

Asociación de los patrones de metilación en miRNAs relacionados a enfermedades gastrointestinales en Síndrome de Down: Una revisión narrativa

Association of methylation patterns in miRNAs related to gastrointestinal diseases in Down syndrome: A narrative review



Citación:

German-Valenzuela J, Angulo-Rojo C, Baldenebro-Felix D, Guadrón-Llanos A, Magaña-Gómez J. Asociación de los patrones de metilación en miRNAs relacionados a enfermedades gastrointestinales en Síndrome de Down: Una revisión narrativa. UAS J Med Res. 2024 Jul;1(1):35-41.

Recibido:

22 de noviembre del 2023

Aceptado:

4 de julio del 2024

Publicado:

8 de julio del 2024

Copyright: © 2024 German-Valenzuela et al. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia de Creative Commons Attribution, que permite el uso, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se cite al autor original y la fuente.

Financiamiento:

En este trabajo no se requirió ningún tipo de financiación.

*Autor Correspondiente:

Javier Abednego Magaña-Gómez,
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1081-6997>,
 Email: jmagana@uas.edu.mx

Jesús German-Valenzuela¹, Carla Angulo-Rojo¹, Diana Baldenebro-Felix¹, Alma Guadrón-Llanos¹, Javier Magaña-Gómez^{1,2*}

¹ Programa de Posgrado en Ciencias en Biomedicina Molecular, Facultad de medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México., ² Facultad de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México.

Resumen

Debido a su condición genética el síndrome de Down (SD) se asocia con múltiples comorbilidades como enfermedades gastrointestinales, entre las que destacan enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca y colitis ulcerosa. Éstas se han asociado con patrones diferenciales de expresión en miRNAs debido a la función reguladora de distintos procesos que tienen estas moléculas. A su vez, la expresión de miRNAs puede estar regulada por patrones de metilación que podrían estar alterados en SD debido a la presencia del gen de la enzima Dnmt3L en el cromosoma 21 (HSA21), que participa en la generación de patrones de metilación de novo. Esta asociación podría explicar los mayores riesgos de comorbilidades y la diversidad fenotípica en SD. Para ello nos planteamos como objetivo conocer el estado del arte actual que relaciona las enfermedades gastrointestinales, expresiones de miRNAs y patrones de metilación en SD. El estudio de estas relaciones es un área de oportunidad para la investigación biomédica en la búsqueda de biomarcadores o posibles objetivos terapéuticos.

Palabras clave: Metilación del DNA, enfermedades gastrointestinales, síndrome de Down, miRNAs, epigenética.

Abstract

Down syndrome (DS) is associated with multiple comorbidities such as gastrointestinal diseases, including Crohn's disease, celiac disease, and ulcerative colitis. These diseases have been associated with differential expression patterns in miRNAs due to the regulatory function of these molecules in different processes. The expression of miRNAs may be regulated by methylation patterns that in turn could be altered in DS due to the presence of the Dnmt3L enzyme gene on chromosome 21 (HSA21) that participates in the generation of de novo methylation patterns. That could explain the increased risks of comorbidities and phenotypic diversity observed in DS. The objective of this review was to know the current state of the art relating methylation patterns and miRNAs expressions with gastrointestinal diseases in DS. The study of these relationships is an area of opportunity for biomedical research in the search for biomarkers or possible therapeutic targets.

Keywords: DNA methylation, gastrointestinal diseases, Down syndrome, miRNAs, epigenetics.

Introducción

El síndrome de Down (SD) es el trastorno genético más común asociado con la discapacidad intelectual, siendo la trisomía del cromosoma 21 del *Homo sapiens* (HSA21) la causa de mayor prevalencia. El SD involucra múltiples manifestaciones clínicas como cardiopatía congénita, hipotonía muscular, enfermedad de Alzheimer de aparición temprana, problemas de audición y visión, trastornos gastrointestinales, obesidad y envejecimiento temprano, entre otros.¹ Para comprender los mecanismos moleculares que subyacen a esta condición se ha introducido el estudio de un grupo de moléculas de RNA monocatenarios no codificantes, llamados microRNAs (miRNAs), que actúan como reguladores postranscripcionales y podrían ayudar a explicar las comorbilidades en individuos con SD.² A su vez, estas moléculas podrían ser expresadas diferencialmente de acuerdo con fenómenos tanto genéticos como epigenéticos, siendo las metilaciones uno de los más estudiados. Con el fin de conocer el estado del arte actual que relaciona los trastornos gastrointestinales, expresión de miRNAs y metilaciones en síndrome de Down, se llevó a cabo la presente revisión narrativa.

