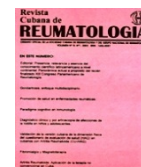


Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen XVII, Número 3; 2015 ISSN: 1817-5996
www.revreumatologia.sld.cu



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Epigenética y enfermedades autoinmunes sistémicas

Epigenetics and autoimmune systemic diseases

Dra. Ana María Torres Lima^I, Dra. Ana Yolanda Rodríguez Torres^{II}

^I MSc. Especialista de 2do. Grado en Inmunología. Centro de Reumatología. Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de Octubre. Facultad de Ciencias Médicas 10 de Octubre. Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. La Habana, Cuba.

^{II} Residente de 2do año de Bioquímica Clínica. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón. Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La epigenética, como ciencia que estudia las modificaciones heredables en la función del genoma que se realizan sin cambios en la secuencia del ADN, está atrayendo una atención creciente entre la comunidad científica, por su contribución en la patogénesis de un grupo numeroso de enfermedades, en sus enfoques terapéuticos e incluso en la prevención de las mismas. Las enfermedades autoinmunes sistémicas tienen una etiopatogénesis multifactorial compleja y en los últimos años las evidencias tanto clínicas, como experimentales, de la influencia que ejercen los cambios en el epigenoma, en estas entidades clínicas, son numerosas y pretendemos abordarlas en esta serie de artículos de revisión.

Palabras clave: epigenética, etiopatogénesis, enfermedades autoinmunes sistémicas.

ABSTRACT

Epigenetics as the science about inheritable modifications of genetic information without DNA sequence changes, is attracting an increasing focus among scientific community, for his contribution in pathogenesis, therapeutic approaches and even in prevention of many diseases. Systemic autoimmune diseases have a multifactorial complex pathogenesis and in the last few years there are numerous clinical and experimental evidences, about the influence of epigenome changes in these diseases, so we pretend to review them in this Article series.

Keywords: epigenetics, pathogenesis, autoimmune systemic diseases.

INTRODUCCIÓN

Cuando se revisa la literatura médica reciente de la última década, que trata sobre la etiopatogenia, los diferentes enfoques terapéuticos e incluso la prevención de las enfermedades reumáticas, un término es recurrente: Epigenética y aunque esté sobreentendido en la práctica médica cotidiana, no es aún un término muy divulgado en nuestro medio, a pesar de su uso creciente, pretendemos acercarnos con una serie de artículos de revisión a este tema y las evidencias crecientes sobre su relación con las enfermedades autoinmunes.

DESARROLLO

Como es bien conocido, desde los estudios de Watson y Crick que les valieran el premio nobel en medicina y fisiología en el año 1962 la información genética está contenida en el ácido desoxirribonucleico (ADN), en forma de pares de bases nucleotídicas de citosina-adenina, guanina-timidina, cuya lectura, traducción y expresión en forma de ácido ribonucleico (ARN), para posteriormente dar lugar a la síntesis de proteínas, que forman parte de la estructura y ejercen las funciones vitales; es un fenómeno bioquímicamente complejo y estrictamente programado que comienza en cada individuo y en cada célula, desde que ocurre la fecundación hasta la muerte.¹

Hasta hace relativamente poco tiempo, los conocimientos disponibles hacían pensar que en los genes prácticamente “estaba programado” todo el proceso vital de cada individuo, excluyendo aquellos trastornos en que están alterados genes que codifican estructuras y funciones que se ponen de manifiesto desde el nacimiento y que son objeto de la atención de los estudiosos de la genética, también es conocido que en la información genética “están escritas las instrucciones precisas” sobre prácticamente todas las estructuras y funciones de cada individuo, desde cuáles son las características fenotípicas de cada individuo, la susceptibilidad a responder de manera normal ante estímulos antigénicos normales o de tener una respuesta catalogada como de hipersensibilidad ante los mismos, o la mayor o menor respuesta ante un estímulo doloroso o placentero, o la susceptibilidad a padecer determinadas enfermedades por la menor o mayor capacidad de responder ante diversos microorganismos, hasta la posibilidad de que un fármaco pueda causar toxicidad.^{2,3}

