

## Mecanismos epigenéticos relacionados con la lepra

### Epigenetic Mechanisms Related to Leprosy

Mayra Lozano Lavernia<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3306-9181>

María Beatríz Martínez Batista<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5019-1197>

Yordania Velázquez Ávila<sup>2\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2846-3432>

<sup>1</sup>Hospital General Docente “Dr. Ernesto Guevara de la Serna”. Las Tunas, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital Pediátrico Provincial Docente “Mártires de Las Tunas”. Las Tunas, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [yodaniava@itu.sld.cu](mailto:yodaniava@itu.sld.cu)

## RESUMEN

**Introducción:** La lepra es una enfermedad infecciosa producida por el *Mycobacterium leprae*, sin embargo, la respuesta inmunológica de las personas ante la exposición al agente causal no es la misma en todos los individuos, y esto conlleva el desarrollo de las diferentes formas clínicas. Si no se atiende precoz y eficazmente constituye causa de deformidades e incapacidades, lo que implica una gran repercusión social. Aunque en Cuba la lepra no representa un problema de salud, aún se diagnostican varios casos anualmente.

**Objetivos:** Caracterizar y profundizar en los mecanismos epigenéticos que influyen en la respuesta inmunológica del huésped ante la exposición al *Mycobacterium leprae*.

**Métodos:** Se realizó una revisión de la literatura disponible en SciELO, OMS, OPS, BVS-Cuba, PubMed Central, Medline, Clinicalkey, y Medigraphic. Los descriptores utilizados fueron lepra y epigenética. Durante el proceso de revisión fueron citados 2 libros y 23 artículos, con un 80 % de actualización en los últimos 5 años.

Se revisaron conceptos básicos relacionados con la etiología, cuadro clínico, diagnóstico y terapéutica, y se profundizó en los mecanismos epigenéticos relacionados con la susceptibilidad a la lepra. La presencia de genes que tienen relación con la susceptibilidad a

la lepra, y los estudios en dermatoglifos han permitido determinar que estos constituyen una herramienta útil para la predicción de la enfermedad.

**Conclusiones:** El conocimiento de los mecanismos epigenéticos que influyen en la respuesta inmunológica del huésped ante el *Mycobacterium leprae* favorece el diagnóstico temprano de la lepra.

**Palabras clave:** lepra; enfermedad de Hansen; *Mycobacterium leprae*; epigenética; epigenoma.

## ABSTRACT

**Introduction:** Leprosy is an infectious disease produced by *Mycobacterium leprae*; however, the immune response of people to exposure to the causative agent is not the same in all individuals, which leads to the development of different clinical forms. If it is not treated early and effectively, it is a cause of deformities and disabilities, which implies a great social repercussion. Although in Cuba leprosy does not represent a health concern, several cases are still diagnosed annually.

**Objectives:** To characterize and deepen in the epigenetic mechanisms that influence the host immune response to *Mycobacterium leprae* exposure.

**Methods:** A review was carried out with the literature available in SciELO, the WHO, the PAHO, VHL-Cuba, PubMed Central, Medline, Clinicalkey and Medigraphic. The descriptors used were *lepra* [leprosy] and *epigenética* [epigenetics]. During the review process, two books and twenty-three articles were cited, 80% were published within the last five years.

Basic concepts related to etiology, clinical status, diagnosis and therapeutics were reviewed, and the epigenetic mechanisms related to susceptibility to leprosy were studied in depth. The presence of genes that are related to leprosy susceptibility, together with studies in dermatoglyphs, allowed determining that these are a useful tool for the prediction of the disease.

**Conclusions:** Knowledge of the epigenetic mechanisms that influence the host immune response to *Mycobacterium leprae* contributes with the early diagnosis of leprosy.

