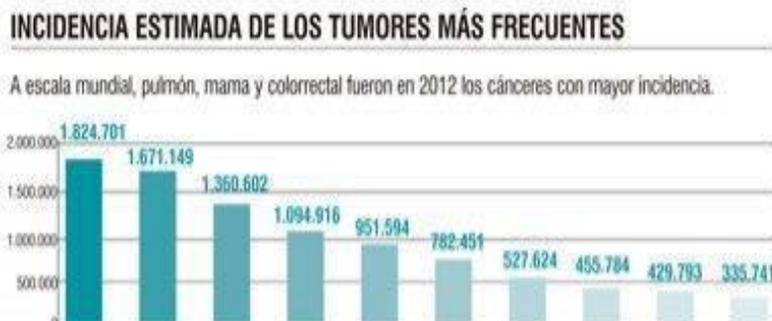
El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con una etiología compleja que se desarrolla a partir de diferentes linajes celulares (Toraño, 2008), afectando estructuras de la glándula mamaria. Las células tumorales generalmente se duplican cada 100 a 300 días en este tipo de neoplasia y se debe tener en cuenta que antes de alcanzar el tamaño aproximado de 1 cm dicha célula realiza cerca de 30 duplicaciones se puede concluir que el cáncer de mama tiene como mínimo un tiempo de evolución de 7 años antes de tener complicaciones alarmantes (Fraga *et al.*, 2005).

Estadísticamente, el cáncer de mama es la segunda neoplasia más común en el mundo y, por mucho, el cáncer más

frecuente entre las mujeres con aproximadamente 1.67 millones de casos nuevos de cáncer diagnosticados en 2012 (25% de todos los tipos de cáncer) (Ferlay *et al.*, 2015) (Gráfica 1).

Las tasas de incidencia varían casi cuatro veces en todas las regiones del mundo, con tasas que oscilan de 27 por cada 100, 000 mujeres en África Central y Asia Oriental hasta 96 de cada 100,000 en Europa Occidental (Ferlay *et al.*, 2015) (Figura 2).

El cáncer de mama es la quinta causa de muerte por cáncer en general (522,000 muertes al año) y, si bien es la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres en regiones menos desarrolladas (324,000 muertes, 14.3% del total), ahora es la segunda causa de muerte por cáncer en las regiones más desarrolladas (198,000 muertes, 15.4%)



Gráfica 1. Gráfica de incidencia de los tumores más frecuentes a nivel mundial registrados en el año 2012 (Plaza, 2017).

después del cáncer de pulmón. El rango en las tasas de mortalidad entre las regiones del mundo es menor que el de la incidencia debido a la supervivencia más favorable de cáncer de mama en las regiones desarrolladas (de alta incidencia) (Ferlay *et al.*, 2015) (Figura 3).

De acuerdo con estas estadísticas, la detección temprana de este tipo de cáncer reduciría los índices de mortalidad, ya que en etapas avanzadas los tratamientos “estándar” muestran una amplia variabilidad de respuesta dificultando la erradicación tumoral (Toraño, 2008).