Método de recolección de datos

Se revisó la base de datos Pubmed medline, utilizando los términos MeSH: "Down syndrome", "DNA methylation", "miRNAs" y "Gastrointestinal diseases". Se tomaron en cuenta los artículos publicados en los últimos 10 años en inglés y español, incluyendo los que fueran artículos originales y revisiones sistemáticas con metaanálisis que incluyeran dos o más términos MeSH anteriormente mencionados. Para el desarrollo del presente trabajo no fue necesaria la obtención de consentimientos informados, dado que no se incluyeron datos de pacientes.

Síndrome de Down

El síndrome de Down (SD) es un trastorno genético ocasionado por una trisomía completa o parcial del cromosoma 21 (HSA21). Su nombre se debe al médico

británico John Langdon Haydon Down quien, en 1866, mientras trabajaba en el Asilo Real de Earlswood con pacientes con discapacidad intelectual, estableció una clasificación según características fenotípicas en la cual incluía a las personas con SD.³

De acuerdo con datos publicados por la Organización de las Naciones Unidas (ONU, 2023), la incidencia a nivel mundial del SD se sitúa en 1 de cada 1,000 recién nacidos. En Europa se estiman 4.9 de cada 10,000 recién nacidos, mientras que en Estados Unidos en 2013 se reportó 6.7 de cada 10,000 recién nacidos.⁴

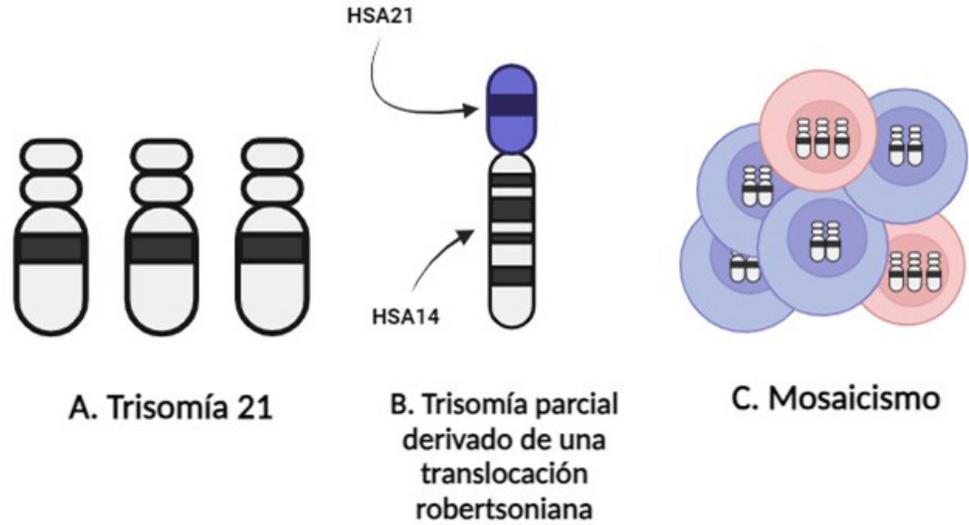
En México, de acuerdo con la Secretaría de Salud (2020) las cifras son aproximadamente 1 de cada 691 recién nacidos. En Sinaloa, se estiman 60 casos de SD por cada 205,983 nacimientos, lo que resulta en una prevalencia de 2.9 por cada 10,000 nacimientos.⁵

La causa genética del SD es la trisomía 21 (Ts21) parcial o completa, es decir, la presencia de una parte o un supernumerario completo del HSA21, o bien, por una translocación robertsoniana (**figura 1**). La Ts21 completa es la etiología más común ya que se presenta en el 95% de los pacientes con SD mientras que el 3% tiene presencia parcial del HSA21 y solamente el 2% presenta mosaicismo, lo que indica que solo algunas células del organismo presentan la Ts21.⁶