**Keywords:** leprosy; Hansen's disease; *Mycobacterium leprae*; epigenetics; epigenoma.

Recibido: 27/12/2020

Aceptado: 06/01/2021

## Introducción

La lepra es una enfermedad infectocontagiosa crónica, cuyo nombre proviene de la palabra griega UKHEDU (escama) y es una de las enfermedades conocidas más antiguas. El agente causal es un bacilo ácido alcohol resistente, denominado *Mycobacterium leprae*.<sup>(1)</sup> La enfermedad afecta principalmente a la piel, los nervios periféricos, la mucosa de las vías respiratorias superiores y los ojos.<sup>(2)</sup> Si no se atiende precoz y eficazmente constituye la causa de deformidades e incapacidades, lo que implica una gran repercusión social.<sup>(3)</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la tasa de detección de casos en el 2017 fue de 0,3:10 000 habitantes a nivel mundial, que afectó a 150 países, fundamentalmente la India y Brasil. En agosto de 2016, la OMS publicó un Manual operativo para facilitar la adaptación y aplicación de la Estrategia mundial contra la lepra 2016-2020. Su objetivo fue proporcionar a los gestores de los programas nacionales de lepra (o de entidades equivalentes) orientaciones sobre la adaptación y aplicación de la mencionada estrategia, dependiendo de la carga epidemiológica existente en sus países.<sup>(4)</sup>

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el año 2015 se registraron 33 789 nuevos casos en las Américas. Los países más afectados fueron: Argentina, Colombia, Cuba, México, Paraguay, República Dominicana, Venezuela y Brasil.<sup>(5)</sup> En Cuba en el año 1962 existía una prevalencia de 4 020 enfermos, para una tasa de prevalencia de 0,57:1 000 habitantes, y fue entonces que se estableció el primer programa de control de la lepra. A partir de ese momento distintos programas se han ido sucediendo en dependencia de las orientaciones de la OMS.<sup>(6)</sup> La enfermedad dejó de ser un problema de salud para Cuba desde el año 1993 en que se alcanza una tasa de prevalencia de menos de un caso por 10 mil habitantes. No obstante, cada año en el país se notifican un promedio de 200 casos nuevos, con reportes en todas las provincias.<sup>(7)</sup> En las tasas de incidencia de los últimos años ha habido también una disminución discreta pero perceptible, por ejemplo, del año 2000 al 2019, en cifras de 2,5 a 1,7 por 100 000 habitantes.<sup>(8)</sup>

La variable expresividad clínica es efecto directo de la respuesta inmunológica influenciada por factores genéticos y ambientales. Basado en ello, se clasifica la enfermedad en dos grandes polos, el lepromatoso y el tuberculoide, entre los cuales se sitúan formas de lepra dimorfa o *borderline*.<sup>(9)</sup> Si esta no se atiende precoz y eficazmente constituye causa de deformidades e incapacidades, lo que implica una gran repercusión social.<sup>(1)</sup>

Los objetivos de la presente investigación fueron caracterizar y profundizar en los mecanismos epigenéticos que influyen en la respuesta inmunológica del huésped ante la exposición al *Mycobacterium leprae*.

## Métodos

Se realizó la revisión bibliográfica de la literatura disponible en SciELO, OMS, OPS, BVS-Cuba, PubMed Central, Medline, Clinicalkey y Medigraphic. Los descriptores utilizados fueron lepra y epigenómica. Durante el proceso de revisión de las referencias encontradas en las bases de datos, estas fueron citadas en 2 libros y 23 artículos, con un 80 % de actualización en los últimos 5 años.