A pesar de este aparente “determinismo genético absoluto” es ciencia constituida que individuos que comparten el mismo patrimonio genético, como los gemelos monocigóticos, si están expuestos a diferentes estímulos del ambiente, expresaban diversas características fenotípicas, que podían ser incluso enfermedades.⁴⁻⁸

En 1942 Conrad Waddington introdujo el término de Epigenética para definir las interacciones causales entre los genes y sus productos que se traducían como diferencias fenotípicas.⁹ Este término ha sido redefinido y como consenso se establece que la epigenética es el conjunto de cambios heredables colectivamente debido a procesos que surgen independientemente de la secuencia primaria de ADN. La heredabilidad de esta información epigenética durante muchos años se pensó que estaba limitada a la división celular, pero actualmente se considera que los procesos epigenéticos pueden transferirse en los organismos de una generación a la siguiente.^{10,11}

En los últimos años el término epigenética se ha hecho más y más recurrente cuando se trata de comprender la patogenia de muchas entidades clínicas e incluso la respuesta terapéutica a los fármacos, en cuanto a divergencias que aparecen en individuos que comparten características similares en el genoma, así como la influencia que tiene el ambiente y sus cambios en la expresión de genes que regulan de manera positiva o negativa, para que aquellas entidades clínicas que tienen entre sus factores etiológicos, las alteraciones de los genes, existan variaciones en algunos pacientes, en cuanto a la severidad de las manifestaciones clínicas, por la expresión en diversos momentos de genes diferentes.¹²⁻²⁵

El epigenoma comprende aquellos cambios que se producen en la información genética por la metilación del ADN que provoca cambios en su estructura espacial, o las modificaciones en las histonas o en el denominado ARN-no codificante, es decir, cambios de forma de la cromatina, estos cambios son producidos por modificaciones bioquímicas del tipo Metilación, Acetilación o Fosforilación y alteran la etapa de transcripción en la síntesis de proteínas, por tanto se modifica toda la programación celular, dando lugar a fenotipos más amplios. Según los estudiosos del tema, el epigenoma se encuentra en un estado denominado metastable, es decir, lo suficientemente estable para mantener a las células funcionales, pero al mismo tiempo, este estado es dinámico y permite responder a aquellos factores ambientales o del desarrollo que pueden alterar este funcionamiento. Las alteraciones en el epigenoma que son resultado de la evolución, como respuesta a los cambios del ambiente, tales como una infección, pueden producir epi-mutaciones que son transmitidas a las células hijas.^{13, 26-37}

Estas epi-mutaciones pueden tener un impacto muy significativo en el funcionamiento celular y conducir a un estado de enfermedad y está muy bien documentado este fenómeno en las enfermedades neoplásicas: A la luz de los cambios epigenéticos podemos explicar fenómenos como la

influencia del tabaquismo en la desrepresión de oncogenes que confieren características de malignidad a las células del árbol traqueobronquial, donde la exposición a los químicos irritantes nos darían una causa muy evidente de los cambios celulares que conducen a la oncoproliferación, también están involucrados las modificaciones epigenéticas en la aparición de otras neoplasias, vinculadas a infecciones previas con algunos microorganismos, como se ha sugerido en el caso del cáncer gástrico y el *H. pylori*.³⁸⁻⁴⁵

Las modificaciones adquiridas en el ADN, o en las histonas, es decir, los cambios epigenéticos, se ha demostrado que se encuentran involucradas en la patogenia de otras enfermedades no oncológicas, entre las que encontramos las enfermedades autoinmunes sistémicas, también relacionadas con factores ambientales, como el humo del tabaco, tales como la Artritis reumatoidea con infecciones previas con determinados microorganismos como en las espondiloartropatías, o con la exposición a agentes físicos, como la luz ultravioleta, en el caso del lupus eritematoso sistémico.⁴⁶⁻⁵³

En fechas recientes los investigadores que trabajan en el campo de la epigenética, han estudiado cómo en las enfermedades autoinmunes, que en su patogenia multifactorial, intervienen diversos genes que confieren una mayor susceptibilidad de padecerlas a ciertos individuos de la población, en diferentes etnias. En estas enfermedades que son genéticamente complejas, para que un individuo llegue a desarrollar los signos y síntomas clínicos que están relacionados con la pérdida de la tolerancia a lo propio, están involucrados múltiples genes que codifican no sólo para la respuesta inmune específica, si no que en algunas de estas entidades, se ha comprobado que los pacientes sufren además de alteraciones en los genes que codifican para sustancias que forman parte de la denominada inmunidad innata o inespecífica y que estos genes codifican, proteínas como las que intervienen en la cascada del complemento, o las citocinas que tienen funciones proinflamatorias, que son participantes indispensables en la amplificación de la respuesta, autoinmune.⁵⁴⁻⁶⁰

