

Genomic imprinting

María Verónica Saladrigas

Servicio de Traducción, Novartis Pharma AG,
Basilea (Suiza)

Introducción

Hace 17 años, cuando comenzaron a publicarse los primeros trabajos sobre *genomic imprinting* en relación con los mamíferos, la palabra *imprinting* venía empleándose en diversas circunstancias y con significados diferentes. Solo a partir de entonces comienza a circunscribirse progresivamente su uso a los mamíferos, angiospermas e insectos, y a entenderse en un sentido bien concreto, el de la hemigiosis funcional de ciertos genes determinada por el origen parental de los alelos. Casi todos los trabajos que han ido desvelando las bases moleculares de este fenómeno se han publicado en inglés. No es de extrañar, por lo tanto, que escasee información –sobre todo actualizada– en los libros de texto escritos en castellano. En la monografía que el lector tiene entre sus manos intento ofrecerle un panorama actualizado de los aspectos más relevantes de este fenómeno, así como alternativas que juzgo válidas para traducir la voz *imprinting* y sus derivados. Cuando comencé a prepararla, hace ya varios meses, debí hurgar en libros, manuales, glosarios y revistas, incluso en Internet, en busca de opciones de traducción. Como cabe esperar de un fenómeno que apenas se conoce, no existe una traducción consagrada de esta voz, que se ha traducido alternativamente por *impronta*, *marcaje*, *marcado*, *troquelado*, *impresión*, *estampación* e *improntación*, por citar algunas opciones. Lo cierto es que, siendo el *genomic imprinting* un mecanismo peculiar de regulación aleloespecífica de la expresión génica, ninguna de ellas logra traducir correctamente la idea de marca y silenciamiento que entraña el vocablo *imprint* y sus derivados, *imprinting*, *imprinted*. Sin embargo, en castellano tenemos una palabra que aún

bien esos dos conceptos: *sello* (*sceau*¹, *imprint*), y a partir de allí: *sellado* (*imprinting*, *imprinted*).

Tras el primer *imprint*

El término *imprint* se tomó prestado de los estudios sobre comportamiento animal del etólogo Konrad Lorenz y en su acepción genética deriva de las observaciones de Helen Crouse²⁻³. Crouse lo utilizó por primera vez en relación con el genoma en 1960 (mucho antes de que se descubriera el *genomic imprinting* en los mamíferos), para explicar la eliminación preferente de los cromosomas X paternos en los núcleos somáticos y germinativos del díptero *Sciara*⁴⁻⁶: los cromosomas X, en su paso por la línea paterna de células reproductoras, adquirirían un *imprint* (marca, sello) que determinaba un comportamiento opuesto al que les conferiría la línea germinativa materna⁵.

Posteriormente se nominaron de la misma manera fenómenos muy disímiles, como la heterocromatinización de los cromosomas paternos en ciertos insectos, como *Planococcus lilachinus*⁷ en⁸, la segregación de un alelo hacia una sola de las células hermanas en la división de las levaduras o la herencia inusual del pigmento aleurónico en el maíz⁹ en³, por citar algunos, y también para describir las diferencias biológicas importantes que se observaban entre los genomas paterno y materno de ciertos organismos^{10-13;14} en⁴. En los mamíferos, como veremos a continuación, la consagración definitiva del *genomic imprinting* en este último sentido no ocurre sino hasta el decenio de 1980.

Descubrimiento del *genomic imprinting* en los mamíferos

En 1984, varios grupos de investigadores llevaron a cabo una serie de experimentos¹⁵⁻¹⁸, entre los que destaca el de McGrath y Solter^{17,18}, quienes, aplicando su «técnica de trasplante de pronúcleos»¹⁷ a embriones unicelulares murinos, evidenciaron que el crecimiento y desarrollo normal de un embrión de mamífero requería la presencia indefectible del genoma de la madre y del padre^{17,18}. Observaron

que, cuando se eliminaba uno de los pronúcleos cigóticos paterno o materno y se lo reemplazaba por otro del mismo origen que el pronúcleo no eliminado para restablecer el diploidismo de la especie, se obtenían, respectivamente, cigotos ginogénicos (dos pronúcleos maternos) o androgénicos (dos pronúcleos paternos) inviables. En el primer caso, los embriones crecían relativamente bien, pero los tejidos trofoblásticos (la placenta) acusaban atrofia; en el segundo, los embriones apenas se desarrollaban, aunque sus placentas eran de gran tamaño. Evidentemente, la contribución genética paterna era primordial para el desarrollo de la placenta, mientras que la materna lo era para el buen crecimiento del embrión⁴. Ello constituyó el primer indicio de que los cigotos androgénicos y ginogénicos de los mamíferos no eran funcionalmente equivalentes^{18,19}.

Un año más tarde, Cattanach y Kirk²⁰ obtuvieron crías murinas con disomías uniparentales (*uniparental disomies*), y los animales con duplicación cromosómica materna (déficit cromosómico paterno) o, a la inversa, paterna (déficit cromosómico materno), presentaban fenotipos anómalos y opuestos: por ejemplo, cuando ambos cromosomas 11 provenían de la madre, las crías eran de tamaño más pequeño, y cuando procedían del padre, más grandes²⁰. En este caso, a diferencia de lo observado por McGrath y Solter, los efectos no podían atribuirse a ningún componente extracromosómico (manipulación mecánica, factores citoplásmicos).

Los experimentos anteriores, más otros complementarios, como los que evidenciaban la inactivación preferencial del cromosoma X paterno en las membranas extraembrionarias de los mamíferos placentarios y en los marsupiales^{12,13}, aportaron pruebas irrefutables de que algunos genes se expresaban de forma diferente en los cromosomas paternos y maternos de los mamíferos. Para explicar sus resultados, McGrath y Solter aventuraron la hipótesis de que el genoma materno o paterno es acondicionado (*conditioned*) o modificado (*altered*) durante la gametogénesis y que ese «acondicionamiento» es totalmente reversible¹⁸. Hoy día, el «acondicio-

namiento» de McGrath y Solter se conoce fundamentalmente con el nombre de *genomic imprinting* (con sus sinónimos: *parental imprinting*, *genetic imprinting*, *gamete imprinting* e *imprinting*), de aquí en adelante, «sellado genómico».

Definición y características principales del sellado genómico

En los mamíferos placentarios y marsupiales, así como en algunos insectos y angiospermas^{3,4,21,22}, un puñado de genes (entre 30 y 40, aunque posiblemente más²¹⁻²⁵) se heredan sellados (*imprinted*): uno de los dos alelos, el materno o el paterno, no se expresa o lo hace muy deficientemente^{23,26,27}; estos genes no cumplen los postulados de Mendel, pues no contribuyen por igual al fenotipo de la descendencia al funcionar de forma diferente según provengan de la progenitora o del progenitor^{21,22,28}.

El estado de hemicigosis funcional^{3,6} de estos genes (con un alelo silenciado o de expresión deficiente) se debe a una marca o sello (*imprint*) colocado en los óvulos o en los espermatozoides maduros durante la gametogénesis; y es epigenético (*epigenetic*) pues, siendo heredable, no entraña cambios en la secuencia del ADN.

Agrupación y sellado complementario de genes

Una característica importante de los genes sellados es que rara vez están solos²². Cerca del 80% se hallan agrupados en diferentes zonas cromosómicas^{22,25}. La organización en grupos es el reflejo de la regulación coordinada de estos genes por parte de «centros de sellado» específicos (*ICs*, *imprinting centres*) ubicados en la vecindad. En estos centros se imprime el sello epigenético primario durante la gametogénesis^{22,27}; ²⁹ en ²⁵. Su función es regular la expresión de los genes aledaños susceptibles de sellado genómico en la descendencia, favoreciendo la expresión del alelo materno en unos y del alelo paterno en otros^{22,25,27}. El efecto que ejercen los centros de sellado sobre sus genes subordinados abarca a veces distancias considerables (es el caso del

centro de sellado de la región génica del síndrome de Prader-Willi)³⁰. El sellado genómico es, pues, un fenómeno de regulación de la expresión génica de largo alcance, con efectos que pueden extenderse a lo largo de varios miles de pares de bases⁸ (figura 1). La regulación de cada grupo de genes sellados es independiente de la de otros grupos, de modo que un error en una región sellada producirá la expresión anómala en ese grupo sin afectar a la expresión de otros³¹.

Reversibilidad del sello

El sello se imprime durante la gametogénesis y se mantiene tras la fecundación, conforme el cromosoma se multiplica en el organismo en desarrollo, pero es deletable (*erasable*) y se puede volver a imprimir (*reversible*), de modo que se elimina de la línea germinativa en las primeras fases del desarrollo embrionario y se restablece luego, durante la maduración de los gametos, en función del sexo del nuevo individuo^{27,28,32,33} (figura 2).