La edad de la madre es el factor de riesgo más presente en SD, tal como sucede en todas las trisomías autosómicas; después de los 35 años aumenta el riesgo de que el neonato tenga Ts21 y a medida que el embarazo sea a mayor edad, el riesgo será proporcionalmente mayor. Esto es debido a errores en la ovogénesis en la primera división meiótica materna por la no disyunción de las cromátides hermanas del HSA21. Sin embargo, también podría ocurrir en la meiosis paterna I o II, o en la mitosis tras la formación del cigoto.³

Las manifestaciones clínicas del SD abarcan múltiples complicaciones a nivel estructural y funcional en distintos sistemas corporales, pero principalmente el musculoesquelético, neurológico y cardiovascular,

Figura 1. Causa genética del síndrome de Down. **(A)** La primera es la trisomía 21 completa, **(B)** la segunda es una trisomía 21 parcial derivado de una translocación robertsoniana, en la que el brazo largo del HSA21 se transloca en el cromosoma 14 y en la **(C)** tercera se muestra mosaïcismo de trisomía 21 en la que solo algunas células del organismo presentan esta aneuploidía.



con un impacto negativo en el desarrollo general. Los signos en los recién nacidos incluyen orejas pequeñas, braquicefalia, puente nasal plano, cuello corto, manos grandes, hipotonía e hiperflexibilidad; los defectos congénitos cardíacos, problemas oftalmológicos y pérdida de la audición.³

También ocurren desórdenes estructurales y funcionales en el sistema nervioso central (SNC) que engloban al deterioro cognitivo y discapacidad intelectual, disfunción del sistema músculo esquelético, trastornos en el sistema digestivo, así como desórdenes metabólicos y disrupción endocrina del eje hipotálamo-hipófisis y glándula tiroideas.⁷

Mecanismos moleculares asociados al síndrome de Down

Se han propuesto dos hipótesis para explicar las alteraciones biológicas que desembocan en las manifestaciones clínicas del SD. Éstas se relacionan con la sobreexpresión de genes presentes en una región del brazo largo del HSA21 denominada región crítica del síndrome de Down (DSCR, por sus siglas en inglés).^{8,9} La primera hipótesis aborda el efecto de compensación de dosis de genes presentes en HSA21 que incluye las consecuencias de los genes directamente sobreexpresados o bien, de su influencia sobre otros genes presentes en otros cromosomas. La segunda hipótesis se refiere a una alteración global de la expresión génica causada por el HSA21 adicional que ocasiona una interrupción de la homeostasis biológica.¹⁰

Metilación

La epigenética es un campo de estudio que involucra a todos los cambios hereditarios o de expresión de genes

pero que no involucran alteraciones en la secuencia del DNA. Dichos cambios son responsables de los patrones de expresión génica presentes en tejidos y células estrechamente regulados. Las modificaciones de histonas y los patrones de metilación son las modificaciones epigenéticas predominantes, encargadas de activar o inactivar genes que regulan el crecimiento celular, proliferación y apoptosis.¹¹

El fenómeno de la metilación puede abordarse como un proceso fisiológico en la expresión génica. Sin embargo, también podría ocurrir de manera diferencial entre individuos, debido a factores genéticos intrínsecos y a factores externos o ambientales (**figura 2**). Existe evidencia que asocia las modificaciones epigenéticas con el mecanismo de diversas enfermedades incluyendo cáncer, asma y defectos congénitos.¹¹

La metilación del DNA es la marca epigenética más estudiada. Comienza con la metilación de la posición 5' de una citosina en el genoma (**figura 3**), llevada a cabo por las enzimas pertenecientes a la familia de las DNA metiltransferasas (DNMT) para formar 5-metilcitosina (5-mC), presente aproximadamente en un 4-5% en el genoma humano de acuerdo con el tipo de célula. Además, la mayor parte de la metilación ocurre en los dinucleótidos CpG.¹²

Existen algunos factores que afectan la metilación del genoma, entre esos factores extrínsecos podemos encontrar a algunos nutrientes provenientes de la alimentación entre ellos se encuentran algunas vitaminas del complejo B (piridoxina, ácido fólico y cobalamina) que forman parte del metabolismo de un carbono que produce el donador de grupos metilo intracelular S-adenosilmetionina (SAM). Por otro lado, también la

