

**ORIGINAL**

# RELEVANCIA DE LA EPIGENÉTICA EN EL FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA INMUNE

## RELEVANCE OF EPIGENETICS MECHANISMS IN IMMUNE SYSTEM FUNCTION

**Josep Calafell-Segura; Esteban Ballestar<sup>1,2</sup>**

1. Grupo de Epigenética y Enfermedades Inmunológicas, Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras (IJC), Barcelona.
2. Académico Correspondiente de la RAC.

### RESUMEN

El sistema inmune está constituido por diversos tipos celulares con funciones diversas que proporcionan una respuesta coordinada ante los ataques de agentes extraños o partes defectuosas del organismo. Las células del sistema inmune derivan de las células madre hematopoyéticas y su diferenciación y especialización se produce como resultado de la participación de factores transcripcionales y mecanismos epigenéticos que señalizan la información genética y determinan que genes tienen que funcionar en cada tipo celular para proporcionar la respuesta adecuada. Las alteraciones epigenéticas contribuyen al desarrollo de enfermedades porque son capaces de alterar los niveles de expresión de los genes y, por tanto, afectan a la función celular. En investigación en cáncer, los estudios epigenéticos han permitido la identificación de marcadores que han llegado a la clínica y el desarrollo de diversos fármacos. En enfermedades inmunomediadas se han identificado numerosas alteraciones epigenéticas en distintos grupos de patologías como las autoinmunes y las inmunodeficiencias. Dada la importancia de la epigenética en la función inmune, su estudio es de gran importancia porque permitirá comprender mejor el desarrollo de determinados rasgos clínicos que no nos explicables en base a la genética de las mismas.

**Palabras clave: Inmunología; Epigenética; Metilación del DNA; Modificaciones de las histonas; Enfermedades inmunitarias.**

### ABSTRACT

The immune system is made up of various cell types with diverse functions that provide a coordinated response to attacks by foreign agents or defective parts of the body. The cells of the immune system are derived from hematopoietic stem cells and their differentiation and specialization occurs as a result of the participation of transcriptional factors and epigenetic mechanisms that manage the underlying genetic information and determine which genes have to function in each cell type to provide the appropriate response. Epigenetic alterations contribute to the development of diseases because they are capable of altering the expression levels of genes and, therefore, affect cell function. In cancer research, epigenetic studies have allowed the identification of markers that have reached the clinic and the development of various drugs. In immune-mediated diseases, numerous epigenetic alterations have been identified in different groups of pathologies such as autoimmune and immunodeficiencies. Given the importance of epigenetics in immune function, its study is of great importance because it will allow a better understanding of the development of certain clinical traits that cannot be explained based on their genetics.

**Keywords: Immunology; Epigenetics; DNA methylation; Histone modifications; Immune diseases.**

Correspondencia

Esteban Ballestar

Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras (IJC)

Ctra de Can Rutí, Camí de les Escoles s/n · 08916 · Badalona, Barcelona

E-mail: eballestar@carrerasresearch.org



## INTRODUCCIÓN

Todos los organismos cuentan con un sistema de defensa que intenta garantizar su supervivencia en respuesta a amenazas externas o fallos de partes del organismo. A lo largo de la evolución, el sistema inmune ha adquirido complejidad con mayores recursos de manera progresiva para responder de manera efectiva a infecciones o para eliminar células u órganos defectuosos, como son células muertas o tumorales.

El sistema inmune de los vertebrados está constituido por una red compleja de células, tejidos, órganos y las sustancias que estos producen y que proporcionan dos tipos de respuestas: la respuesta innata y la respuesta adaptativa. El sistema inmune innato está compuesto por diversos tipos de células y moléculas que son capaces de proporcionar una respuesta rápida, aunque poco específica. Representa la primera línea de defensa de un organismo a un agente infeccioso nuevo. El sistema inmune

adaptativo, por su parte, es capaz de responder de manera muy específica, aunque su puesta en marcha es más lenta y necesita de varios días. Dentro del sistema innato existen un tipo de células especializadas, denominadas células dendríticas, que reconocen los agentes extraños, los antígenos, y migran a los órganos donde se los presentan a las células responsables de la respuesta específica adaptativa, los linfocitos T y B.

Todos los tipos celulares que forman parte del sistema inmune derivan de un único tipo celular pluripotente que es capaz de diferenciarse de manera progresiva, primero dando lugar a los progenitores de los linajes mieloide y linfoide (Figura 1), y después en varios pasos sucesivos, en los tipos celulares dentro de cada linaje. La mayor parte de este proceso de diferenciación se produce en la médula ósea. Este proceso se conoce como diferenciación hematopoyética porque todos estos tipos celulares constituyen en gran medida los componentes de la sangre, tanto los del sistema inmune como los glóbulos rojos y las plaquetas.

