

**Facultad de Medicina de la Universidad de
Valladolid**

Trabajo Fin de Grado en Medicina

Curso Académico 2015/2016



“Epigenética y asma”

Por Laura Célix Arias y Mateo Ciotti
López

Tutor: Juan José Tellería Orriols

Departamento de Pediatría e Inmunología, Obstetricia y
Ginecología, Nutrición y Bromatología, Psiquiatría e
Historia de la ciencia

Índice

1. Introducción

- 1.1. Importancia del asma bronquial en nuestro medio
- 1.2. Relación de la epigenética con el asma

2. Desarrollo

- 2.1. Mecanismos epigenéticos
 - 2.1.1. Metilación del DNA
 - 2.1.2. Modificaciones post transcripcionales de las histonas
 - 2.1.2.1. Acetilación de las histonas
 - 2.1.2.2. Metilación de las histonas
 - 2.1.2.2.1. Metilación de H3K4
 - 2.1.2.2.2. Metilación de H3K9
 - 2.1.2.2.3. Metilación de H3K27
 - 2.1.3. Micro RNA (miRNA)
- 2.2. Objetivos terapéuticos actuales
 - 2.2.1. Potenciales terapias actuando en la metilación del DNA
 - 2.2.2. Potenciales terapias actuando en la acetilación de las histonas
 - 2.2.3. Potenciales terapias actuando en la metilación de las histonas
 - 2.2.3.1. Metilación de H3K4
 - 2.2.3.2. Metilación de H3K9
 - 2.2.3.3. Metilación de H3K27
 - 2.2.4. Potenciales terapias actuando en el micro RNA
- 2.3. Interacción entre agentes externos y cambios epigenéticos
 - 2.3.1. Infecciones víricas del tracto respiratorio inferior
 - 2.3.2. Alérgenos
 - 2.3.3. Humo del tabaco
 - 2.3.4. Contaminación ambiental y exposición a productos químicos
 - 2.3.5. Exposición a bacterias
 - 2.3.6. Dieta
 - 2.3.7. Obesidad

3. Conclusión

4. Referencias bibliográficas

1.Introducción

1.1. Importancia del asma bronquial en nuestro medio

El asma es una enfermedad crónica de la vía aérea que causa una dificultad respiratoria reversible mediante la broncoconstricción, hipersecreción mucosa y remodelado de la vía aérea, y que afecta a más de 300 millones de personas alrededor del mundo.¹ Algunos estudios demuestran que las enfermedades inflamatorias crónicas del pulmón, entre las cuales se incluye el asma, son la segunda causa de muerte en el mundo después de la patología cardiovascular.²

El asma es la enfermedad crónica más prevalente en la edad pediátrica (especialmente en los países desarrollados). Suele debutar en la edad preescolar, aunque ocasionalmente los síntomas crónicos no aparecen hasta la edad adulta.³ Por ejemplo, en Australia la prevalencia del asma es del 9-11% en el grupo de edades comprendidas entre los 2 y los 4 años, y del 12-16% desde los 5 hasta los 17 años.⁴

La ausencia de criterios diagnósticos que permitan diferenciar entre aquellos niños que desarrollarán sibilancias transitorias asociadas a infecciones del tracto respiratorio inferior de aquellos que lo harán de forma persistente (y que con el tiempo padecerán asma) impide conocer la incidencia real de esta enfermedad.⁵

La importancia de esta patología en relación a su incidencia y sus consecuencias crónicas en los pacientes afectados lleva a la necesidad de descubrir el mecanismo patogénico subyacente con el objetivo de encontrar un tratamiento etiológico que sustituya al actual, centrado en controlar la sintomatología. En esta revisión bibliográfica repasamos los hallazgos más actuales sobre la epigenética (parte de la genética que explica cómo factores ambientales causan cambios heredables en el fenotipo sin provocarlos en el genotipo)⁶ y su influencia sobre el desarrollo del asma.

1.2. Relación de la epigenética con el asma

En el origen del asma intervienen factores genéticos (guiados por patrones de herencia complejos y no mendelianos) y factores ambientales.