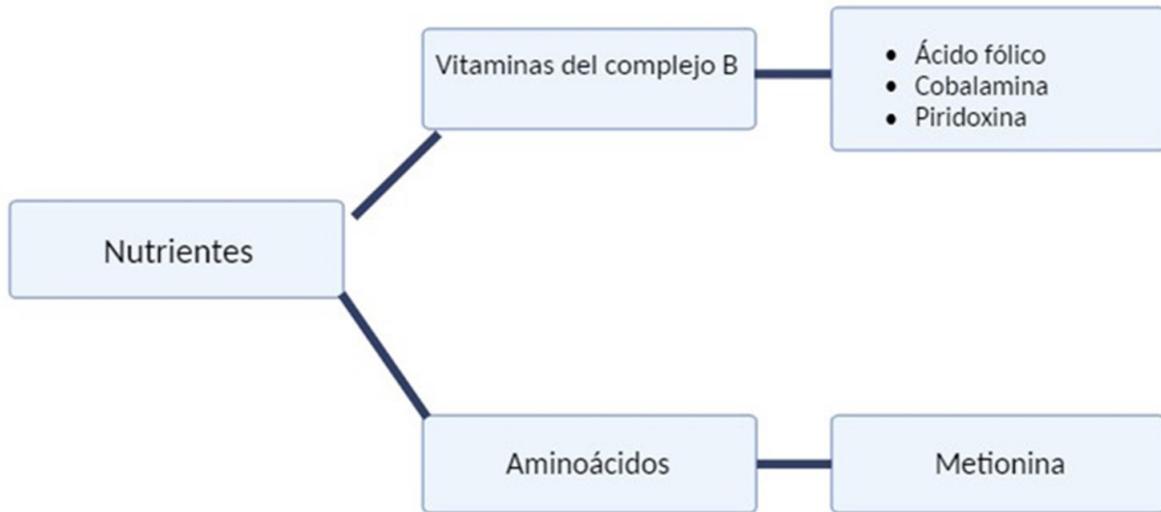


Figura 2. Factores extrínsecos que influyen en la metilación.

metionina es importante para la producción de SAM mediante su conversión en homocisteína.¹¹

La metiltransferasa Dnmt1 ejerce su actividad durante la replicación del DNA para copiar el patrón de metilación del DNA de la cadena parental a la cadena hija recién sintetizada. Sin embargo, las isoformas Dnmt3a y Dnmt3b pueden establecer un nuevo patrón de metilación en el DNA no metilado, conocido como metilación de novo.¹³

En las regiones reguladoras de un gen, existen ciertas secuencias denominadas islas CpG, las cuales son más susceptibles de ser metiladas. Estas islas son tramos de aproximadamente 1000 pares de bases que contienen mayor cantidad de CpG que el resto del genoma y que en su mayoría no están metilados.^{11,13}

En el genoma humano existen 30 millones de dinucleótidos CpG. Su metilación en regiones promotoras de los genes trae como resultado la inhibición de la transcripción; además, el estado de metilación de regiones intragénicas también es importante en la regulación de la transcripción.¹¹

Metilación en síndrome de Down

Existe una metiltransferasa, miembro de la familia de las Dnmt, que se trata de una proteína que carece del dominio catalítico presente en las otras isoformas Dnmt. Ésta se expresa principalmente en el desarrollo temprano y está restringida a las células germinales y al timo en la edad adulta. Aunque no tiene actividad catalítica propia, se asocia con Dnmt3a y Dnmt3b, estimulando su actividad catalítica mediante la unión a enzimas modificadoras de histonas.¹⁴