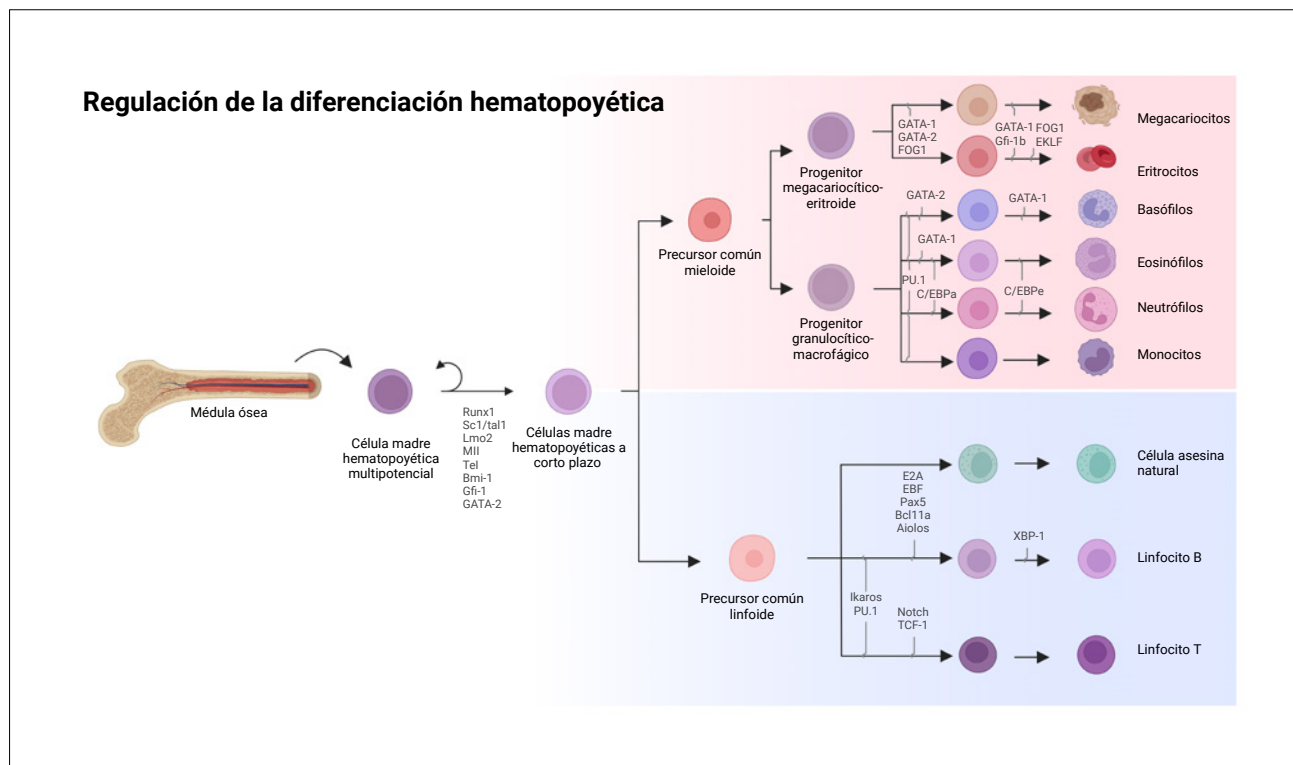
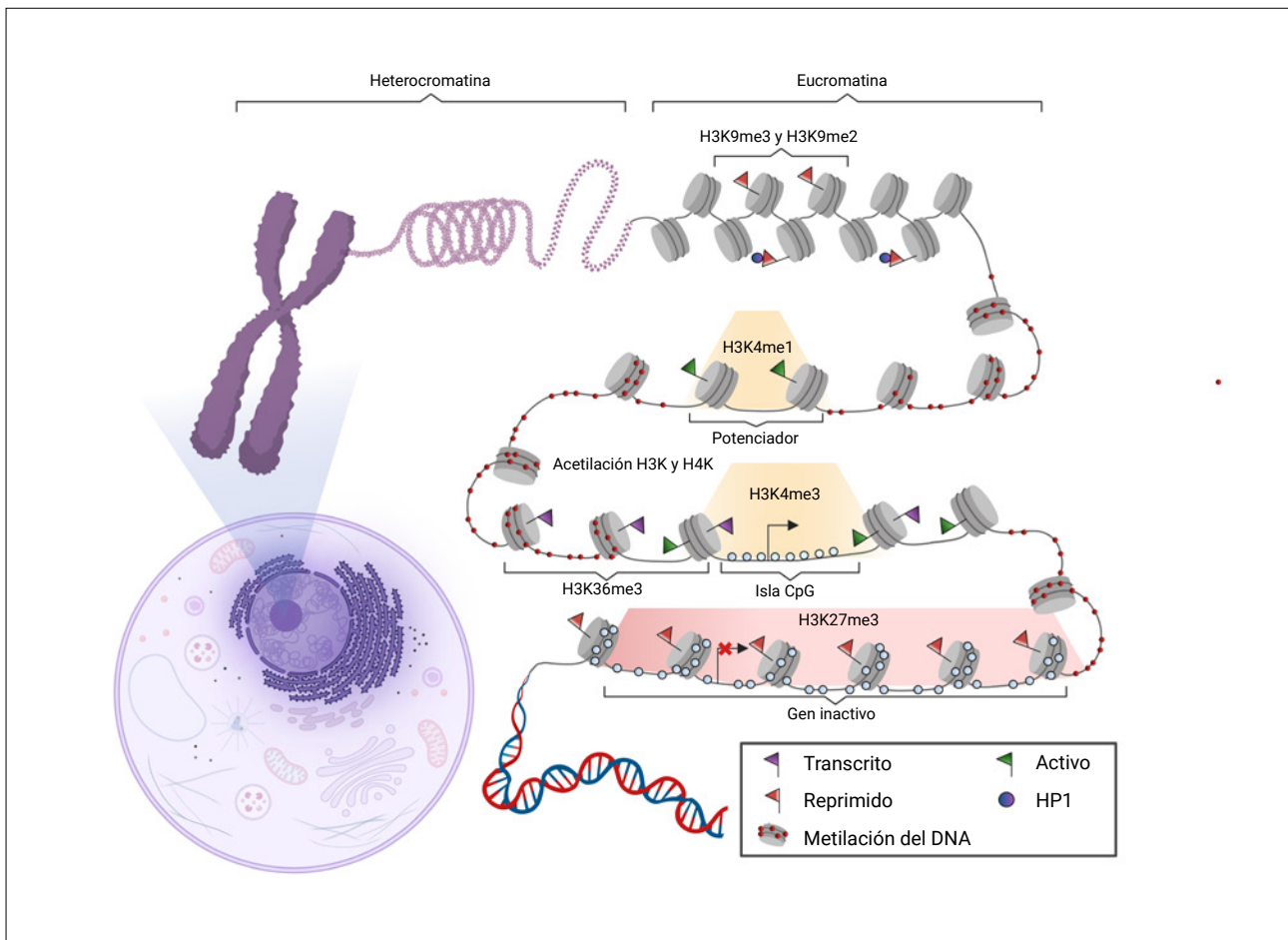


Figura 1. Esquema simplificado de diferenciación de las células inmunes a partir de las células madre/progenitoras hematopoyéticas en la médula ósea en células sanguíneas de linaje específico. Las células madre hematopoyéticas se sitúan en la parte más inicial de la diferenciación y tras diferenciarse darán lugar a dos linajes principales: progenitor mieloide común (CMP) y progenitor linfoide común (CLP). En el linaje mieloide, las CMP se dividen a su vez en progenitoras megacariocíticas-eritroides (MEP) y progenitoras granulocíticas/monocíticas (GMP), para diferenciarse finalmente en eritrocitos y megacariocitos, o bien en monocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos. En el linaje linfático, las CLP se diferenciarán además en progenitores de células B, T y células asesinas naturales (NK), diferenciándose a células B maduras, células T y células NK.

La diferenciación hematopoyética constituye un ejemplo singular donde se ilustra la potencialidad de la información genética de un individuo, de su genoma, de dar lugar a numerosos tipos celulares y de como una misma información es administrada por el organismo de manera distinta según el tipo celular. En este contexto adquiere gran importancia la Epigenética, porque proporciona mecanismos necesarios para la diversificación del genotipo en el contexto de un mismo organismo.