## Aspectos etiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos

Desde las antiguas civilizaciones de China, Egipto y la India la lepra ya era conocida, y a lo largo de la historia, los sujetos contagiados con la enfermedad han sido condenados al ostracismo por sus comunidades y familias.<sup>(10)</sup>

El *Mycobacterium leprae* fue descubierto en 1873 por Gerard Hansen en Noruega, por lo que es conocida también como enfermedad de Hansen. No es hasta siete años después que el alemán Albert Neisser logra teñir las mycobacterias.<sup>(11)</sup> Es un bacilo intracelular obligado, ácido-alcohol resistente que se multiplica principalmente en el interior de los macrófagos de la piel (histiocitos), de los nervios periféricos (células de Schwann) y en el sistema retículoendotelial. La característica principal es que no ha podido ser cultivado *in vitro*. El tiempo de multiplicación es de 12 a 14 días, con un período de incubación variable que puede extenderse desde meses a 5 o más años. Este período prolongado explica que en muchas ocasiones no pueda establecerse la exposición a casos conocidos.<sup>(12)</sup>

Las manifestaciones clínicas de la lepra son bastantes variables y dependen de la inmunogenicidad del bacilo y de la capacidad de respuesta inmunológica de la persona.<sup>(13)</sup>

Las lesiones cutáneas son las más precoces, y se caracterizan por presentar máculas más o menos difusas, infiltradas en placas, pápulas y nódulos de color rojo violáceo de límites poco definidos. La variedad nodular (llamada leproma) es la lesión más típica de los enfermos con lepra lepromatosa (LL). La principal localización de los lepromas es en la cara, sobre todo en regiones superficiales e interciliares, en las orejas, el mentón y en regiones malares, que deforman el rostro y, cuando son numerosos, dan a la fisonomía un aspecto característico que se conoce con el nombre de facies leonina.<sup>(14,15)</sup>

Se acompaña de cambios sensoriales, que inicialmente se corresponden con pérdida de la sensibilidad a los cambios de temperatura y luego al tacto, con frecuencia afectan las lesiones cutáneas, las manos y los pies. La distribución de los signos neurales y su intensidad alertan sobre el progreso evolutivo de la enfermedad. En las formas más severas produce discapacidad en manos, pies y ojos fundamentalmente.<sup>(16)</sup>

Tanto la LL como la limítrofe o dimorfa de la clasificación de Madrid, *Bordenline* lepromatosa (BL), *Bordenline bordenline* (BB) y algunos casos de *Bordenline* tuberculoso (BT) de la clasificación de Ridle y Jopling se incluyen como multibacilar (MB), según la Clasificación de la OMS. La lepra indeterminada (LI) y lepra tuberculoide (LT) de la clasificación de Madrid, y la mayor parte de los casos de BT de la clasificación de Ridley y Jopling, se clasifican como paucibacilar (PB). Operacionalmente, esta clasificación se basa en el número de lesiones, especialmente las cutáneas, o en el número de zonas corporales afectadas. La hipótesis es que la inmunidad protectora guarda correlación inversa con el número de lesiones, o con el número de zonas corporales afectadas, por tanto, los enfermos de lepra MB presentan un número considerablemente mayor de lesiones o zonas corporales afectadas que los pacientes de lepra paucibacilar.<sup>(17)</sup>

Dado que no puede cultivarse el *Mycobacterium leprae in vitro* y que en la actualidad no existe una prueba serológica u otro biomarcador diagnóstico fiable de la lepra, el diagnóstico y su clasificación dependen de la combinación de examen clínico, evaluación histopatológica y tinción para bacilos ácido- alcohol resistentes de incisiones de piel o de las muestras que se tomaron para biopsia, conjuntamente con la investigación epidemiológica.<sup>(2)</sup> También apoya al diagnóstico la realización de técnicas moleculares, como es el examen de reacción

rápida a la polimerasa (PCR), para detectar la presencia del *Mycobacterium leprae*, en muestras de piel del paciente.<sup>(14)</sup>

En 1981, un grupo de estudio de la OMS recomendó el tratamiento multimedicamentoso (TMM) que consiste en la administración de 2 o 3 fármacos, según sea necesario, pues a la unión de la dapsona y la rifampicina se añade la clofazimina si la enfermedad es MB. Esta combinación elimina el bacilo y logra la curación. Es una afección curable y, si se encuentra en las primeras fases, se puede evitar la discapacidad de la persona afectada.<sup>(10)</sup>