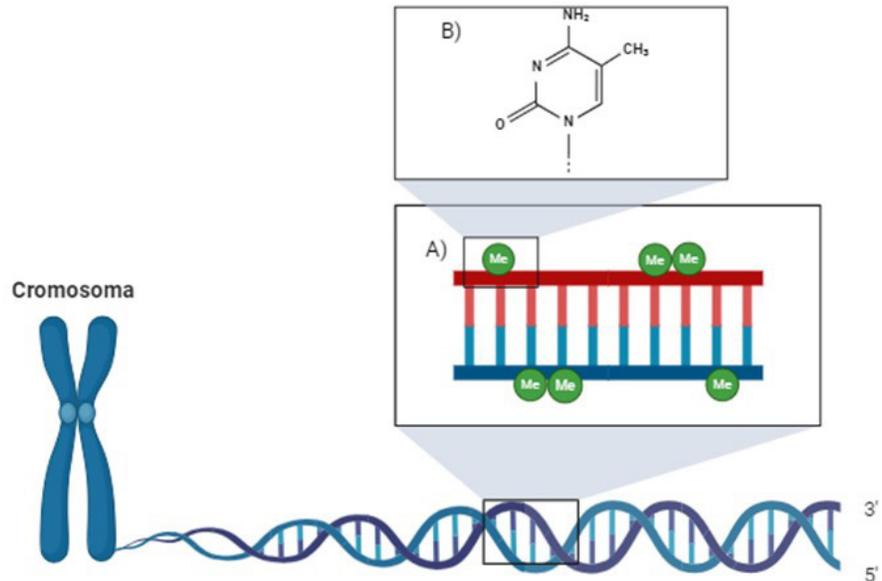
De manera interesante, el gen de la enzima Dnmt3l se encuentra en la DSCR del HSA21, por lo que el SD podría asociarse a patrones diferenciales de metilación y explicar la diversidad fenotípica asociada. Sin embargo, este campo ha sido poco explorado hasta ahora, siendo prometedor para la búsqueda de biomarcadores u objetivos terapéuticos.¹⁴

miRNAs

Los miRNAs son pequeños RNAs no codificantes de alrededor de 20-30 nucleótidos, cuya principal actividad es actuar después de la transcripción silenciando genes mediante el reconocimiento de secuencias objetivo en el mRNA. Éstos pueden inhibir la transcripción del mRNA uniéndose al extremo 3' UTR formando una doble cadena que es degradada mediante la formación del complejo de silenciamiento inducido (RISC, por sus siglas en inglés).¹⁵ De esta manera, se comportan como reguladores importantes de la expresión génica en muchos procesos celulares fundamentales, como el control del ciclo celular, las vías de señalización, la proliferación y la apoptosis. Se ha observado que los perfiles de expresión de los miRNAs difieren entre los estados patológicos y el tejido en estado normal.¹⁶

Diversos estudios han utilizado miRNAs como diagnóstico, ya sea solos o en combinación con otros biomarcadores conocidos. Inicialmente se estudió su expresión en tejidos para describir sus acciones funcionales; sin embargo, en la actualidad se conoce que también se pueden obtener de fluidos corporales que están más fácilmente disponibles

Figura 3. Metilación del DNA. **(B)** La metilación del DNA consiste en la adición de grupos metilo al carbono cinco de la citosina para formar 5-metilcitosina, **(A)** los segmentos del DNA más susceptibles a ser metilados son las islas CpG.



en caso de que se requiera analizar.¹⁶

Enfermedades gastrointestinales

La enfermedad gastrointestinal se refiere a cualquier trastorno en algún segmento del tracto gastrointestinal desde el esófago hasta el recto. En el SD, estas afecciones son más frecuentes que en la población eugénica y se agrupan en tres categorías: anomalías anatómicas, anomalías funcionales y anomalías biológicas, inmunológicas e infecciosas. En esta última se encuentran la enfermedad celíaca, (EC) enfermedad de Crohn y (CU) colitis ulcerativa que son resultado de un proceso patológico en el cual se obtiene una respuesta inflamatoria y la destrucción de la mucosa intestinal.¹⁷

miRNAs y enfermedades gastrointestinales

Existen diversos estudios que han encontrado miRNAs expresados diferencialmente en personas con las enfermedades gastrointestinales anteriormente mencionadas (**figura 4**). Los mir-125b, 21-3p, y 155-5p se han encontrado sobreexpresados en tejido inflamado con CU, en contraste con un grupo control, mientras que mir-192 se encontró menos expresado en CU con la enfermedad activa y, por el contrario, sobreexpresado cuando la enfermedad está inactiva.¹⁸

A diferencia de la CU, EC puede provocar inflamación a través de todo el tracto gastrointestinal, no de forma continua sino mediante lesiones salteadas que afectan normalmente a las regiones del íleon y colon. En esta

