



universidad  
de león



**FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES**

**IMPRONTA PARENTAL: MECANISMOS  
MOLECULARES Y TRASTORNOS  
RELACIONADOS**

**PARENTAL IMPRINTING: MOLECULAR  
MECHANISMS AND RELATED DISORDERS**

**Autor:** Berta Hernández Gutiérrez

**Tutor:** Pedro García García

**GRADO EN BIOLOGÍA**

**Julio, 2023**

# ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

ABREVIATURAS

1. INTRODUCCIÓN .....	1
1.1. Reseña histórica .....	1
1.2. Funciones y evolución de la impronta.....	3
2. OBJETIVOS.....	5
3. METODOLOGÍA.....	5
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	6
4.1. Mecanismos de impronta genómica.....	6
4.1.1. Mecanismos a nivel molecular.....	6
4.1.2. Grupos de genes con impronta y sus características .....	9
4.1.3. El ciclo de la impronta.....	11
A) Establecimiento de la metilación de novo.....	12
B) Borrado de los patrones de metilación .....	13
C) Mantenimiento de la impronta.....	13
D) Genes con impronta canónicos y no canónicos .....	14
4.2. Trastornos de la impronta genómica y su relación con tecnología de reproducción asistida (TRA) .....	15
4.2.1. Características clínicas y moleculares de los trastornos de la impronta.....	16
4.2.2. Trastornos de la impronta relacionados con el cromosoma 15q11-13: El síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Angelman.....	18
4.2.3. Relación entre los trastornos de la impronta y la tecnología de reproducción asistida (TRA) .....	20
4.3. Tratamientos y futuras direcciones .....	22
5. CONCLUSIONES.....	23
6. REFERENCIAS .....	25

## **RESUMEN**

La impronta parental o impronta genómica es un fenómeno epigenético que regula la expresión génica diferencial según el origen parental del alelo. Este mecanismo epigenético se establece durante la gametogénesis y persiste a lo largo del desarrollo embrionario y posnatal. La disrupción de la impronta genómica puede dar lugar a una serie de enfermedades y trastornos genéticos, lo que ha llevado a un creciente interés en comprender su papel en la salud humana.

Esta revisión tiene como objetivo analizar la impronta genómica y su relación con enfermedades humanas, explorando en detalle este proceso y los mecanismos epigenéticos involucrados en su establecimiento y mantenimiento, examinando los diferentes factores que pueden influir en la impronta, como la metilación del ADN y las modificaciones de histonas, para posteriormente profundizar en las enfermedades humanas asociadas con la impronta genómica alterada analizando ejemplos de trastornos genéticos conocidos, como el síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Angelman, que resultan de la disrupción de la impronta en regiones específicas del genoma.

**Palabras clave:** Epigenética, histonas, impronta genómica, metilación, trastornos de impronta.

## **ABSTRACT**

Parental imprinting, or genomic imprinting, is an epigenetic phenomenon that regulates differential gene expression according to the parental origin of the allele. This epigenetic mechanism is established during gametogenesis and persists throughout embryonic and postnatal development. Disruption of genomic imprinting can lead to a number of genetic diseases and disorders, which has led to a growing interest in understanding its role in human health.

This review aims to analyze genomic imprinting and its relationship with human diseases, exploring in detail this process and the epigenetic mechanisms involved in its establishment and maintenance, examining different factors that can influence imprinting, such as DNA methylation and histone modifications, and then going deeper into human diseases associated with altered genomic imprinting by analyzing examples of known genetic disorders, such as Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome, that result from disruption of imprinting in specific regions of the genome.

**Key words:** Epigenetics, genomic imprinting, histones, imprinting disorders, methylation.

## **ABREVIATURAS**

**AS:** Síndrome de Angelman.

**CpG:** Dinucleótido de citosina y guanina.

**DMRg:** Región gamética diferencialmente metilada.

**DNMT:** ADN (citosina-5)-metiltransferasa.

**ID:** Trastornos de impronta.

**ICR:** Regiones de control de la impronta.

**KAP1:** Proteína codificada en humanos por el gen *TRIM28*.

**MLID:** Trastornos de impronta de metilación multilocus.

**lncRNA:** ARN largo no codificante.

**PGC:** Células germinales primordiales.

**PWS:** Síndrome de Prader-Willi.

**snoRNA:** ARN nucleolar pequeño.

**UPD:** Disomía uniparental.

**ZFP57:** Homólogo de la proteína 57 con dedos de zinc.

## **1. INTRODUCCIÓN**

La genética de los organismos eucarióticos diploides se caracteriza por la posesión de parejas de cromosomas procedentes de ambos parentales del individuo, por lo que, en condiciones normales los genes de ambas copias estarán activos en las células. Pero en ciertas ocasiones esta premisa no se cumple como es el caso de los genes que presentan impronta parental o también conocida como impronta genómica, término que define fenómenos epigenéticos que dan lugar a la expresión diferencial de los genes según su origen parental. Este mecanismo ha sido objeto de estudios de gran interés por parte de la comunidad científica debido a su implicación en el desarrollo embrionario y en la aparición de ciertas enfermedades.

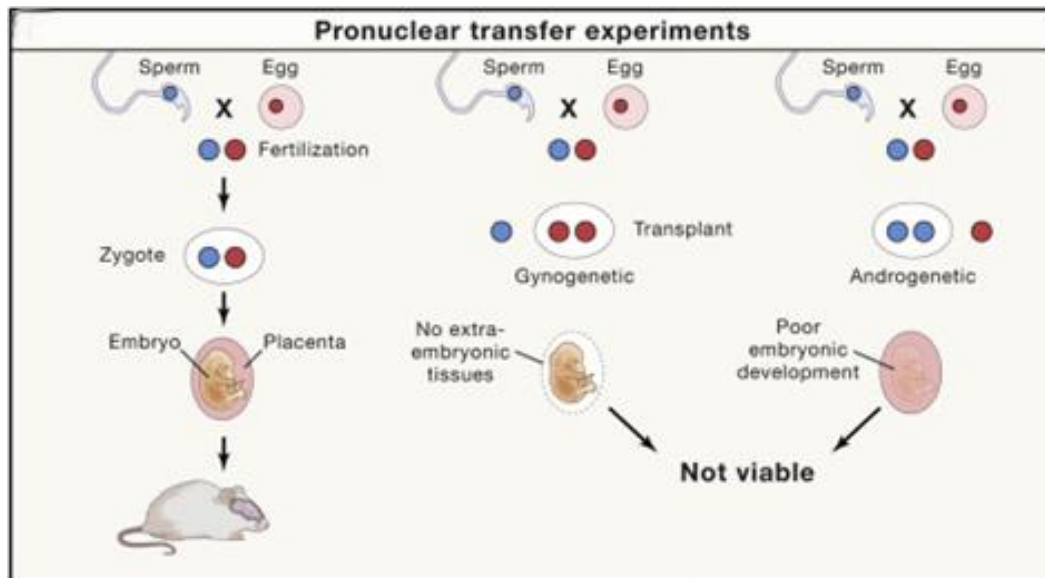
La impronta genómica es un proceso epigenético (no modifica la secuencia de bases del ADN) que se establece durante la gametogénesis y se mantiene a través de la fertilización y el desarrollo embrionario temprano. Es un fenómeno complejo y altamente regulado que implica procesos como la metilación del ADN y la modificación de histonas (Reik *et al.*, 2001). Este proceso es dinámico e involucra una amplia variedad de genes y factores de regulación. La identificación de los genes que presentan impronta genómica ha sido un área de intensa investigación. Se estima que el número de genes improntados es de alrededor de 250 en especies de mamíferos, plantas e insectos, concretamente en el genoma de ratón hay unos 200 y en el humano alrededor de 150, siendo cerca 60 los compartidos entre las 2 especies (Tucci *et al.*, 2019).

### **1.1. Reseña histórica**

El estudio de la impronta genómica se remonta a la década de 1960 cuando la citogenética Helen Crouse utilizó el término "impronta" para describir la eliminación de los cromosomas X derivados del padre en las moscas del género *Sciara* y, posteriormente utilizó "impronta cromosómica" en un estudio en 1971 para describir la eliminación de cromosomas paternos específicos en la determinación del sexo en algunos artrópodos (Barlow y Bartolomei, 2014; Tucci *et al.*, 2019).

Sin embargo, a principio de la década de 1980 el término cambió su significado a raíz de los experimentos de transferencia pronuclear en óvulos de ratón fertilizados realizados por científicos como McGrath, Solter, Surani y Barton entre 1983 y 1984 (Figura 1). Estos estudios permitieron la creación de cigotos ginogenéticos diploides y androgenéticos diploides, de los cuales sus embriones eran inviables demostrando que los cromosomas de origen materno y paterno eran necesarios para el desarrollo y que funcionalmente no eran equivalentes (Tucci

*et al.*, 2019). Observaron que los embriones ginogenéticos poseían defectos en los tejidos extraembrionarios contribuyentes a la placenta, mientras que en los embriones androgenéticos había defectos en el tejido embrionario, lo que sugería que para el desarrollo se requerían genes improntados expresados a partir del genoma materno, mientras que el desarrollo extraembrionario requería genes improntados paternalmente (Barlow y Bartolomei, 2014).



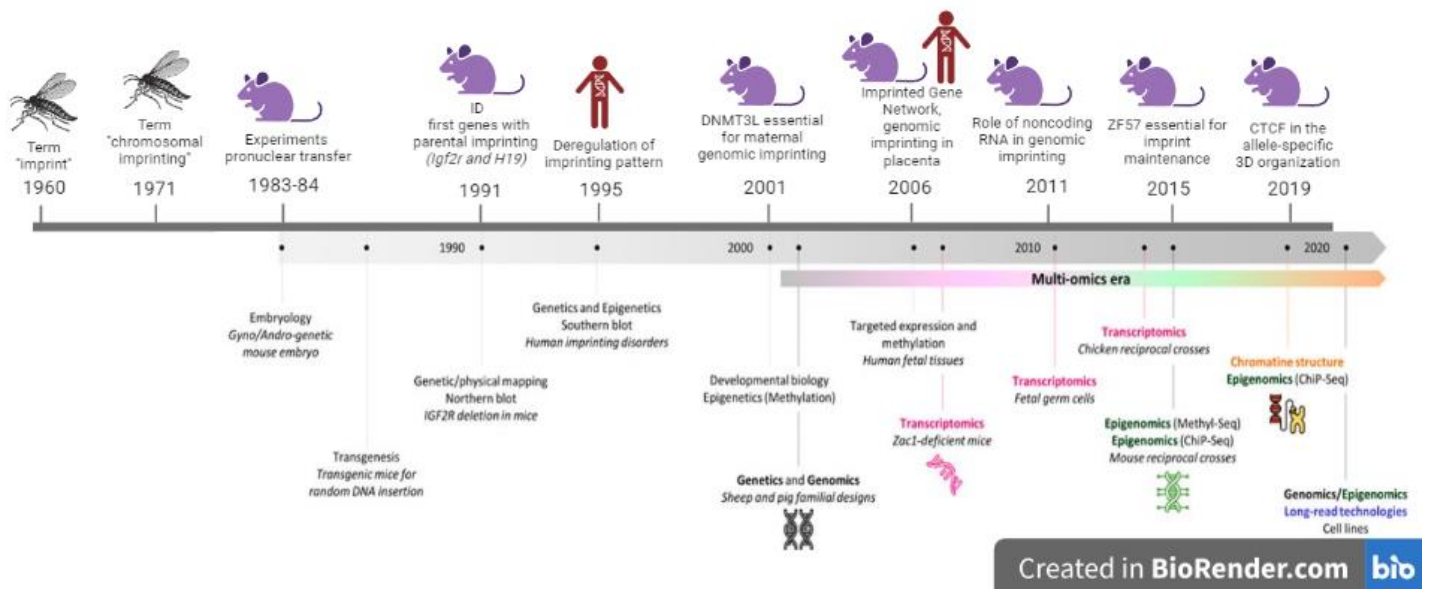
**Figura 1.** Representación de experimentos de transferencia pronuclear como evidencia de impronta genómica en ratones (Tucci *et al.*, 2019).