## Mecanismos epigenéticos relacionado con la susceptibilidad a la lepra

La constitución genética individual es uno de los componentes de la compleja interacción entre factores ambientales y genes que regulan la resistencia a las enfermedades infecciosas, entre ellas la lepra. Se ha comprobado que menos de 10 % de los infectados con el *Mycobacterium Leprae* padecen lepra. Incluso entre los afectados, su cuadro clínico puede diferir de un paciente a otro; desde la forma LT a la LL, esta última, la más grave. Esto se ha explicado por interacciones complejas entre factores genéticos predisponentes, que incluyen el genotipo de uno o más *loci*, y una variedad de eventos ambientales que provocan, aceleran o exacerban el desarrollo de la enfermedad.<sup>(18)</sup>

El fenómeno epigenético lo constituyen las alteraciones que no están centradas en cambios en la información genética, sino en la estructura secundaria o terciaria de esa información, es decir, del epigenoma.

El epigenoma comprende las modificaciones en la estructura espacial del ácido desoxirribonucleico (ADN), en las histonas o en el denominado ácido ribonucleico (ARN) no codificante. Constituyen cambios de formas de la cromatina, producidos por alteraciones bioquímicas del tipo metilación, acetilación o fosforilación, que alteran la etapa de transcripción en la síntesis de proteínas, de este modo se modifica toda la programación celular.<sup>(19)</sup>

Los mecanismos epigenéticos que regulan la expresión de los genes son sensibles a estímulos externos, constituyen una forma de interacción del medio ambiente sobre la información contenida en los genes, y son el puente que une a los factores genéticos y ambientales que intervienen en la patogenia de múltiples enfermedades.<sup>(20)</sup>

Dentro de los mecanismos epigenéticos se encuentran:

- La metilación del ADN.
- La metilación específica de genes durante las gametogénesis o impronta genómica.
- Las modificaciones covalentes reversibles de las histonas que forman los nucleosomas, y modifican de forma positiva o negativa la expresión de los genes.

Este último mecanismo está relacionado con el complejo de histocompatibilidad y el sistema antígeno leucocitario humano (HLA).<sup>(21)</sup>

El sistema HLA está formado por antígenos genéticamente determinados, presentes en las membranas de la mayoría de las células nucleadas del cuerpo. Todos los antígenos de la Clase I y II del sistema HLA son constitutivos de la membrana celular de linfocitos B, macrófagos y linfocitos T, y tiene una función importante en el desencadenamiento de la respuesta inmunológica.<sup>(21)</sup> En la lepra se ha demostrado la relación del HLA-Dr3 con LT, y del HLA-DQI o HLA-MTI con la LL.<sup>(15)</sup>

Científicos chinos identificaron dos genes vinculados a la susceptibilidad de un individuo de sufrir lepra, lo cual podría conducir al desarrollo de nuevos tratamientos para esa enfermedad. El equipo de investigación del Instituto Provincial de Dermatología y Venereología de Shandong, en el este de China, plantea que las nuevas variantes de riesgo están relacionadas con los genes IL23R y RAB32.<sup>(22)</sup>

Otro estudio internacional más reciente, en el que intervienen instituciones de EE.UU., China y Singapur, publicado en *Nature Genetics*, identifica seis nuevas variantes implicadas en la susceptibilidad a la infección por *Mycobacterium Leprae*, además de revelar algunas claves sobre las enfermedades inflamatorias. Los investigadores desarrollaron un estudio de asociación del genoma en el que se analizó el ADN de más de 8000 pacientes con lepra y 16 000 controles. En el mismo, además de confirmar 11 regiones del genoma implicadas en la susceptibilidad a la lepra, se encontraron seis nuevos *loci*, que llevaron a identificar los genes BATF3, CCD88D y CIITA-SOCS1 como potenciales candidatos a tener un papel en la vulnerabilidad a sufrir la lepra.<sup>(23)</sup>