## EPIGENÉTICA Y FACTORES TRANSCRIPCIONALES

En los últimos años, el estudio de la Epigenética ha atraído la atención de numerosos grupos de investigación y se ha convertido en un área de investigación muy relevante en distintos ámbitos de la Biología Molecular y Biomedicina. En 1940, Conrad H. Waddington acuñó el término Epigenética para intentar explicar las complejas interacciones dinámicas entre



**Figura 2.** Diagrama simplificado de la cromatina, donde se muestran las modificaciones de las histonas y la metilación del DNA. Un gen silenciado (indicado por una X roja sobre el sitio de inicio de la transcripción designado por la flecha) en la parte inferior de la figura tiene su isla CpG promotora ocupada por un complejo del grupo Polycomb (PcG) (área sombreada en rojo) que media en los cambios de la cromatina que incluyen la modificación represiva de la histona trimetilación de la lisina 27 en la histona 3 (H3K27me3). No hay metilación del DNA CpG dentro de la isla CpG del promotor del gen (círculos blancos) y los nucleosomas se sitúan sobre el sitio de inicio de la transcripción. Los sitios aguas arriba del promotor están altamente metilados en el DNA (círculos rojos). El promotor del gen ilustrado por arriba del gen silenciado presenta un estado transcripcional totalmente activo y conserva las marcas H3K4me3 activas en el promotor, así como también presenta la acetilación de lisinas de H3 y H4. La región de inicio de la transcripción (indicada por una flecha) no está ocupada por nucleosomas. Asimismo, en la parte superior del gen se muestra un potenciador distal para este gen con una configuración de nucleosomas activa, y con H3K4me1 que es una característica de los potenciadores. Por último, hacia la parte superior de la figura, se representa el empaquetamiento de la mayor parte del DNA celular en forma de heterocromatina constitutiva. Esta consiste en una configuración transcripcionalmente reprimida, con nucleosomas compactados, presencia de H3K9me2 y H2K9me3. Además de las mencionadas, también son características la presencia de la proteína de heterocromatina 1 (HP1) y una extensa metilación del DNA. De manera esquemática, se muestra el plegamiento de la heterocromatina en lugares cromosómicos del núcleo.

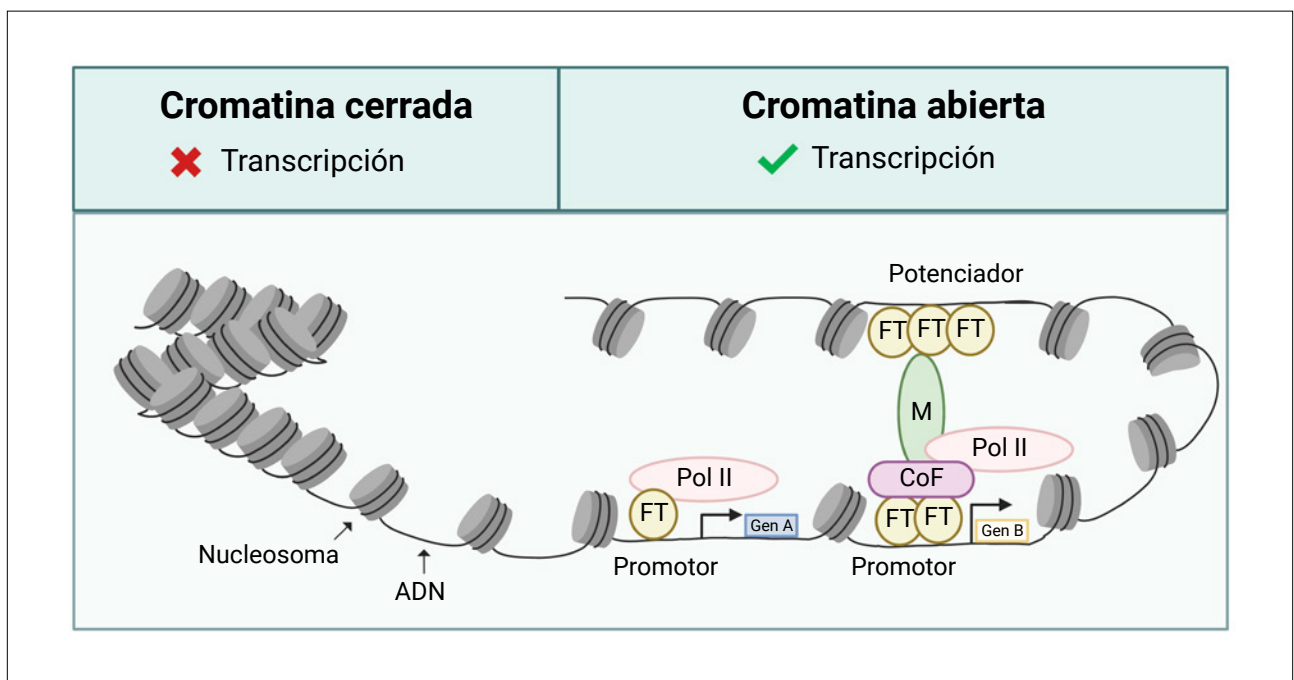
el entorno del desarrollo y el genoma que conducen a la producción del fenotipo (Waddington, 1957). Con dicho concepto, Waddington imaginó el proceso de desarrollo como una serie de decisiones que podrían representarse como el discurrir de una bola en un paisaje con valles y bifurcaciones que pueden tener distintos destinos. Aunque se trataba de un concepto metafórico, lo cierto es que encaja con las decisiones que se toman durante el desarrollo o, dentro del contexto que aquí nos ocupa, es decir, de las que se toman durante la diferenciación hematopoyética.

En las dos décadas siguientes a la propuesta de Waddington, se identificaron y caracterizaron los elementos que proporcionan la base física y los mecanismos que permiten materializar el control epigenético, que son las modificaciones epigenéticas y las enzimas responsables de su deposición o eliminación (Pretolani & Vargaftig, 1991).

Las modificaciones epigenéticas consisten en grupos químicos que, incorporados al DNA o a las proteínas que lo empaquetan, modulan la información genética y contribuyen a determinar la expresión de los genes que son necesarios para el funcionamiento de un determinado tipo celular. Por tanto, aunque en un organismo la información genética es idéntica en todas las

células que lo componen, el perfil de marcas epigenéticas es específico de cada tipo celular, contribuyendo a la especificidad en el grupo de genes que se expresa en cada uno de ellos. Las principales modificaciones epigenéticas son la metilación del DNA y las modificaciones de las histonas (Figura 2). La metilación del DNA afecta directamente a la molécula cuya secuencia es portadora de la información genética. Las modificaciones postraduccionales de las histonas son grupos químicos añadidos a distintos aminoácidos de las histonas, que son las proteínas que empaquetan el DNA. Por tanto, se encuentran también próximas a las secuencias genéticas que modulan. Tanto la metilación del DNA como las modificaciones de las histonas impactan la expresión génica mediante mecanismos distintos. Las enzimas que median la incorporación y eliminación de marcas epigenéticas y las proteínas que reconocen dichos cambios actúan de manera coordinada (Pretolani & Vargaftig, 1991).