Pero no fue hasta 1991 (Figura 2) cuando se identificaron los primeros genes de ratón que mostraban impronta parental, siendo el primero el locus del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 2 (*Igf2r*) descrito por Barlow *et al.* (1991), localizado en el cromosoma 17 y que se expresa a partir del cromosoma materno. Ese mismo año, se demostró que el gen *Igf2* se expresaba específicamente a partir del cromosoma heredado del padre en el cromosoma 7 de ratón, y cercano a este se encontró otro gen improntado, el gen *H19*, cuyo producto es un ARN no codificante largo, que era expresado a partir del cromosoma materno. En embriones normales estos genes son reguladores del crecimiento, siendo el gen expresado paternalmente promotor del crecimiento (*Igf2*) mientras que los genes improntados expresados maternalmente son reguladores negativos del crecimiento (*Igf2r* y *H19*) (Tucci *et al.*, 2019).

Con el descubrimiento de estos primeros genes improntados y el posterior descubrimiento de más genes, se dedujo que estos genes están agrupados en grandes regiones, de megabases de longitud en el genoma, y que este agrupamiento es esencial para su regulación (Wan y Bartolomei, 2008). También se demostró que la impronta genómica está regulada por regiones

específicas del ADN, conocidas como regiones de control de la impronta (ICR) (Kelsey y Feil, 2013).

Posteriormente al descubrimiento de los primeros genes improntados, se descubrió la metilación específica del ADN de los alelos parentales en los loci improntados, lo que sugería que podía jugar un papel clave en el control de la impronta. Se sabe que, durante la gametogénesis, se establecen patrones de metilación específicos en los gametos femeninos y masculinos que se mantienen a través de la fertilización y el desarrollo embrionario temprano (Reik *et al.*, 2001). La metilación del ADN es importante para la regulación de la expresión génica, y los patrones de metilación alterados se han asociado con diversas enfermedades, incluyendo el cáncer (Kelsey y Feil, 2013).



**Figura 2.** Cronología de algunos de los descubrimientos clave en impresión genómica (Modificado de Hubert y Demas, 2022) Creado con BioRender.com

## 1.2. Funciones y evolución de la impronta

Las funciones de la impronta son muy variadas, entre ellas encontramos las relacionadas con la biología placentaria y el crecimiento fetal (Tucci *et al.*, 2019). Los estudios en ratones han demostrado que la impronta genómica es esencial para el crecimiento y la supervivencia embrionaria (Surani *et al.*, 2007) y en humanos se ha asociado con una variedad de trastornos del desarrollo, incluyendo el síndrome de Beckwith-Wiedemann y el síndrome de Angelman (Plasschaert y Bartolomei, 2014).

Actualmente, los únicos vertebrados en los que se conoce la impronta genómica son los mamíferos. Está muy extendida en los mamíferos euterios y en menos loci, en los marsupiales

(Renfree *et al.*, 2013). Hay varios estudios sobre los orígenes de la impronta genómica y su evolución en los mamíferos que indican que la impronta genómica se originó hace 210-310 millones de años después de la divergencia de monotremas de marsupiales y mamíferos placentarios (Monk, 2015). Para comprender por qué surgió el proceso de impronta en los mamíferos, se analizaron las funciones de los genes improntados conocidos en marsupiales y euterios donde se observó que los genes improntados en los marsupiales suelen estar involucrados en la placentación, el crecimiento embrionario y la transición neonatal, a diferencia de los improntados en euterios, en los que también juegan un papel importante en el control del comportamiento y las adaptaciones postnatales (Edwards *et al.*, 2019).

La impronta parental, y por lo tanto su evolución, están directamente relacionadas con la placenta, lo que se corresponde con una de las teorías sobre su origen postulada por Haig y Westoby (2006) la cual está asociada con la necesidad de nutrientes. Esta teoría implica que la impronta evolucionó debido al conflicto de provisión de recursos por parte de la madre a su descendencia a través de la placenta, por lo que los genes que se expresaban paternalmente eran seleccionados para demandar recursos nutricionales mientras que los genes expresados maternalmente equilibraban la provisión de nutrición al feto actual con la de futuros fetos. Esta teoría no está confirmada, y es posible que no haya una sola respuesta para la incógnita de la evolución de la impronta (Monk, 2015).

El proceso de la impronta es fundamental para el desarrollo normal de los organismos y su alteración puede conducir a diversas patologías. Por tanto, su estudio tiene importantes implicaciones en la medicina y en la biología del desarrollo. En los últimos años, se han producido importantes avances en la comprensión de este proceso gracias a la aplicación de técnicas de secuenciación de nueva generación y de edición genética. Estos avances han permitido identificar nuevos genes implicados en la impronta genómica y entender mejor los mecanismos moleculares que regulan este proceso. En este contexto, las perspectivas de la investigación en impronta son muy prometedoras, ya que su estudio puede proporcionar nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de diversas patologías, así como herramientas para mejorar la producción animal y vegetal.



## **2. OBJETIVOS**

La impronta genómica es un fenómeno epigenético crucial en el desarrollo y la salud de los organismos que regula la expresión génica en función del origen parental, por lo que es importante comprender los mecanismos moleculares y epigenéticos involucrados en el proceso, su importancia en la regulación de la expresión génica y cómo se relacionan con el desarrollo. Esto incluye identificar trastornos genéticos específicos en los que se ha demostrado un papel relevante de la impronta genómica, y en concreto el síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Angelman.

El objetivo principal de esta revisión es sintetizar y analizar la literatura científica existente sobre la impronta genómica y las enfermedades relacionadas, con el fin de proporcionar una base de conocimientos y destacar las direcciones actuales del área de estudio.

## **3. METODOLOGÍA**

La metodología consistió en una búsqueda exhaustiva de artículos y estudios en bases de datos científicas, como PubMed, Scopus o Web of Science, utilizando palabras clave relacionadas con la impronta genómica, epigenética, metilación y trastornos de impronta. También se consultaron otros recursos, como libros, para obtener una visión más completa del tema. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión priorizando los artículos de revisión publicados entre los últimos 10-15 años para seleccionar aquellos estudios que sean relevantes para la temática, que estén actualizados y que cumplan con los objetivos establecidos en el trabajo.

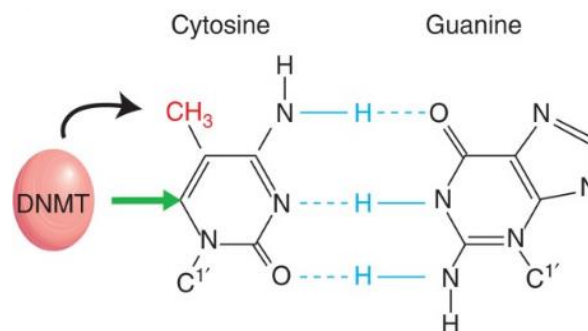
## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. Mecanismos de impronta genómica

La impronta genómica es un conjunto de mecanismos que actúa en *cis* y se establece durante la gametogénesis, cuando los gametos adquieren las marcas epigenéticas específicas de su progenitor de origen (Ideraabdullah *et al.*, 2008). Los mecanismos moleculares que subyacen a la impronta genómica involucran la metilación del ADN y la modificación de las histonas. El análisis de la metilación del ADN se presenta como una opción más sencilla y concluyente en comparación con la identificación de modificaciones en las histonas pues requieren ser detectadas de forma indirecta. Además, las histonas no pueden ser localizadas con la misma precisión en relación con la secuencia de ADN y presentan combinaciones complejas de modificaciones que pueden resultar difíciles de distinguir (Skaar *et al.*, 2012).

#### 4.1.1. Mecanismos a nivel molecular

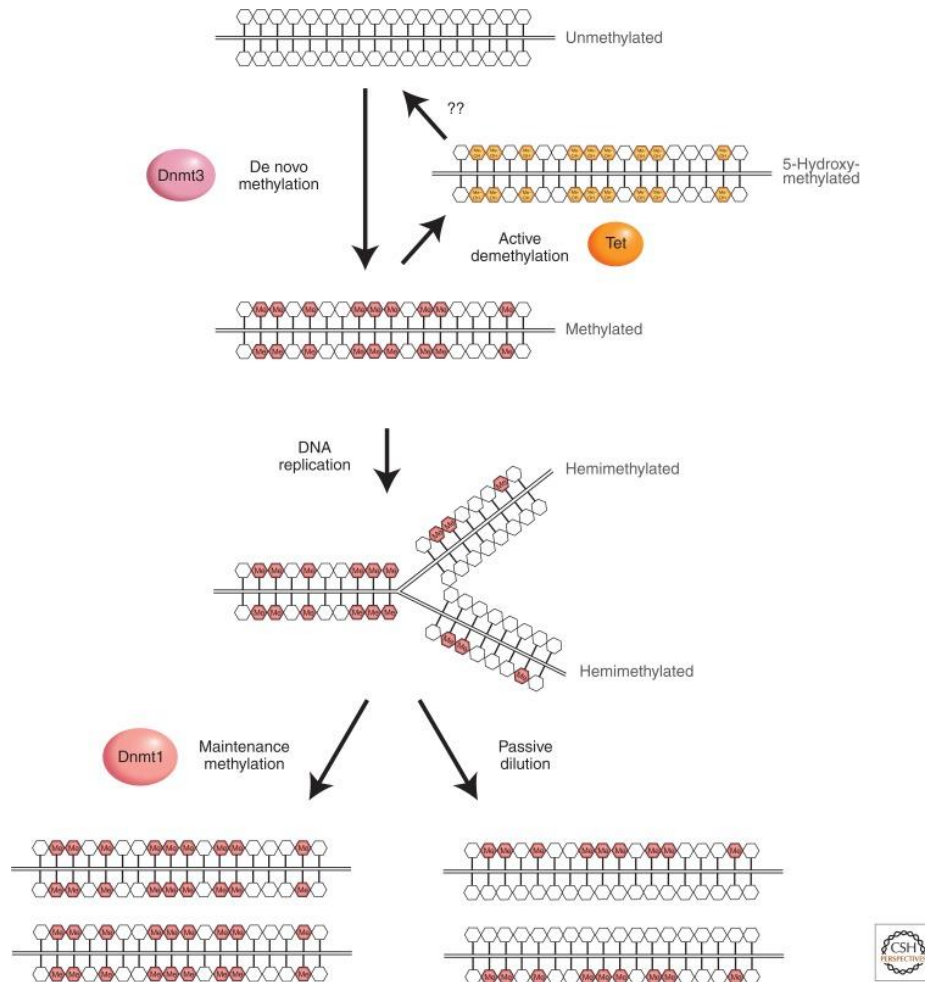
La metilación del ADN es un proceso que implica la adición de grupos metilo a las bases nitrogenadas del ADN, pero en este contexto se suele referir específicamente a la metilación de las citosinas para dar lugar a 5-metil-citosina en la secuencia de dinucleótidos 5'CpG3' (CpG es una abreviatura de citosina y guanina separadas por un fosfato que une los dos nucleótidos en el ADN) (Figura 3).



**Figura 3.** Metilación de citosina en el ADN. La adición de un grupo metilo, CH<sub>3</sub> (rojo), en la posición cinco del anillo de pirimidina de citosina (Li y Zhang, 2014).