En este contexto, es razonable suponer que la epigenética en estas enfermedades, contribuye a los cambios dinámicos de fenotipos, es decir al cambio de algunas características como la edad de debut de la enfermedad, recurrencia de las crisis, severidad de los síntomas, duración de las remisiones o la respuesta a los tratamientos medicamentosos.⁶¹⁻⁶⁷

Como es bien conocido los desórdenes autoinmunes como las endocrinopatías, la aterosclerosis y algunas enfermedades reumáticas, progresan con el envejecimiento, la clave puede estar en que a lo largo de la vida, existe una reprogramación

constante del epigenoma de las células inmunitarias como resultado de la exposición a los factores ambientales que en la medida en la que el tiempo transcurre, puede ir alejando al organismo de la tolerancia a lo propio. Los mecanismos epigenéticos regulan la expresión de los genes y son sensibles a estímulos externos, por lo que se puede decir que constituyen una forma de interacción del medio ambiente sobre la información contenida en los genes y en el caso de las enfermedades autoinmunes son el puente que une a los factores genéticos y ambientales que intervienen en la patogenia de estas entidades. La comprensión de cómo los mecanismos epigenéticos pueden alterar la expresión genética y por tanto, la función celular, ha conducido a nuevas interpretaciones de cómo los agentes ambientales pueden contribuir al desarrollo de enfermedades en individuos genéticamente predispuestos.⁶⁸⁻⁷⁴

En años recientes, diversos estudios, tanto clínicos, como en modelos experimentales, proponen que el epigenoma puede constituir el elemento clave para la adecuada comprensión de la iniciación y perpetuación de la autoinmunidad, más específicamente hay datos que respaldan el impacto de los cambios epigenéticos en el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunes.⁶⁵⁻⁶⁸

CONCLUSIONES

Hemos hecho una revisión de los principales conceptos que se han desarrollado en los últimos tiempos alrededor de la relación entre epigenética y las enfermedades autoinmunes, esperando motivar el estudio de estos temas, y la intención de continuar profundizando en su conocimiento a través de la investigación y la divulgación de sus resultados en nuestros órganos de difusión científica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Absher DM, Li X, Waite LL, Gibson A, Roberts K, Edberg J et al. Genome-wide DNA methylation analysis of systemic lupus erythematosus reveals persistent hypomethylation of interferon genes and compositional changes to CD4+ T-cell populations. *PLoS Genet* 2013; 9: e1003678
2. Aguilar-Arnal L, Sassone-Corsi P. The circadian epigenome: how metabolism talks to chromatin remodeling. *Curr Opin Cell Biol*. 2013;25:170-6.
3. Allan RS, Zueva E, Cammas F, Schreiber HA, Masson V, Belz GT et al. An epigenetic silencing pathway controlling T helper 2 cell lineage commitment. *Nature*. 2012;487:249-253.
4. Ameres SL, Zamore PD. Diversifying microRNA sequence and function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013;14:475-88.

5. Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeken J, deRoos P. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*. 2013;504:451-5.
6. Azzi, A, Dallmann R, Casserly A, Rehrauer H, Patrignani A, Maier B, Brown SA. Circadian behavior is light-reprogrammed by plastic DNA methylation. *Nat. Neurosci*. 2014;17:377-382.
7. Ballestar E. Epigenetic alterations in autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:263-271. doi:10.1038/nrrheum.2011.16.
8. Baranzini SE, Mudge J, van Velkinburgh J C, Khankhanian P, Khrebtukova I, Miller NA, Kingsmore SF. Genome, epigenome and RNA sequences of monozygotic twins discordant for multiple sclerosis. *Nature*. 2010;464: 135-6.
9. Baylin SB, Jones PA. A decade of exploring the cancer epigenome — biological and translational implications. *Nat Rev Cancer*. 2011;11: 26-34. doi:10.1038/nrc3130
10. Bell CG, Beck S. The epigenomic interface between genome and environment in common complex diseases. *Brief. Funct. Genomics*. 2010;9:477-85.
11. Bell SP. Epigenetic Gene regulation. En *The molecular biology of gene*. Watson JD, Gann A, Baker TA, Levine M, Michael TA, Bell S.P, Losick R, Harrison SC. *Seventh edition*. California: Ed. Berkeley. 2014;694-99.
12. Berger, S. L., Kouzarides, T., Shiekhhattar, R., and Shilatifard, A. An operational definition of epigenetics. *Genes Dev*. 2009;23,781-3. doi: 10.1101/gad.1
13. Blank M, Shoenfeld Y, Perl A. Cross-talk of the environment with the host genome and the immune system through endogenous retroviruses in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009 Nov;18(13):1136-43.
14. Brooks WH, Le Dantec C, Pers JO, Youinou P, Renaudineau, Y. Epigenetics and autoimmunity. *J. Autoimmun*. 2010;(34):J207-J219. doi: 10.1016/j.jaut.2009.12.006
15. Chong S, Whitelaw E. Epigenetic germline inheritance. *Curr Opin Genet Dev*. 2004;14:692-6.
16. Choong-Gu Lee, Anupama Sahoo, Sin-Hyeog Im. Epigenetic Regulation of Cytokine Gene Expression in T Lymphocytes. *Yonsei Med J*. 2009 June30;50(3):322-30. Published online 2009 June 23. doi: 10.3349/ymj.2009.50.3.322
17. De Carvalho DD, Sharma S, You JS, Su SF, Taberlay PC, Kelly TK et al. DNA methylation screening identifies driver epigenetic events of cancer cell survival. *Cancer Cell*. 2012;21:655-67
18. Delgado-Vega A, Sánchez E, Löfgren S, Castillejo-López C, Alarcón-Riquelme ME. Recent findings on genetics of systemic autoimmune diseases. *Curr. Opin. Immunol*. 2010;22:698-705
19. DeWoskin VA, Million RP. The epigenetics pipeline. *Nat Rev Dr Discovery*. 2013;12:661-2. doi:10.1038/nrd4091
20. Esteller, M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nat. Rev. Genet*. 2007;8:286-98.
21. Farh KK, Marson A, Zhu J, Kleinewietfeld M, Housley WJ, Beik S et al. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature*. 2015;518: 337-43.
22. Fatica A, Bozzoni I. Long non-coding RNAs: new players in cell differentiation and development. *Nat Rev Genet*. 2014;15:7-21
23. Feinberg AP. Epigenomics reveals a functional genome anatomy and a new approach to common disease. *Nature Biotechnology*. 2010;28:1049-52.
24. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, Esteller M. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2005;102:10604-9.
25. Gillespie J, Savic S, Wong C, Hempshall A, Inman M, Emery P et al. Histone deacetylases are dysregulated in rheumatoid arthritis and a novel histone deacetylase 3-selective inhibitor reduces interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2012;64:418-22.
26. Gillespie J, Savic S, Wong C, Hempshall A, Inman M, Emery P et al. Histone deacetylases are dysregulated in rheumatoid arthritis and a novel histone deacetylase 3-selective inhibitor reduces interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2012;64:418-22.
27. Girardot M, Feil R, Llères D. Epigenetic deregulation of genomic imprinting in humans: causal mechanisms and clinical implications. *Epigenomics*. 2013;5:715-28.
28. Girardot M, Feil R, Llères D. Epigenetic deregulation of genomic imprinting in humans: causal mechanisms and clinical implications. *Epigenomics*. 2013;5:715-28.
29. Gray SG. Perspectives on epigenetic-based immune intervention for rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:20-7.