Determinados factores ambientales son capaces de desencadenar modificaciones epigenéticas que guían al sistema inmunitario hacia la diferenciación de los linfocitos T CD4⁺ o helper hacia el subtipo Th2.⁷ El asma (tanto el atópico o alérgico como el no atópico) se caracteriza por presentar niveles elevados de este subtipo de linfocitos.⁸

2.Desarrollo

2.1. Mecanismos epigenéticos

La epigenética es el conjunto de cambios bioquímicos heredables y reversibles que inducen cambios en la expresión de los genes sin modificar la secuencia de nucleótidos del DNA. Los estudios más recientes sobre la epigenética del asma se han centrado en el análisis de la metilación del DNA, las modificaciones post transcripcionales de las histonas y el microRNA.

2.1.1. Metilación del DNA

La metilación del DNA fue el primer mecanismo epigenético reconocido, es uno de los más extensamente estudiados,⁹ y es considerado uno de los más frecuentemente implicados en la inhibición de la transcripción.¹⁰

El proceso de metilación consiste en la adición de grupos metilo (-CH₃) por enzimas DNA metiltransferasas (DNMTs) a la posición 5' de los residuos de citosina en los sitios CpG, dinucleótidos constituidos por una citosina y una guanina unidas por un enlace fosfodiéster y concentrados en clusters a los que nos referimos como islas CpG (regiones con 200 pares de bases que contienen un ratio CpG superior a 60).¹¹ Si las islas CpG son metiladas la transcripción no puede ocurrir, mientras que si son demetiladas la interacción entre el gen promotor y los factores de transcripción responsables de la activación de los genes se hace posible, y con ello la transcripción.¹²

Las DNA metiltransferasas (DNMTs) son las enzimas que catalizan la metilación del DNA. DNMT1 se encarga del mantenimiento del estado de metilación de un gen, mientras que DNMT3A y DNMT3B son responsables de la metilación de novo.¹²

La metilación del DNA juega un papel fundamental en la activación de la respuesta inmune en pacientes asmáticos, los cuales presentan típicamente

niveles elevados de linfocitos Th2. Para que la diferenciación de los linfocitos T CD4⁺ hacia el subtipo Th2 tenga lugar es necesario que los promotores de los genes que codifican para citoquinas relacionadas con el subtipo Th1 (la más representativa es IFN γ) sean silenciados a través de su metilación, favoreciendo así la expresión de genes que codifican para citoquinas relacionadas con el subtipo Th2 (la más representativa es IL-4).¹³

La restricción de la metilación del DNA en algunas células podría llegar a tener implicaciones terapéuticas importantes.

2.1.2. Modificaciones post transcripcionales de las histonas

Las histonas son proteínas que empaquetan el DNA en unidades denominadas nucleosomas, cada uno de los cuales incluye dos pares de histonas H2A y H2B y dos pares de histonas H3 y H4.¹³

Las colas amino terminales (-NH₃) de las histonas protruyen por fuera del nucleosoma y están expuestas a sufrir posibles cambios post transcripcionales que alteren su interacción con el DNA. La forma de denominar este tipo de modificaciones post transcripcionales es citando la histona seguida del aminoácido y la modificación (la modificación H3K4me1 indica que se ha producido una metilación simple (me1) en la lisina 4 (K4) de la histona H3).¹⁴

Como norma general la acetilación o la fosforilación de las histonas se asocia a un estado activo del gen, mientras que su metilación parece tener diferentes funciones en el control de su actividad dependiendo del aminoácido y del número de grupos metilo añadidos.¹⁴

2.1.2.1. Acetilación de histonas

La acetilación o adición de grupos acetilo (-CO-CH₃) a las colas terminales de las histonas corre a cargo de la enzima histona acetiltransferasa (HAT), mientras que la pérdida de grupos acetilo o deacetilación es catalizada por la enzima histona deacetilasa (HDAC).