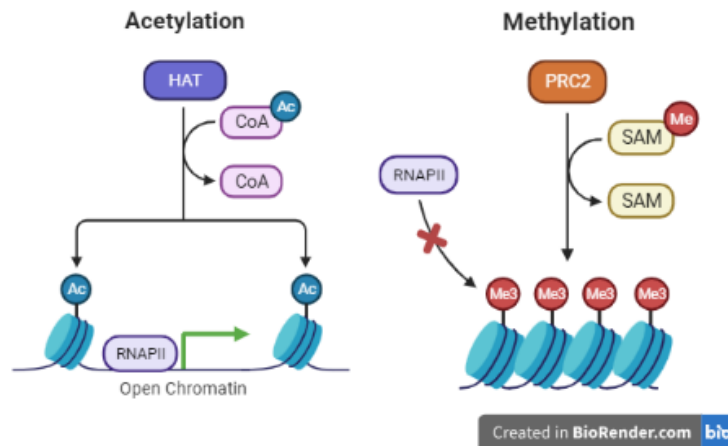
En los mamíferos, los patrones de metilación del ADN se establecen mediante enzimas de metilación *de novo* denominadas DNMT3A, DNMT3B y DNMT3L. Esta última no posee actividad enzimática y estimula la actividad de DNMT3A y DNMT3B al unirse a sus dominios catalíticos. El mantenimiento de la metilación depende de un mecanismo mediado por DNMT1 durante la replicación (Li y Zhang, 2014; Anvar *et al.*, 2021) (Figura 4). Se estima que entre el 60% y el 90% de los sitios CpG presentan metilación en mamíferos. Sin embargo, las islas CpG,

las cuales poseen un contenido de GC superior al 55%, tienden a estar hipometiladas en comparación con las regiones intergénicas e intrónicas con bajos niveles de CpG (Skaar *et al.*, 2012).



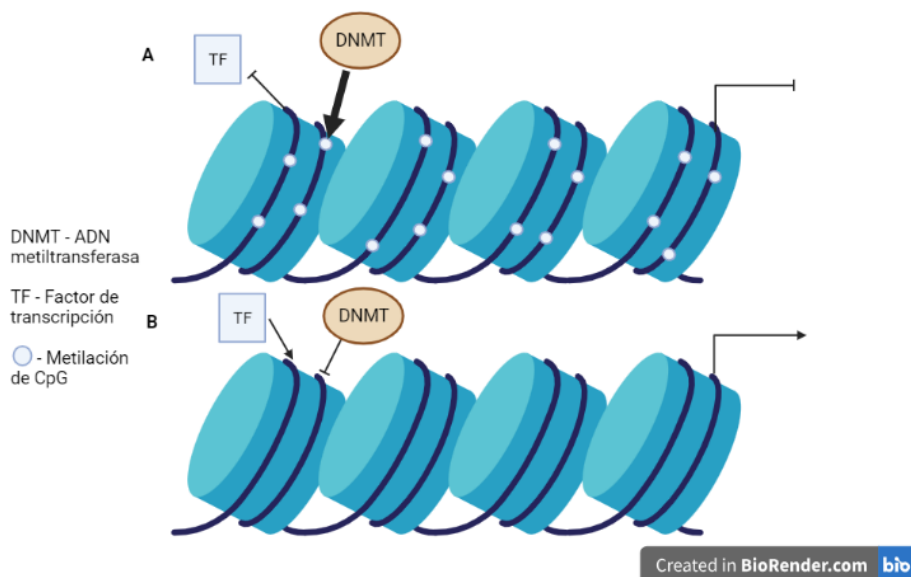
**Figura 4.** Metilación *de novo* y metilación de mantenimiento del ADN (Li y Zhang, 2014).

Otro elemento importante en la impronta es la modificación de histonas, la cual desempeña un papel clave en la regulación de la estructura de la cromatina, determinando si se encuentra en un estado "abierto" o "cerrado" y, por ende, influyendo en la expresión génica. Esta modificación se refiere a la adición o eliminación de grupos químicos específicos de las histonas, incluida la metilación, la acetilación, la fosforilación, la sumoilación y la ubiquitinación. Entre estos procesos, la metilación y la acetilación han sido ampliamente estudiadas debido a su papel en el control de la programación epigenética (Figura 5) (Skaar *et al.*, 2012).



**Figura 5.** Esquema de los procesos de acetilación y metilación de histonas. Creado con BioRender.com

Cabe destacar que estas modificaciones de histonas generalmente no actúan de manera independiente de la metilación del ADN. La presencia de metilación en el ADN generalmente se correlaciona con cromatina que muestran las histonas H3 y H4 desacetiladas. Esta asociación se debe principalmente a la proteína de unión metil-CpG MeCP2, la cual recluta tanto histona-desacetilasas como histona-metiltransferasas. Este patrón de modificaciones en las histonas fomenta la formación de una estructura de cromatina compacta y suprime la transcripción de genes (Figura 6.A). Por el contrario, las regiones con modificaciones diferenciales no metiladas exhiben una acetilación de histonas y una metilación de H3K4 característica, lo que conduce a una cromatina más accesible y un mayor nivel en la transcripción génica (Figura 6.B) (Skaar *et al.*, 2012).

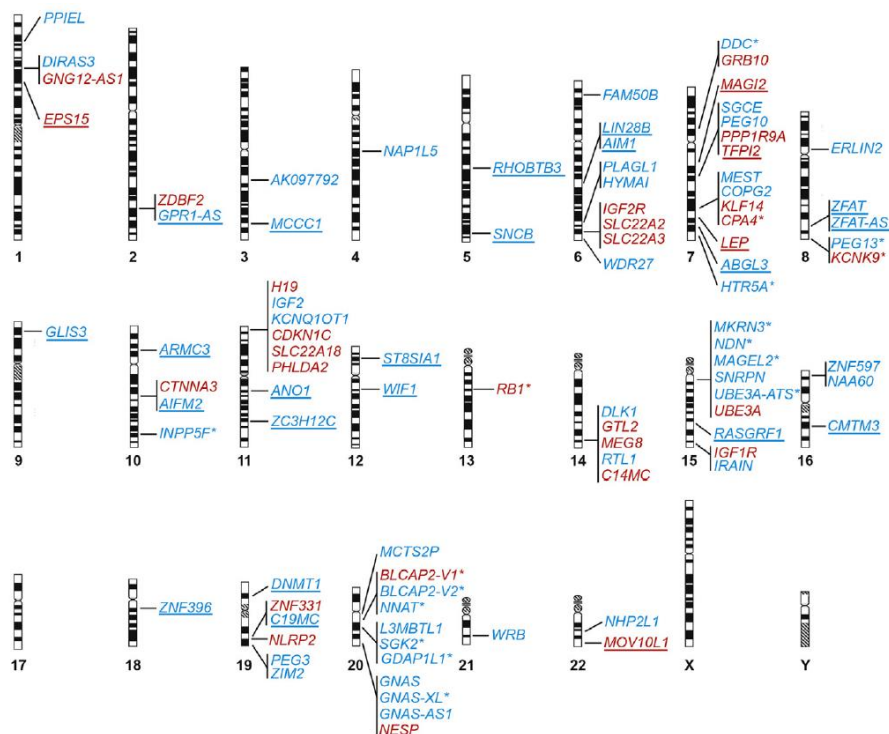


**Figura 6.** Interacciones de la metilación del ADN y modificaciones de histonas. (A) La cromatina cerrada tiene metilación de CpG generada por DNMT y metilación de histonas. Se inhibe la unión de los factores de transcripción (TF) y se silencia la expresión génica. (B) La cromatina abierta no metilada bloquea la unión de DNMT. Los TF se unen a la cromatina no metilada y promueve la activación transcripcional (Modificado de Skaar *et al.*, 2012) Creado con BioRender.com.

Las interacciones entre las modificaciones de histonas y la estructura de la cromatina también operan en sentido contrario, ya que pueden influir en la metilación del ADN *de novo*. La trimetilación de H3K4 (H3K4me3) se encuentra presente en regiones promotoras activas y puede impedir de manera específica la metilación del ADN en un locus determinado. El complejo DNMT3L/DNMT3A, necesario para la metilación de CpG *de novo*, se une específicamente al extremo amino de la histona H3, pero la trimetilación de H3K4 bloquea la unión de dicho complejo de metilación. El requisito de una cromatina debidamente modificada para la metilación *de novo* implica que la metilación del ADN y la modificación de la cromatina podrían constituir un proceso cíclico. Este sistema circular podría regular la orientación en el establecimiento de elementos de impronta, con mecanismos que mantienen tanto la fidelidad como los errores de las modificaciones a lo largo de las generaciones (Skaar *et al.*, 2012).

#### 4.1.2. Grupos de genes con impronta y sus características

Hasta la fecha, se ha descrito 92 genes improntados en el genoma humano (sin incluir los genes que codifican microARN), y 75 de estos son expresados en la placenta (Figura 7) (Monk, 2015).



**Figura 7.** Ideogramas de los cromosomas humanos con la posición de los genes improntados conocidos. Los genes en azul son expresados paternalmente y los rojos maternalmente. Los nombres de los genes subrayados indican transcripciones impresas específicas de la placenta (Monk, 2015).

Los genes improntados suelen agruparse en regiones a lo largo del genoma, conteniendo dos o más genes en una zona que puede abarcar más de 1 MB. Estos genes pueden expresarse de forma materna o paterna, y son regulados conjuntamente a través de una región de control de

impronta (ICR). Estas regiones muestran las modificaciones epigenéticas específicas de los padres que determinan su actividad, como metilación del ADN y modificaciones de las histonas, vistas anteriormente.

Lo que distingue a los ICR del resto de regiones metiladas es su capacidad de retención durante la reprogramación epigenética posterior a la fecundación (Tucci *et al.*, 2019). La eliminación de ICR a menudo conduce a la pérdida de la impronta de múltiples genes dentro del grupo. Actualmente se han caracterizado 25 ICR en humanos y se han identificado 1 488 ICR candidatos hemimetilados mediante la secuenciación de bisulfito de genoma completo (WGBS) de ADN derivado de las tres capas germinales y de los gametos (Jima *et al.*, 2022).

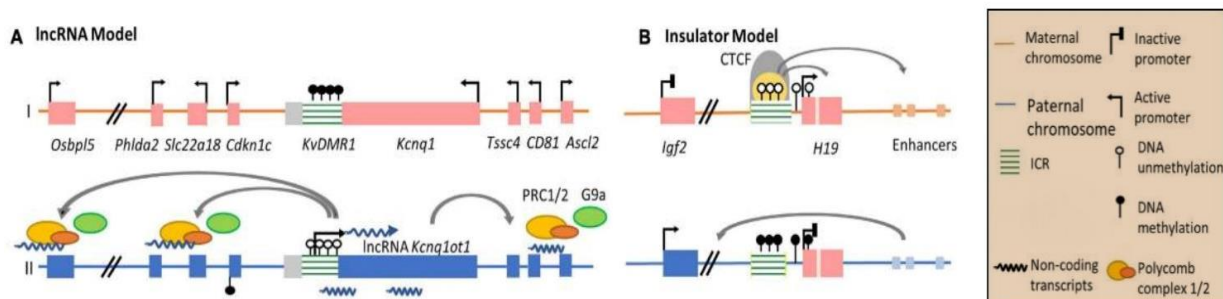
Las marcas de metilación presentes en los ICR son distintas entre la madre y el padre. Los ICR metilados en el padre a menudo se encuentran en regiones promotoras ricas en CpG y poseen un espaciado de 8 a 12 pares de bases entre los dinucleótidos CpG metilados. Por otro lado, los ICR metilados en la madre tienden a localizarse en regiones intergénicas con un bajo contenido de CpG (Bourc'his y Bestor, 2006).

En grupos improntados que han sido ampliamente estudiados, se ha observado que la metilación específica del ADN en alelos ocurre en un ICR de la línea germinal. Esta región, conocida como DMR gamético (región diferencialmente metilada de ADN) o DMR primario, experimenta la metilación durante la formación de los gametos y que se mantiene solo en un cromosoma parental en las células diploides del embrión (Barlow y Bartolomei, 2014; da Rocha y Gendrel, 2019). En el genoma humano se han identificado alrededor de 35 gDMR improntados hasta la fecha (Monk *et al.*, 2018).