En el proceso de apagado y encendido de los genes que confieren especificidad a la información que se utiliza en cada tipo celular los factores de transcripción son elementos clave (Figura 3). Los factores de transcripción son proteínas, muchas de las cuales tienen capacidad de unión directa al DNA, que actúan de manera específica en las regiones reguladoras de



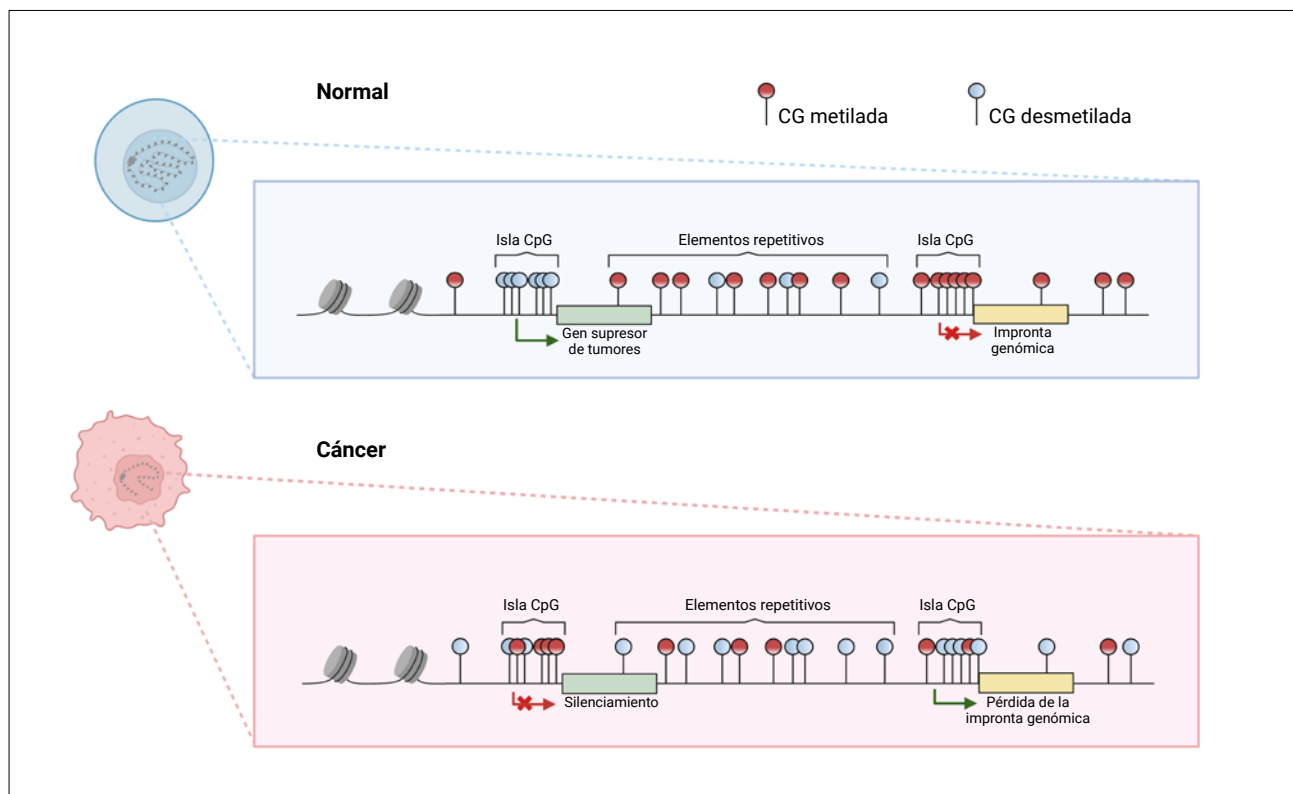
**Figura 3. Esquema de la represión o activación de la transcripción debido a la conformación de la cromatina y la unión de factores transcripcionales.** En la parte izquierda de la figura se observa la cromatina condensada (cerrada) que impide la unión de factores transcripcionales (FT) y otras proteínas necesarias para iniciar la transcripción, por lo que se inhibe la transcripción de esos genes. Por otro lado, la cromatina abierta presenta una conformación accesible para que algunas proteínas interaccionen, como cofactores (CoF), y se favorezca la transcripción de determinados genes. Los factores de transcripción pueden guiar directamente a la RNA polimerasa II (Pol II) hacia las regiones promotoras de los genes diana o trabajar en cooperación con otros factores y mediadores (M) para ensamblar un complejo de iniciación de la transcripción.

los genes. Distintos tipos celulares cuentan con sets específicos de factores transcripcionales que controlan el encendido o apagado de cientos o miles de genes y que tienen un papel muy importante en la adquisición de la identidad celular. Los factores de transcripción operan en el contexto de la cromatina, la estructura que forma el DNA con las proteínas que lo empaquetan, y son una parte esencial en el control epigenético a distintos niveles. Por ejemplo, las marcas epigenéticas pueden influir en la capacidad de que se unan los factores de transcripción a una secuencia o región determinada (Blattler & Farnham, 2013). En otros casos, los factores de transcripción reclutan enzimas epigenéticas que median la deposición o eliminación de modificaciones, marcando de manera específica la secuencia genética y estableciendo como interactuará con otros factores posteriormente (Blattler & Farnham, 2013).

Para entender la relevancia de la especificidad de los factores de transcripción en conferir identidad a las células se puede poner como ejemplo de nuevo el esquema de la diferenciación hematopoyética, donde se puede ver como cada linaje, el mieloide y el linfocido, y cada estadio de diferenciación, se caracterizan

por sets de factores de transcripción específicos (Figura 1), asociados a perfiles de marcas epigenéticas también específicos del linaje y del estadio. De hecho, durante muchos años se identificaban algunos de estos factores de transcripción en el contexto de leucemias, donde las mutaciones de algunos de estos factores se asocian con el bloqueo de diferenciación en un linaje o estadio concreto, conduciendo a la proliferación descontrolada de las células en las que se produce el bloqueo.

Como se ha comentado, los factores de transcripción y las modificaciones epigenéticas actúan de manera coordinada en el establecimiento de la actividad transcripcional de los genes. Se puede hablar de que, en situación normal, un gen determinado tendrá un estado transcripcional dado (activo o inactivo), asociado con un perfil dado de modificaciones epigenéticas en el contexto del tipo celular correspondiente. Y, por tanto, es imaginable un escenario en el que una alteración epigenética pueda determinar o estar asociada a la activación o silenciamiento aberrante de un determinado gen en un contexto biológico determinado. En ese sentido, dicho patrón alterado se puede considerar una lesión epigenética.