De este modo, los sellos heredados del progenitor de idéntico sexo al del organismo en crecimiento se eliminan y vuelven a imprimir en la línea germinativa de ese embrión, pero los heredados del progenitor del sexo opuesto no se vuelven a imprimir una vez eliminados. En este caso, el genoma de las células germinativas será reacondicionado con otros sellos, de conformidad con el sexo del nuevo individuo³³ (figuras 2 y 3).

En el sellado materno (*maternal imprinting*), el sello gamético se imprime durante la maduración de los ovocitos; en el sellado paterno (*paternal imprinting*), este sello se imprime en la línea germinativa masculina antes de la meiosis^{3,27}.

Funciones asociadas al desarrollo y crecimiento embrionario

Se ha identificado un número considerable de genes sellados que codifican proteínas implicadas en el desarrollo y crecimiento del embrión (factores de crecimiento y sus receptores, factores de transcripción, factores de corte y empalme, reguladores del ciclo celular, canales iónicos) y ARN

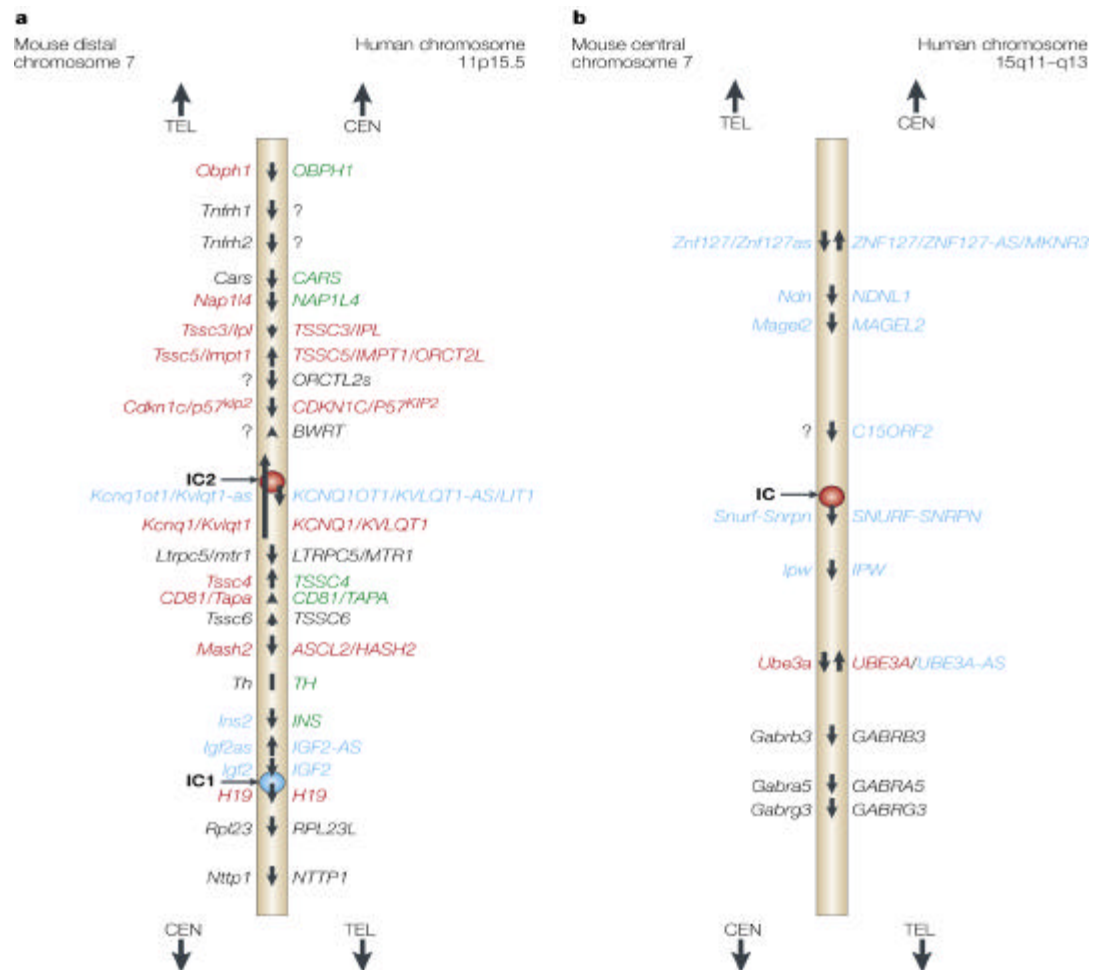
no traducibles^{19,21,22; 23 en 25; 29}. Otros parecen codificar agentes necesarios para el desempeño de las funciones cognitivas y conductuales³³. En los seres humanos, Karl Pfeifer³⁰ reseña además funciones vinculadas al desarrollo del lenguaje y a la integración social (*social affiliation*), además de fenotipos conductuales tales como la propensión al alcoholismo, la esquizofrenia, y los trastornos afectivos bipolares.

Expresión aleloespecífica, histo específica y temporizada

En general, los genes sellados no se expresan de forma monoalélica en todos los tejidos y en todos los estadios del desarrollo¹⁹. La expresión monoalélica de estos genes depende del tejido o de la fase de desarrollo del embrión (el otro alelo no se expresa o lo hace de forma deficiente^{19,23}). Algunos genes están sellados en ciertos tejidos, pero se expresan bialélicamente en otros (p. ej., un gen implicado en el síndrome de Angelman, *UBE3A*)³¹. Esta expresión aleloespecífica puede no manifestarse sino en las fases más avanzadas del desarrollo embrionario o perderse durante el desarrollo o después del nacimiento^{19,23,34}. La observación de que algunos genes pierden el sello con posterioridad al nacimiento del individuo indica que el sellado ha dejado de ser necesario una vez atravesadas las etapas críticas del desarrollo²³, lo cual no debe sorprender, puesto que muchos genes sellados desempeñan funciones en el desarrollo y crecimiento. Nacido el individuo, el sellado perpetuo de los genes también puede ser un mecanismo de regulación génica²³. A su vez, un sello puede estar presente en un determinado gen murino y ausente en su ortólogo humano, que entonces se expresa de forma normal, bialélica^{21,22,28}.

Metilación diferencial

Las metilaciones parecen desempeñar un papel fundamental en el establecimiento y la conservación del sellado genómico^{8,22,27}: en los ratones con el gen de la ADN-metiltransferasa desactivado (*knock out*), los genes que deberían estar sellados se expresan de forma bialélica o no se expresan en ab-



Nature Reviews | Genetics

Figura 1. Centros de sellado (IC1 e IC2) en los genomas humano y murino. Los cromosomas humanos **a** |11p15.5 y **b** |15q11-q13 y los grupos de genes ortólogos (*orthologous clusters*) en **a** | la porción distal y **b** | la porción central del cromosoma 7 murino. La posición relativa y la orientación transcripcional de los genes se indican con flechas. Se ilustra el nivel de expresión del gen (*imprinting status*): en rojo, los genes que solo expresan el alelo materno; en celeste, los genes que solo expresan el alelo paterno; en negro, los genes de expresión bialélica; y en verde, los genes de expresión sellada (*imprinted expression*) aún no conocida o definida en detalle. El signo de interrogación (?) indica que se desconoce el ortólogo del gen murino o humano respectivo. Los esquemas no están a escala. El grupo de Beckwith-Wiedemann (SWB) (a) abarca 1×10^6 pb aproximadamente, y el del síndrome de Prader-Willi/síndrome de Angelman (PWS/AS) (b) unas 2×10^6 pb. Se indican con círculos coloreados los centros de sellado (IC) según el origen parental del sello. La marca gamética primaria del IC1 está en el cromosoma paterno, por eso el IC1 se ha coloreado de azul (figura 2); el centro de sellado IC1 afecta a la expresión de dos conocidos genes sellados (*imprinted*), *H19* e *Igf2*, de forma recíproca o complementaria: en el *H19* solo se expresa el alelo materno (señalado con rojo), mientras que en el *Igf2*, solo se expresa el alelo paterno (señalado con celeste). Reproducida con permiso de [Nature Reviews Genetics](#), © Macmillan Magazines Ltd., 2001.

soluto; estos animales mueren al promediar el embarazo^{6,26,28,34-38}.

En la mayoría de los genes sellados examinados hasta la fecha se observan diferencias de metilación del ADN entre los alelos parentales^{8,22,34}. Los genes sellados de las células somáticas contienen una o más regiones de metilación diferencial (*DMRs*, *differentially methylated regions*), de modo que uno de los alelos es metilado en ese determinado sitio o región y el otro no^{26,34}. Cuando estas regiones coinciden con los centros de sellado gamético (*IC*) se denominan «regiones principales de metilación diferencial» (*primary DMRs* o *core DMRs*)^{8,26}. Las regiones de metilación diferencial que se observan tras la fecundación, o después de la metilación *de novo* en los primeros estadios posteriores a la implantación del embrión, son regiones secundarias de metilación diferencial (*secondary DMRs*)²⁶. No obstante, pese a que las *DMR* son una de las principales características de los genes sellados, su ontogenia diferente indica

que podrían desempeñar funciones bastante distintas en la regulación del sellado genómico⁸.