En los grupos improntados de los mamíferos, se encuentran ARN no codificantes (ncRNA) que desempeñan un papel importante en el establecimiento y mantenimiento de la expresión monoalélica a nivel genómico (Andergassen *et al.*, 2019). Los ARN no codificantes largos (lncRNA) son un tipo de ARN no codificante que se caracteriza por tener más de 200 nucleótidos y se expresan ampliamente en el genoma, y se estima que el genoma humano contiene entre 20 000 y 100 000 genes de lncRNA (Wang *et al.*, 2021). Estos lncRNA pueden regular la expresión de genes de varias formas, incluyendo la modulación de la transcripción y la estructura de la cromatina, el control del empalme y la estabilidad del ARN, y la modulación de la traducción de proteínas (Statello *et al.*, 2021). Los lncRNA improntados que se encuentran en estos grupos están coordinadamente controlados por factores reguladores compartidos, que incluyen DMR dependientes del origen parental (Wang *et al.*, 2021).

Las funciones de los lncRNA pueden ser caracterizadas según su ubicación subcelular específica, así como sus interacciones con el ADN, el ARN y las proteínas. Estos lncRNA pueden regular la estructura de la cromatina, la expresión de genes cercanos y distantes, las modificaciones posteriores a la transcripción del ARN y la traducción del ARNm (Statello *et al.*, 2021). Estos también se caracterizan por regular la expresión de genes improntados *en cis*, interactuando con promotores y sitios de unión de factores de transcripción, modificando el estado de la cromatina o la estructura tridimensional del gen (Barlow, 2011).

Existen dos modelos principales para explicar la regulación de la expresión génica en los grupos improntados (Barlow y Bartolomei, 2014). El modelo más común es el modelo de lncRNA (Figura 8.A), en el cual los lncRNA improntados regulan la expresión génica dentro del grupo. Estos están estrechamente asociados con ICR y se caracterizan por su capacidad para silenciar genes improntados en el mismo grupo (Tucci *et al.*, 2019). Un modelo menos común es el conocido como el modelo aislante (Figura 8.B), que se encuentra en regiones donde las diferencias epigenéticas específicas entre los alelos parentales en las ICR contribuyen a cambios topológicos en las regiones impresas, como el grupo que contiene *H19*, expresado por vía materna, e *IGF2*, expresado por vía paterna lo que resulta en el silenciamiento o la activación de alelos específicos (Ideraabdullah *et al.*, 2008).



**Figura 8.** Los 2 principales modelos de regulación de expresión génica. **(A)** Modelo lncRNA en el grupo improntado de *Kcnq1ot1*: En el alelo materno, el ICR se encuentra metilado, lo que inhibe la expresión del lncRNA. Esta metilación activa la expresión de *Kcnq1* y de varios genes paternos. En el paterno, el ICR se encuentra no metilado, lo que permite la expresión del lncRNA *Kcnq1ot1* reclutando el complejo PRC1/2 y la histona metiltransferasa G9a, lo que resulta en la compactación de la cromatina y el silenciamiento de los genes en las regiones adyacentes. **(B)** Modelo aislante en la región *Igf2/H19*: En el alelo materno, el ICR no está metilado por lo que la proteína CTCF se une al ICR, bloqueando el acceso de los potenciadores distales al gen *Igf2*. En el alelo paterno, el ICR se encuentra metilado evitando la unión de CTCF y permitiendo la activación de la expresión de *Igf2* (Wang *et al.*, 2021).

#### 4.1.3. El ciclo de la impronta

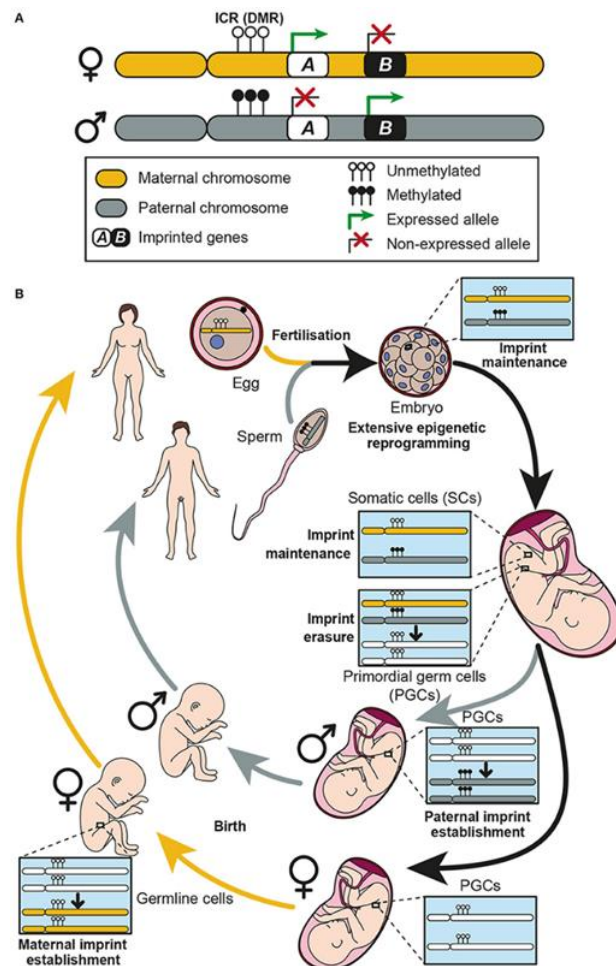
Las improntas se establecen durante la diferenciación de las células germinales en espermatozoides u óvulos. Tras la fecundación, estas marcas deben mantenerse en la duplicación y segregación de los cromosomas del nuevo organismo donde, en las células germinales, estas marcas se borrarán en una etapa temprana. En una fase posterior del

desarrollo, estas marcas volverán a establecerse cerrando así el ciclo de la impronta (Reik y Walter, 2001) (Figuras 9 y 10).

#### A) Establecimiento de la metilación de novo

La metilación se establece durante la diferenciación de las células germinales. En la línea germinal masculina este proceso se produce después de la parada mitótica prenatal y es completado posnacimiento, al final de la etapa de espermatocito en paquitena (Haaf, 2011) (Figura 9.B). En la línea germinal femenina, no aparece un aumento de metilación hasta después del nacimiento. Los ovocitos, que se encuentran detenidos en la primera profase de la meiosis, adquieren metilación entre el momento del nacimiento y la pubertad, así como también durante la vida adulta (Anvar *et al.*, 2021). En estudios con ratón se ha demostrado que la ADN metiltransferasa DNMT3A *de novo* y su cofactor DNMT3L son enzimas necesarias en este proceso, a diferencia de en humanos donde se ha planteado la posibilidad de que DNMT3B, o una isoforma específica de DNMT3B presente en los ovocitos, pueda sustituir a DNMT3L como compañero de DNMT3A (Demond y Kelsey, 2020).

También influyen factores como las regiones en las que se encuentren los ICR, que en el caso de los metilados de forma materna se encuentran en regiones promotoras y los metilados de forma paterna en regiones intergénicas. Además, se ha observado que la transcripción, la cual está relacionada con una estructura abierta de la cromatina, parece ser un requisito previo para el establecimiento de las marcas de metilación en la línea germinal materna (Haaf, 2011).



**Figura 9.** El ciclo de la impronta en la línea germinal. (A) Cromosomas homólogos paternos con grupos de impronta. (B) Representación del ciclo de vida de la impronta genómica (Lozano-Ureña *et al.*, 2021).



### *B) Borrado de los patrones de metilación*

Tras la fecundación se produce una desmetilación de todo el genoma que borra la mayoría de los patrones de metilación de la línea germinal a excepción de los DMR improntados (Figura 10). El genoma paterno experimenta una desmetilación rápida y significativa antes de que comience el primer ciclo de replicación del ADN a través de la actividad de las proteínas TET (Ten-eleven-translocation) y otras proteínas. En cambio, durante esta etapa, la metilación del genoma materno se encuentra ampliamente preservada y se reduce gradualmente durante la replicación del ADN, principalmente debido a la falta de actividad de DNMT1 (Anvar *et al.*, 2021).

En ratones, se sabe que Elp3, un componente del complejo involucrado en la elongación transcripcional, desempeña un papel importante en la desmetilación cigótica paterna. Antes de que se forme el pronúcleo masculino, la cromatina altamente compactada del espermatozoide debe descondensarse y las protaminas deben ser reemplazadas por histonas. Durante este período, el ADN paterno se empaqueta de manera inusualmente laxa, lo que brinda una oportunidad única para la acción de enzimas desmetilantes (Haaf, 2011).

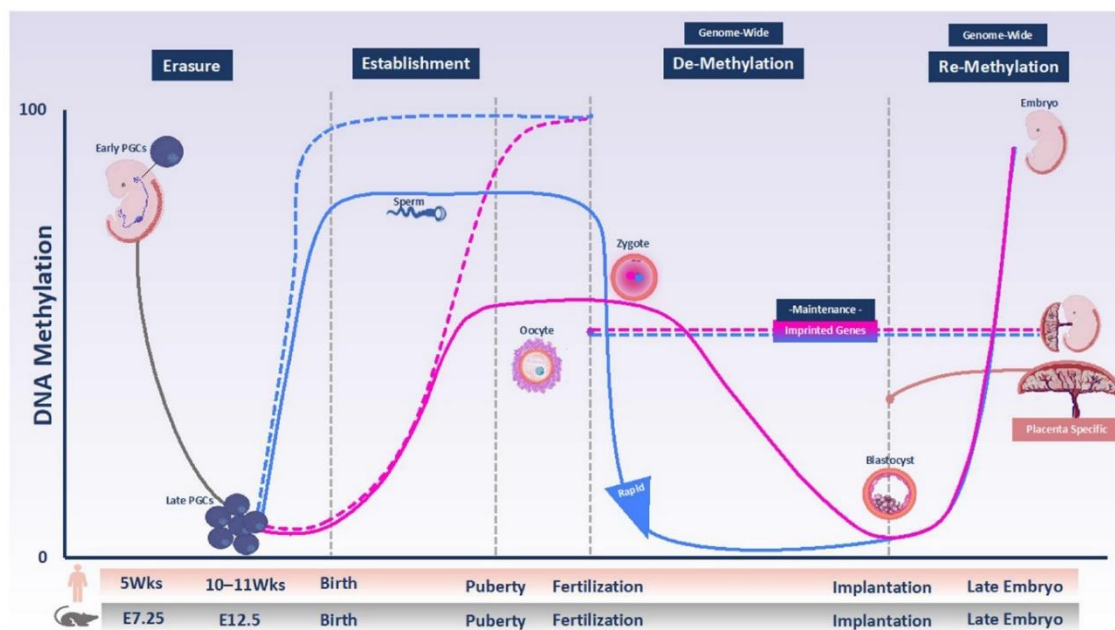
### *C) Mantenimiento de la impronta*

Tras la reprogramación epigenética del genoma completo en el embrión antes de la implantación, la gran mayoría de los aproximadamente 25 000 genes en mamíferos muestran patrones idénticos de metilación y actividad en ambos alelos parentales. Sin embargo, solo un número relativamente pequeño de genes improntados (estimados en 100-200) escapan a las ondas de desmetilación y remetilación del genoma completo después de la fertilización y mantienen su patrón de metilación específico de la línea germinal y patrones de actividad heredados de los padres a lo largo del desarrollo posterior (Haaf, 2011) (Figura 10).

En ratones, la metilación del ADN del alelo metilado de los ICR se mantiene a través de la acción de ZFP57, una proteína que contiene dedos de zinc. ZFP57 reconoce y se une al alelo metilado de todas las gDMR en ratones y la mayoría de las gDMR en humanos, reclutando a su cofactor KAP1. El complejo ZFP57/KAP1 posteriormente recluta a otros modificadores epigenéticos, como DNMT1, para proteger el alelo metilado de la desmetilación. En humanos las mutaciones de pérdida de función de ZFP57 interrumpen el mantenimiento de la impronta, lo que resulta en un síndrome conocido como MLID (Deterioro de la Impresión Multilocus). Cabe destacar que no todos los genes improntados se ven afectados, lo que sugiere que otros factores complementarios pueden desempeñar un papel en este proceso. Estudios recientes han

identificado otras proteínas que contienen dedos de zinc, como ZFP445 y ZNF202, las cuales se unen a la mayoría de los ICR y se expresan en los ovocitos. En particular, ZFP445 parece ser más relevante para el mantenimiento de la impronta en embriones humanos (Anvar *et al.*, 2021). Otros reguladores clave en el mantenimiento de la impronta incluyen DPPA3, CTCF y componentes del complejo de remodelación de nucleosomas y desacetilación de histonas (NuRD), como MBD3 y MTA2 (Hubert y Demars, 2022).