**Figura 4. El perfil de metilación en células normales y tumorales. En el genoma la mayoría de CpGs están metiladas (círculos rojos). Una alta proporción de islas CpG suelen estar localizadas en los promotores de los genes y generalmente están desmetiladas en células normales (círculos blancos), mientras que pueden resultar metiladas en células cancerosas, desembocando en la represión transcripcional de genes relevantes en cáncer, como los genes supresores de tumores. Asimismo, la hipometilación de algunas islas CpG resulta en una pérdida de la impronta genética.**



ca (Feinberg, 2007). Gran parte de la investigación en Epigenética en el contexto de enfermedades va tras la búsqueda de alteraciones epigenéticas que puedan asociarse a las manifestaciones clínicas en el contexto de diferentes enfermedades.

Una de las situaciones más estudiadas en las que se han identificado lesiones epigenéticas está representada por el cáncer humano. Durante los años 90 del siglo pasado, estudios de los laboratorios de Peter Jones y Steven Baylin demostraron la universalidad de ganancias en los niveles de metilación de DNA en las regiones reguladoras de numerosos genes supresores tumorales, asociado a su silenciamiento, en diversos cánceres humanos (Figura 4) (Baylin & Jones, 2016). En dichos estudios, se determinó que dicha metilación elevada o hipermetilación no sólo se asociaba al silenciamiento de genes relevantes a proteger contra la transformación tumoral, sino que también era muy específica del tipo tumoral, de la fase o de otros aspectos relevantes a la clínica de los pacientes como su pronóstico o su respuesta a tratamientos. Ya en los años 90 apareció el concepto de marcadores epigenéticos en el contexto de cáncer. Su relevancia clínica se puede ejemplificar con la hipermetilación del gen MGMT que se asocia a la respuesta a la quimioterapia en gliomas (Esteller et al., 2000).

Con la llegada de tecnologías capaces de obtener los mapas de metilación de DNA y de modificaciones de las histonas a la escala completa del genoma, ha sido posible investigar dichas alteraciones en el contexto de distintas enfermedades. De nuevo, la investigación en cáncer ha sido la punta de lanza que ha permitido demostrar el valor clínico de dichos estudios (Esteller et al., 2000). La obtención de los perfiles de alteraciones epigenéticas en muchos tipos de cáncer ha permitido estudiar su relación con diversas características clínicas y demostrar su valor como biomarcadores aplicables a la práctica clínica. En otros contextos patológicos, los avances se han producido a diferentes velocidades. Para poder entender la relevancia de la desregulación epigenética en contexto de enfermedades inmunomediadas es importante entender su participación en procesos normales de diferenciación y adquisición de funciones.

### MECANISMOS EPIGENÉTICOS EN LA DIFERENCIACIÓN Y EN FUNCIÓN INMUNE

La diferenciación hematopoyética dará lugar a todos los tipos celulares del sistema inmune, además de los glóbulos rojos y las plaquetas. En las decisiones que inicialmente separan a las células madre hematopo-

yéticas en los precursores de los linajes mieloide y linfoide y, más adelante, en ramificaciones sucesivas, en las formas que irán dando lugar a todos los tipos celulares del sistema inmune, distintos grupos de factores de transcripción se coordinan con la maquinaria epigenética y van definiendo perfiles de modificaciones que se asocian a los perfiles de expresión de cada estadio y que serán característicos de cada una de las formas diferenciadas. El uso de metodologías de análisis epigenómico ha permitido obtener los mapas de metilación de DNA (Netea, 2013) y modificaciones de histonas en distintos estadios y tipos celulares diferenciados. De manera análoga a la proximidad genética entre organismos a lo largo de la evolución, los tipos celulares más próximos, dentro de cada linaje, comparten una proporción más alta de su epigenoma.

Sin embargo, la diferenciación de las células inmunes no termina en la médula ósea y existen procesos de diferenciación terminal que se producen en órganos como el bazo, los nódulos linfáticos o en tejidos como los pulmones, el cerebro o el hígado, entre otros. Estos procesos de diferenciación terminal también están acompañados de cambios epigenéticos que se asociarán con la adquisición de características como la memoria en los linfocitos B y T, de propiedades inflamatorias en macrófagos o células dendríticas activadas, o de rasgos específicos como los de los macrófagos alveolares o las células de microglía, de gran importancia en el mantenimiento de la homeostasis del sistema nervioso. Como se ha mencionado anteriormente, se considera que las células de la inmunidad adaptativa se caracterizan por la especificidad y por la adquisición de memoria. En oposición, tradicionalmente se ha considerado que las células de la inmunidad innata no tienen memoria. Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado que las células de la inmunidad innata también tienen capacidad de adquisición de memoria y ésta está directamente asociada a cambios epigenéticos en genes relacionados con la adquisición de tolerancia o de inmunidad entrenada ((Netea, 2013); (Saeed et al., 2014)).

### ALTERACIONES EPIGENÉTICAS EN ENFERMEDADES INMUNOMEDIADAS

Es posible que la inmunidad de un organismo no funcione de manera efectiva o adecuada. Dado que existen dos tipos de inmunidad, innata y adaptativa, las alteraciones se pueden producir de manera predominante en una de ellas, la cual a su vez puede impactar al funcionamiento de la otra. En ese sentido, uno puede modelizar distintos contextos patológicos en que la respuesta inmune adaptativa se encuentre exacerbada y otros en que la respuesta deficiente



(Figura 5) (Grateau et al., 2013). El primer tipo de respuesta alterada lo manifiestan las enfermedades autoinmunes, en las que se producen anticuerpos contra moléculas, células u órganos del mismo organismo. Una respuesta deficiente, en cambio, es característica de individuos con inmunodeficiencias, en algunas de las cuales, por ejemplo, el individuo es incapaz de desarrollar memoria adaptativa, y no se producen linfocitos B o T de memoria. En otros contextos patológicos predomina la desregulación de inmunidad innata, sobre todo en el sentido de respuestas más acentuadas o en ausencia de un estímulo externo. En el caso, por ejemplo, de las enfermedades autoinflamatorias. Aunque las enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias tienen una presentación similar, existen diversos rasgos clínicos e inmunológicos que las diferencian (Grateau et al., 2013). En las autoinmunes suele haber autoanticuerpos (que son producidos por clones autorreactivos de linfocitos B) mientras que en las autoinflamatorias aparecen elevados los niveles de moléculas inflamatorias como la citocina IL-1. Además de las enfermedades autoinmunes, autoinflamatorias o inmunodeficiencias, existen numerosas condiciones patológicas

asociadas al sistema inmune como pueden ser las respuestas exacerbadas a infecciones, las alergias o las alteraciones que se producen en la inmunidad asociadas al desarrollo del cáncer.