30. Grundberg E, Small KS, Hedman ÅK, Nica AC, Buil A, Keildso, S, Dermitzakis ET. Mapping cis- and trans-regulatory effects across multiple tissues in twins. *Nat. Genet.* 2012;12:1084-9.
31. Hemmatazad H, Maciejewska Rodrigues H, Maurer B, Brentano F, Pileckyte M, Distler JH, et al. Histone deacetylase 7 – A potential target for the anti-fibrotic treatment of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1519-29.
32. heng ASL, Li MS, Kang W, Cheng VY, Chou J-L, Lau SS. *Helicobacter pylori* causes epigenetic dysregulation of *FOXD3* to promote gastric carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2013;144: 122-33 e9
33. Henikoff S, Shilatifard A.. Histone modification: Cause or cog? *Trends Genet.* 2011;27:389-96.
34. Hernández Fernández R. La expresión de la información genética En *Introducción a la Genética Médica Lantigua Cruz A [y otros]. La Habana: Ed. Ciencias Médicas; 2004,27-41.*
35. Javierre BM, Richardson B. A new epigenetic challenge: systemic lupus erythematosus. *Adv Exp Med Biol.* 2011;711:117-36.
36. Juvenal GJ. Epigenética: vieja palabra, nuevos conceptos. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo.* 2014;51(2): 66-74.
37. Kaminsky ZA, Tang T, Wang SC, Ptak C, Oh G H, Wong AH, Petronis, A. DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins. *Nat. Genet.* 2009;41:240-5.
38. Khavari DA, Sen GL, Rinn JL. DNA methylation and epigenetic control of cellular differentiation. *Cell Cycle.* 2010; 9:3880-3,
39. Knopik VS, Maccani MA, Francazio S, McGeary JE. The epigenetics of maternal cigarette smoking during pregnancy and effects on child development. *Dev Psychopathol.* 2012;24:1377-90.
40. Lei W, Luo Y, Yan K, Zhao S, Li Y, Qiu X, et al. Abnormal DNA methylation in CD4+ T cells from patients with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol.* 2009;38:369-74.
41. Liu I, Li Y, Tollefsbol TO. Gene-environment interactions and epigenetic basis of human diseases. *Curr Iss Mol Biol.* 2008;10:25-36.
42. Maciejewska-Rodrigues H, Jiingel A, Gay S. The Role of Epigenetics in Immune Disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1069:322-45.
43. Maciejewska-Rodrigues H, Karouzakis E, Strietholt S, Hemmatazad H, Neidhart M, Ospelt C, et al. Epigenetics and rheumatoid arthritis: the role of *SENPI* in the regulation of *MMP-1* expression. *J Autoimmun.* 2010;35:15-22.
44. Maurano MT, Humbert R, Rynes E, Thurman RE, Haugen E, Wang H et al. Systematic localization of common disease-associated variation in regulatory DNA. *Science.* 2012;337:1190-5.
45. Meda F, Folci M, Baccarelli A, Selmi C. The epigenetics of autoimmunity. *Cell Mol Immunol.* 2011;8(3):226-36. Published online 2011 Jan 31. doi: 10.1038/cmi.2010.78
46. Nakamura C, Matsushita I, Kosaka E, Kondo T, Kimura T. Anti-arthritis effects of combined treatment with histone deacetylase inhibitor and low-intensity ultrasound in the presence of microbubbles in human rheumatoid synovial cells. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:418-24..
47. Nakano K, Whitaker JW, Boyle DL, Wang W, Firestein GS. DNA methylome signature in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:110-7.
48. Nassabeh N. Connective tissue diseases: is epigenetic modification the future of antifibrotic therapy? *Nat RevRheumatol.* 2009:354-6.
49. Obata Y, Furusawa Y, Hase K. Epigenetic modifications of the immune system in health and disease. *Immunology and Cell Biology.* 2015;93:226–32. doi:10.1038/icb.2014.114; published online 10 February 2015
50. Orru V, Steri M, Sole G, Sidore C, Viridis F, Dei M, Fiorillo E. Genetic variants regulating immune cell levels in health and disease. *Cell.* 2013;155:242-56.
51. Pallante P, Battista S, Pierantoni GM, Fusco A. Deregulation of microRNA expression in thyroid neoplasias. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:88-101.
52. Pan Y, Sawalha AH. Epigenetic regulation and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Transl Res.* 2009;153:4-10.
53. Pease M, Ling C, Mack WJ, Wang K, Zada G. The role of epigenetic modification in tumorigenesis and progression of pituitary adenomas: a systematic review of the literature *PLoS One.* , 2013; 8:e82619
54. Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:141-53.
55. Picascia A, Grimaldi V, Pignalosa O, et al. Epigenetic control of autoimmune diseases: From bench to bedside. *Clin Immunol.* 2015;157(1):1-15.