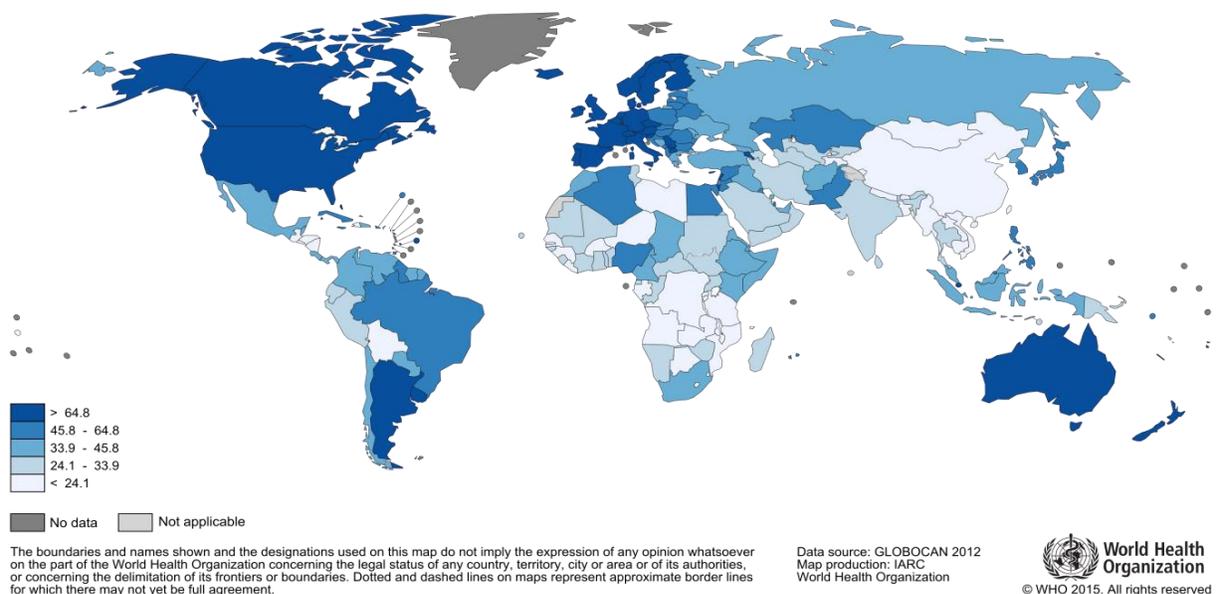


Figura 2. Mapa de incidencia del cáncer de mama en países registrados en el año 2012 (Traducido de la Organización Mundial de la Salud, 2017).

Los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama son el

mujeres y hombres es de 100:1), la edad (la incidencia aumenta duplicándose aproximadamente cada 10 años hasta la menopausia, etapa en que la incidencia disminuye), y la herencia (que es un factor determinante) (Fraga *et al.*, 2005).

Modelo de Gemelos Monocigóticos

El origen de los gemelos monocigóticos se atribuye a dos o más células hijas de un solo cigoto que experimenta divisiones mitóticas independientes (Figura 4), lo que implica un desarrollo y nacimiento. La frecuencia monocigótica humana es de 1 por cada 250 nacidos vivos.

Se considera que dichos gemelos son genéticamente idénticos, pero puede existir una discordancia fenotípica significativa entre ellos, como las diferencias en las susceptibilidades a una enfermedad y a un amplio rango de características antropomórficas (Brandan y Villaseñor, 2006; Robles, Ayala Ramírez y Perdomo Velásquez, 2012). Tales variaciones no pueden explicarse mediante la genética clásica (Ellsworth, Decewicz, Shriver y Ellsworth, 2010), ejemplo de ello fueron unas gemelas monocigóticas estudiadas en el año 2010, ambas portadoras de una mutación del

gen BRCA1, el cual al igual que el gen BRCA2 confieren un alto riesgo de cáncer de mama y ovario. Una de las gemelas monocigóticas desarrolló cáncer de mama a la edad de 27 años, mientras que la otra gozaba de perfecta salud. Para explicar esta discordancia, se recurrió al diseño de una matriz de hibridación genómica comparativa (HGC) para saber si las diferencias en el perfil de las variantes del número de copias (VNC), las cuales contribuyen a la diversidad fenotípica, eran un factor modificador del fenotipo en nuestras gemelas monocigóticas. Los resultados mostraron que las diferencias en el perfil VNC no fueron la causa de la penetración extremadamente variable observada en la gemela monocigótica enferma. Se concluyó que la búsqueda de una explicación no debe, por lo tanto, estar limitada a cambios genéticos a nivel de la secuencia de ADN (Robles *et al.*, 2012). El concepto de epigenética ofrece una explicación parcial de este tipo de fenómenos (Delgado-Coello, 2011).

