

La modulación epigenética de microglia modifica la expresión de citocinas proinflamatorias

Gabriela Cruz Carrillo^{a,b}, Larisa Montalvo Martínez^{a,b}, Lizeth Fuentes-Mera^a, Alberto Camacho Morales^{a,b*}

^aDepartamento de Bioquímica, Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Nuevo León, México.

^bUnidad de Neurometabolismo. Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma de Nuevo León, México.

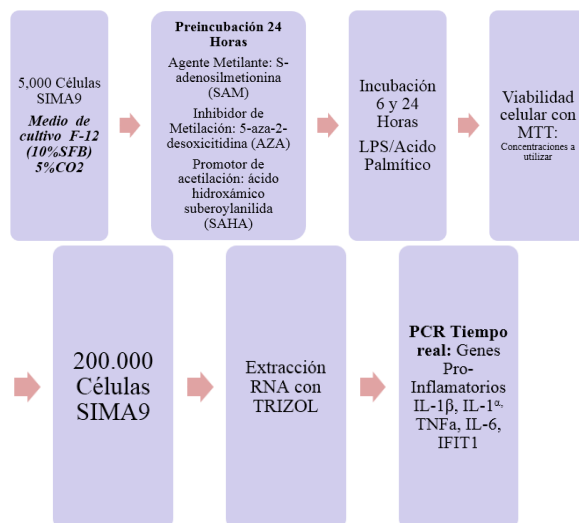
*Email: acm590@hotmail.com, alberto.camachomr@uanl.edu.mx

Palabras clave: Epigenética, Metilación, Microglia, Neuroinflamación.

Introducción

El ambiente nutricional materno desempeña un papel clave en la preservación de la salud de la descendencia¹. Evidencia experimental sugiere que la exposición a una dieta alta en grasas predispone a alteraciones en el sistema nervioso², potencialmente a través de la activación de un mecanismo inflamatorio. Se ha demostrado que los lípidos pueden inducir inflamación a través de la activación del Receptor tipo Toll 4 (TLR4), promoviendo neurotoxicidad y algunos efectos sobre el comportamiento³. En respuesta a estas señales, en el sistema nervioso la microglía integra y modula la respuesta inflamatoria y participa en la generación de enfermedades o lesiones⁴. Se propone que la activación de la inflamación podría estar asociado con la activación de mecanismos epigenéticos durante la exposición a dietas calóricas, un mecanismo conocido como “inmune priming”, como se ha reportado recientemente para los monocitos del sistema periférico⁵. En esta investigación nos interesa conocer si los lípidos son capaces de inducir un perfil proinflamatorio selectivo y si este puede modularse mediante la activación farmacológica de mecanismos epigenéticos.

Metodología



Resultados y discusión

Los resultados demuestran que la estimulación con el fármaco promotor de inflamación, LPS, induce la expresión de IL-6 a las 6

horas, que se favorece por un mecanismo de metilación inducido por la incubación con SAM. Por su parte, la expresión de TNF α durante la incubación con LPS, decrece en condiciones de metilación e hipometilación inducido por SAM o 5-AZA, respectivamente. La incubación con LPS también induce de manera importante incremento de expresión del gen IL-1 β a las 6 horas que se exacerbada de manera dramática posterior a la inducción de acetilación por el fármaco SAHA. Finalmente, el LPS incrementa la expresión de IFIT1 que se favorece por hipometilación inducida por 5-AZA.

Sabiendo que los fármacos regulan diferencialmente la expresión de citocinas se empleó el ácido palmítico, el cual ha demostrado tener un alto potencial pro-inflamatorio en estudios previos⁶. Los resultados indican que la incubación de la microglia con ácido palmítico durante 6 horas incrementa la expresión de IL-6 quién se favorece empleando hipometilación por 5-AZA. Además, la expresión de TNF α decrece en condiciones de incubación con ácido palmítico + SAM o AZA a las 6 horas, mientras que la acetilación inducida por SAHA la incrementa a las 24 horas. Por su parte, el incremento en la expresión de las citosinas IL-1 β e IL-1 α se favorece en condiciones de estimulación con ácido palmítico a las 6 horas empleando SAHA y AZA, que se preserva inclusive hasta las 24 horas. Esto correlaciona con diversos reportes han identificado que el promotor de TNF- α , IL-1 β e IL-6 muestran sitios CpG potenciales a ser regulados por metilación⁷.

Conclusiones

La expresión génica de IL-6 responde a cambios en la metilación, mientras que la acetilación modula positivamente la expresión de IL-1 β , ambos durante la estimulación con LPS y ácido palmítico,

Referencias

1. Lecoutre S, Oger F, Pourpe C, et al. *Mol Metab.* 2017;6(8):922-930.
2. Bilbo, S. D.; Tsang, V. The FASEB Journal 2010, 24 (6), 2104–2115
3. Silvia Alfonso-Loeches, Maya Pascual-Lucas, Ana M. Blanco, Irene Sanchez-Vera, Consuelo Guerri *Journal of Neuroscience.*2010, 30 (24) 8285-8295
4. Ginhoux F, Lim S, Hoeffel G, Low D, Huber T. *Front Cell Neurosci.* 2013;7:45.
5. Short JD, Tavakoli S, Nguyen HN, et al.. *Front Immunol.* 2017;8:958.
6. Maldonado-Ruiz R, Montalvo-Martínez L, Fuentes-Mera L, Camacho A.. *Nutr Diabetes.* 2017;7(3):e254.
7. Shen, J.; Liu, Y.; Ren, X.; Gao, K.; Li, Y.; Li, S.; Yao, J.; Yang, X. *Poultry Science* 2016, 95 (7), 1636–1645