La actividad de las enzimas HAT está incrementada en el tejido pulmonar de los pacientes asmáticos (así como el ratio HAT/HDAC), hecho relacionado con el grado de severidad del asma.¹⁵

Además, se ha demostrado en el tejido pulmonar de algunos pacientes asmáticos corticorresistentes la expresión y actividad inadecuadas de HDAC2. La sensibilidad a los corticoides en estos pacientes se ha podido restaurar mediante un incremento en la expresión de HDAC2.¹⁵

A su vez, la inhibición del enzima HDAC1 detiene el proceso de reparación y remodelado del epitelio de la vía aérea, principal barrera entre el pulmón y el entorno, fundamental en las primeras etapas de la respuesta inmunitaria del asma. En los pacientes con asma severa la actividad del enzima HDAC1 está incrementada, así como la proliferación de las células epiteliales de la vía aérea y su remodelado, en comparación con pacientes sanos. Este hecho nos lleva a pensar que los niveles de HDAC1 puedan representar un biomarcador que permita distinguir el asma severo del no severo.¹⁵

2.1.2.2. Metilación de histonas

El cambio que se produzca en la actividad de los genes como consecuencia de la metilación de los residuos de lisina de las histonas dependerá del tipo de residuo metilado y el número de grupos metilo añadido.

2.1.2.2.1. *Metilación de H3K4*

El proceso de diferenciación de las células T CD4⁺ es controlado por los factores de transcripción T-BET (promotor de la expresión de IFN- γ) y GATA3 (promotor de la secreción de IL-4).¹⁵

Los genes IL-4, IL-5 e IL-13 son codificados en una pequeña parte del DNA del cromosoma 5, y se encuentran separados por los genes RAD50, los cuales presentan 4 regiones promotoras en sus intrones.¹⁵ La metilación H3K4me1 de las regiones promotoras del gen RAD50 (DNA repara proteínas)

se asocia a un aumento de la transcripción de los genes IFNG e IL-4, lo que potencia la diferenciación de los linfocitos T CD4⁺ hacia el subtipo Th2.

Se ha demostrado que la diferenciación de la células T CD4⁺ hacia el subtipo Th2 también tiene relación con un aumento de H3K4me2 en los SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) de los promotores y regiones cis-reguladoras de genes asociados al asma, incluyendo CCR4 (fundamental en el reclutamiento de los linfocitos Th2 hacia el pulmón) y CCL5 (factor quimiotáctico para las células T).¹⁵

2.1.2.2.2. Metilación de H3K9

Los HASM (Human Airway Smooth Muscle cells) de pacientes asmáticos presentan bajos niveles de metilación de H3K9 en el promotor del gen VEGF.¹⁵ Como consecuencia este gen se expresa de manera incrementada en estos pacientes, así como la secreción de VEGF (Vascular Endothelial Grow Factor), implicado en el control del remodelado de la vía aérea.

2.1.2.2.3. Metilación de H3K27

H3K27me3 bloquea la producción de IL-4 en los linfocitos Th1 y de IFN- γ en los linfocitos Th2. La metilación de H3K27 es catalizada por la enzima EZH2, una metiltransferasa altamente específica de este proceso, fundamental en la diferenciación y activación de los linfocitos T CD4⁺, mientras que UTX y JMJD3 son H3K27 demetilinas específicas.¹⁵

2.1.3. Micro RNA (miRNA)

El micro RNA (una cadena corta de RNA no codificante de unos 19-25 nucleótidos) se halla habilitado para unirse a secuencias complementarias en el extremo 3' del mRNA diana y así evitar su interacción con los mecanismos de traslación celular y/o provocar su degradación.¹⁶ Ha sido identificado en muchos organismos y está implicado en el control de procesos celulares importantes, incluyendo el desarrollo del sistema inmunitario. Su papel en la

respuesta inmunitaria está siendo estudiado en la actualidad mediante micro arrays.