En los mamíferos, la metilación del ADN se acompaña de cambios en la estructura de la cromatina y de represión de la transcripción génica^{22,24,37}, y no ocurre en cualquier base al azar, sino en la posición 5 de las desoxicitosinas (dC), a través de un enlace covalente de un grupo metilo con el carbono 5 del anillo desoxicitosínico para formar la desoxicitosina metilada correspondiente (d^mC); casi todas las d^mC se localizan en dinucleótidos CpG^{22,24,34,37}. Alrededor del 88% de los genes murinos sellados presentan zonas ricas en dinucleótidos CpG o «islas de CpG» (*CpG islands*) de más de 200 pares de bases de largo, con secuencias repetidas de nucleótidos en idéntica orientación o «repeticiones directas» (*direct repeats*) en la vecindad o en su interior^{22,37}. En los genes autosómicos no sellados, los dinucleótidos CpG de dichas islas se caracterizan por su falta de metilación (aunque pueden estar muy metilados en el resto del genoma), incluso en los genes histoespecíficos

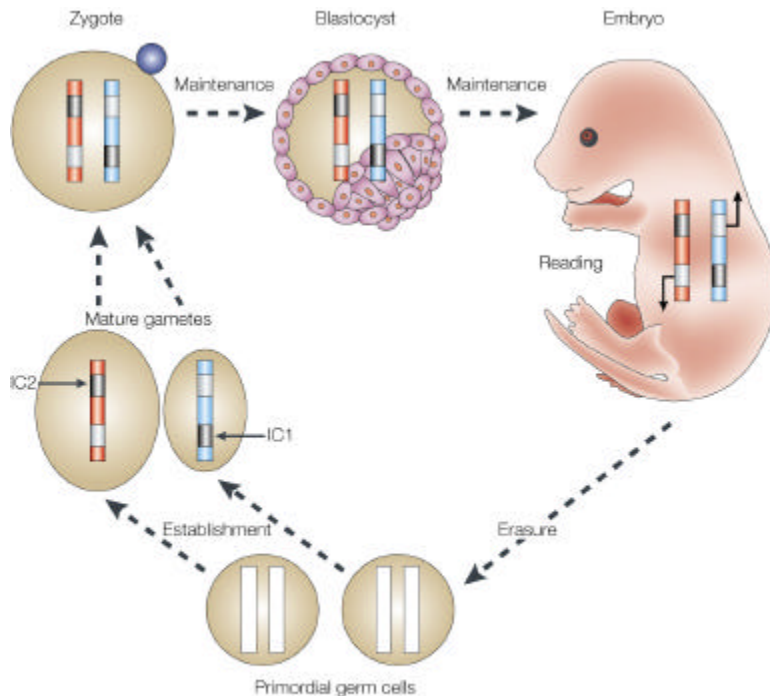


Figura 2. Ciclo vital del sello genómico. Eliminación (*erasure*), impresión (*establishment*) y mantenimiento (*maintenance*) del sello genómico en un centro de sellado (*IC*, *imprinting centre*), en las células germinativas (*germ cells*) y durante el desarrollo embrionario. Se indican los centros de sellado 1 y 2 a modo de ejemplo (véase el cromosoma 11p15.5 de la figura 1). El color gris indica la modificación y el color blanco indica la ausencia de modificación en los alelos correspondientes. Los cromosomas de los progenitores se han marcado según el sexo en azul (masculino) o rojo (femenino). La lectura (interpretación transcripcional de los sellos primarios) en el embrión en desarrollo se indica con flechas quebradas ↯. Reproducida con permiso de [Nature Reviews Genetics](#), © Macmillan Magazines Ltd., 2001.

Nature Reviews | Genetics

inactivos (es decir, que no se están transcribiendo), posiblemente por estar protegidos por factores de transcripción, como Sp1^{26,34,37}. Las islas de CpG se asocian a promotores en el 50% de los genes y se piensa que desempeñan funciones reguladoras^{24,34,37}. No obstante, en los genes sellados (así como en los genes del cromosoma X inactivo de las hembras de mamíferos), las islas de CpG albergan las regiones de metilación diferencial y, por lo tanto, están metiladas en uno de los dos alelos⁸. Las repeticiones directas, de función desconocida, podrían ser vestigios de antiguos transposones; serían importantes para la colocación del sello gamético. Los experimentos con transgenes sellados (*imprinted transgenes*) demuestran que la eliminación de estos elementos puede acarrear

la pérdida de sellado y la metilación del alelo cuando éste se transmite por vía paterna^{8,26}.

Aunque los mecanismos por los que la metilación del ADN afecta a la expresión de los genes sigue siendo un tema de intenso estudio²⁴, se han propuesto dos explicaciones³⁷. La primera es que las metilaciones de las islas de CpG en los sitios de unión del promotor con los factores de transcripción bloquearía dicha unión, con la consiguiente falta de expresión del gen³⁷. La segunda se basa en la existencia de una familia de proteínas nucleares específicas, las proteínas de unión a metilcitosinas (*methylcytosine binding proteins, MeCP2*), que reconocen y se unen a las secuencias metiladas del ADN (d^mCpG). Estas proteínas podrían inhibir las

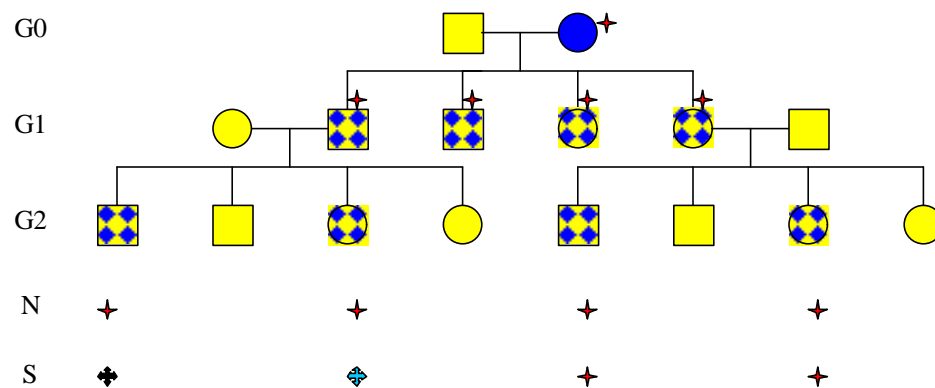


Figura 3. Árbol genealógico hipotético que ilustra la herencia de dos alelos. Los alelos indicados con color en los cuadrados (varones) o círculos (mujeres) codifican dos caracteres distintos (amarillo o azul) y la expresión de uno de estos dos caracteres (el azul) se indica mediante una cruz roja. Los abuelos (generación parental, G0) son homocigotos portadores del carácter amarillo (el abuelo) o azul (la abuela). En una herencia bialélica «normal» de alelos autosómicos, los hijos de esta pareja (primera generación filial, G1) serán todos heterocigotos (moteado azul y amarillo) y expresarán ambos caracteres, con independencia del origen parental del alelo. En la segunda generación filial (G2), todos los individuos portadores del alelo azul (presencia de color azul) expresarán ese carácter (N, cruces rojas). En el caso de un gen sellado, imaginemos que por vía paterna, si bien no existen diferencias respecto a la herencia del gen, la expresión del carácter –en este caso, el azul– dependerá de que el alelo se herede de la madre. En la primera generación filial (G1), todos los individuos expresarán, pues, el carácter azul por haberlo heredado de la madre (G1, cruces rojas). En la segunda generación filial (G2), no obstante, el carácter azul se manifestará únicamente en los individuos que lo hayan heredado por vía materna (G2, S, cruces rojas). Además, aunque una de las nietas (G2, S, cruz celeste) no lo expresa por haberlo heredado sellado del padre, lo transmitirá a la mitad de sus hijos. De este modo, la expresión del carácter azul «esquiva» una generación (el fenotipo azul se manifestará en la G1, no lo hará en la G2, y volverá a hacerlo en la G3). Su hermano heterocigoto (G2, S, cruz negra), en cambio, no transmitirá el carácter azul a sus hijos. Adaptado de Isles y Wilkinson³³.

interacciones con los factores de transcripción necesarios para que el gen se exprese; además, podrían atraer hacia sí otros elementos –por ejemplo, histona-desacetilasas (*histone deacetylases*)– que, al eliminar los grupos acetilos de las histonas, inducirían la compresión de los nucleosomas imposibilitando la transcripción (figura 4)^{24,37}. Este proceso puede ser revertido mediante histona-acetiltransferasas (*histone acetyltransferases*) y desmetilación del ADN (*DNA demethylation*)²⁴. En los genes sellados también se observan cambios en

la cromatina y modificaciones más específicas, como la acetilación de histonas²².