Los avances de la Genética han permitido avanzar en el conocimiento de las alteraciones moleculares que subyacen a numerosas enfermedades inmunomediadas. En el caso de los síndromes monogénicos, una mutación que puede implicar tanto la pérdida como ganancia de función es la responsable de la aparición de unas características clínicas. Se han descrito más de 400 síndromes monogénicos que dan lugar a alteraciones de la inmunidad (Bousfiha et al., 2022). Las mutaciones afectan a genes que son relevantes para la diferenciación y función inmune. Aunque existen numerosos síndromes monogénicos, se trata de enfermedades raras en la mayor parte de casos. Muchos pacientes con clínicas similares no presentan mutaciones. Es el caso de enfermedades como la inmunodeficiencia común variable, la inmunodeficiencia sintomática más común de la edad adulta. En estos pacientes, los niveles de anticuerpos son muy bajos y está asociado a la producción baja de linfocitos B de memoria.

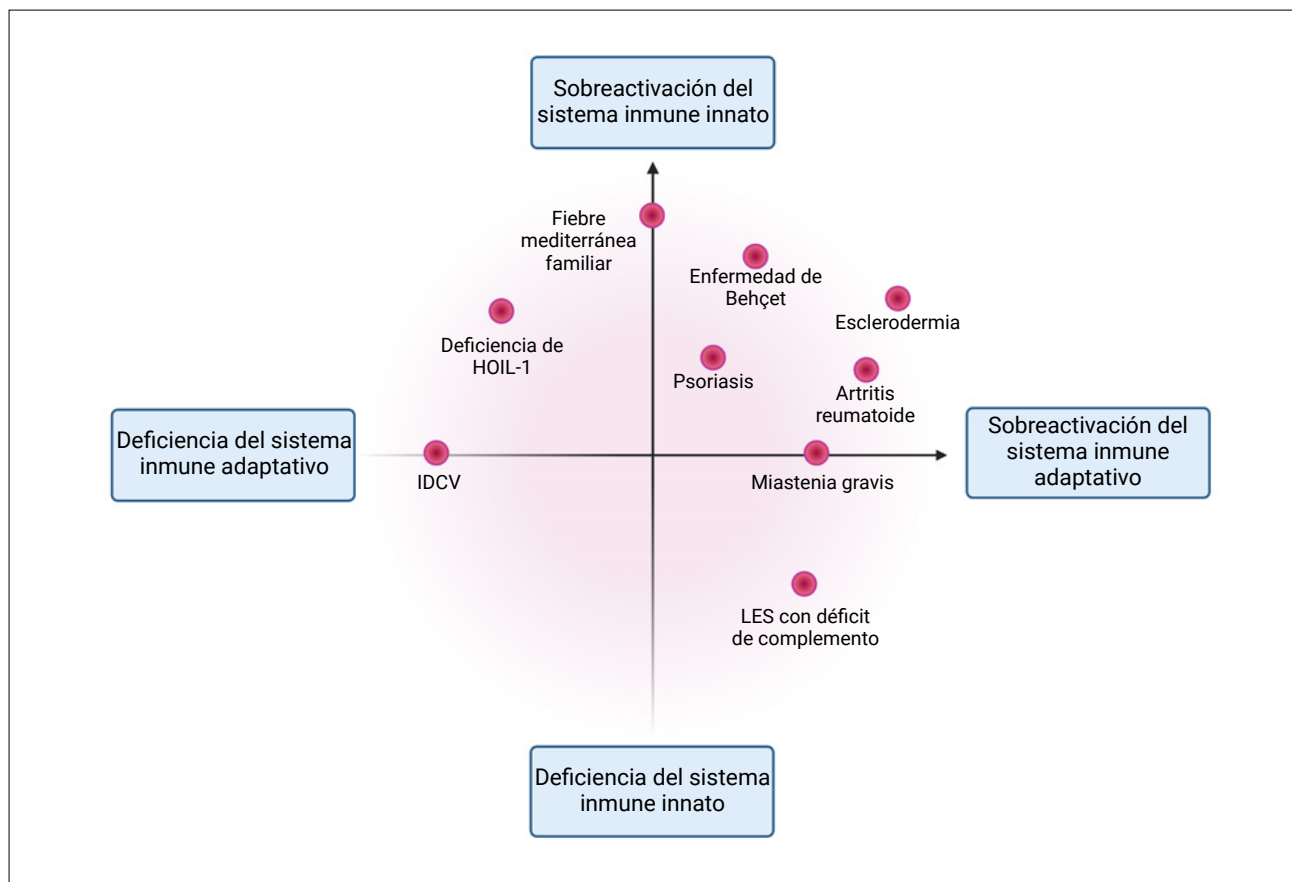


Figura 5. Esquema de algunas patologías asociadas al sistema inmune. Se representa la contribución de la desregulación en diferentes enfermedades del sistema inmune innato y adaptativo, bien en su deficiencia o hiperactivación. LES: Lupus eritematoso sistémico.



En pacientes con inmunodeficiencia común variable los pacientes tienen infecciones recurrentes en oídos, senos nasales y sistema respiratorio. También tienen un mayor riesgo de presentar trastornos digestivos, trastornos autoinmunitarios, trastornos sanguíneos y cáncer. La inmunodeficiencia variable común puede ser heredada, o puede desarrollarse durante la vida. Mientras que algunos pacientes diagnosticados con esta inmunodeficiencia poseen mutaciones en genes, otros no las presentan lo cual abre la posibilidad de que otro tipo de alteraciones, no genéticas, puedan conducir al mismo tiempo de manifestaciones clínicas.

En otros tipos de enfermedades inmunomediadas, como las autoinmunes, la enfermedad no aparece asociada a una mutación concreta. En dichas enfermedades, existen variantes genéticas de numerosos genes que confieren una susceptibilidad al desarrollo de las mismas (Bousfiha et al., 2022). Cada variante genética no tiene capacidad de conducir al desarrollo de la enfermedad, pero cuando se acumulan varias de ellas la probabilidad de que el desarrolle la enfermedad aumenta, aunque no necesariamente se desarrolla y si lo hace puede ser en distintos momentos de la vida del individuo en que un detonante puede conducir a la aparición de la misma. Una observación interesante es que el mismo patrón de variantes de susceptibilidad puede conducir o no a la aparición de la enfermedad. Esta circunstancia la ejemplifican parejas de gemelos idénticos que son discordantes en cuanto al desarrollo de estas enfermedades complejas (Ballestar, 2010). A pesar de compartir variantes genéticas, la discordancia al desarrollo de la enfermedad evidencia que otros factores pueden desembocar en su aparición.