56. Runyon RS, Cachola LM, Rajeshuni N, Hunter T, Garcia M, Ahn R, Lurmann F, Krasnow R, Jack LM, Miller RL, Swan GE, Kohli A, Jacobson AC, Nadeau KC. Asthma discordance in twins is linked to epigenetic modifications of T cells. *PLoS One*. 2012;7:e48796
57. Selmi C, Leung PS, Sherr DH, Diaz M, Nyland JF, Monestier M, et al. Mechanisms of environmental influence on human autoimmunity. *Environmental Health Sciences National Institute's expert panel workshop. J Autoimmun*. 2012;39:272-84.
58. Seumois G, Chavez L, Gerasimova A, Lienhard M, Omran N, Kalinke L, et al. Epigenomic analysis of primary human T cells reveals enhancers associated with TH2 memory cell differentiation and asthma susceptibility. *Nat Immunol*. 2014;15:777-88..
59. Shankar S, Kumar D, Srivastava RK. Epigenetic modifications by dietary phytochemicals: implications for personalized nutrition. *Pharmacol Ther*. 2013;138:1-17.
60. Shankar S, Kumar D, Srivastava RK. Epigenetic modifications by dietary phytochemicals: implications for personalized nutrition. *Pharmacol Ther*. 2013;138:1-1.7
61. Shukla SD, Lim RW. Epigenetic effects of ethanol on the liver and gastrointestinal system. *Alcohol Res*. 2013;35:47-55.
62. Shukla SD, Lim RW. Epigenetic effects of ethanol on the liver and gastrointestinal system. *Alcohol Res*. 2013;35:47-55.
63. Stanczyk J, Ospelt C, Karouzakis E, Filer A, Raza K, Kolling C, Kyburz D. Altered expression of miR-203 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and its role in fibroblast activation. *Arthritis Rheum*. 2011; 63:373-81.
64. Sun H, Kennedy PJ, Nestler EJ. Epigenetics of the depressed brain: role of histone acetylation and methylation. *Neuropsychopharmacol*. 2013;38:124-37.
65. Sun H, Kennedy PJ, Nestler EJ. Epigenetics of the depressed brain: role of histone acetylation and methylation. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:124-37.
66. Tollefsbol TO. Epigenetics: The New Science of Genetics. En *The molecular biology of gene*. Watson JD, Gann A, Baker TA, Levine M, Michael TA, Bell S.P, Losick R, Harrison SC. 7ma Ed. California: Ed., Berkeley 2014. pg 672-93.
67. Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res*. 2009;301:99-105.
68. Villagra A, Cheng F, Wang H-W, Suarez I, Glozak M, Maurin M. The histone deacetylase HDAC11 regulates the expression of interleukin 10 and immune tolerance. *Nat Immunol*. 2009;10:92-10.
69. Vu-Phan D, Koenig RJ. Genetics and epigenetics of sporadic thyroid cancer. *Mol Cel Endocrinol*. 2013;57:225-39.
70. Waddington CH. The epigenotype. *Endavour*. 1942;1:18-20.
71. Watson J. D, Crick F. H. C.: *Molecular Structure of Nucleic Acids. A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid*. *Nature*. 1953;171: 737-8.
72. Weng N-P, Araki Y, Subedi K. The molecular basis of the memory T cell response: differential gene expression and its epigenetic regulation. *Nat Rev Immunol*. 2012;12:306-15.
73. Widschwendter M, Dolinoy DC, Murphy SK, Jirtle RL. Cancer susceptibility: epigenetic manifestation of environmental exposures. *Cancer J*. 2007;13(1):9-16.

Las autoras refieren no tener conflicto de intereses

Recibido: 4 de julio de 2015

Aprobado: 12 de agosto 2015

Publicado: 30 de septiembre de 2015

Contacto para la correspondencia: Dra. Ana María Torres Lima E-mail: amtl@infomed.sld.cu

Centro de Reumatología. Calzada de 10 de Octubre No 122, esquina Agua Dulce. Cerro. La Habana, Cuba.