Duplicación del ADN y tasa de recombinación diferencial

Otro rasgo característico de los genes sellados es que el ADN se duplica («replica») de forma no sincrónica en la fase de síntesis (S) del ciclo celular; en la mayoría de los casos, la copia paterna antes que la materna, con independencia del origen paterno o materno de los sellos^{22,34}. La duplicación del ADN es asíncrona en todo el grupo de genes sellados de *Igf2* y *H19*³⁹. La sincronización de la duplicación del ADN es consecuencia de la conformación de la cromatina y la expresión génica, y los genes de mamíferos de expresión abundante suelen, en la fase S, duplicarse antes que los genes menos activos⁴⁰. También se han hallado frecuencias diferentes de recombinación meiótica dentro o cerca de un grupo de genes sellados, siendo elevada la tasa de recombinación en la meiosis paterna^{22,34}. No obstante, todavía no se comprende cómo se vinculan estos hechos con la metilación y la estructura de la cromatina^{22,34}.

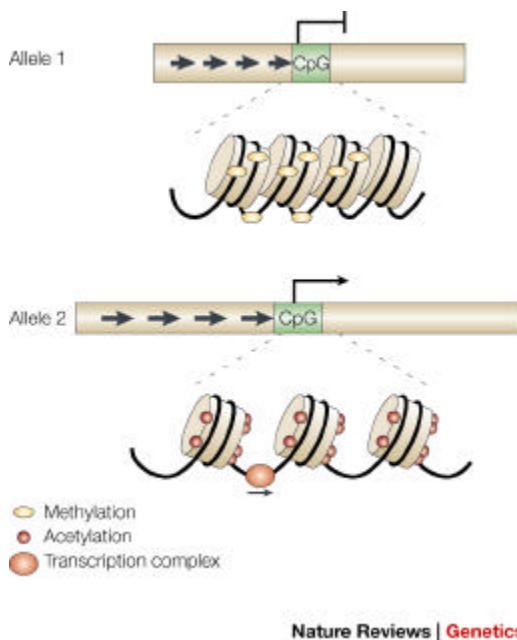


Figura 4. Características de los genes sellados. La figura ilustra esquemáticamente un par de alelos sellados. Se indican dos características típicas de estos genes: las islas de CpG y las repeticiones directas (flechas). En la región ampliada debajo de los cromosomas destacan los cambios epigenéticos aleloespecíficos, como la condensación de los nucleosomas por desacetilación y metilación (alelo 1), y la relajación (*opening*) de la cromatina mediante acetilación y desmetilación (alelo 2). La capacidad de transcribir información (*transcriptional competence*) del alelo 2 se indica mediante la unión de un complejo de transcripción (*transcription complex*). Reproducida con permiso de [Nature Reviews Genetics](#), © Macmillan Magazines Ltd., 2001.

Sello gamético y sellos somáticos

Hemos visto que el sello gamético o primario (*primary imprint*) de los centros de sellado conduce a mecanismos de silenciamiento alélico regional en la descendencia, en los que las metilaciones desempeñan un papel crucial, ya que en su ausencia un gen sellado deja de expresarse monoalélicamente.

Si bien aún se desconoce la naturaleza del sello gamético impreso^{22,27}, se han acumulado pruebas de su estrecha relación con la metilación del ADN^{22,25,26,34}. Si la metilación fuese la marca primaria, debería estar presente en los gametos³⁴. Algunos genes sellados se heredan con metilaciones *de novo* en los centros de sellado (*primary DMRs*) correspondientes^{41 en 8:27}, que resisten la desmetilación general del genoma anterior a la implantación del embrión, así como la metilación genómica *de novo* que ocurre en el momento de la

implantación^{8,22,34}. Aparentemente, la metilación *de novo* de los genes sellados en la línea germinativa se circunscribe a los centros de sellado²⁷. Además, también en las células germinativas, la eliminación del sello primario se acompaña de una desmetilación general del genoma y su reimpresión se asocia con una metilación *de novo* del ADN^{22,27,34}. Las metilaciones pueden conservarse fácilmente durante el desarrollo merced a la acción de las metiltransferasas de mantenimiento (*maintenance methyltransferases*), otro requisito que debe cumplir el sello gamético primario (figura 2)²⁷. Una de ellas, la DNMT1, se expresa abundantemente en la línea germinativa en el momento en que se coloca el sello materno específico de *Igf2r*^{42 en 43}. Sin duda, la importancia de la metilación del ADN, al menos en el mantenimiento de los sellos, ha sido rotundamente demostrada^{26,28,34,37,38,43}. No obstante, existen organismos sin la actividad metiltransferasa en los que se mantienen grados estables de activación y represión génica y en los que también se observan efectos específicos de origen parental (*parent-of-origin-specific effects*)³⁰.

También se ha argumentado que el sello gamético podría denotar un cambio de conformación en los centros de sellado, que existirían en dos formas estructurales. El paso de una conformación a otra tendría lugar en la gametogénesis, momento en el que el centro de sellado materno adoptaría una forma y el paterno, la otra. Los centros de sellado así configurados mantendrían su estructura durante la fecundación y el desarrollo embrionario y, luego, tras la implantación del embrión, actuarían como reguladores de la metilación, la estructura cromatínica y la expresión génica de una región cromosómica³⁰.

Sea cual fuere la naturaleza de la señal primaria, la marcación del centro de sellado (por metilación, por cambio conformacional, por ambos, puesto que las metilaciones modifican la estructura de la cromatina, o por otros mecanismos) puede traer aparejado tanto el silenciamiento como la activación de la expresión de alelos adyacentes de un mismo origen, lo cual se logra mediante sellos o

mecanismos secundarios de naturaleza diversa (metilaciones de promotores o silenciadores, ARN antimensajeros, aisladores de cromatina, potenciadores, silenciadores, etc.). El mecanismo de inducción de metilaciones secundarias es incierto, aunque depende claramente de la presencia de los centros de sellado y podría ser el resultado directo de la propagación (*spreading*) del sello primario a partir de esos centros o un efecto indirecto de algún suceso represivo, por ejemplo, la formación de heterocromatina^{26,30,34}.

Modelos de sellado genómico

Se conocen por lo menos cuatro modelos de sellado genómico: 1) el modelo de la competencia de los ARN mensajero (*sense*) y complementario (*antisense*) por la expresión aleloespecífica del gen *Igf2r* en el cromosoma 17 del ratón; 2) el modelo de la competencia por potenciadores (*enhancer competition model*) de los genes *Igf2* y *H19* murinos y humanos; 3) el modelo del centro de sellado bipartito, con varios genes sellados en la región del síndrome de Prader-Willi/Angelman (PWS-AS); y 4) el modelo de impresión inversa específica de promotor del locus *Gnas* en muridos y humanos^{8,44}. En este artículo, por razones de espacio, solo veremos en detalle el segundo de ellos (remito al lector al artículo de Ben-Porath y Cedar²⁷, en el que se comparan estos modelos).

En los párrafos que siguen respetaremos la convención generalizada de considerar sellado (*imprinted*) al alelo que no se expresa (independientemente de dónde se haya colocado el sello primario; figura 5). Por ejemplo, el gen del factor de crecimiento pseudoinsulínico II, *Igf2*, presenta sellado materno y expresión paterna (*maternally imprinted, paternally expressed gene*): se sella –silencia– el alelo materno. El gen de su receptor *Igf2r* y el gen *H19*, por el contrario, presentan sellado paterno y expresión materna (*paternally imprinted, maternally expressed gene*): se sella –silencia– el alelo paterno.

Modelo de la competencia por potenciadores: *IGF2* y *H19*

nico II (*Igf2*) localizado en la porción distal del cromosoma 7 en los ratones –y en el cromosoma 11 en los seres humanos (11p15.5)–, fue el primer gen endógeno sellado descubierto en los mamíferos (1991)^{45 en 19;39}. Su versión humana (*IGF2*) desempeña funciones en la apoptosis y proliferación celular *in vitro*^{46 en 39}. Se desconoce su función precisa *in vivo*, aunque se sabe que promueve el crecimiento fetal y se expresa abundantemente durante el desarrollo del feto^{46 en 39;47}. En este gen, solo el alelo paterno se expresa, y este mecanismo se ha conservado durante la evolución de muridos y humanos^{45 en 39; 44}.

A unos 80 000 pares de bases de distancia existe otro gen de expresión coordinada con el anterior: *H19*²⁶. En este gen solo el alelo materno se expresa y lo hace a través de un ARN no traducible de

función desconocida, de expresión profusa en los tejidos fetales y en la placenta humana^{26,48} (figura 5). El gen *H19* está muy conservado en la naturaleza; su tasa de mutaciones exónicas a lo largo del proceso evolutivo es ínfima⁴⁸.