En humanos, se han identificado algunas DMRg que se mantienen exclusivamente en la placenta (Figura 10). Este fenómeno se conoce como impronta específica de la placenta y aún no se ha observado en ratones (Hanna, 2020). Este proceso de establecimiento de la impronta específico comienza con la metilación alélica del ADN en embriones antes de la implantación. El perfil de metilación del ADN en los DMR improntados en la placenta muestra diferencias significativas, posiblemente debido a un patrón genómico distinto en este tejido en comparación con otros (Schroeder *et al.*, 2013).



**Figura 10.** Borrado, establecimiento y mantenimiento de la metilación del ADN y de los genes improntados durante el desarrollo en humanos y ratones (Anvar *et al.*, 2021).

#### D) Genes con impronta canónicos y no canónicos

Los genes improntados canónicos exhiben una metilación diferencial en los DMRg, la cual se establece en la línea germinal y se encuentra protegida de los procesos de desmetilación y remetilación durante las etapas tempranas del desarrollo embrionario. Por otro lado, se ha descrito recientemente un proceso de impronta no canónico en ratones, el cual no depende tanto de la metilación del ADN como de las modificaciones de las histonas en los oocitos, aunque

aún no se sabe si también ocurre en humanos y su significado no está claro. En este tipo de impronta no canónica, la marca H3K27me3 establecida en el ovocito es responsable de una expresión monoalélica de los genes paternos correspondientes en el embrión previo a la implantación. Sin embargo, esta marca H3K27me3 se pierde durante el desarrollo previo a la implantación y es reemplazada por la metilación monoalélica del ADN en los linajes extraembrionarios durante el desarrollo posterior a la implantación (Inoue *et al.*, 2017). Durante la fase de remetilación, el alelo no metilado de los genes improntados canónicos se protege contra la metilación *de novo*, lo que permite que la memoria de la impronta se transmita de por vida desde el origen parental a la siguiente generación (Anvar *et al.*, 2021).

#### **4.2. Trastornos de la impronta genómica y su relación con tecnología de reproducción asistida (TRA)**

Los trastornos de impronta (Imprinting disorders, ID) son un conjunto de enfermedades congénitas que comparten características clínicas similares afectando al crecimiento, el desarrollo y el metabolismo. Estos trastornos también se caracterizan por alteraciones moleculares comunes en regiones cromosómicas y en genes con impronta genómica. En la mayoría de los casos de ID, solo se ven afectados los loci específicos de la enfermedad. Sin embargo, se ha observado que un número creciente de personas presenta alteraciones en la metilación en múltiples loci improntados, conocidas como trastornos de impronta de metilación multilocus (MLID), como en el caso de mutaciones de pérdida de función del gen *ZFP57* vistas anteriormente (Eggermann *et al.*, 2015).

La alteración en los niveles de expresión de los genes improntados puede tener consecuencias perjudiciales. En la actualidad, se han identificado ocho de los nueve trastornos de impronta primarios como trastornos "espejo", que se caracterizan por presentar alteraciones moleculares opuestas en regiones específicas del genoma que llevan a efectos antagónicos en el desarrollo. Este es el caso de los síndromes de Prader-Willi y de Angelman, que son 2 trastornos opuestos ambos relacionados con la región 15q11-q13. El primer caso (Prader-Willi) está causado por la ausencia de la expresión de un alelo de este cromosoma de origen paterno, y en el segundo caso, el trastorno es causado por la ausencia de expresión de varios alelos en el mismo locus, pero de origen materno (Eggermann *et al.*, 2015; Mackay y Temple, 2017).

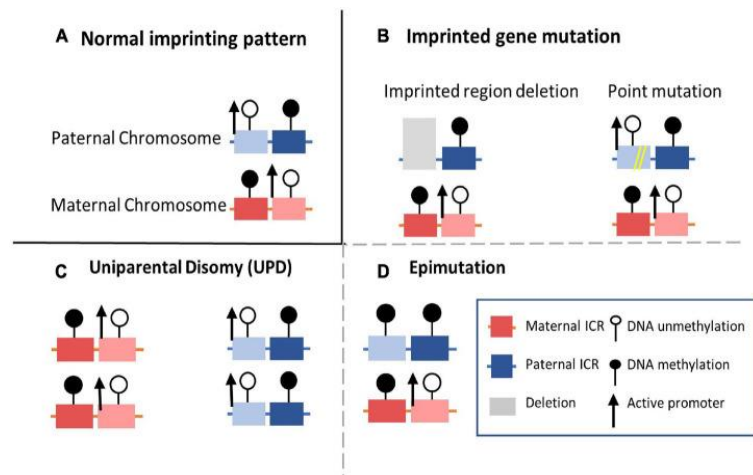
Los trastornos de impronta pueden originarse mediante tres mecanismos principales:

1. Cambios que afectan al alelo expresado: Esto incluye mutaciones en la secuencia codificante y cambios en el número de copias del gen como eliminaciones o duplicaciones (Figura 11.B).

Estas variaciones son de naturaleza genética y, por lo tanto, pueden heredarse, pero el fenotipo resultante depende del alelo parental en el que se encuentre el cambio.

2. Errores cromosómicos: Esto implica la reorganización a gran escala del material genético, generalmente sin cambios en el número total de copias, como disomía uniparental (UPD) (Figura 11.C) y uniploidía del genoma, e incluso translocaciones. La UPD es el error más común y se caracteriza por la herencia de dos copias del cromosoma en cuestión de uno de los parentales sin la contribución del cromosoma del otro. En la mayoría de los casos de ID, la UPD es un error meiótico y, por lo tanto, generalmente no se hereda, a menos que haya un reordenamiento cromosómico parental.

3. Errores epigenéticos: Esto incluye cambios en la metilación en los DMR que controlan la impronta genómica (Figura 11.D). Aunque algunos casos pueden tener causas genéticas detectables, ya sea en *cis* o en *trans*, se cree que la mayoría de las epimutaciones primarias son de origen puramente epigenético y estocástico, y no se transmiten de forma hereditaria (Mackay y Temple, 2017; Wang *et al.*, 2021).



**Figura 11.** Los mecanismos moleculares más comunes en los trastornos de impronta (Wang *et al.*, 2021).

#### 4.2.1. Características clínicas y moleculares de los trastornos de la impronta

Aunque cada trastorno de impronta se distingue por características clínicas específicas y se ha considerado como una entidad separada, la mayoría de los ID comparten similitudes clínicas y moleculares. En prácticamente todos los casos, el crecimiento, el metabolismo y/o el desarrollo se ven afectados y en relación con esto, existen varias secuelas comunes como la diabetes. En algunos trastornos, los síntomas pueden ser sutiles, inespecíficos y de naturaleza transitoria lo que significa que es probable que algunos ID estén mal diagnosticados o subdiagnosticados.

Hasta el momento, se han identificado doce trastornos de impronta (Tabla 1), los cuales se describen brevemente a continuación, sin embargo, es importante destacar que probablemente existan más ID además de las que han sido ampliamente aceptadas en el ámbito pediátrico (Eggermann *et al.*, 2015; Soellner *et al.*, 2017).

**Tabla 1.** Enfermedades relacionadas con trastornos de impronta en humanos (Modificado de Eggermann *et al.*, 2015; Soellner *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2021; Chao *et al.*, 2022).

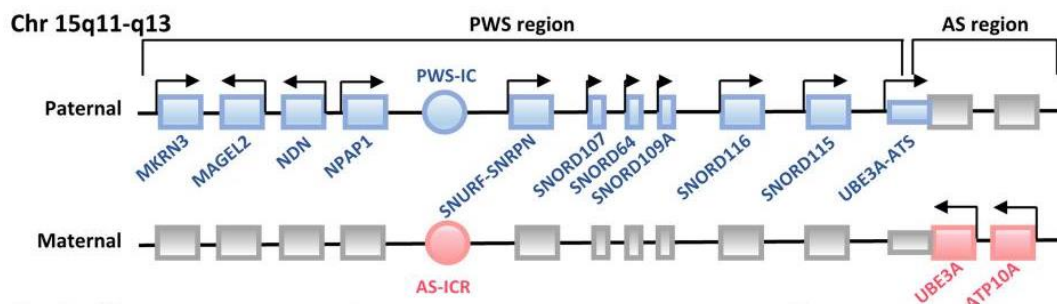
Ubicación	Cluster improntado	Trastorno de impronta	Mecanismos moleculares	Características clínicas
15q11-13	<i>SNUPF-SNRPN/UBE3A</i>	<b>Síndrome de Prader-Willi (PWS)</b>	Deleción de los loci improntados en el alelo paterno (70 a 75%); UPD materna del cromosoma 15 (20-25%); Epimutaciones de la metilación del ADN en ICR 2%); Pequeñas deleciones dentro del ICR (<0.5%)	Hipotonía neonatal y mala succión, hiperfagia de inicio en la niñez y obesidad severa, retraso en el desarrollo, hipogonadismo, deterioro cognitivo, problemas de conducta
		<b>Síndrome de Angelman (AS)</b>	Deleción de la región 15q.11-13 en el cromosoma materno (70-75 %); Mutación puntual en el gen <i>UBE3A</i> (10%); UPD paterno (3-7%); <i>SNURF</i> ICR pérdida de metilación (2-3%)	Retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual grave, perfil conductual con actitud alegre, ataxia de la marcha, electroencefalografía característica, microcefalia, convulsiones
11p-15.5	<i>H19/IGF; KCNQ1OT1</i>	<b>Síndrome de Beckwith-Wiedeman (BWS)</b>	UPD paterno del cromosoma 11p15.5 (20% a 25%); <i>KCNQ1OT1</i> -pérdida de metilación de ICR (50%); <i>H19/IGF2</i> -ICR ganancia de metilación (5%); mutaciones puntuales de <i>CDKN1C</i> (5%); Variación del número de copias del grupo (2-4 %)	Crecimiento excesivo pre/postnatal, crecimiento excesivo de la placenta, hipoglucemia neonatal, macroglosia, defectos de la pared abdominal, predisposición a tumores embrionarios
		<b>Síndrome de Silver-Russel (SRS)</b>	Pérdida de metilación en ICR en el alelo paterno (40-60 %); UPD materna del cromosoma 7 (5-10%)	Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) grave, retraso del crecimiento posnatal, dismorfismo
14q32.2	<i>MEG3/DLK1</i>	<b>Síndrome de Kagami-Ogata (KOS14)</b>	UPD paterno (65%); Microdeleción que afecta la región impresa 14q32.2 materna (20%); Hipermetilación del ICR (15%)	Polihidramnios, retraso mental, defectos de la pared abdominal, placentomegalia, dismorfismo
		<b>Síndrome de Temple (TS14)</b>	ICR pérdida de metilación (61%); UPD materna (29%); Deleción en región impresa (10%)	Retraso del crecimiento prenatal y posnatal, facies característica, pubertad prematura, obesidad
6q24	<i>PLAGL1:alt-TSS</i>	<b>Diabetes Mellitus Neonatal Transitoria (TNDM)</b>	UPD paterno (40%); Duplicación paterna (40%); Defectos de metilación (20%)	Hiperglucemia neonatal y RCIU
15q11.2	<i>MKRN3</i>	<b>Pubertad precoz (CPPB)</b>	Mutaciones puntuales (100%)	Activación temprana del eje hipotálamo-pituitario-gonadal da como resultado una pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas
	<i>MAGEL2</i>	<b>Síndrome de Schaaf-Yang (SHFYNG)</b>	Mutaciones puntuales (100%)	Retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual, hipotonía, dificultades de alimentación, trastorno del espectro autista
20q13	<i>GNAS</i>	<b>Pseudohipoparatiroidismo (PHP1B, PHP1C, PHP1A)</b>	Deleciones heredadas de la madre que causan metilación aberrante (8,5%); Epimutaciones aisladas (42,5%); UPD paterno (2,5%); Mutaciones de pérdida de función heterocigota materna y paterna en la secuencia de codificación (46,5%)	Resistencia a la hormona paratiroidea (hipocalcemia e hiperfosfatemia), patrones de crecimiento anormales, dismorfismo, obesidad, deterioro cognitivo
8q24.3	<i>KCNK9</i>	<b>Síndrome de Birk-Barel</b>	Mutaciones puntuales (100%)	Discapacidad intelectual, hipotonía, hiperactividad, dificultades de alimentación
20		<b>upd(20)mat</b>	upd(20)mat (100%)	IUGR, retraso del crecimiento posnatal, dificultades de alimentación