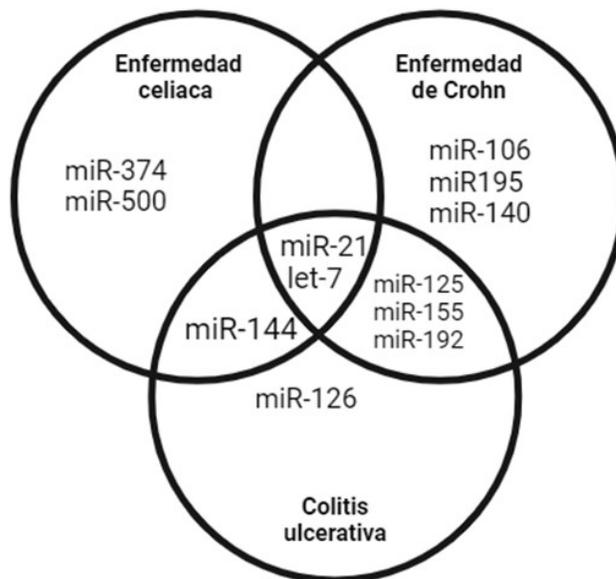
enfermedad se han encontrado sobreexpresados mir-21-3p y mir-155-5p en tejido inflamado de íleon y colon con EC, mientras que en muestras fecales se encontró menos expresado el mir-192.¹⁸

En un metaanálisis de estudios de miRNAs expresados diferencialmente en CU y EC en tejido de mucosa del colon y en sangre periférica, se obtuvo un conjunto final de 158 miRNAs expresados de manera diferencial entre pacientes con CU y 69 miRNAs entre pacientes con EC y controles.¹⁹

También se estudiaron miRNAs circulantes como posibles biomarcadores para el desarrollo de enfermedad celíaca, a partir de 53 muestras de suero, usando secuenciación de nueva generación. En sus resultados ocho miRNAs difirieron entre los controles y las muestras incluyendo a miR-21, miR-374 y let 7, los cuales pueden detectarse hasta un año antes de la positividad a anticuerpo anti-transglutaminasa e incluso algunos normalizan su expresión una vez se comienza el tratamiento de dieta libre de gluten.²⁰

En otros estudios han evaluado el vínculo entre los miRNAs y los aspectos patológicos de enfermedad celíaca, se ha encontrado expresión significativamente disminuida de mir-192-5p al igual que en EC y CU. En cambio, la sobreexpresión de mir-21-5p se relaciona con la regulación de la respuesta inmunitaria en el duodeno de pacientes con EC.²¹

Figura 4. miRNAs expresados diferencialmente en enfermedades gastrointestinales. Se muestran algunos de los miRNAs que se han encontrado expresados diferencialmente en muestras de tejido o sangre en pacientes con enfermedad de Crohn, enfermedad celiaca o colitis ulcerativa, algunos miRNAs se encuentran desregulados en dos de las tres enfermedades o en el caso de miR-21 en las tres enfermedades.



Conclusión

El gen de Dnmt3l se encuentra en DSCR del HSA21, lo cual podría afectar los patrones de metilación en SD y a su vez la expresión génica. Se ha asociado las expresiones diferenciales de miRNAs al desarrollo de enfermedades gastrointestinales. Por lo tanto, existe la posibilidad de que la condición genética del SD supedita los patrones de metilación de los genes de miRNAs y por consiguiente se asocia a un mayor riesgo de desarrollar trastornos gastrointestinales. Estas relaciones representan una gran área de oportunidad en la investigación biomédica mediante la búsqueda de biomarcadores o de posibles objetivos terapéuticos.

Conflicto de intereses

No se declaran conflictos de intereses.

Referencias

1. Antonarakis, S. E., Skotko, B. G., Rafii, M. S., Strydom, A., Pape, S. E., Bianchi, D. W., Sherman, S. L., & Reeves, R. H. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2020 Feb 6; 6(1):9.
2. Moein S, Vaghari-Tabari M, Qujeq D, Majidinia M, Nabavi SM, Yousefi B. MiRNAs and inflammatory bowel disease: An interesting new story. *J Cell Physiol.* 2019 Apr; 234(4):3277-3293.
3. Hamadelseed O, Chan MKS, Wong MBF, Skutella T. Distinct neuroanatomical and neuropsychological features of Down syndrome compared to related neurodevelopmental disorders: a systematic review. *Front Neurosci.* 2023 Aug 3;

17:1225228.