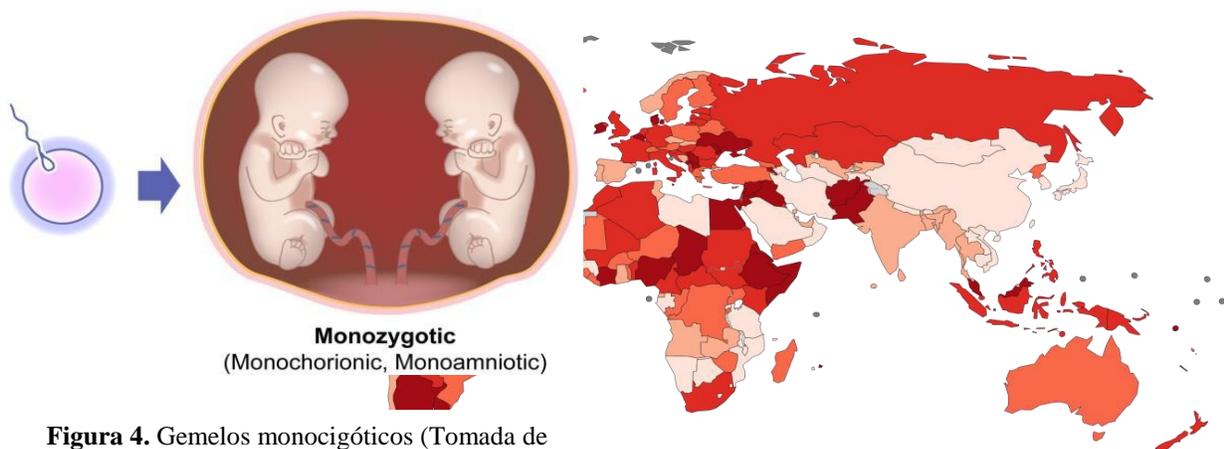


Figura 4. Gemelos monocigóticos (Tomada de Imagen, 2017).

■ No data □ Not applicable

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2012
Map production: IARC
World Health Organization

 **World Health Organization**
© WHO 2015. All rights reserved

Figura 3. Mapa de mortalidad del cáncer de mama en países registrados en el año 2012 (Traducido de la Organización Mundial de la Salud, 2017).

El cáncer y muchas otras enfermedades humanas muestran una regulación epigenética aberrante. En particular, el epigenoma del cáncer se caracteriza por cambios globales en la metilación del ADN y los patrones alterados de modificación de histonas (Delgado-Coello, 2011). El bajo nivel de metilación del ADN en tumores en comparación con el nivel de metilación del ADN en sus contrapartes de tejido normal son una de las primeras alteraciones

epigenéticas que se encuentran en el cáncer humano. Esta pérdida de metilación se debe principalmente a la hipometilación de secuencias de ADN repetitivas y desmetilación de regiones codificantes e intrones (Ellsworth *et al.*, 2010). A diferencia de las regiones no codificantes del genoma, donde la mayoría de las GpC (la p se refiere al enlace fosfodiéster entre los nucleótidos) están metiladas, las islas GpC en las regiones reguladoras en cis 5' de los genes generalmente no están metiladas. La

metilación de estas islas GpC durante el desarrollo o los procesos de enfermedad se asocia con modificaciones de histonas de postraducción que conducen a una estructura de cromatina inactiva condensada localmente y silenciamiento génico. Para el caso del cáncer de mama, los genes BRCA1, BRCA2 y otros genes de susceptibilidad al cáncer de mama son supresores de tumores, importantes para mantener la integridad del genoma y la regulación del punto de control del ciclo celular (Derek K Lim, Maher, K Lim DCH MRCPCH y Maher FRCP FMedSci Professor, 2010). Los patrones de dichas metilaciones no han sido expuestos aún; sin embargo, las gemelas monocigóticas constituyen un excelente ejemplo de cómo los individuos genéticamente idénticos pueden exhibir diferencias y, por lo tanto, proporcionan un modelo único para estudiar el papel de la contribución de las modificaciones epigenéticas en el establecimiento del fenotipo y el desarrollo de enfermedades. Hasta el momento, las diferencias en los patrones epigenéticos en individuos genéticamente idénticos podrían explicarse por la influencia de factores externos e internos. El hábito de fumar, la actividad física y

otras condiciones son factores externos que podrían tener influencia a largo plazo en las modificaciones epigenéticas. Sin embargo, es posible que los pequeños defectos en la transmisión de información epigenética a través de células sucesivas, o el mantenimiento de las células indiferenciadas, acumulen un proceso que podría considerarse como una "deriva epigenética" asociada con el proceso de envejecimiento (Brandan y Villaseñor, 2006).