En Cuba, entre el año 2012 y 2014 se realizó un estudio para evaluar los patrones dermatoglifos palmares y digitales que pudieran predecir la susceptibilidad a desarrollar lepra

lepromatosa. Este estudio se basó en las características de los dermatoglifos, determinadas por factores genéticos y ambientales intrauterinos. El interés del estudio de los dermatoglifos, como dibujos que generan las líneas dermopapilares en la epidermis de la superficie palmar y plantar, radica principalmente en que su ontogénesis es conocida con bastante exactitud. Los resultados sugieren que los dermatoglifos pueden constituir una herramienta útil para el estudio de la predisposición genética en la lepra.<sup>(24)</sup>

Los avances en el campo de la genética médica han permitido estudiar el epigenoma y los mecanismos epigenéticos que influyen en la respuesta inmunológica del huésped ante la exposición al *Mycobacterium leprae*.

La presencia de genes que tienen relación con la susceptibilidad a la lepra, y los estudios en dermatoglifos han permitido determinar que estos constituyen una herramienta útil para la predicción de la enfermedad.

El conocimiento de los mecanismos epigenéticos que influyen en la respuesta inmunológica del huésped ante el *Mycobacterium leprae* favorece el diagnóstico temprano de la lepra.

## Referencias bibliográficas

1. Quevedo Lorenzo I, Yáñez Crombet A, Delgado Gutiérrez O, Domínguez Núñez C, Bejar Viltres H. Algunos aspectos clínicos-epidemiológicos de la enfermedad de Hansen en el municipio Yara. Granma, 2013-2017. Rev Multimed. 2019 [acceso 27/10/2020];23(1). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mmed/v23n1/1028-4818-mmed-23-01-11.pdf>
2. Sebasco Reyes A, Pérez Tellez C, Portu Silva A. Lepra: atendiendo una enfermedad desatendida. Colaboración de la Maestría en Epidemiología del IPK. Dirección Nacional de Epidemiología. BOLIPK. 2019 [acceso 27/10/2020];35:273-376. Disponible en: <https://files.sld.cu/ipk/files/2019/10/Bol-35w-19.pdf>
3. Valiente Hernández Y, Hernández Moya M. Costos directos e indirectos del diagnóstico y tratamiento de pacientes con lepra. MEDISAN. 2016 [acceso 27/10/2020];20(3):299-305. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192016000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
4. OMS. Lepra. Organización Mundial de la Salud. 2019 [acceso 27/10/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leprosy>

5. OPS. Lepra. Organización Panamericana de la Salud. 2020 [acceso 27/10/2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/lepra>
6. Pastrana Fundora F, Moredo Romo E, Ramírez Albajés C. Caracterización de los casos de lepra infantil atendidos en el Hospital Pediátrico Universitario Juan Manuel Márquez. Folia Cubana de Dermatología. 2008 [acceso 27/10/2020];2(8). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/fdc/vol2\\_2\\_08/fdc06208.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/fdc/vol2_2_08/fdc06208.htm)
7. MINSAP. Lepra en Cuba y tres verdades a conocer. Redacción MINSAP. La Habana, Cuba: MINSAP; 2020. p. 47. [acceso 27/10/2020]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/lepra-en-cuba-y-tres-verdades-a-conocer/>
8. MINSAP. Anuario estadístico de Salud 2019. Dirección de registros médicos y estadísticas de Salud. La Habana, Cuba: MINSAP; 2020. p. 47. [acceso 27/10/2020]. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
9. Rodríguez Roque M, Herrera Alonso D, Sánchez Lozano A. Neuropatía hipertrófica secundaria a enfermedad de Hansen. Presentación de un caso. Rev Medisur. 2016 [acceso 27/10/2020];14(4). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2016000400016&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2016000400016&nrm=iso)
10. Tablada Robinet M, Marrero Rodríguez H, López Pupo N, Mulén Tablada D, Pérez González O. Aspectos clínicos y epidemiológicos en pacientes timorenses con enfermedad de Hansen. MEDISAN. 2019 [acceso 27/10/2020];23(1):89. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medisan/mds-2019/mds191h.pdf>
11. Sánchez Machado O, Martínez Fando B, Palacios Madrazo I, Lugo González A, Quintana García T. Comportamiento clínico y epidemiológico en el diagnóstico tardío de lepra. Gaceta Médica Espirituana. 2014 [acceso 03/11/2020];16(19). Disponible en: <http://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/496>
12. Jaled M, Soto I, Tiscornia J, Orduna T. Consenso sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la lepra. Manual de procedimientos de lepra. Argentina: Ministerio de Salud de Argentina; 2018. [acceso 03/11/2020]. Disponible en: <http://www.anlis.gov.ar/cendie/wp-content/uploads/2018/04/Manual-de-procedimientos-de-Lepra-20182.pdf>
13. MedlinePlus. Lepra. Enciclopedia médica. 2020 [acceso 06/11/2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001347.htm>