Se ha demostrado en modelos de ratones con asma que la inflamación de la vía aérea y la hiperreactividad bronquial son potenciadas por la inhibición de miR-126 y GATA3 (bloqueando la activación de TLR-4 secundaria a la exposición a ácaros del polvo) y por la activación de miR-1 (inhibiendo la respuesta inflamatoria frente a la ovoalbúmina y frente a los ácaros del polvo, e inhibiendo la acción de VEGF, implicado en el reclutamiento de linfocitos Th2).¹⁶

La activación de miR-145 también inhibe la hiperreactividad bronquial y la inflamación de la vía aérea en el asma inducido por ácaros del polvo. La inhibición de miR-9 es capaz de revertir la resistencia a corticoides en modelos de ratones con asma corticorresistente actuando sobre la proteína fosfatasa (PP2A) y sobre el receptor de glucocorticoides.¹⁶

La exposición a IL-13 (secretada por linfocitos Th2) de las células musculares lisas bronquiales (HASM) disminuye la expresión de miR-133 y aumenta la expresión de miR-21, favoreciendo la inflamación y la hiperreactividad bronquial.¹⁶

			Activación	Silenciamiento
Metilación del DNA				+
Modificaciones de las histonas				
Acetilación	H2A	K5	+	
Acetilación	H2B	K5, K12, K15, K20	+	
Acetilación	H3	K4, K14, K18, K23, K27	+	
Acetilación	H4	K8, K16	+	
Metilación	H3	K4, K79, R17	+	
Metilación	H3	K9, K27		+
Metilación	H4	R3	+	
Metilación	H4	K20		+

2.2. Objetivos terapéuticos actuales

La comprensión de los mecanismos epigenéticos puede ayudarnos a desarrollar fármacos que curen y/o ayuden a prevenir el desarrollo del asma.

2.2.1. Potenciales terapias actuando en la metilación del DNA

Los inhibidores de algunas DNMT bloquean la metilación (el silenciamiento) de genes que codifican para citoquinas relacionadas con el subtipo Th1 (como IFNG, que codifica para la citoquina IFN γ), invirtiendo la diferenciación preferente de los linfocitos T CD4⁺ hacia el subtipo Th1. Actualmente los más utilizados son los que inhiben la actividad de DNMT1.¹⁷

2.2.2. Potenciales terapias actuando en la acetilación de las histonas

Los fármacos inhibidores de las enzimas deacetilasas de las histonas (HDAC), como la tricostatina A (TSA) y el Vorinostat, han sido utilizados como tratamientos para el cáncer y su relación con la patogenia del asma está siendo investigada, aunque su eficacia sigue sin ser demostrada.

En dos estudios recientes¹⁷ la TSA ha demostrado reducir la inflamación y la expresión de IL-17 y potenciar la activación de linfocitos T reguladores. Vorinostat fue el primer inhibidor de HDAC aprobado en EEUU para el tratamiento de linfomas cutáneos de células T (actúa reduciendo los niveles de citoquinas sin inhibir la respuesta de los linfocitos T a estímulos no específicos).

2.2.3. Potenciales terapias actuando en la metilación de las histonas

2.2.3.1. Metilación de H3K4

PFI-2 es el único fármaco aprobado que utiliza como diana terapéutica la metilación de histonas.¹⁷ Este fármaco inhibe de forma competitiva SETD7, una metiltransferasa de H3K4, y reduce el estrés celular y la inflamación.

2.2.3.2. Metilación de H3K9

Se han desarrollado fármacos inhibidores de metiltransferasas y demetilinas de H3K9 que actúan sobre las enzimas G9a y JMJD2D previniendo la activación de la inflamación en macrófagos y células dendríticas tras la exposición a alérgenos en pacientes asmáticos.¹⁷ Tratamientos semejantes que actúen sobre células HASM podrían ser utilizados para evitar el remodelado aéreo en estos pacientes.

Los efectos de UNC0642, un inhibidor de la enzima G9a descubierto recientemente, son deletéreos,¹⁷ por lo que en un futuro se requerirán más estudios que avalen el uso de este fármaco en pacientes asmáticos.

2.2.3.3. Metilación de H3K27

La inhibición de las demetilinas JMJD3 y/o UTX podría ser beneficiosa en el tratamiento del asma,¹⁷ al prevenir la inflamación de la vía aérea.

2.2.4. Potenciales terapias actuando en el micro RNA

Solo existen dos ncRNA (RNA no codificante) en ensayo clínico, un análogo de miR-34 (MRX34) y otro de miR-122.¹⁷ MRX34 (actualmente en estudio en pacientes con metástasis hepáticas o tumor hepático primario) inhibe el crecimiento tumoral y aumenta la supervivencia en modelos de ratones. El análogo de miR-122 está en estudio en pacientes con hepatitis C.