#### 4.2.2. Trastronos de la impronta relacionados con el cromosoma 15q11-13: El síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Angelman

El síndrome de Prader-Willi (PWS) y el síndrome de Angelman (AS) representan los primeros ejemplos documentados de enfermedades humanas asociadas a genes con impronta. Estos dos trastornos presentan características opuestas pero comparten la misma región genómica, 15q11-q13, en el cromosoma 15. En PWS, el síndrome es causado por la falta de expresión del alelo paterno en esta región y puede ocasionar una amplia variedad de síntomas, como retrasos de desarrollo y obesidad, mientras que en AS el trastorno es debido a la ausencia de expresión de múltiples alelos en el mismo locus, pero de origen materno, y se caracteriza por un retraso en el desarrollo físico y mental del paciente. La incidencia de ambos síndromes es aproximadamente de 1 entre 15 000 a 1 entre 25 000 nacimientos, respectivamente (Buiting, 2010; Butler, 2020).

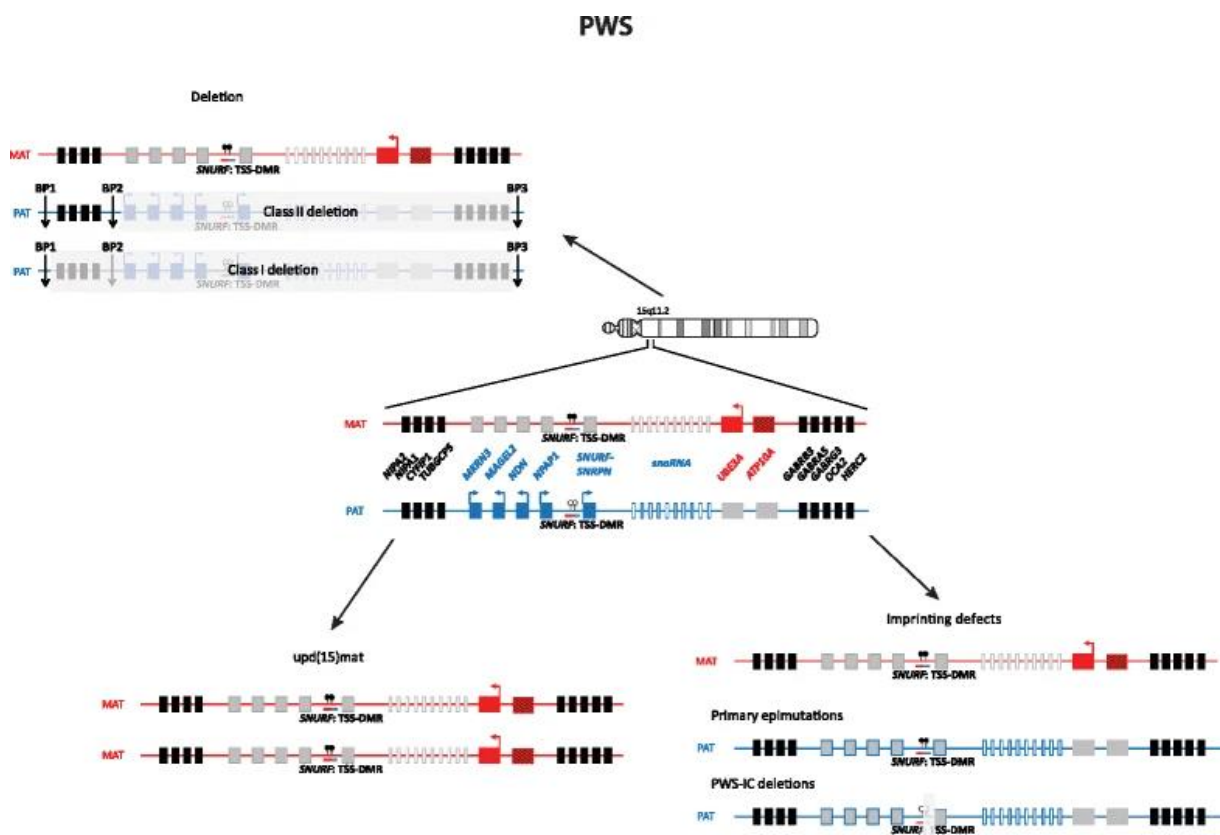
Se ha determinado que AS es resultado de la pérdida de función del gen *UBE3A*, el cual se expresa exclusivamente desde el cromosoma materno en el cerebro. Por otro lado, en el caso de PWS, la situación es menos clara, pero se ha sugerido que la deficiencia de los ARN pequeños nucleolares (snoRNA) expresados de manera paterna, como *SNORD116*, podría dar lugar a un fenotipo PWS o un fenotipo similar al de PWS (Buiting, 2010).

La región cromosómica 15q11-q13 (Figura 12) alberga un conjunto de genes con impronta genómica. Los genes improntados expresados desde el cromosoma paterno están localizados en la porción más cercana al centromero de esta región, como son *MKRN3*, *MAGEL2*, *NDN*, *NPAP1*, *SNURF-SNRPN* y pequeños ARN nucleolares (snoRNA) como *SNORD107*, *SNORD64*, *SNORD109A*, *SNORD116*, *SNORD115* y *SNORD109B*. Seguidamente se encuentran dos genes improntados y expresados maternamente, *UBE3A*, que está directamente relacionado con AS, y *ATP10A*, que hasta el momento no hay evidencia de que se relacione con el síndrome (Buiting, 2010; Butler, 2020).



**Figura 12.** Representación esquemática de la región 15q11-q13 del cromosoma 15 que muestra la ubicación de los genes improntados. Los genes expresados paternalmente se representan en azul y los expresados maternamente en rosa (Chao *et al.*, 2022).

Entre las causas genéticas más comunes de estos síndromes encontramos deleciones intersticiales *de novo* de la región cromosómica 15q11q13. Esta es la causa de aproximadamente el 70 % de pacientes con estos síndromes. En PWS (Figura 13), la deleción ocurre siempre en el cromosoma paterno, mientras que en AS (Figura 14), ocurre en el materno. Estas deleciones son el resultado de eventos de recombinación no homólogos mediados por bloques de secuencias repetitivas de 250-400 kb, que definen las regiones de puntos de ruptura comunes BP1-3 (de Smith *et al.*, 2009). A nivel molecular, generalmente se pueden distinguir dos clases de deleciones, una que va desde el punto de ruptura 1 (BP1) al punto de ruptura 3 (BP3), y la otra desde el punto de ruptura 2 (BP2) a BP3 (Butler y Thompson, 2000) (Figuras 13 y 14). La disomía uniparental materna es la segunda anomalía genética más común en PWS (upd(15)mat) (Figura 13). La causa de este fenómeno es la falta de disyunción meiótica materna, seguida de la pérdida mitótica del cromosoma 15 paterno después de la fertilización. En cambio, la upd(15)pat, que implica la pérdida de una copia activa del gen materno *UBE3A*, se observa en aproximadamente el 2-5% de los casos de AS (Figura 14) (Fujimoto *et al.*, 2022).



**Figura 13.** Causas moleculares de PWS (Eggerman *et al.*, 2015).

En un pequeño porcentaje de pacientes (aproximadamente del 1 al 3% en PWS y del 2 al 4% en AS), la enfermedad se debe a defectos en la impronta. En el caso de pacientes con PWS y

con un defecto de impronta, el cromosoma paterno presenta una impronta materna que resulta en la inhibición de la expresión génica de los genes paternos (Figura 13). Por otro lado, en pacientes con AS, el cromosoma materno lleva una impronta paterna que conduce al silenciamiento del gen *UBE3A* (Figura 14). Estos defectos de impronta representan una epimutación primaria en la gran mayoría de los pacientes (85% en PWS y 92% en AS), pero también pueden ser causados por una eliminación del ICR (Buiting *et al.*, 2003). Cabe mencionar que las mutaciones en el gen *UBE3A* (Figura 14) son la causa de AS en menos de 10% de los pacientes (Yang *et al.*, 2021).

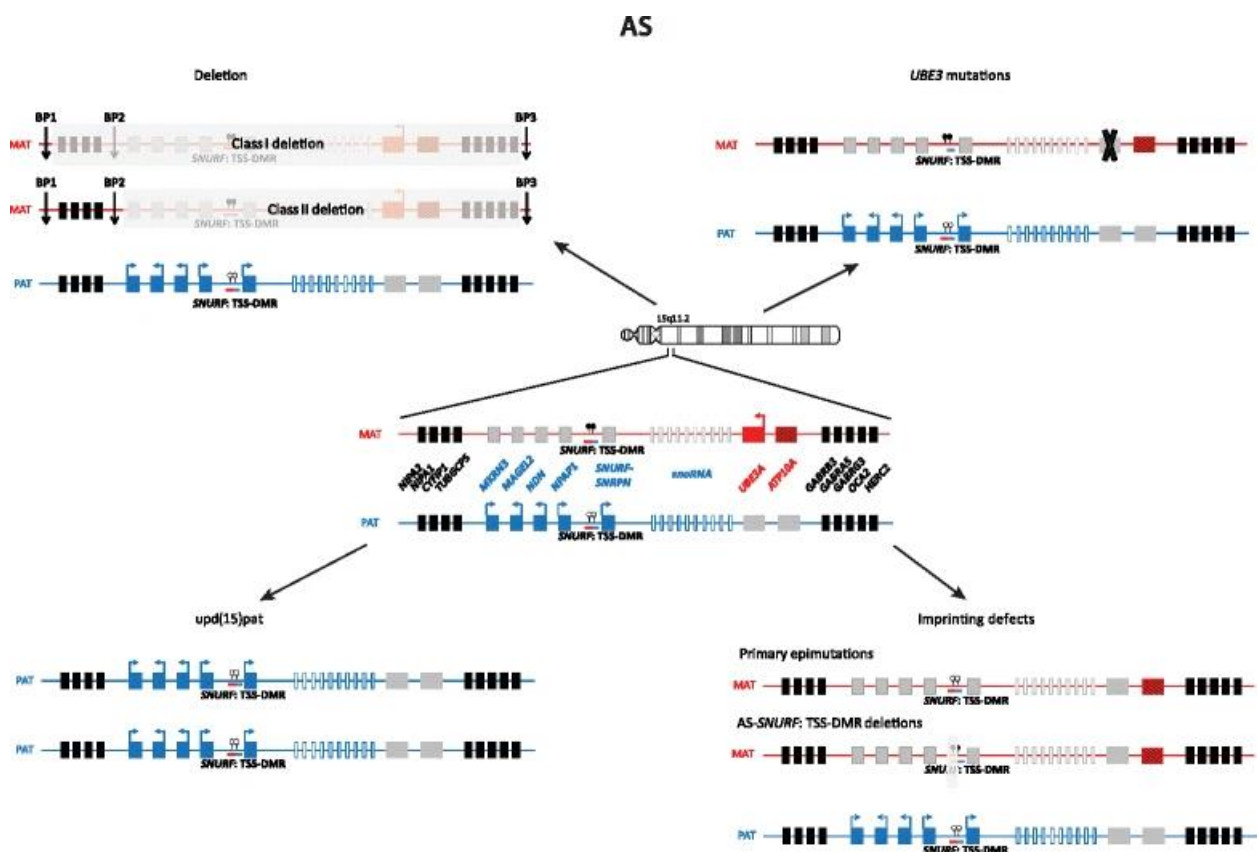


Figura 14. Causas moleculares de AS (Eggerman *et al.*, 2015).