Conclusión

La determinación de patrones que regulan el encendido y apagado de genes, podría contribuir al desarrollo de tratamientos epigenéticos de enfermedades genéticas o bien, en el caso de cáncer de mama, un diagnóstico oportuno teniendo en cuenta que se tiene predisposición genética a dicha neoplasia. Los gemelos monocigóticos son un excelente modelo de estudio al proporcionar dos genomas idénticos con variaciones fenotípicas para poder establecer comparaciones aunque, a su vez, este estudio presenta limitaciones debido a que la población de gemelos monocigóticos es limitada. La solución a

este inconveniente es usar modelos animales que, aunque no proporcionan la misma información, sí establecen una visión general a un panorama de la epigenética.

Conflicto de intereses

Se declara que no hay conflicto de intereses para la elaboración de este artículo.

Agradecimientos

Se extiende especial agradecimiento a los doctores José Anselmo Hernández Ibarra y Jorge Haro Santa Cruz del Centro de Investigación Biomédica de la Ciudad de Torreón en el Estado de Coahuila por haber proporcionado datos y artículos revisados para la redacción de este artículo. Asimismo, se extiende un agradecimiento igualmente especial al Dr. Enrique González Vergara por el apoyo brindado a lo largo de la elaboración del artículo.

Referencias

Brandan, M. y Villaseñor, Y. (2006). Detección del cáncer de mama: estado de la mamografía en México. *Cancerología*, 1, 147-162. Recuperado de <http://incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1172289111.pdf>

Delgado-Coello, B. (2011). ¿Qué es la epigenética? *Ciencia, Enero*, 73-82. Recuperado de http://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/62_1/PDF/12_Epigenetica.pdf <http://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=68599>

Derek K Lim, A. H., Maher, E. R., K Lim DCH MRCPCH, D. H. y Maher FRCP FMedSci Professor, E. R. (2010). SAC review DNA methylation: a form of epigenetic control of gene expression. *SAC Review*, 1212, 37-4237. <http://doi.org/10.1576/toag.12.1.037.27556>

Ellsworth, R. E., Decewicz, D. J., Shriver, C. D. y Ellsworth, D. L. (2010). Breast cancer in the personal genomics era. *Current Genomics*, 11(3), 146-161. <http://doi.org/10.2174/138920210791110951>

Ferlay, J., Soerjomataram I, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Bray, F.

(2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 136(5), E359-386. <http://doi.org/10.1002/ijc.29210>

Fraga, M. F., Ballestar, E., Paz, M. F., Ropero, S., Setien, F., Ballestar, M. L., Esteller, M. (2005). De la Portada: Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(30), 10604-10609. <http://doi.org/10.1073/pnas.0500398102>

Hansmann, T., Pliushch, G., Leubner, M., Kroll, P., Endt, D., Gehrig, A., Haaf, T. (2012). Constitutive promoter methylation of BRCA1 and RAD51C in patients with familial ovarian cancer and early-onset sporadic breast cancer, 21(21), 4669-4679. <http://doi.org/10.1093/hmg/dd3308>

Imagen, B. Primera. (2017). Gemelos en ecografía. *Primera Imagen del Bebe*.

Lasa, A., Cajal, T. R., Llorca, G., Suela, J., Cigudosa, J. C., Cornet, M., Baiget, M. (2010). Copy number variations are not modifiers of phenotypic expression in a pair of identical twins carrying a BRCA1 mutation. *Breast Cancer Research and Treatment*, 123(3), 901-905. <http://doi.org/10.1007/s10549-010-0877-0>

Organización Mundial de la Salud. (2017). Breast Cancer: Estimated Incidence, Mortality and Prevalence. *World Health Organization*.

Plaza, J. A. (2017). La incidencia del cáncer en España en 2015 supera la prevista para 2020. *Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Diario Médico*.

Robles, R. G., Ayala Ramírez, P. A. y Perdomo Velásquez, S. P. (2012). Epigenética: Definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Revista Ciencias de la Salud*, 10(1), 59-71.

Rodríguez-Paredes, M. y Esteller, M. (2011). Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nature Medicine*, 17(3), 330-339. <http://doi.org/10.1038/nm.2305>

Toraño. (2008). Epigenetics in Cancer, 1-12. Recuperado de [papers2://publication/uuid/CD7DA39A-C84C-45A9-BE69-ACA42CC6625E](https://publication/uuid/CD7DA39A-C84C-45A9-BE69-ACA42CC6625E)