Como ya se ha señalado anteriormente, estudios en modelos de ratones con asma afirman que los antagonistas de miR-126 disminuyen la inflamación y la hiperreactividad bronquial y que los antagonistas de miR-9 revierten la corticorresistencia actuando sobre PP2A y el receptor de glucocorticoides.¹⁷

El miR-150 es un fármaco que reduce la inflamación en la dermatitis alérgica de contacto en modelos de ratones, pero actualmente sus aplicaciones en humanos son desconocidas.¹⁷

2.3. Interacción entre agentes externos y cambios epigenéticos

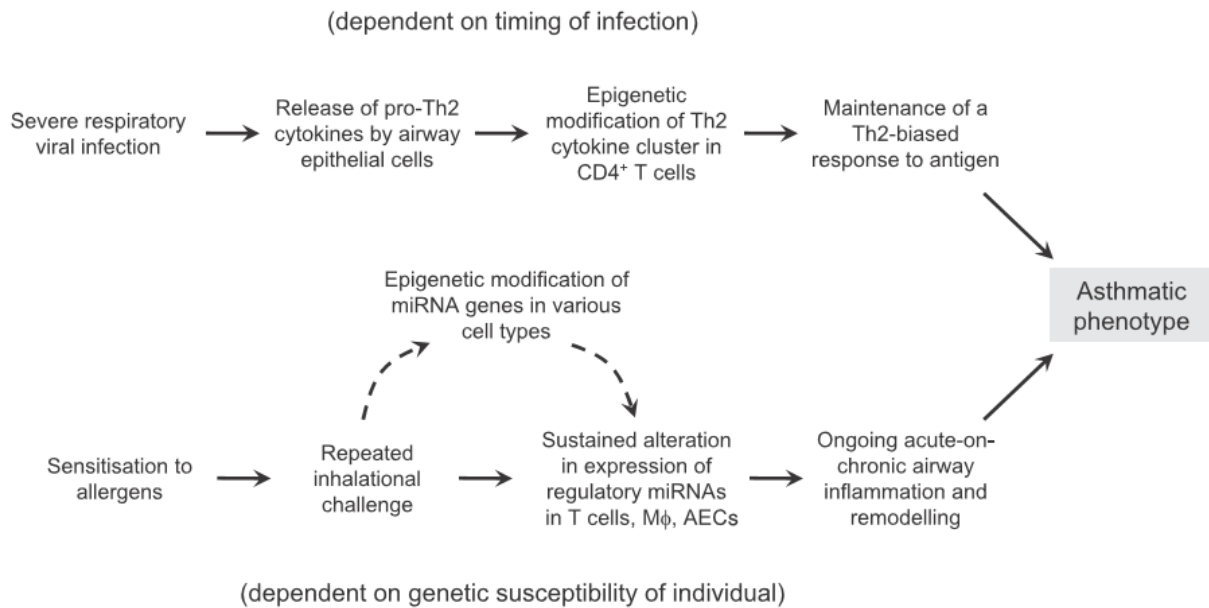
Como ya hemos dicho con anterioridad el asma es provocada por factores ambientales y por factores genéticos heredables. Se cree que el componente ambiental del asma podría ser explicado a través de la epigenética.¹⁸

Algunos estudios epidemiológicos sugieren que los principales factores ambientales que predisponen al desarrollo de asma son las infecciones víricas del tracto respiratorio inferior a edades tempranas (el VRS y los rinovirus son de especial interés) y las inhalaciones repetidas de alérgenos. Otros posibles factores de riesgo son la exposición a irritantes medioambientales como el humo del tabaco y la contaminación ambiental, la exposición a químicos y el tipo de dieta que se haya seguido durante el embarazo. En algunos casos la exposición prenatal tiene la misma importancia que la neonatal y la infantil.¹⁹

2.3.1. Infecciones víricas del tracto respiratorio inferior

Actualmente no existen estudios que demuestren una relación de causalidad entre las infecciones respiratorias víricas a edad pediátrica y la existencia de cambios epigenéticos que predispongan al desarrollo de una respuesta inmunitaria dirigida predominantemente por linfocitos Th2. Demostrar esta relación se ha visto dificultado por la imposibilidad de inducir una infección respiratoria por VRS (Virus Respiratorio Sincitial) en modelos animales.