En la expresión de ambos genes intervienen una serie de potenciadores (*enhancers*) ubicados en el extremo 3' (*downstream*) de *H19*. En el cromosoma materno, el gen *H19* requiere los potenciadores para expresarse; en el cromosoma paterno es *Igf2* quien los necesita con el mismo fin³⁸. Que *H19* o *Igf2* puedan valerse de los mismos potenciadores depende de la presencia de un aislador de la cromatina, CTCF, una proteína que utiliza sus (once) dedos de zinc (*zinc finger protein*) para unirse al centro de sellado^{38,44}. Esta proteína solo

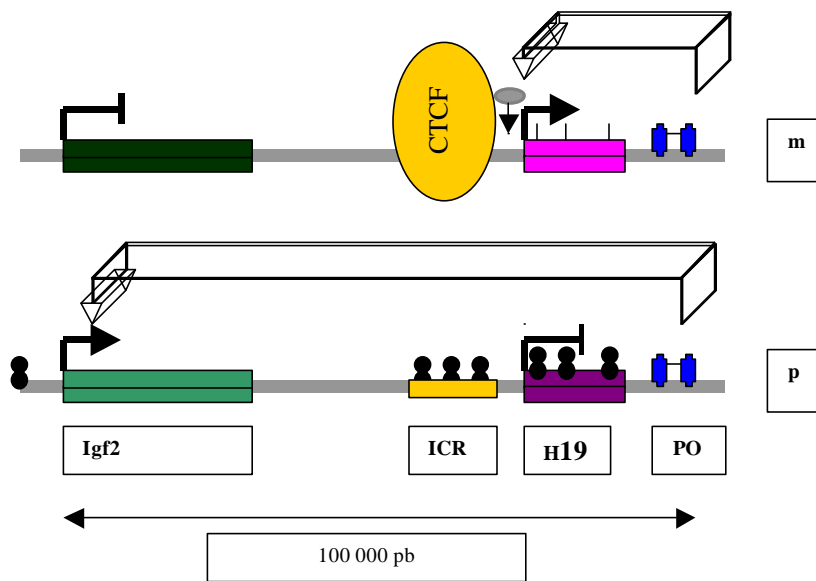


Figura 5. Regulación de la expresión monoalélica en la región de *H19/Igf2*. En el cromosoma paterno están metilados (círculos negros) el centro de sellado (ICR, rectángulo amarillo) y el gen *H19* inactivo (rectángulo violeta), así como el silenciador situado a la izquierda del promotor de *Igf2*. Debido a la metilación o a la configuración nucleosómica del promotor de *H19*, o a ambos, los potenciadores (*enhancers*, en azul) interactúan (flecha tridimensional) únicamente con el promotor de *Igf2*, permitiendo la expresión de este gen (rectángulo verde claro). En el cromosoma materno, el centro de sellado está desmetilado y atrae a la proteína CTCF (óvalo amarillo), que se une a él en cuatro sitios internos, comportándose como un aislador de la cromatina (*chromatin insulator*). El aislador bloquea la interacción de los potenciadores con el promotor de *Igf2*, que entonces no se expresa (rectángulo verde oscuro), su silenciador (secuencias a su izquierda, no indicadas) está desmetilado y, por lo tanto, activo. El promotor de *H19* queda expuesto a factores de transcripción (círculo gris) y a la interacción con los potenciadores (azul). Adaptado de Mann et al.²⁶ y de Reik y Murrel³⁸.

puede unirse al centro si éste no está metilado, lo cual ocurre únicamente en el cromosoma materno. De este modo, la proteína unida al centro de sellado materno impide la interacción de los potenciadores de expresión con el promotor de *Igf2* (silenciado por la presencia cercana de un silenciador activo, no metilado), aunque también podría desempeñar alguna función de relajamiento de la cromatina del gen *H19* y promover así su transcripción³⁸.

En el cromosoma paterno, la presencia de metilaciones impide la unión de la proteína CTCF al centro de sellado y la transcripción del gen *H19*, e inactiva el silenciador de *Igf2*. En ausencia de la proteína interceptora CTCF e inactivado el silenciador, el gen *Igf2* puede expresarse con auxilio de los potenciadores (figura 5)^{26,38}. El modelo más verosímil de interacción del promotor con los potenciadores es el del «bucle» (*loop*) de ADN: el ADN se pliega para acercarse al promotor que debe activar salvando distancias considerables (100 000 pb)³⁸.

En este grupo de genes, la marca gamética primaria (la metilación del centro de sellado) se imprime en el cromosoma paterno. Las metilaciones secundarias aparecen después, durante el desarrollo embrionario, ya sea por propagación del sello primario o por otros mecanismos desconocidos. Las metilaciones, el aislador de la cromatina y el silenciador actúan coordinadamente determinando el silenciamiento y la activación de los alelos de dos genes distintos, *H19* e *Igf2*, en cada cromosoma. Estos genes están, pues, sellados de forma recíproca o complementaria (*reciprocally imprinted*) (figura 5).

El sellado genómico y las enfermedades

Un considerable número de neoplasias y enfermedades hereditarias en los seres humanos se asocian con mutaciones (deleciones) o epimutaciones (*epimutations*), reordenamientos cromosómicos, disomías uniparentales y errores de impre-

sión del sello en las regiones reguladas por el mecanismo de sellado genómico^{19,37,39}.

La explicación más sencilla del papel del sellado genómico en diversas enfermedades, como el cáncer, es que la activación del alelo normalmente silenciado del gen sellado (como ocurre en *H19* e *IGF2*) o el silenciamiento del único alelo que se expresa (como ocurre en los genes oncosupresores), en cualquier caso, la desregulación o «pérdida de sellado» (*loss of imprinting, LOI*), cualesquiera sean sus causas, induce el cuadro morboso^{19,37,39}. Pfeifer³⁰ hace hincapié en que «la supresión de la expresión monoalélica de los genes sellados acaso sea la mutación más común asociada al cáncer». Siendo el sellado genómico un proceso multiescalonado³⁶ —de colocación de sellos gaméticos en los cromosomas paterno y materno durante la gametogénesis, de mantenimiento del sello gamético primario conforme las células se dividen y diferencian, de adquisición de sellos somáticos, de reconocimiento de los sellos por el sistema de transcripción celular, de modo de establecer la expresión monoalélica, y de eliminación y reimpresión del sello primario en la línea germinativa—, un fallo en cualquiera de sus etapas dará por resultado una «mutación por pérdida de sellado» (*loss of imprinting mutation*)³⁰.

Prácticamente todos los genes que acusan sellado anormal en el cáncer se localizan en una zona de 1 000 000 pb del cromosoma 11 humano (11p15.5; figura 1)³⁰. Los estudios moleculares y análisis citogenéticos más recientes han evidenciado varios trastornos de la regulación del crecimiento radicados en esta región, que contiene por lo menos nueve genes sellados, entre ellos, *IGF2* y *H19*⁴⁷.

En los seres humanos se conocen alteraciones del sellado de *IGF2* que causan la hiperexpresión o la desregulación de la expresión de la proteína IGF2 y originan al menos una docena de neoplasias diferentes, incluido el tumor de Wilms, así como un crecimiento exacerbado y una mayor proliferación celular^{19,37,39,48,49}. En el tumor de Wilms, la expresión bialélica del gen *IGF2* (que se observa en el

70% de los casos) se asocia con la pérdida de la expresión del gen *H19*, al que se halla topográficamente unido, y con la hipermetilación del centro de sellado correspondiente en el alelo materno usualmente no metilado^{19,37,39,47} (figura 5). La expresión desregulada o excesiva de *Igf2* en los ratones también promueve un mayor crecimiento general y la aparición de tumores localizados⁴⁷. Por el contrario, los fetos de los animales desprovistos de proteína IGF2 nacen con enanismo, aunque proporcionados, en un 40% de los casos³⁹.

La región 11p15.5 se asocia asimismo a un síndrome de susceptibilidad tumoral y crecimiento excesivo: el síndrome de Beckwith-Wiedemann⁴⁷. Esta enfermedad trae aparejadas anomalías en el desarrollo, principalmente un excesivo crecimiento (*overgrowth*) pre o posnatal (en más del 90% de los casos), defectos en la pared abdominal anterior y macroglosia, y en menor grado, organomegalia, hipoglucemia perinatal, hemihipertrofia y predisposición a tumores del desarrollo, en especial, los tumores de Wilms^{47,50}. Existen tres subgrupos de pacientes: los casos familiares, los esporádicos y los que presentan anomalías cromosómicas⁵⁰. En los casos familiares y esporádicos no se observan anomalías citogenéticas, excepto en un 2% en los que se aprecian duplicaciones, inversiones o translocaciones que afectan a la porción distal del cromosoma 11⁵⁰. En todos los casos se sospecha una pérdida de sellado en uno o más genes de la región⁵⁰. De hecho, se observa una pérdida de sellado constitutiva de *IGF2* y *H19*, al igual que en el tumor de Wilms, y se cree que éste sería uno de los –por lo menos– dos mecanismos que redundan en el gigantismo, la hemihipertrofia y la organomegalia⁴⁷. En los tejidos enfermos, las concentraciones del ARNm de *IGF2* son elevadas⁴⁷ (respecto a otros posibles genes involucrados, véase Feinberg¹⁹, Schofield et al.⁴⁷ y Maher y Reik⁵⁰).