14. Blanco Córdova C, Claxton M. Lepra lepromatosa. Presentación de un caso. Medisur. 2018 [acceso 06/11/2020];6(4). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v16n4/ms15416.pdf>
15. Arenas R. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. 6 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2017. p. 336-44.
16. James W, Berger T, Dirk E. Hansen disease. In: Andrews' Diseases of the Skin. 13th ed. New York: Elsevier; 2019. p. 336-47.
17. Baquero Suárez J, Gámez Sánchez D, Dueñas Mopreira O. Diagnóstico de lepra en una comunidad ecuatoriana. Rev MGI. 2019 [acceso 08/11/2020]. Disponible en: <http://www.revngi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/528/268>
18. Morales Peralta E, Hernández Pérez Y, Peñalver Morales K, Lamas Torres Y, Rumbaut Castillo R. Asociación de los polimorfismos T352C y A16974C con la lepra lepromatosa en pacientes cubanos. Revista Habanera de Ciencias Médicas. 2017 [acceso 12/11/2020]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revhabciemed/hcm-2017/hcm175d.pdf>
19. Torres Lima AM, Rodríguez Torres AY. Epigenética y enfermedades autoinmunes sistémicas. Rev Cuba Reumatol. 2015 Dic [acceso 10/11/2020];17(3):216-22. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcubreu/cre-2015/cre153h.pdf>
20. Krause Bernado J, Castro-Rodríguez JA, Uauy R, Casanello P. Conceptos generales de Epigenética: Proyecciones en Pediatría. Revista Chilena de Pediatría. 2016;87(1):4-10. Disponible en: <https://ac.els-cdn.com/S0370410615003265/dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.12.002>
21. Lantigua, A. Introducción a la genética médica. La Habana: Ed Ciencias Médicas; 2011. p. 170-305.
22. Zhang F, Liu H, Chen S, Low H, Sun L, Cui Y, *et al.* Identification of two new loci at IL23R and RAB32 that influence susceptibility to leprosy. Nat Genet. 2011 [acceso 06/11/2020]. Disponible en: <https://www.nature.com/ng/journal/vaop/ncurrent/full/ng.973.html>
23. Liu H. Discovery of six new susceptibility loci and analysis of pleiotropic effects in leprosy. Nat Genet. 2015 [acceso 06/11/2020]. Disponible en: <https://www.nature.com/ng/journal/vaop/ncurrent/full/ng.3212.html>

24. Fariñas Rodríguez L, Padilla Preval J, Peñalver Morales K, Rumbaut Castillo R. Patrones dermatoglíficos en pacientes cubanos con lepra lepromatosa. Rev Cubana Genet Comunt. 2014 [acceso 10/11/2020];8(2):37-43. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=64715>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses para la publicación de este trabajo.