Aunque existen muchas más observaciones que apuntan a que mecanismos adicionales a los puramente genéticos contribuyen o participan en el desarrollo de enfermedades se pueden mencionar algunos ejemplos, que incluyen los comentados anteriormente, es decir 1) ausencia de mutaciones y diagnóstico clínico muy similar al de pacientes que tienen mutaciones para un determinado síndrome monogénico y 2) discordancia en las manifestaciones clínicas en individuos genéticamente idénticos (o que comparten variantes de susceptibilidad).

### ALTERACIONES EPIGENÉTICAS EN ENFERMEDADES INMUNES

La identificación de alteraciones epigenéticas en todos los tipos de cáncer y su relación con distintos aspectos clínicos han impulsado el desarrollo de numerosos métodos y tecnologías para su análisis sistemático en distintos contextos. A lo largo de estos últimos años ha habido una toma de conciencia pro-

gresiva de la relevancia de los mecanismos epigenéticos en el control de la función celular y, por tanto, de su desregulación en contextos patológicos.

En relación con las enfermedades inmunomediadas, ha habido avances tanto en enfermedades más próximas a síndromes monogénicos como en enfermedades autoinmunes. También se ha avanzado en el contexto de inmunidades alteradas en el contexto de infección y cáncer.

En el contexto de inmunodeficiencias relacionadas con síndromes monogénicos se pueden mencionar los avances en la inmunodeficiencia común variable. Como se ha comentado anteriormente, existen tanto pacientes en los que se han identificado mutaciones en genes relevantes en diferenciación o activación linfocitaria como otros en los que no se detectan mutaciones, a pesar de que la tecnología actual permite obtener toda la secuencia del genoma o analizar mutaciones que se pueden producir en determinados linajes. De hecho, la mayor parte de los pacientes con inmunodeficiencia común variable no poseen mutaciones. En este contexto, nuestro equipo fue el primero en identificar alteraciones en la metilación del DNA de la subpoblación de linfocitos B de memoria en estos pacientes (Rodríguez-Cortez et al., 2015). Esta población de linfocitos se encuentra disminuida en los pacientes con inmunodeficiencia común variable y es una de las razones por la que estos pacientes son incapaces de desarrollar memoria. En nuestro laboratorio, pudimos ver que las alteraciones epigenéticas se producen exclusivamente en las células B de memoria y estudios subsiguientes indicaban que estas alteraciones se producen durante la reacción que se producen en los nódulos linfáticos (Rodríguez-Ubreva et al., 2022), de manera que apuntan al compartimento donde potencialmente se podría intervenir para revertir estas alteraciones.

Otro grupo de enfermedades inmunomediadas en las que nuestro laboratorio, y otros muchos, han investigado la participación de alteraciones epigenéticas es el compuesto por las patologías autoinmunes. Como se ha comentado anteriormente, muchas enfermedades autoinmunes son genéticamente complejas y su desarrollo está asociado a la acumulación de variantes genéticas que confieren susceptibilidad, aunque no necesariamente se asocian al desarrollo de las mismas. Los gemelos discordantes para estas enfermedades ejemplifican la existencia de componentes adicionales a la mera susceptibilidad genética. En este sentido, nuestros estudios sobre las alteraciones en la metilación estudiando gemelos discordantes para lupus eritematoso, una enfermedad autoinmune sistémica arquetípica, constituyeron una referencia que destacaba la participación de las alteraciones epigenéticas en este contexto de enfermedades (Rodríguez-Ubreva et al., 2022). En concreto, dicho estudio fue el primero en realizar una comparación de los perfiles de metila-





ción de más de 800 genes entre los gemelos con lupus y sus hermanos sanos, y se identificaron niveles más bajos de metilación en unos 50 genes en los gemelos con lupus, mientras que los sanos mostraban niveles comparables a la población control. Aunque dicho estudio no aportó datos sobre la relevancia clínica de los cambios observados, abrió la puerta a numerosos estudios donde se ha investigado la relación entre las alteraciones en la metilación de DNA y otras modificaciones epigenéticas, y diversos aspectos funcionales y patológicos en el contexto de la autoinmunidad.

#### PERSPECTIVA DEL ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES EPIGENÉTICAS EN LA CLÍNICA DE ENFERMEDADES INMUNOMEDIADAS

En la última década, se han publicado numerosos artículos describiendo la existencia de alteraciones epigenéticas en el contexto de enfermedades inmunomediadas. El mayor número de avances se han producido en el grupo de las autoinmunes, donde se han identificado numerosas asociaciones y mecanismos que relacionan alteraciones epigenéticas con diversos aspectos clínicos. Las enfermedades del grupo de las autoinmunes más estudiadas incluyen el lupus (eritematoso sistémico y otras formas), la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple entre otras. La calidad y relevancia biológica y clínica de los estudios epigenéticos en este grupo de enfermedades ha aumentado a medida que se han considerado aspectos con el estudio de poblaciones celulares relevantes al aspecto patológico a estudiar (y no simplemente sangre total) y se han obtenido cohortes con el tamaño adecuado a la cuestión patológica a estudiar. Por ejemplo, se ha demostrado que en el caso de la artritis reumatoide, los epigenomas de los fibroblastos ubicados en el sinovio de distintas articulaciones están alterados de manera distinta en relación a su afección (Frank-Bertoncelj et al., 2017). Otros estudios realizados en distintos tipos de células inmunes (linfocitos B, T y monocitos) han demostrado relaciones significativas entre los cambios de metilación de DNA y factores como la actividad de la enfermedad ((Mok et al., 2018); (Rodríguez-Ubreva et al., 2019)), los diferentes subtipos (Altorok et al., 2015) o anticipan predecir la evolución (de la Calle-Fabregat et al., 2022) y la respuesta a tratamientos ((Nair et al., 2020); (Plant et al., 2016)).

Estos ejemplos de asociaciones constituyen una pequeña muestra de un área que continua en expansión y que aspira, por un lado, a proporcionar mecanismos adicionales a los puramente genéticos que expliquen los procesos de desregulación en enfermedades genéticamente complejas y, por otro, a generar marcadores para mejorar la clasificación y tratamiento de los pacientes de estas enfermedades.

#### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Altorok, N., Tsou, P.-S., Coit, P., Khanna, D., & Sawalha, A. H. (2015). Genome-wide DNA methylation analysis in dermal fibroblasts from patients with diffuse and limited systemic sclerosis reveals common and subset-specific DNA methylation aberrancies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(8), 1612–1620. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205303>
2. Ballestar, E. (2010). Epigenetics lessons from twins: Prospects for autoimmune disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 39(1), 30–41. <https://doi.org/10.1007/s12016-009-8168-4>
3. Baylin, S. B., & Jones, P. A. (2016). Epigenetic Determinants of Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8(9), a019505. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019505>
4. Blattler, A., & Farnham, P. J. (2013). Cross-talk between site-specific transcription factors and DNA methylation states. *The Journal of Biological Chemistry*, 288(48), 34287–34294. <https://doi.org/10.1074/jbc.R113.512517>
5. Bousfiha, A., MounDIR, A., Tangye, S. G., Picard, C., Jeddane, L., Al-Herz, W., Rundles, C. C., Franco, J. L., Holland, S. M., Klein, C., Morio, T., Oksenhendler, E., Puel, A., Puck, J., Seppänen, M. R. J., Somech, R., Su, H. C., Sullivan, K. E., Torgerson, T. R., & Meyts, I. (2022). The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *Journal of Clinical Immunology*. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01352-z>
6. de la Calle-Fabregat, C., Rodríguez-Ubreva, J., Ciudad, L., Ramírez, J., Celis, R., Azuaga, A. B., Cuervo, A., Graell, E., Pérez-García, C., Díaz-Torné, C., Salvador, G., Gómez-Puerta, J. A., Haro, I., Sanmartí, R., Cañete, J. D., & Ballestar, E. (2022). The synovial and blood monocyte DNA methylomes mirror prognosis, evolution, and treatment in early arthritis. *JCI Insight*, 7(9), e158783. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.158783>
7. Esteller, M., Garcia-Foncillas, J., Andion, E., Goodman, S. N., Hidalgo, O. F., Vanaclocha, V., Baylin, S. B., & Herman, J. G. (2000). Inactivation of the DNA-repair



- gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *The New England Journal of Medicine*, 343(19), 1350–1354. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011093431901>
8. Feinberg, A. P. (2007). Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease. *Nature*, 447(7143), 433–440. <https://doi.org/10.1038/nature05919>
  9. Frank-Bertoncelj, M., Trenkmann, M., Klein, K., Karouzakis, E., Rehrauer, H., Bratus, A., Kolling, C., Armaka, M., Filer, A., Michel, B. A., Gay, R. E., Buckley, C. D., Kollias, G., Gay, S., & Ospelt, C. (2017). Epigenetically-driven anatomical diversity of synovial fibroblasts guides joint-specific fibroblast functions. *Nature Communications*, 8, 14852. <https://doi.org/10.1038/ncomms14852>
  10. Grateau, G., Hentgen, V., Stojanovic, K. S., Jéru, I., Amselem, S., & Steichen, O. (2013). How should we approach classification of autoinflammatory diseases? *Nature Reviews. Rheumatology*, 9(10), 624–629. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.101>
  11. Mok, A., Rhead, B., Hologue, C., Shao, X., Quach, H. L., Quach, D., Sinclair, E., Graf, J., Imboden, J., Link, T., Harrison, R., Chernitskiy, V., Barcellos, L. F., & Criswell, L. A. (2018). Hypomethylation of CYP2E1 and DUSP22 Promoters Associated With Disease Activity and Erosive Disease Among Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 70(4), 528–536. <https://doi.org/10.1002/art.40408>
  12. Nair, N., Plant, D., Verstappen, S. M., Isaacs, J. D., Morgan, A. W., Hyrich, K. L., Barton, A., Wilson, A. G., & MATURA investigators. (2020). Differential DNA methylation correlates with response to methotrexate in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 59(6), 1364–1371. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez411>
  13. Netea, M. G. (2013). Training innate immunity: The changing concept of immunological memory in innate host defence. *European Journal of Clinical Investigation*, 43(8), 881–884. <https://doi.org/10.1111/eci.12132>
  14. Plant, D., Webster, A., Nair, N., Oliver, J., Smith, S. L., Eyre, S., Hyrich, K. L., Wilson, A. G., Morgan, A. W., Isaacs, J. D., Worthington, J., & Barton, A. (2016). Differential Methylation as a Biomarker of Response to Etanercept in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 68(6), 1353–1360. <https://doi.org/10.1002/art.39590>
  15. Pretolani, M., & Vargaftig, B. B. (1991). [Role of lipid mediators in allergic reactions]. *Comptes Rendus Des Seances De La Societe De Biologie Et De Ses Filiales*, 185(1–2), 37–45.
  16. Rodríguez-Cortez, V. C., Del Pino-Molina, L., Rodríguez-Ubreva, J., Ciudad, L., Gómez-Cabrero, D., Company, C., Urquiza, J. M., Tegnér, J., Rodríguez-Gallego, C., López-Granados, E., & Ballestar, E. (2015). Monozygotic twins discordant for common variable immunodeficiency reveal impaired DNA demethylation during naïve-to-memory B-cell transition. *Nature Communications*, 6, 7335. <https://doi.org/10.1038/ncomms8335>
  17. Rodríguez-Ubreva, J., Arutyunyan, A., Bonder, M. J., Del Pino-Molina, L., Clark, S. J., de la Calle-Fabregat, C., Garcia-Alonso, L., Handfield, L.-F., Ciudad, L., Andrés-León, E., Krueger, F., Català-Moll, F., Rodríguez-Cortez, V. C., Polanski, K., Mamanova, L., van Dongen, S., Kiselev, V. Y., Martínez-Saavedra, M. T., Heyn, H., ... Ballestar, E. (2022). Single-cell Atlas of common variable immunodeficiency shows germinal center-associated epigenetic dysregulation in B-cell responses. *Nature Communications*, 13(1), 1779. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29450-x>
  18. Rodríguez-Ubreva, J., de la Calle-Fabregat, C., Li, T., Ciudad, L., Ballestar, M. L., Català-Moll, F., Morante-Palacios, O., Garcia-Gomez, A., Celis, R., Humby, F., Nerviani, A., Martin, J., Pitzalis, C., Cañete, J. D., & Ballestar, E. (2019). Inflammatory cytokines shape a changing DNA methylome in monocytes mirroring disease activity in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(11), 1505–1516. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215355>
  19. Saeed, S., Quintin, J., Kerstens, H. H. D., Rao, N. A., Aghajani-farah, A., Matarese, F., Cheng, S.-C., Ratter, J., Berentsen, K., van der Ent, M. A., Sharif, N., Janssen-Megens, E. M., Ter Huurne, M., Mandoli, A., van Schaik, T., Ng, A., Burden, F., Downes, K., Frontini, M., ... Stunnenberg, H. G. (2014). Epigenetic programming of monocyte-to-macrophage differentiation and trained innate immunity. *Science (New York, N.Y.)*, 345(6204), 1251086. <https://doi.org/10.1126/science.1251086>
  20. Waddington, C. H. (1957). *The Strategy of the Genes*. ISBN 9781138998131

---

**Si desea citar nuestro artículo:**

Calafell-Segura J, Ballestar E. Relevancia de la epigenética en el funcionamiento del sistema inmune. *RACSG.2023;112(01):18-27*. [rac.2023.112.1.org02](https://doi.org/10.112112.1.org02)