En la especie humana existen además errores de reproducción de consecuencias similares a los observados en los experimentos con ratones en los que el genoma procedía enteramente de la madre o del padre y se engendraban embriones que mo-

rían al séptimo o décimo día de la preñez (véase «Descubrimiento del *genomic imprinting* en los mamíferos»)³³; a saber, ciertos teratomas ováricos benignos, como los quistes dermoides (*dermoids*), que equivalen a los cigotos ginogénicos del ratón por estar constituidos por dos juegos haploides de cromosomas de origen materno^{32,4}, y molas hidatiformes (*hydatidiform moles*), que equivalen a los embriones androgénicos por contener dos juegos haploides de cromosomas paternos^{32,4}. Las molas hidatiformes son placentas anormales, fruto de la fecundación de un óvulo sin núcleo por un espermatozoide (*spermatozoon*) o, más raramente, por dos espermatozoides⁴⁸. En este tipo de placenta, el gen *H19* se expresa de forma bialélica en las células citotrofoblásticas (*cytotrophoblastic cells*) que debieran expresar el ARN de *H19* sólo a partir del alelo materno, lo cual se ha interpretado como otro ejemplo de «pérdida de sellado»⁴⁸. Los genes que se expresan durante la embriogénesis, mermando su expresión a medida que se desarrollan los tejidos, y se vuelven a expresar en diversas neoplasias, se denominan «oncofetales» (*oncofetal genes*, *oncodevelopmental genes*)⁴⁸. El gen *H19*, tan conservado en la naturaleza, pertenecería a esta categoría⁴⁸.

Otra zona con varios locus sellados por vía materna o paterna es 15q11-q13³¹. La desregulación de estos genes, que se expresan en el cerebro, se asocia a un veintenar de trastornos conductuales, cognitivos y neurológicos, como el autismo, la epilepsia, la esquizofrenia y los síndromes de Prader-Willi y de Angelman^{23,31,33}. Ambos síndromes, de Prader-Willi y de Angelman, son clínicamente distintos pero tienen una característica en común: el primero se observa en ausencia de las proteínas codificadas por los genes activos del cromosoma 15 paterno, mientras que el segundo se manifiesta en ausencia de las proteínas codificadas por los genes activos del cromosoma 15 materno³¹.

El síndrome de Prader-Willi es quizá el ejemplo mejor estudiado de la importancia del sellado genómico en el desarrollo y las enfermedades genéticas de los seres humanos^{23,51}. Es un trastorno neurológico de tipo neuroconductual (*neuro-*

behavioral), probablemente debido a un defecto básico en el hipotálamo del cerebro en desarrollo^{23,31}. Sus signos típicos son la hipotonía muscular del recién nacido, el hipogonadismo, el retraso del desarrollo y rasgos dismórficos leves, y posteriormente una gran obesidad por hiperfagia, que comienza a manifestarse tras el primer año de vida y deviene con el tiempo en la principal causa de morbilidad y mortalidad de estos enfermos^{23,31}. Se declara en ambos sexos, en todas las razas, con una frecuencia de uno por cada 15 000 nacidos vivos, y suele aparecer de forma esporádica, sin que ningún otro miembro de la familia se vea afectado²³.

La enfermedad se produce usualmente (en un 60-70% de casos) por una delección 15q11-13 (de unas 4-5 x 10⁶ pb) heredada del padre, y en menor grado por disomía uniparental (materna) del cromosoma 15^{23,52}. En la mayoría de los casos, son delecciones *de novo* y los cromosomas paternos son citológicamente normales²³. En cualquier caso, se observa la ausencia de la copia *paterna* de la región 15q11-q13, lo cual impide la expresión del subgrupo de alelos correspondiente²³. Entre los genes de la región afectada, que solo son activos en el cromosoma paterno, destacan seis: *ZNF127*, *NDN*, *MAGEL2*, *SNURF/SNRPN*, *IPW* y *UBE3A-AS*^{23,33}. Estos son, pues, algunos de los genes supuestamente involucrados en este síndrome de presunto origen multigénico⁵¹.

En ciertas ocasiones, la enfermedad también se manifiesta por microdelecciones en el centro de sellado bipartito situado en el extremo 5' (*upstream*) del gen *SNRPN*, que abarca el promotor y el primer exón de dicho gen^{27,51,52} (se conocen en esta región dos centros de sellado: uno es responsable del sellado paterno, y el otro, del materno; las microdelecciones, en este caso, ocurren en el primero de ellos)^{23,31}. Las microdelecciones en el centro de sellado respectivo (*imprinting mutations*) impiden el restablecimiento de los sellos conforme al sexo del individuo durante la gametogénesis^{23,51,52}. Por este motivo, en los varones portadores de este tipo de mutaciones, el epigenotipo materno del cromosoma

15 heredado de la madre no puede transformarse en epigenotipo paterno en las células germinativas (se habla entonces de un «fallo en la conversión del epigenotipo», por falta de eliminación del sello materno o de fijación del paterno)^{23,31,52}. Si este alelo «no convertido» (*unswitched allele*) se transmite a los hijos, éstos heredarán dos cromosomas con epigenotipo materno: el «no convertido» del padre y el tipo materno de la madre. En estos casos, el síndrome de Prader-Willi se produce por una falta de contribución «paterna» de los genes regulados por el centro de sellado, en otras palabras, por una «disomía materna de tipo funcional» al heredar los niños un cromosoma 15 paterno con el característico sellado materno^{23,31,51}.

El síndrome de Angelman es un trastorno neurológico caracterizado, entre otras cosas, por un gran retraso mental, rasgos dismórficos, convulsiones y marcha atáxica^{23,31}. El fenotipo característico progresa con la edad del paciente, y la enfermedad suele diagnosticarse a partir de los dos años de edad³¹. En el 70% de los pacientes afectados se observa una pequeña delección cromosómica en la región proximal del cromosoma 15 *materno*, citológicamente indistinguible de la delección paterna que ocasiona el síndrome de Prader-Willi^{3,23,54}. Solo en un 2% de pacientes el trastorno se produce por disomía uniparental paterna³¹, y en ciertos casos, también por microdelecciones en el centro de sellado correspondiente, circunstancia en que el cromosoma 15 materno adquiere un sellado de tipo paterno por falta de conversión epigenotípica^{52,53}. El producto génico responsable de este trastorno aparentemente unigénico es UBE3A (figura 1), una ubiquitina-proteína-ligasa (*ubiquitin-protein ligase*) que actúa en la vía de degradación proteosómica de las proteínas marcadas con ubiquitina (*ubiquitin-proteasome proteolytic pathway*)^{23,33}. *UBE3A* se expresa a partir de ambos alelos en la mayoría de los tejidos pero principalmente a partir del alelo materno en ciertas regiones del cerebro (figura 1)^{23,51}.

Posibles orígenes del sellado genómico

La razón por la que el sellado genómico ha evolucionado en los organismos continúa siendo un tema de intenso debate³; se han propuesto varias teorías para explicar su origen, pero ninguna acierta a explicar todos los matices del fenómeno^{33,43}. Una de ellas sostiene que el sellado genómico evolucionó a partir de un mecanismo de autodefensa de los procariontes^{55 en 43}; la segunda afirma que surgió debido a la necesidad de restringir el excesivo crecimiento de la placenta en las hembras de los mamíferos^{56 en 43}. La tercera, y quizá más popular, es la «hipótesis del conflicto génico» (*Haig conflict hypothesis*⁵⁷ o *genetic conflict hypothesis*). Pardo-Manuel de Villena et al.⁵⁸ la resumen así: «la hipótesis [del conflicto génico] establece que la selección natural actuó sobre diferencias epigenéticas entre los genomas materno y paterno de modo que la expresión de por lo menos algunos de los genes implicados en el desarrollo embrionario se circunscribió únicamente al alelo paterno o materno». La fuerza selectiva que indujo a tal fenómeno habría sido un conflicto de intereses entre genes paternos y maternos: los genes que expresan el alelo paterno tenderían a fomentar los recursos que la madre suministra al feto (transferencia de alimento de la madre al feto), mientras que los que expresan el alelo materno se inclinarían por reducirlos, lo cual puede conferir a la madre una ventaja evolutiva ante la posibilidad de un embarazo múltiple.

