



## Editorial

## Epigenética y propensión a la atrofia muscular en la EPOC



### Epigenetics and Susceptibility to Muscle Wasting in COPD

Paul Kemp\* y Amanda Natanek

Section of Molecular Medicine, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, South Kensington Campus, Londres, Reino Unido

La pérdida de masa muscular es una comorbilidad frecuente en pacientes con EPOC que afecta a su calidad de vida y se asocia con mayor mortalidad. Por consiguiente, para desarrollar terapias capaces de mejorar la duración y la calidad de vida de estos pacientes es importante conocer los mecanismos que conducen a la atrofia muscular asociada a la EPOC.

La masa muscular se mantiene gracias al equilibrio entre los procesos que sintetizan músculo nuevo (síntesis proteica y activación y reclutamiento de células satélite [regeneración]) y los procesos de destrucción muscular (proteólisis, autofagia y apoptosis). Se ha sugerido que tanto una proteólisis excesiva respecto a la síntesis proteica como una regeneración reducida pueden causar pérdida de masa muscular en la EPOC, y es probable que ambos mecanismos contribuyan a esta pérdida. Por ejemplo, se ha demostrado que la destrucción miofibrilar es mayor en los pacientes caquéticos que en los no caquéticos<sup>1</sup>. Asimismo, dos estudios han demostrado regeneración reducida causada por una reducción de los núcleos centralizados en la musculatura de los pacientes con índice de masa libre de grasa (IMLG) bajo, en comparación con aquellos que presentan un IMLG normal<sup>2,3</sup>. Sin embargo, comprender la importancia relativa de estos mecanismos es complicado, pues la pérdida de masa muscular solo se asocia vagamente a la gravedad de la enfermedad pulmonar, de modo que algunos pacientes con enfermedad leve presentan IMLG bajos, mientras que otros con deterioro pulmonar severo presentan IMLG normales. Conocer los factores responsables de estas variaciones ayudará a identificar los procesos que contribuyen a la atrofia muscular en la EPOC y los pacientes con mayor riesgo. Se ha sugerido que la epigenética (los procesos que afectan a la expresión génica y por ende al fenotipo sin cambios genotípicos) es un vínculo sustancial entre el entorno y la propensión a la enfermedad, tal como ejemplifica la hipótesis del origen fetal de la enfermedad del adulto<sup>4</sup>. Los mecanismos epigenéticos incluyen microARN (miARN) que promueven la degradación del ARNm y/o inhiben la traducción así como la metilación del ADN y la acetilación de histonas que regulan la transcripción (revisado por Barreiro y Sznajder<sup>5</sup>). Estos mecanismos presentan

una comunicación cruzada (*cross-talk*) considerable, puesto que los miARN regulan la expresión de las proteínas modificadoras de histonas o ADN metilasas, y la expresión de miARN está regulada por la modificación de histonas y la metilación del ADN.

Resulta interesante observar que la falta de crecimiento fetal es un factor de riesgo de sarcopenia<sup>6</sup>. Los neonatos con bajo peso para la edad gestacional tienen mayor probabilidad de llegar a ser sarcopénicos que aquellos con peso de nacimiento normal. Así, es lógico suponer que las diferencias epigenéticas heredadas o establecidas durante el desarrollo o en respuesta al entorno de la enfermedad contribuyan a la propensión de la pérdida muscular.

En la EPOC, la inactividad física y el tabaquismo son dos factores ambientales que contribuyen al fenotipo muscular. Numerosos estudios han demostrado cambios en la expresión de los miARN relacionados con el desarrollo muscular en respuesta al ejercicio (revisado por Zacharewicz et al.<sup>7</sup>), y los antecedentes de tabaquismo se asocian con la expresión del miR-1, un miARN que participa en la regeneración muscular. Por otra parte, los efectos del tabaquismo y del ejercicio físico modifican la metilación del ADN, cambios que también contribuyen al desarrollo muscular. La desmetilación del promotor MioD, por ejemplo, permite la expresión de este factor de transcripción miogénica y el inicio del programa de diferenciación miogénica. Además, los polimorfismos causantes de hipometilación del ADN son más prevalentes en deportistas de élite.

#### Estudios epigenéticos en la EPOC

El miARN mejor estudiado en el músculo esquelético de pacientes con EPOC es el miR-1, un miARN muy enriquecido en el músculo esquelético y dirigido a la histona desacetilasa HDAC4. Resulta interesante observar que los estudios ofrecen visiones opuestas sobre la expresión relativa del miR-1 y la HDAC4 en la musculatura de pacientes con EPOC, aunque ambos muestran una relación recíproca de estos factores. Nosotros demostramos una reducción de la expresión de miR-1 en pacientes con EPOC, en comparación con los sujetos de control, y un aumento de la proteína HDAC4<sup>8</sup>, mientras que Puig-Vilanova et al. mostraron que los pacientes presentaban aumento de miR-1 y reducción de HDAC4, junto con mayor acetilación de histonas<sup>9</sup>. Estos resultados contrapuestos son difíciles de explicar, pero podrían ser debidos a diferencias en las poblaciones

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [p.kemp@imperial.ac.uk](mailto:p.kemp@imperial.ac.uk) (P. Kemp).

de pacientes o de sujetos de control, o a consideraciones metodológicas. En nuestro estudio, por ejemplo, los controles fueron predominantemente sujetos que nunca habían fumado, mientras que en el otro estudio fueron predominantemente fumadores activos y exfumadores. Otra posible variable es el momento en el que se realizó la biopsia respecto a la actividad, ya que se ha demostrado una elevación del miR-1 durante la actividad aguda<sup>7</sup>. Esta respuesta a la actividad puede dificultar la identificación de las consecuencias a largo plazo de las variaciones interindividuales en el miR-1.