Se han realizado estudios en modelos de ratones con asma crónica a los que se les han inducido crisis asmáticas mediante una infección por PMV (Paramixovirus) a edad temprana, el cual provoca una infección del tracto respiratorio inferior similar a la producida por el VRS en pacientes humanos pediátricos. Estos estudios en modelos animales han demostrado las primeras evidencias de que la infección a edades tempranas por el Pneumovirus induce a largo plazo el desarrollo de un fenotipo asmático “tipo linfocito Th2”, actuando sinérgicamente con la inhalación repetida de alérgenos.¹⁹



(De Rakesh KK et al.)¹⁹

2.3.2. Alérgenos

Una hipótesis sugiere que existe una estrecha relación entre la sensibilización a alérgenos y el desarrollo de una respuesta inmune dirigida por linfocitos Th2 con la programación epigenética de los linfocitos Th0. Para probar este concepto modelos de ratones BALB/C fueron sensibilizados a ovoalbúmina, la cual causó un aumento significativo de la metilación del promotor del gen IFNG y una disminución en la producción de IFN- γ .²⁰

Pascual et al. investigó el proceso de metilación del DNA en tres poblaciones de pacientes (pacientes con alergia a los ácaros del polvo, pacientes asmáticos con intolerancia a la aspirina y sujetos sanos), centrándose en el estudio de sus linfocitos B CD19⁺. Los resultados obtenidos señalaron que los cambios epigenéticos ocurren en loci relacionados con la respuesta inmune. Uno de esos locus es el citocromo P450 26A1 (CIP26A1) que codifica para algunas de las superfamilias de enzimas citocromo P450 (monooxigenasas que catalizan reacciones involucradas en el metabolismo de los fármacos, la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos). Los resultados del estudio demostraron la existencia de diferentes patrones de metilación y expresión de este gen en las poblaciones estudiadas.²⁰

2.3.3. Humo del tabaco

La exposición al humo del tabaco provoca alteraciones en la metilación del DNA de células pulmonares en modelos de ratones, induce cambios post transcripcionales en las histonas, disminuye la expresión de DNMT1 y aumenta la expresión de DNMT3B y del microRNA.²¹

Estudios en humanos han demostrado la existencia de una asociación entre el hábito tabáquico pregestacional y durante la gestación (e incluso de la abuela materna) con el desarrollo de asma en niños.²¹

Algunos estudios afirman que la exposición tanto al humo del tabaco como a la contaminación ambiental conlleva la hipermetilación del gen IFNG en los linfocitos T y de FOXP3 en los linfocitos T reguladores en comparación con la exposición aislada al humo del tabaco, señalando la posibilidad de una acción sinérgica que aumente el riesgo de desarrollar asma cuando la exposición es a ambos factores de riesgo.²¹

2.3.4. Contaminación ambiental y exposición a productos químicos

Aunque existen evidencias de que la exposición a tóxicos medioambientales está relacionada con el desarrollo de patología respiratoria en niños, los mecanismos subyacentes aun no se conocen.

Un estudio ha demostrado que existe una relación entre la exposición prenatal al hidrocarburo policíclico aromático (PAH), generado a partir de la combustión de los vehículos, con la metilación de la acilcoenzima A sintetasa de cadena larga tipo 3 (ACSL3), la hipermetilación del promotor del gen IFN- γ y con un aumento del riesgo de asma en niños.²¹

Estudios en modelos animales han demostrado que la exposición a partículas de diésel induce una hipermetilación del promotor del gen IFN- γ e hipometilación del promotor IL-4 en los linfocitos T CD4⁺.²¹

La exposición a NO₂ en el entorno doméstico se ha asociado a un incremento de la metilación del receptor β₂ adrenérgico (ADRB₂), un importante regulador del tono muscular de las células musculares lisas de la vía aérea, sugiriendo una asociación entre los niveles de NO₂ y el grado de metilación del DNA y de severidad del asma.²¹

Además de la contaminación ambiental producida por el tráfico, la exposición a pesticidas también se relaciona con un aumento del riesgo de asma en edad pediátrica. La cohorte española INMA ha confirmado la asociación existente entre la exposición prenatal a diclorodifenildicloroetileno y la hipometilación del gen ALOX12, lo que sugiere que la metilación de este gen podría servir como biomarcador de susceptibilidad al desarrollo de asma.²¹

2.3.5. Exposición a bacterias

La exposición a microbios intra útero y tras el nacimiento, de manera semejante a lo que le sucede a la población del medio rural, podría reducir el riesgo de padecer asma y atopia durante la edad pediátrica.