Si bien la hipótesis anterior es congruente con dos hechos comprobados, que muchos de los genes sellados identificados hasta la fecha desempeñan funciones en el desarrollo embrionario y que los que inhiben el crecimiento del embrión tienden al sellado paterno, es decir, a expresarse por vía materna^{33,58}, debe tenerse en cuenta que solo puede aplicarse a los grupos filogénicos en los que la nutrición del feto dependa de los tejidos maternos, como los mamíferos y las angiospermas, por conducto de la placenta o del endosperma, respectivamente^{57,58}. Además, debe tenerse presente que no todos los genes sellados desempeñan funciones vin-

culadas al desarrollo y crecimiento embrionario⁴³.

También se ha sugerido que el sellado genómico podría haber evolucionado para evitar la partenogénesis⁵⁷. Suele darse por sentado que la partenogénesis entraña ventajas a corto plazo para las hembras, pero desventajas a largo plazo para la especie. Suponiendo que esto fuera cierto, esta hipótesis no puede explicar cómo podrían seleccionarse las virtudes «mediatas» de la reproducción sexual para la especie en desmedro de los beneficios «inmediatos» de la partenogénesis para las hembras⁵⁸. Otras hipótesis sugieren que el sellado genómico permite una expresión génica adaptable a las circunstancias y una fina regulación del desarrollo. Ninguna de ellas explica por qué, en los vertebrados, solo los mamíferos habrían de necesitar de tales mecanismos, ni la frecuente asociación de los genes sellados con anomalías del desarrollo⁵⁷.

Uno de los últimos trabajos publicados⁵⁹ traza un estrecho paralelo entre el sellado genómico y la inactivación de uno de los cromosomas X en las hembras de los mamíferos, que equilibra la dosis de productos codificados por los genes ligados a dicho cromosoma en los machos (XY) y en las hembras (XX): ambos fenómenos involucran la inactivación transcripcional de un juego de genes derivados de uno de los progenitores, lo cual se correlaciona con la duplicación asíncrona del ADN, la metilación del ADN, la hipoacetilación de histonas y la condensación de la cromatina. Los autores, en su «hipótesis de expresión estocástica» (*stochastic expression hypothesis*), presumen que la expresión monoalélica de los locus autosómicos sellados fue en un principio aleatoria, pero que posteriormente se volvió estable, coordinada y dependiente de la ubicación de esos alelos en un cromosoma paterno o materno dado, con la evolución de secuencias reguladoras análogas al gen *XIST*, que regula la inactivación del cromosoma X. Parte de esta hipótesis se basa en hechos experimentales (la expresión monoalélica primero aleatoria y luego epigenéticamente estable de los genes *IL2*, *IL3*, *IL4*, *IL5* en clones de linfocitos T). Entre las fuerzas selectivas que habrían estabilizado la expresión

monoalélica sobrepasan la necesidad de una compensación de dosis y la prevención del silenciamiento bialélico en los casos en que la inactivación completa del gen (ambos alelos silenciados) podría ser letal.

Sin embargo, no todas las teorías explican la evolución del sellado genómico a partir de una necesidad de compensación de dosis génica. Pardo-Manuel de Villena et al.⁵⁸ han propuesto un modelo general para explicar el origen del sellado genómico y de otros efectos que dependen del origen parental de un gen o cromosoma (por ejemplo, la eliminación preferente del cromosoma X paterno en los experimentos de Crouse⁵). La selección natural habría operado sobre diferencias en la estructura de la cromatina de los cromosomas paternos y maternos afianzándolas y manteniéndolas en los organismos que se reproducen por vía sexual a fin de promover el apareamiento de los cromosomas homólogos durante la meiosis y de mantener la distinción entre los cromosomas homólogos durante la reparación del ADN y la recombinación meiótica (que ocurre entre cromátidas homólogas) o mitótica (que puede ocurrir entre cromátidas hermanas). Las zonas sometidas a sellado genómico—considerada cada una como una agrupación de genes que suelen estar sellados de manera recíproca, por ejemplo, con marcas epigenéticas (metilación, heterocromatinización, etc.) en el gen A del cromosoma materno, y con marcas epigenéticas en el gen B del paterno— funcionarían como un verdadero «cierre de cremallera» entre hebras de ADN en regiones concretas de los cromosomas. Ello traería aparejada la hemicigosis funcional forzada de ciertos genes (los implicados en el cierre), así como una segregación no aleatoria de algunos cromosomas. La hipótesis se fundamenta en varias observaciones experimentales—la recombinación de las regiones selladas depende del tipo de sellado; la «pérdida del sellado», o desaparición de diferencias epigenéticas, se acompaña de una falla de apareamiento entre alelos y pérdida de la asincronía en la duplicación del ADN; las diferencias epigenéticas entre alelos de un mismo gen, por ejemplo, *H19*, se mantienen más allá del punto

en el que uno hubiese esperado que desaparecieran si el sellado genómico sirviera únicamente para silenciar genes— y presume que el apareamiento entre homólogos no ocurre por homología de secuencias, sino debido a diferencias epigenéticas concretas. También explica por qué los locus sellados no se distribuyen aleatoriamente en los cromosomas y la disposición en grupos de los genes sellados recíprocamente. Permite comprender fácilmente cómo la hemicigosis funcional a la que se ven relegados los genes sellados puede transformarse en blanco fácil de mutaciones o epimutaciones, con la consiguiente aparición de enfermedades. No explica, sin embargo, la razón del silenciamiento completo de uno de los cromosomas X en las hembras de los mamíferos (que se entiende mejor como una necesidad de regular la dosis de genes asociados); tampoco es consecuente con el hecho de que no en todos los cromosomas se han encontrado grupos de genes sellados (aunque ello podría deberse a que todavía no se han descubierto o caracterizado); por último, faltan datos experimentales que confirmen los fallos de apareamiento entre los cromosomas «homólogos» (disómicos) en las disomías uniparentales (un par de cromosomas homólogos procedentes del mismo padre), aunque sí predice que en estas disomías (en cualquier cromosoma) se producirá una alteración en la recombinación meiótica y un aumento de aneuploidía del cromosoma uniparentalmente disómico⁵⁸. ■

Agradecimientos

Agradezco al Dr. Fernando Pardo-Manuel de Villena, auxiliar docente del Departamento de Genética de la Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill, EE. UU., y autor de numerosos trabajos de investigación en el campo de la biología molecular y la genética no mendeliana, al Dr. Luis Pestana, editor en la Organización Panamericana de la Salud, y al Dr. Fernando Navarro, médico y traductor en los Laboratorios Roche, los comentarios y sugerencias que me hicieron llegar durante la preparación de la monografía y del glosario; al Dr. Wolf Reik, por autorizar la reproducción de tres figuras de uno de sus artículos²², y a Macmillan Magazines Ltd. por conceder el permiso para reproducirlas y proporcionarlas en un formato electrónico adecuado.