Los miARN sellados también han sido involucrados en la atrofia muscular de los pacientes con EPOC y quizás ofrezcan una mejor oportunidad para la identificación de pacientes propensos a la atrofia muscular<sup>2</sup>. Los genes sellados se expresan a partir del cromosoma materno o del paterno, y la metilación del ADN silencia al otro cromosoma. La expresión de los genes paternos normalmente se asocia a la promoción del crecimiento (p. ej., IGF-2), mientras que la expresión de los genes maternos se asocia a limitación del crecimiento (p. ej., IGF2R). En nuestro reciente estudio observamos una reducción de la expresión de un conjunto de miARN paternos del cromosoma 19 (C19MC) en pacientes varones con un IMLG bajo, y estos mismos pacientes mostraban aumento del miR-675 con sellado materno. Como el miARN C19MC promueve la pluripotencialidad de las células germinales y el miR-675 inhibe la proliferación y promueve la diferenciación de los mioblastos, el equilibrio entre estos miARN puede reflejar la capacidad de regeneración del sujeto. En consonancia con el rol de la metilación del ADN en este proceso, la expresión del H19, el lncARN que codifica el miR-675, se asoció inversamente con el IMLG y la metilación de la región de control del sellado (ICR) que regula el locus H19. La metilación de la ICR H19 también fue mayor en los pacientes debilitados, en comparación con aquellos que conservaban la fuerza. El hecho de que en sujetos sanos de edad avanzada estos miARN sellados no se asociasen con el IMLG ni con la fuerza sugiere que la capacidad regenerativa puede llegar a ser limitante en presencia de enfermedad, y dicha capacidad está determinada por la epigenética en un grado cuantificable.

Así, los datos sugieren que la atrofia muscular aparece en respuesta al estrés que impone la enfermedad, quizás como respuesta avanzada al uso de las proteínas musculares como fuente de aminoácidos para el órgano dañado o para el sistema inflamatorio. No obstante, el alcance de la atrofia depende tanto de la intensidad del estrés como de la capacidad del sujeto para responder regenerando el tejido. Esta última respuesta depende, en parte, de la estructura epigenética del sujeto, pero la identificación de las vías involucradas y la contribución de la variación epigenética a la propia respuesta al estrés precisan una investigación en mayor profundidad. A partir de los datos se puede predecir que los pacientes con EPOC nacidos con bajo peso para su edad gestacional serán más propensos a desarrollar atrofia muscular.

## Bibliografía

1. Rutten EP, Franssen FM, Engelen MP, Wouters EF, Deutz NE, Schols AM. Greater whole-body myofibrillar protein breakdown in cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:829–34.
2. Lewis A, Lee JY, Donaldson AV, Natanek SA, Vaidyanathan S, Man WD, et al. Increased expression of H19/miR-675 is associated with a low fat free mass index in patients with COPD. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7:330–44.
3. Theriault ME, Pare ME, Maltais F, Debigare R. Satellite cells senescence in limb muscle of severe patients with COPD. *PLoS One*. 2012;7:e39124.
4. Fernandez-Twinn DS, Constanca M, Ozanne SE. Intergenerational epigenetic inheritance in models of developmental programming of adult disease. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;43:85–95.
5. Barreiro E, Sznajder JJ. Epigenetic regulation of muscle phenotype and adaptation: A potential role in COPD muscle dysfunction. *J Appl Physiol* (1985). 2013;114:1263–72.
6. Sayer AA, Syddall HE, Gilbody HJ, Dennison EM, Cooper C. Does sarcopenia originate in early life? Findings from the Hertfordshire cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:M930–4.
7. Zacharewicz E, Lamon S, Russell AP. MicroRNAs in skeletal muscle and their regulation with exercise, ageing, and disease. *Front Physiol*. 2013;4:266.
8. Lewis A, Riddoch-Contreras J, Natanek SA, Donaldson A, Man WD, Moxham J, et al. Downregulation of the serum response factor/miR-1 axis in the quadriceps of patients with COPD. *Thorax*. 2012;67:26–34.
9. Puig-Vilanova E, Martínez-Llorens J, Ausin P, Roca J, Gea J, Barreiro E. Quadriceps muscle weakness and atrophy are associated with a differential epigenetic profile in advanced COPD. *Clin Sci (Lond)*. 2015;128:905–21.