Shaub et al. demostró que la exposición a microorganismos semejantes a los que podemos encontrar en el medio rural está asociada con la demetilación y expresión de FOXP3 y una hiperfunción de las células T reguladoras.²¹

2.3.6. Dieta

Varios estudios han demostrado la importancia de los factores dietéticos en el desarrollo y mantenimiento de unos patrones de metilación del DNA adecuados.²²

En un estudio en el que modelos de ratones hembra embarazadas recibieron una dieta rica en donantes metilo la descendencia mostró características más pronunciadas de asma inducida por ovoalbúmina, hiperreactividad bronquial más severa, eosinofilia en lavados broncoalveolares y una mayor producción de IgE que la descendencia de ratones control.²³

Hollingsworth et al. demostró en modelos de ratones hembra que un incremento en los niveles de donantes metilo de la dieta asocia una mayor severidad de la patología alérgica de la vía aérea en la descendencia.²⁴

Además, niveles bajos de ácido fólico en la dieta de ratones hembra durante el embarazo alteran la metilación del DNA y la expresión de ciertos genes relacionados con la patogenia del asma.²⁴

2.3.7. Obesidad

Existen evidencias de que la obesidad, las dietas hipercalóricas o ambas, influyen negativamente en la evolución del asma, tanto en seres humanos como en modelos animales.

Un estudio que evaluó 284 pacientes asmáticos (de los cuales el 33,6% tenía sobrepeso y el 14,1% obesidad) basándose en su sintomatología, exploración física, espirometría y medición de NO espirado, demostró que la función pulmonar estaba significativamente dañada en los pacientes asmáticos con sobrepeso y obesidad en comparación con los pacientes normopeso.²⁵

Rastogi et al. demostró en un estudio con 16 pacientes asmáticos (8 normopeso y 8 obesos) la existencia de diferencias significativas en la metilación en los loci de las células mononucleares de sangre periférica (PBMC). Las PBMCs de pacientes asmáticos obesos presentaron niveles de metilación disminuidos en los promotores de CCL5, LDRA y TBX21 (relacionados con la diferenciación de linfocitos Th0 hacia el subtipo Th1) y aumentados en el promotor TGFB1 (gen que codifica para una citoquina asociada con la actividad antiinflamatoria y la función de los linfocitos T reg) y el promotor FCER2 (receptor de baja afinidad de la IgE).²⁵

3. Conclusión

El asma es una patología cuya prevalencia en los países desarrollados se está viendo incrementada en los últimos años, y la previsión para las próximas décadas es hacia un aumento cada vez más significativo. Frente a ello, las opciones terapéuticas se centran en un tratamiento sintomático que busca mejorar la calidad de vida de los pacientes y prevenir las crisis asmáticas, pero se carece de una opción de prevención o curación, y es precisamente en estos puntos donde puede ser útil el estudio de los cambios epigenéticos que se producen en el asma.

Aunque la patogenia del asma hoy en día sigue siendo tema de controversia parece que existe un fenómeno demostrado, y es la polarización de la diferenciación celular preferente de los linfocitos Th0 hacia el subtipo Th2, en vez de hacia el subtipo Th1. Diversos estudios han demostrado que este fenómeno se asocia de manera indiscutible a cambios epigenéticos en los genes de los linfocitos, y que a su vez esos cambios son consecuencia de la exposición a varios factores ambientales de riesgo, como pueden ser el humo del tabaco o las infecciones respiratorias víricas en edad pediátrica. Realizar un plan de prevención protocolizado buscando evitar este tipo de condicionantes ambientales puede ser una de las pocas opciones disponibles para prevenir la aparición del asma.