Bibliografía

1. Schorderet D. Glossaire génétique: sseau génomique. <<http://www.hospvd.ch/public/chuv/genmol/ssgm/bul/article/ssgm37f-5.htm>> (12 marzo 2001).
2. Curtis H, Barnes NS. Biología [edición en español dirigida por Adriana Schnek y Graciela Flores]. 6ª. ed. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2000.
3. Alleman M, Doctor J. Genomic imprinting in plants: observations and evolutionary implications. *Plant Mol Biol* 2000; 43: 147-161.
4. Sapienza C, Hall J. Chapter 7. Genetic Imprinting in Human Disease <<http://bioneer.kaist.ac.kr/labs/molgenet/lectures/AG/imprinting/ch7.html>> (14 sept. 2000).
5. Crouse HV. The controlling element in sex chromosome behaviour in *Sciara*. *Genetics* 1960; 45: 1429-1443.
6. Efstratiadis A. Parental imprinting of autosomal mammalian genes. *Curr Opin Genet Dev* 1994; 4: 265-280.
7. Khosla S, Kantheti P, Brahmachari V, Chandra HS. A male specific nuclease resistant chromatin fraction in the mealybug *Planococcus lilachinus*. *Chromosoma* 1996; 104: 386-392.
8. Reik R, Walter J. Imprinting mechanisms in mammals. *Curr Opin Genet Dev* 1998; 8: 154-164.
9. Kermicle JL, Alleman M, Eggleston W. Paramutation of the maize R gene depends on R gene copy number and arrangement. *Genetics* 1995; 141: 361-372.
10. Spofford JB. Parental control of position-effect variegation. II. Effect of sex of parent contributing white-mottled rearrangement in *Drosophila melanogaster*. *Genetics* 1961; 46: 1151.
11. Sharman GB. Late DNA replication in paternally derived X chromosome of female kangaroos. *Nature* 1971; 230: 231-232.
12. Takagi N, Sasaki M. Preferential inactivation of the paternally derived X chromosome in the extraembryonic membranes of the mouse. *Nature* 1975; 256: 640-642.
13. Johnson DR. Hairpin-tail: a case of post-reductional gene action in the mouse egg. *Genetics* 1974; 76: 795-805.
14. Johnson DR. Further observations on the hairpintail (*Thp*) mutation in the mouse. *Genet Res* 1975; 24: 207-213.
15. Surani MA, Barton SC, Norris ML. Development of reconstituted mouse eggs suggests imprinting of the genome during gametogenesis. *Nature* 1984; 308: 548-550.
16. Barton SC, Surani MA, Norris ML. Role of paternal and maternal genomes in mouse development. *Nature* 1984; 311: 374-376.
17. McGrath J, Solter D. Nuclear transplantation in the mouse embryo by microsurgery and cell fusion. *Science* 1983; 220: 1300-1302.
18. McGrath J, Solter D. Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes. *Cell* 1984; 37: 179-183.
19. Feinberg AP. DNA methylation, genomic imprinting and cancer. En: Jones PA, Vog PK (eds.). *DNA methylation and cancer. Current Topics in Microbiology and Immunology* 249. Berlín: Springer-Verlag; 2000.
20. Cattanach BM, Kirk M. Differential activity of maternally and paternally derived chromosome regions in mice. *Nature* 1985; 315: 496-498.
21. Nakao M, Sasaki H. Genomic imprinting: significance in development and diseases and the molecular mechanisms. *J Biochem* 1996; 120: 467-473.
22. Reik W, Walter J. Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nat Genet* 2001; 2: 21-32.
23. Hanel ML, Wevrick R. The role of genomic imprinting in human developmental disorders: lessons from Prader-Willi syndrome. *Clin Genet* 2001; 59: 156-164.
24. Richardson B, Yung R. Role of DNA methylation in the regulation of cell function. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 333-340.
25. Schmidt JV, Matteson PG, Jones BK, Guan XJ, Tilghman SM. The *Dlk1* and *Gtl2* genes are linked and reciprocally imprinted. *Genes Dev* 2000; 14: 1997-2002.
26. Mann JR, Szabo PE, Reed MR, Singer-Sam J. Methylated DNA sequences in genomic imprinting. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2000; 10: 241-257.
27. Ben-Porath I, Cedar H. Imprinting: focusing on the center. *Curr Opin Genet Dev* 2000; 10: 550-554.
28. Niikawa N. Genomic imprinting relevant to genetic diseases. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997; 28 (Supl. 3): 46-57.
29. Tilghman SM. The sins of the fathers and mothers: genomic imprinting in mammalian development. *Cell* 1999; 96: 185-193.
30. Pfeifer K. Mechanisms of genomic imprinting. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 777-787.
31. Prows CA, Hopkin RJ. Prader Willi and Angelman syndromes: exemplars of genomic imprinting. *J Perinat Neonat Nurs* 1999; 13: 76-89.
32. Lindgren V. Genomic imprinting in disorders of growth. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 503-521.
33. Isles AR, Wilkinson LS. Imprinted genes, cognition and behaviour. *Trends Cogn Sci* 2000; 4: 309-318.
34. Neumann B, Barlow DP. Multiple roles for DNA methylation in gametic imprinting. *Curr Opin Genet Dev* 1996; 6: 159-163.
35. Razin A, Shemer R. DNA methylation in early development. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1751-1755.

36. Surani MA. Genomic imprinting: control of gene expression by epigenetic inheritance. *Curr Opin Cell Biol* 1994;6: 390-395.
37. Malik K, Brown KW. Epigenetic gene deregulation in cancer. *Br J Cancer* 2000; 83: 1583-1588.
38. Reik W, Murrell A. Genomic imprinting: silence across the border. *Nature* 2000, 405: 408-409.
39. Reik W, Constanca M, Dean W, Davies K, Bowden L, Murrell A et al. *Igf2* imprinting in development and disease. *Int J Dev Biol* 2000; 44: 145-150.
40. Holmquist GP. Role of replication time in the control of tissue-specific gene expression. *Am J Hum Genet* 1987; 40: 151-173.
41. Brandeis M, Kafri T, Ariel M, Chaillet JR, McCarrey J, Razin A et al. The ontogeny of allele-specific methylation associated with imprinted genes in the mouse. *EMBO J* 1993; 12: 3669-3677.
42. Stoger R, Kubicka P, Liu CG, Kafri T, Razin A, Cedar H, Barlow DP. Maternal-specific methylation of the imprinted mouse *Igf2r* locus identifies the expressed locus as carrying the imprinting signal. *Cell* 1993 73: 61-71.
43. Preece MA, Moore GE. Genomic imprinting, uniparental disomy and foetal growth. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 270-275.
44. Vu TH, Hoffman AR. Comparative genomics sheds light on mechanisms of genomic imprinting. *Genome Res* 2000; 10: 1660-1663.
45. DeChiara TM, Robertson EJ, Efstratiadis A. Parental imprinting of the mouse insulin-like growth factor-2 gene. *Cell* 1991; 64: 849-859.
46. Efstratiadis A. Genetics of mouse growth. *Int J Dev Biol* 1998; 42: 955-976.
47. Schofield PN, Joyce JA, Lam WK, Grandjean V, Ferguson-Smith A, Reik W et al. Genomic imprinting and cancer: new paradigms in the genetics of neoplasia. *Toxicol Lett* 2001; 120: 151-160.
48. Ariel I, De Groot N, Hochberg A. Imprinted H19 gene expression in embryogenesis and human cancer: the oncofetal connection. *Am J Med Genet* 2000; 91: 46-50.
49. Yun K. Genomic imprinting and carcinogenesis. *Histol Histopathol* 1998; 13: 425-435.
50. Maher ER, Reik W. Beckwith-Wiedemann syndrome: imprinting in clusters revisited. *J Clin Invest* 2000; 105: 247-252.
51. Feil R, Kelsey G. Genomic imprinting: a chromatin connection. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 1213-1219.
52. Buiting K, Färber C, Kroisel P, Wagner K, Brueton L, Robertson ME et al. Imprinting centre deletions in two PWS families: implications for diagnostic testing and genetic counselling. *Clin Genet* 2000; 58: 284-290.
53. Buiting K, Barnicoat A, Lich C, Pembrey M, Malcolm S, Horsthemke B. Disruption of the bipartite imprinting center in a family with Angelman syndrome. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1290-1294.
54. Human Genome Research and Society. Proceedings of the Second International Bioethics Seminar. Fukui, Japón. 20-21 marzo 1992. Fujiki N, Macer DRJ (Eds.). Christchurch: Eubios Ethics Institute; 1992. p. 56-63.
55. Robinson WP, Lalande M. Sex-specific meiotic recombination in the Prader-Willi/Angelman syndrome imprinted region. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 801-806.
56. Varmuza S, Mann M. Genomic imprinting: defusing the ovarian time bomb. *Trends Genet* 1994; 10: 118-123.
57. Moore T, Haig D. Genomic imprinting in mammalian development: a parental tug-of-war. *Trends Genet* 1991; 7: 45-49.
58. Pardo-Manuel de Villena F, De la Casa-Esperón E, Sapienza C. Natural selection and the function of genome imprinting: beyond the silenced minority. *Trends Genet* 2000; 16: 573-579.
59. Ohlsson R, Paldi A, Graves JA. Did genomic imprinting and X chromosome inactivation arise from stochastic expression? *Trends Genet* 2001; 17: 136-141.

(Continuación de la página 55)

deducida raíz indoeuropea *gWen-* 'venir', el latín dio dos familias principales: 1). Base *-ven-* venir, bienvenido, avenida, porvenir, etc., y 2). Base *-vent-* aventura, venturoso, ventura, eventual, etc.

Bueno es imitar o copiar lo cabal y atinado de otras culturas. Malo apropiarse acoquinadamente de sus defectos. Para el común de los anglófonos *event* es «suceso, acontecimiento con preferencia significativo», y, en posterior acepción, «capítulo de un programa deportivo». No consideran que tal voz tenga un matiz de incertidumbre o indeterminación. Más aún y más malo aún para nuestros plumíferos: *eventually* significa en lengua inglesa «finalmente, por fin, al fin». Traducir *eventually* por 'eventualmente' es, amén de un dislate, un factor de riesgo y confusión. Asegurar que eventualmente podemos enfermar, *v.gr.* de viruela, no presagia el anatema de vernos obligados, finalmente, a morir picosos.

Anunciemos y publiquemos, pues, un acontecimiento: *v.gr.* un calendario electoral, una conferencia, un congreso científico. Dejemos el nombre de 'evento' para lo que éste es: por ejemplo una arbitraria tormenta, un hallazgo afortunado o... las predicciones de la estadística más certera.