#### 4.2.3. Relación entre los trastornos de la impronta y la tecnología de reproducción asistida (TRA)

Actualmente, se están presentando cada vez más informes que sugieren una posible relación entre la tecnología de reproducción asistida (TRA) y los trastornos de impronta. Varios estudios han examinado diferentes grupos y han observado una mayor incidencia de síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS), síndrome de Angelman (AS), síndrome de Prader-Willi (PWS) y síndrome de Silver-Russell (SRS) en personas procedentes de TRA (Horánszky *et al.*, 2021).



La relación precisa entre la TRA y las alteraciones en la impronta genómica aún no se comprende completamente. Sin embargo, diversos estudios han sugerido que la estimulación ovárica, los medios de cultivo utilizados para los gametos y embriones tempranos, la fertilización *in vitro*, la inyección intracitoplasmática de espermatozoides y el proceso de congelación y descongelación de embriones podrían interferir en el adecuado establecimiento y mantenimiento de la estructura genómica, dando lugar a trastornos de impronta (Hattori *et al.*, 2019).

A lo largo del genoma, se producen diversas etapas de programación epigenética durante la gametogénesis y el desarrollo embrionario temprano, que coinciden con el período de manipulación *in vitro* en la TRA (Butler, 2009). Los trastornos de impronta asociados a la TRA podrían ocurrir justo después de la fertilización, en un momento en el que el epigenoma podría ser más vulnerable (Henningesen *et al.*, 2020).

Como se ha comentado, una serie de análisis recientes han encontrado una asociación positiva entre la TRA y los síndromes de Prader-Willi, Silver-Russell, Beckwith-Wiedemann y Angelman (Tabla 2). Sin embargo, algunos trastornos de impronta están más estrechamente relacionados con la TRA que otros, lo que sugiere que ciertos loci pueden ser más susceptibles a influencias externas y a los posibles efectos de los procedimientos de TRA. La heterogeneidad de estos cuatro trastornos de impronta podría explicar por qué no se observa un aumento similar en el riesgo de trastornos de impronta después de la TRA (Henningesen *et al.*, 2020).

Aunque es plausible que la TRA pueda interferir en el establecimiento y/o mantenimiento de las improntas genómicas, los datos actuales no son lo suficientemente completos como para llegar a conclusiones definitivas. Gran parte de los datos de los pacientes son incompletos y carecen de caracterizaciones moleculares en los diagnósticos. Además, factores como la infertilidad, la edad de la madre y los métodos específicos de TRA a menudo no se incluyen en los análisis. No obstante, a medida que aumenta la frecuencia de los nacimientos mediante TRA, es cada vez más importante comprender los efectos de esta tecnología en los gametos y embriones (Horánszky *et al.*, 2021).

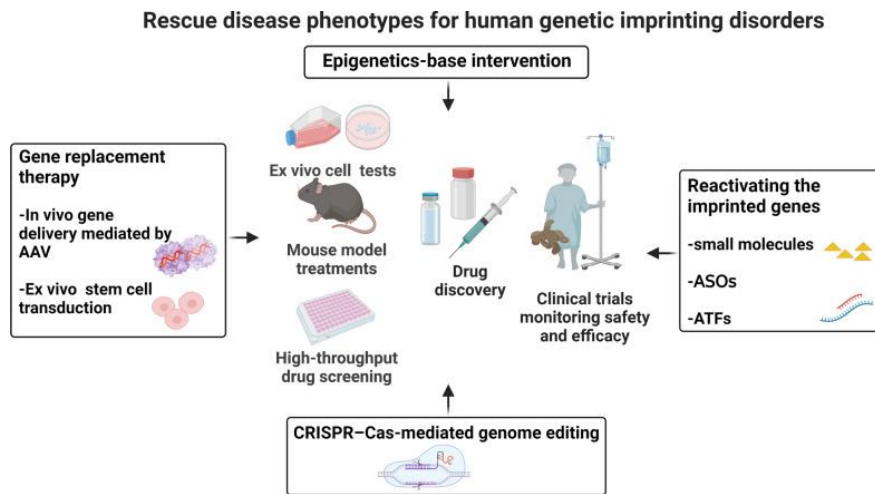
**Tabla 2.** Riesgo de síndrome de Prader-Willi, síndrome de Silver-Russel, síndrome de Beckwith-Wiedemann y síndrome de Angelman en niños finlandeses y daneses nacidos entre 1990 y 2014. Modificado de Henningsen *et al.*, 2020.

<i>Trastornos de impronta (ID)</i>		<i>PWS</i>	<i>SR</i>	<i>BWS</i>	<i>AS</i>	<i>Los 4 ID</i>
<i>Tecnología de reproducción asistida (TRA)</i>	Niños nacidos	74621				
	Defectos en la impronta	5	3	8	3	16
	Ratio /10000	0.67	0.27	1.07	0.27	2.14
<i>Concepción natural</i>	Niños nacidos	2775239				
	Defectos en la impronta	138	67	97	70	372
	Ratio /10000	0.5	0.24	0.35	0.25	1.34

### 4.3. Tratamientos y futuras direcciones

Actualmente no existe ninguna terapia dirigida a pacientes con trastornos de impronta. Las terapias disponibles en primera instancia son principalmente paliativas, destinadas a gestionar y mitigar los síntomas existentes. Estos tratamientos sintomáticos suelen ser insatisfactorios en términos de lograr una resolución completa de estos y ofrecen beneficios limitados para mejorar la calidad de vida de los pacientes con ID. En las últimas décadas, ha habido ciertos avances en el desarrollo de nuevos fármacos sintomáticos como posibles enfoques farmacológicos para las ID. Los tratamientos farmacoterapéuticos en curso, que se centran en diversas vías fisiopatológicas de cada ID, tienen un gran potencial para optimizar o renovar las terapias combinadas actuales y para abordar síntomas específicos en pacientes con ID. Además, ha surgido un gran interés en un subconjunto de técnicas y programas terapéuticos nuevos y mejorados que podrían tener un potencial futuro en el tratamiento de las ID pudiendo incluso modificar la enfermedad. Estas terapias se basan en estrategias de medicina genética de precisión cuyo objetivo principal es corregir o contrarrestar los problemas causados por la pérdida de función de los genes asociados. Entre ellas se incluyen: (1) reemplazo de genes, (2) restablecimiento molecular de la expresión normal de genes, (3) silenciamiento de transcripciones inhibitoras relacionadas con genes improntados, como la edición de genes CRISPR-Cas9 y (4) reprogramación del circuito epigenético (Figura 15). Estas terapias podrían representar oportunidades prometedoras para el manejo de las ID genéticas. Sin embargo, la mayoría de estos nuevos métodos terapéuticos aún se encuentran en etapas iniciales de ensayo,

por lo que se requieren más estudios para comprender los mecanismos detallados de impronta en contextos genéticos y epigenéticos, así como realizar ensayos preclínicos y clínicos adicionales sobre estas nuevas intervenciones (Chao *et al.*, 2022).



**Figura 15.** Nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de los trastornos de impronta genómica humana (Chao *et al.*, 2022).

## 5. CONCLUSIONES

El estudio de la impronta genómica ha demostrado ser una faceta fascinante y compleja de la genética que desempeña un papel crucial en el desarrollo y la salud de los organismos. La comprensión de los mecanismos subyacentes a la impronta genómica ha revelado nuevas perspectivas sobre las enfermedades relacionadas y ha abierto puertas a la investigación en áreas prometedoras.

A medida que avanzamos en el futuro, es evidente que hay varias direcciones de investigación clave que se perfilan en relación con las enfermedades relacionadas con la impronta genómica. En primer lugar, se necesita una mayor exploración de los mecanismos moleculares y epigenéticos que rigen la impronta genómica. Además, se requieren más investigaciones sobre las implicaciones clínicas de la impronta genómica en las enfermedades humanas. Esto implica estudios epidemiológicos y genéticos a gran escala para identificar variantes genéticas relacionadas con la impronta genómica y su asociación con enfermedades complejas, como el cáncer, los trastornos del neurodesarrollo y las enfermedades metabólicas. Estos avances podrían permitir el desarrollo de nuevas estrategias de diagnóstico, prevención y tratamiento más precisas y personalizadas.

En adición, la aplicación de técnicas avanzadas de edición genética como CRISPR-Cas9 en la manipulación de la impronta genómica, tiene un enorme potencial para corregir defectos genéticos y tratar enfermedades relacionadas. Sin embargo, se necesita una investigación adicional para comprender plenamente las implicaciones éticas y legales de estas tecnologías, así como para evaluar su seguridad y eficacia a largo plazo.

En resumen, el estudio de la impronta genómica ha brindado una visión única sobre las enfermedades relacionadas y ha presentado emocionantes oportunidades para la investigación futura. Con un enfoque en la comprensión de los mecanismos subyacentes, la identificación de variantes genéticas y la aplicación de herramientas de edición genética, es probable que veamos avances significativos en el diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades relacionadas con la impronta genómica en los próximos años.

## 6. REFERENCIAS

- Andergassen, D., Muckenhuber, M., Bammer, P. C., Kulinski, T. M., Theussl, H. C., Shimizu, T., Penninger, J. M., Pauler, F. M. y Hudson, Q. J. (2019) "The Airn lncRNA does not require any DNA elements within its locus to silence distant imprinted genes", *PLoS genetics*, 15(7): e1008268. doi:10.1371/JOURNAL.PGEN.1008268.
- Anvar, Z., Chakchouk, I., Demond, H., Sharif, M., Kelsey, G. y Van den Veyver, I. B. (2021) "Dna methylation dynamics in the female germline and maternal-effect mutations that disrupt genomic imprinting", *Genes*, 12(8): 1214. doi:10.3390/GENES12081214/S1.
- Barlow, D. P. (2011) "Genomic imprinting: a mammalian epigenetic discovery model", *Annual review of genetics*, 45, pp. 379-403. doi:10.1146/ANNUREV-GENET-110410-132459.
- Barlow, D. P. y Bartolomei, M. S. (2014) "Genomic imprinting in mammals", *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 6(2): a018382. doi:10.1101/CSHPERSPECT.A018382.
- Barlow, D. P., Stöger, R., Herrmann, B. G., Saito, K. y Schweifer, N. (1991) "The mouse insulin-like growth factor type-2 receptor is imprinted and closely linked to the Tme locus", *Nature* 1991 349:6304, 349(6304), pp. 84-87. doi:10.1038/349084a0.
- Bourc'his, D. y Bestor, T. H. (2006) "Origins of extreme sexual dimorphism in genomic imprinting", *Cytogenetic and genome research*, 113(1-4), pp. 36-40. doi:10.1159/000090813.
- Buiting, K. (2010) "Prader-Willi Syndrome and Angelman Syndrome", *American journal of medical genetics part c: seminars in medical genetics*, 154C(3), pp. 365-376. doi:10.1002/AJMG.C.30273.
- Buiting, K., Groß, S., Lich, C., Gillissen-Kaesbach, G., El-Maarri, O. y Horsthemke, B. (2003) "Epimutations in Prader-Willi and Angelman Syndromes: a molecular study of 136 patients with an imprinting defect", *The American journal of human genetics*, 72(3), pp. 571-577. doi:10.1086/367926.
- Butler, M. G. (2009) "Genomic imprinting disorders in humans: a mini-review", *Journal of assisted reproduction and genetics*, 26(9-10), pp. 477-486. doi:10.1007/S10815-009-9353-3.
- Butler, M. G. (2020) "Imprinting disorders in humans: a review", *Current opinion in pediatrics*, 32(6), p. 719-729. doi:10.1097/MOP.0000000000000965.
- Butler, M. G. y Thompson, T. (2000) "Prader-Willi Syndrome: clinical and genetic findings", *The endocrinologist*, 10(4 Suppl 1), pp. 3S-16S. doi:10.1097/00019616-200010041-00002.
- Chao, Y., Qin, Y., Zou, X., Wang, X., Hu, C., Xia, F. y Zou, C. (2022) "Promising therapeutic aspects in human genetic imprinting disorders", *Clinical epigenetics*, 14(1): 146. doi:10.1186/S13148-022-01369-6.
- Demond, H. y Kelsey, G. (2020) "The enigma of DNA methylation in the mammalian oocyte", *F1000Research*, 9(F1000 faculty rev): 146. doi:10.12688/F1000RESEARCH.21513.1.
- Edwards, C. A., Takahashi, N., Corish, J. A., Ferguson-Smith, A. C., Edwards, C. A., Takahashi, N., Corish, J. A. y Ferguson-Smith, A. C. (2019) "The origins of genomic imprinting in mammals", *Reproduction, fertility and development*, 31(7), pp. 1203-1218. doi:10.1071/RD18176.
- Eggermann, T., Perez de Nanclares, G., Maher, E. R., Temple, I. K., Tümer, Z., Monk, D., Mackay, D. J. G., Grønskov, K., Riccio, A., Linglart, A. y Netchine, I. (2015) "Imprinting disorders: a group of congenital disorders with overlapping patterns of molecular changes affecting imprinted loci", *Clinical epigenetics*, 7(1), pp. 1-18. doi:10.1186/S13148-015-0143-8/TABLES/2.
- Fujimoto, M., Nakamura, Y., Iwaki, T., Sato, E., Ieda, D., Hattori, A., Shiraki, A., Mizuno, S. y Saitoh, S. (2022) "Angelman syndrome with mosaic paternal uniparental disomy suggestive of mitotic nondisjunction", *Journal of human genetics* 2022 68:2, 68(2), pp. 87-90. doi:10.1038/s10038-022-01088-z.
- Haaf, T. y Meyers R. A. (Ed.). (2011) "Imprinting and the epigenetic asymmetry between parental genomes", *Encyclopedia of molecular cell biology and molecular medicine*. 2.<sup>a</sup> ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH. doi:10.1002/3527600906.MCB.201100009.