4. Ijezie OA, Healy J, Davies P, Balaguer-Ballester E, Heaslip V. Quality of life in adults with Down syndrome: A mixed methods systematic review. *PLoS One.* 2023 May 1; 18(5): e0280014
5. Sierra Romero M del C, Navarrete Hernández E, Canún Serrano S, Reyes Pablo AE, Valdés Hernández J. Prevalencia del síndrome de Down en México utilizando los certificados de nacimiento vivo y de muerte fetal durante el periodo 2008-2011. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2014 Sep 30; 71(5):292-7.
6. Mačić-Đurović M, Projić P, Ibrulj S, Čakar J, Marjanović D. A comparative analysis of the effectiveness of cytogenetic and molecular genetic methods in the detection of Down syndrome. *Bosn J Basic Med Sci.* 2014 May; 14(2):94.
7. Mazurek D, Wyka J. Down syndrome--genetic and nutritional aspects of accompanying disorders. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2015 May 28; 66(3):189-94.
8. Krivega M, Stiefel CM, Storchova Z. Consequences of chromosome gain: A new view on trisomy syndromes. *Am J Hum Genet.* 2022 Dec 1;109(12):2126-40.
9. Pelleri MC, Cicchini E, Locatelli C, Vitale L, Caracausi M, Piovesan A, et al. Systematic reanalysis of partial trisomy 21 cases with or without Down syndrome suggests a small region on 21q22.13 as critical to the phenotype. *Hum Mol Genet.* 2016 Jun 15; 25(12):2525-2538.
10. De Toma I, Sierra C, Dierssen M. Meta-analysis of transcriptomic data reveals clusters of consistently deregulated gene and disease ontologies in Down syndrome.

PLoS Comput Biol. 2021 Sep 27;17(9). e1009317. Li H, Li W, Liu S, Zong S, Wang W, Ren J, et al. DNMT1, DNMT3A and DNMT3B polymorphisms associated with gastric cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *EBioMedicine*. 2016 Oct 19; 13:125–31.

11. Pinho RM, Maga EA. DNA methylation as a regulator of intestinal gene expression. *Br J Nutr*. 2021 Feb 15;126(11):1611–25.

12. Li H, Li W, Liu S, Zong S, Wang W, Ren J, et al. DNMT1, DNMT3A and DNMT3B polymorphisms associated with gastric cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *EBioMedicine*. 2016 Oct 19; 13:125–31.

13. Neves M, Ribeiro J, Medeiros R, Sousa H. Genetic polymorphism in DNMTs and gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Porto Biomed J*. 2016 Nov; 1(5):164–72.

14. Laufer BI, Gomez JA, Jianu JM, LaSalle JM. Stable DNMT3L overexpression in SH-SY5Y neurons recreates a facet of the genome-wide Down syndrome DNA methylation signature. *Epigenetics Chromatin*. 2021 Mar 9 ;14(1).

15. Lamichhane SR, Thachil T, Gee H, Milic N. Circulating MicroRNAs as prognostic molecular biomarkers in human head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Dis Markers*. 2019 Nov 18; 2019:8632018.

16. Florijn BW, Leontien van der Bent M, Nguyen TMT, Quax PHA, Wermer MJH, Yaël Nossent A, et al. Non-coding RNAs versus protein biomarkers to diagnose and differentiate acute stroke: Systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2023 Sep 29; 32(11):107388.

17. Ravel A, Mircher C, Rebillat A-S, Cieuta-Walti C, Megarbane Feeding problems and gastrointestinal diseases in Down syndrome. *Arch Pediatr*. 2020 Jan 1; 27(1):53–60.

18. Krishnachaitanya SS, Liu M, Fujise K, Li Q. MicroRNAs in inflammatory bowel disease and its complications. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 6;23(15):8751.

19. Yarani R, Shojaeian A, Palasca O, Doncheva NT, Jensen LJ, Gorodkin J, et al. Differentially expressed miRNAs in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Front Immunol*. 2022 Jun 6; 13:865777.

20. Tan IL, Coutinho de Almeida R, Modderman R, Stachurska A, Dekens J, Barisani D, et al. Circulating miRNAs as potential biomarkers for celiac disease development. *Front Immunol*. 2021 Dec 7; 12:734763.

21. Chamani E, Sargolzaei J, Tavakoli T, Rezaei Z. MicroRNAs: Novel markers in diagnostics and therapeutics of celiac disease. *DNA Cell Biol*. 2019 Jul 10; 38(7):708–17.