Los cambios epigenéticos son por definición potencialmente reversibles, lo que hace pensar en la posibilidad de modificar aquellos que provocan el asma y así llegar a su posible curación. Esta idea puede llevar a la elaboración de nuevos fármacos cuya función sea revertir los cambios epigenéticos y curar la enfermedad en el paciente ya afecto por el asma.

La epigenética, aunque actualmente se halla aún en sus inicios y con un largo camino por recorrer, podría ser la respuesta a los interrogantes que se hace la medicina sobre muchas de las enfermedades de las que hoy en día no se conoce causas, patogenia, ni mucho menos tratamiento eficaz. Es posible que a la división clásica de enfermedades en genéticas y no genéticas se necesite añadir una tercera posibilidad, la epigenética.

4. Referencias bibliográficas

1. Brock PO, Perry MM, Adcock IM, Durham AL. Epigenome-modifying tools in asthma. *Epigenomics*. 2015; 7(6):1017-1032.
2. Durham AL, Wiegman C, Adcock IM. Epigenetics of asthma. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2011; 1810:1103-1109.
3. DeVries A, Vercelli D. Early predictors of asthma and allergy in children: the role of epigenetics. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2015; 15(5):435-439.
4. Rakesh KK, Hitchins MP, Foster PS. Epigenetic changes in childhood asthma. *Disease Models & Mechanisms*. 2009; 2:549-553.
5. DeVries A, Vercelli D. Early predictors of asthma and allergy in children: the role of epigenetics. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2015; 15(5):435-439.
6. Rakesh KK, Hitchins MP, Foster PS. Epigenetic changes in childhood asthma. *Disease Models & Mechanisms*. 2009; 2:549-553.
7. Durham AL, Wiegman C, Adcock IM. Epigenetics of asthma. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2011; 1810:1103-1109.
8. Brook PO, Perry MM, Adcock IM, Durham AL. Epigenome-modifying tools in asthma. *Epigenomics*. 2015; 7(6):1017-1032.
9. Bégin P, Nadeau KC. Epigenetic regulation of asthma and allergic disease. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2014; 10:27.
10. Harb H, Renz H. Update on epigenetics in allergic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015; 135:15-24.
11. Bégin P, Nadeau KC. Epigenetic regulation of asthma and allergic disease. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2014; 10:27.
12. Harb H, Renz H. Update on epigenetics in allergic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015; 135:15-24.
13. Brook PO, Perry MM, Adcock IM, Durham AL. Epigenome-modifying tools in asthma. *Epigenomics*. 2015; 7(6):1017-1032.
14. Bégin P, Nadeau KC. Epigenetic regulation of asthma and allergic disease. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2014; 10:27.

15. Brook PO, Perry MM, Adcock IM, Durham AL. Epigenome-modifying tools in asthma. *Epigenomics*. 2015; 7(6):1017-1032.
16. Durham AL, Wiegman C, Adcock IM. Epigenetics of asthma. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2011; 1810:1103-1109.
17. Brook PO, Perry MM, Adcock IM, Durham AL. Epigenome-modifying tools in asthma. *Epigenomics*. 2015; 7(6):1017-1032.
18. Durham AL, Wiegman C, Adcock IM. Epigenetics of asthma. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2011; 1810:1103-1109.
19. Rakesh KK, Hitchins MP, Foster PS. Epigenetic changes in childhood asthma. *Disease Models & Mechanisms*. 2009; 2:549-553.
20. Harb H, Renz H. Update on epigenetics in allergic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015; 135:15-24.
21. Gruzieva O, Merid SK, Melén E. An update on epigenetics and childhood respiratory diseases. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2014; 15:348-354.
22. Harb H, Renz H. Update on epigenetics in allergic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015; 135:15-24.
23. Gruzieva O, Merid SK, Melén E. An update on epigenetics and childhood respiratory diseases. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2014; 15:348-354.
24. Durham AL, Wiegman C, Adcock IM. Epigenetics of asthma. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2011; 1810:1103-1109.
25. Harb H, Renz H. Update on epigenetics in allergic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015; 135:15-24.