- Haig, D. y Westoby, M. (2006) "An earlier formulation of the genetic conflict hypothesis of genomic imprinting", *Nature Genetics* 2006 38:3, 38(3), pp. 271-271. doi:10.1038/ng0306-271.
- Hanna, C. W. (2020) "Placental imprinting: Emerging mechanisms and functions", *PLoS genetics*, 16(4): e1008709. doi:10.1371/JOURNAL.PGEN.1008709.
- Hattori, H., Hiura, H., Kitamura, A., Miyauchi, N., Kobayashi, N., Takahashi, S., Okae, H., Kyono, K., Kagami, M., Ogata, T. y Arima, T. (2019) "Association of four imprinting disorders and ART", *Clinical epigenetics*, 11(1): 21. doi:10.1186/S13148-019-0623-3.
- Henningsen, A. A., Gissler, M., Rasmussen, S., Opdahl, S., Wennerholm, U. B., Spangsmose, A. L., Tiitinen, A., Bergh, C., Romundstad, L. B., Laivuori, H., Forman, J. L., Pinborg, A. y Lidegaard (2020) "Imprinting disorders in children born after ART: a Nordic study from the CoNARTaS group", *Human reproduction*, 35(5), pp. 1178-1184. doi:10.1093/HUMREP/DEAA039.
- Horánszky, A., Becker, J. L., Zana, M., Ferguson-Smith, A. C. y Dinnyés, A. (2021) "Epigenetic mechanisms of ART-related imprinting disorders: lessons from iPSC and mouse models", *Genes*, 12(11): 1704. doi:10.3390/GENES12111704.
- Hubert, J. N. y Demars, J. (2022) "Genomic imprinting in the new omics era: a model for systems-level approaches", *Frontiers in genetics*, 13: 838534. doi:10.3389/FGENE.2022.838534/BIBTEX.
- Ideraabdullah, F. Y., Vigneau, S. y Bartolomei, M. S. (2008) "Genomic imprinting mechanisms in mammals", *Mutation research/fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis*, 647(1-2), pp. 77-85. doi:10.1016/J.MRFMMM.2008.08.008.
- Inoue, A., Jiang, L., Lu, F., Suzuki, T. y Zhang, Y. (2017) "Maternal H3K27me3 controls DNA methylation-independent genomic imprinting", *Nature*, 547(7664), pp. 419-424. doi:10.1038/NATURE23262.
- Jima, D. D., Skaar, D. A., Planchart, A., Motsinger-Reif, A., Cevik, S. E., Park, S. S., Cowley, M., Wright, F., House, J., Liu, A., Jirtle, R. L. y Hoyo, C. (2022) "Genomic map of candidate human imprint control regions: the imprintome", *Epigenetics*, 17(13), pp. 1920-1943. doi:10.1080/15592294.2022.2091815.
- Kagami, M., Kurosawa, K., Miyazaki, O., Ishino, F., Matsuoka, K. y Ogata, T. (2015) "Comprehensive clinical studies in 34 patients with molecularly defined UPD(14)pat and related conditions (Kagami–Ogata syndrome)", *European journal of human genetics* 2015 23:11, 23(11), pp. 1488-1498. doi:10.1038/ejhg.2015.13.
- Kelsey, G. y Feil, R. (2013) "New insights into establishment and maintenance of DNA methylation imprints in mammals" *Philosophical transactions of the Royal Society B: biological sciences*, 368(1609): 20110336. doi:10.1098/rstb.2011.0336.
- Li, E. y Zhang, Y. (2014) "DNA methylation in mammals", *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 6(5), pp. 19133-19134. doi:10.1101/CSHPERSPECT.A019133.
- Lozano-Ureña, A., Jiménez-Villalba, E., Pinedo-Serrano, A., Jordán-Pla, A., Kirstein, M. y Ferrón, S. R. (2021) "Aberrations of genomic imprinting in glioblastoma formation", *Frontiers in oncology*, 11: 630482. doi:10.3389/FONC.2021.630482/BIBTEX.
- Mackay, D. J. G. y Temple, I. K. (2017) "Human imprinting disorders: Principles, practice, problems and progress", *European journal of medical genetics*, 60(11), pp. 618-626. doi:10.1016/j.ejmg.2017.08.014.
- Monk, D. (2015) "Genomic imprinting in the human placenta", *American journal of obstetrics & gynecology*, 213(4), pp. S152-S162. doi:10.1016/J.AJOG.2015.06.032.
- Monk, D., Morales, J., den Dunnen, J. T., Russo, S., Court, F., Prawitt, D., Eggermann, T., Beygo, J., Buiting, K. y Tümer, Z. (2018) "Recommendations for a nomenclature system for reporting methylation aberrations in imprinted domains", *Epigenetics*, 13(2), pp. 117-121. doi:10.1080/15592294.2016.1264561.
- Plasschaert, R. N. y Bartolomei, M. S. (2014) "Genomic imprinting in development, growth, behavior and stem cells", *Development (Cambridge, England)*, 141(9), pp. 1805-1813. doi:10.1242/DEV.101428.
- Reik, W., Dean, W. y Walter, J. (2001) "Epigenetic reprogramming in mammalian development", *Science*, 293(5532), pp. 1089-1093. doi:10.1126/science.1063443.

- Reik, W. y Walter, J. (2001) "Genomic imprinting: parental influence on the genome", *Nature reviews genetics* 2001 2:1, 2(1), pp. 21-32. doi:10.1038/35047554.
- Renfree, M. B., Suzuki, S. y Kaneko-Ishino, T. (2013) "The origin and evolution of genomic imprinting and viviparity in mammals", *Philosophical transactions of the Royal Society B: biological sciences*, 368(1609): 20120151. doi:10.1098/RSTB.2012.0151.
- da Rocha, S. T. y Gendrel, A. V. (2019) "The influence of DNA methylation on monoallelic expression", *Essays in biochemistry*, 63(6), pp. 663-676. doi:10.1042/EBC20190034.
- Schroeder, D. I., Blair, J. D., Lott, P., Yu, H. O. K., Hong, D., Crary, F., Ashwood, P., Walker, C., Korf, I., Robinson, W. P. y LaSalle, J. M. (2013) "The human placenta methylome", *Proceedings of the National Academy of sciences of the United States of America*, 110(15), pp. 6037-6042. doi:10.1073/PNAS.1215145110/-DCSUPPLEMENTAL.
- Skaar, D. A., Li, Y., Bernal, A. J., Hoyo, C., Murphy, S. K. y Jirtle, R. L. (2012) "The Human Imprintome: Regulatory Mechanisms, methods of ascertainment, and roles in disease susceptibility", *ILAR journal*, 53(3-4), pp. 341-358. doi:10.1093/ILAR.53.3-4.341.
- de Smith, A. J., Purmann, C., Walters, R. G., Ellis, R. J., Holder, S. E., Van Haelst, M. M., Brady, A. F., Fairbrother, U. L., Dattani, M., Keogh, J. M., Henning, E., Yeo, G. S. H., O'Rahilly, S., Froguel, P., Sadaf Farooqi, I. y Blakemore, A. I. F. (2009) "A deletion of the HBII-85 class of small nucleolar RNAs (snoRNAs) is associated with hyperphagia, obesity and hypogonadism", *Human molecular genetics*, 18(17), pp. 3257-3265. doi:10.1093/HMG/DDP263.
- Soellner, L., Begemann, M., Mackay, D. J. G., Grønsvov, K., Tümer, Z., Maher, E. R., Temple, I. K., Monk, D., Riccio, A., Linglart, A., Netchine, I. y Eggermann, T. (2017) "Recent advances in imprinting disorders", *Clinical genetics*, 91(1), pp. 3-13. doi:10.1111/CGE.12827.
- Statello, L., Guo, C. J., Chen, L. L. y Huarte, M. (2021) "Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions", *Nature reviews*, 22(2), p. 96-118. doi:10.1038/S41580-020-00315-9.
- Surani, M. A., Hayashi, K. y Hajkova, P. (2007) "Genetic and epigenetic regulators of pluripotency", *Cell*, 128(4), pp. 747-762. doi:10.1016/J.CELL.2007.02.010.
- Tucci, V., Isles, A. R., Kelsey, G., Ferguson-Smith, A. C., Tucci, V., Bartolomei, M. S., Benvenisty, N., Bourc'his, D., Charalambous, M., Dulac, C., Feil, R., Glaser, J., Huelsmann, L., John, R. M., McNamara, G. I., Moorwood, K., Muscatelli, F., Sasaki, H., Strassmann, B. I., Vincenz, C., Wilkins, J., Isles, A. R., Kelsey, G. y Ferguson-Smith, A. C. (2019) "Genomic imprinting and physiological processes in mammals", *Cell*, 176(5), pp. 952-965. doi:10.1016/j.cell.2019.01.043.
- Wan, L. Ben y Bartolomei, M. S. (2008) "Chapter 7 Regulation of imprinting in clusters: noncoding RNAs versus insulators", *Advances in genetics*, 61, pp. 207-223. doi:10.1016/S0065-2660(07)00007-7.
- Wang, T., Li, J., Yang, L., Wu, M. y Ma, Q. (2021) "The role of long non-coding RNAs in human imprinting disorders: prospective therapeutic targets", *Frontiers in cell and developmental biology*, 9:730014. doi:10.3389/FCCELL.2021.730014.
- Yang, L., Shu, X., Mao, S., Wang, Y., Du, X. y Zou, C. (2021) "Genotype-phenotype correlations in Angelman Syndrome", *Genes*, 12(7): 987. doi:10.3390/GENES12070987.