

ULL

Universidad
de La Laguna



EPIGENÉTICA Y LOS TRASTORNOS NEUROPSICOLÓGICOS: GAMETOGENÉISIS, ETAPAS EMBRIONARIA Y TEMPRANAS DEL DESARROLLO POSNATAL

Curso 2015/16

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

*DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA CLÍNICA, PSICOBIOLOGÍA Y
METODOLOGÍA*

Alumna: Nieves García Correa

Tutora: María del Carmen Damas Hernández

RESUMEN: ¿Por qué dos células con la misma dotación genética son diferentes? ¿Por qué dos gemelos idénticos genéticamente son personas con personalidades y sufren enfermedades diferentes? Preguntas como estas están teniendo respuesta con el surgimiento de una nueva disciplina llamada epigenética. La epigenética explica como el ambiente modela la expresión genética sin alterar la información contenida en el genoma. En esta revisión hago un recorrido en el que explico lo que se sabe hasta la fecha sobre los mecanismos epigenéticos y como están dando explicación a fenómenos tan importantes como el desarrollo y la plasticidad neuronal. Las adversidades tempranas, como es el estrés, causa modificaciones epigenéticas que a la larga se puede manifestar en trastornos neuropsicológicos en el adulto. Sabiendo cómo actúan estos procesos epigenéticos y cómo afecta el ambiente se podría dar un nuevo enfoque psicológico en el tratamiento de los trastornos mentales.

Palabras claves: epigenética; mecanismos epigenéticos; impronta genómica; trastornos neuropsicológicos; desarrollo embrionario; adversidades tempranas;

ABSTRACT: Why are two cells with the same genetic dotation different between each other? Why two genetically identical twins are people with different personalities and suffer different diseases? These questions are having an answer with the appearance of a new discipline called epigenetics. Epigenetics explains how the environment shapes the genetic expression without altering the information contained in the genome. Throughout this review, I make an analysis in which I explain what it is known so far about the epigenetic mechanisms and how they are giving explanation to very important phenomena such as the neuronal development and plasticity. The early adversities, such as stress, cause epigenetic modifications that may appear as neuropsychological disorders in an adult. Knowing how these epigenetic processes act and how the environment might affect, it could be given a new psychological approach in the treatment of mental disorders.

Key words: epigenetics; epigenetic mechanisms; genomic imprinting; neuropsychological disorders; embryonic development; early adversities.

Introducción

“Cuando era niña, me gustaban esos libros interactivos, que dependiendo de la decisión que tomabas, tenías una historia u otra. Lo mismo ocurre cuando hablamos de epigenética. Si el genoma es el libro que contiene toda la información, el epigenoma es la interacción que acontece a lo largo de nuestra vida para formar la historia definitiva, que será diferente para cada uno de nosotros.” Nieves García

Una misma información genética puede dar lugar a características diferentes en un individuo. De hecho, los genes por sí solos no determinan el desarrollo que va a tener ese individuo. Si escogemos a dos personas aleatoriamente, veremos que sus secuencias de ADN son el 99,6% idénticas, sin que haya relación con la nacionalidad de sus antepasados (H. González & Pérez, 2013). La diferencia de estos individuos reside en cómo van a ser leídos esos genes. Existen ciertos mecanismos moleculares, externos a la secuencia de ADN, que determinan que información de los genes debe mostrarse y cuál debe ocultarse (Wolf, 2015). Lo sorprendente y lo que nos interesa como psicólogos es que la mayoría de estos mecanismos son modulados por factores ambientales.

Los estudios con gemelos idénticos es una de las mejores herramientas que se han dado y se sigue utilizando para el estudio de la interacción entre ambiente y gen (Chiarella, Tremblay, Szyf, Provencal, & Booij, 2015; A. E. González, Díaz, & Díaz-Anzaldúa, 2008). Demuestran cómo es posible que en uno de los hermanos pueda manifestar una enfermedad declarada de origen genético (ejemplo: esquizofrenia, trastornos bipolares, etc.), mientras que el otro queda exento de la misma. Es más, cuanto más vieja es la pareja de estudios de gemelos, más diferencias se dan fenotípicamente. Una plausible explicación es que las señales ambientales, a las que están sometidas durante el transcurso de la vida, hacen que los genes se vayan expresando de una manera u otra (Gibbs, 2015). Tanto la información que contiene los genes como la interacción del medio ambiente son necesarios, pero insuficientes por sí mismos. Ya no es solo una cuestión de genética o ambiente (nature vs nurture) (Spuch & Agís-Balboa, 2014), la lucha entre estos dos conceptos antagonistas se acaba con la aparición de la epigenética. Esta disciplina defiende un papel dirigente del ambiente y del

comportamiento de los organismos, cuyos efectos se ven plasmados en el genoma.

La epigenética fue acuñada por primera vez por el biólogo Waddington en el año 1942. Waddington definió esta disciplina como el estudio de la información contenida de un gen y cómo éste se manifestaba físicamente. En términos biológicos, se hablaba de la expresión del genotipo en determinados fenotipos a través de vías moleculares. Hoy en día, la epigenética se define oficialmente como los cambios producidos en los genes que son heredables por meiosis/mitosis, y que no modifica la secuencia del ADN, además de que pueden ser reversibles (Dupont, Armant, & Brenner, 2009; Robles, Ramírez, & Velásquez, 2012). Estos cambios son marcas visibles, heredables de células madres a células hijas y que no son mutaciones genéticas. Es importante fijarnos en la palabra reversible, ya que da pie a investigaciones en el tratamiento de las enfermedades a través de estas modificaciones epigenéticas.

En definitiva, entender la epigenética y dichos mecanismos moleculares cambiará el punto de vista que hay sobre las enfermedades. Daría una alternativa a la explicación, prevención y tratamiento de las patologías neuropsicológicas a través de biomarcadores detectables y modificables del sistema nervioso central (Spuch y Agís-Balboa, 2014).

El objetivo de este trabajo es dar un enfoque psicológico en la interacción entre ambiente y genética desde la perspectiva epigenética y cómo afecta al desarrollo de algunas enfermedades neuropsicológicas. Para ello, se ha hecho una revisión de los trabajos publicados en los últimos años y buscados en herramientas como pubmed y google académico, y se han seleccionados los más relevantes. Conocer cómo afecta el ambiente en el individuo y, en concreto, en el genoma, nos daría una buena prevención, si no evitar muchas de las enfermedades, sí introducirnos en nuevos tipos de terapias y psicofármacos.

[Bases biológicas para entender la epigenética](#)

El genoma contiene la información genética para el desarrollo de nuestro organismo. Se pensaba que, si se descifraba la secuencia exacta del ADN se obtendría la respuesta definitiva del funcionamiento del organismo. El año 2001 se dio por finalizado el “Proyecto Genoma Humano” con la llegada de la

publicación del orden de las bases nitrogenadas del ADN humano. Esto supuso un gran avance en el ámbito científico de la genética, sin embargo, la decepción no tardó en llegar. Sólo aproximadamente el 1,5% resultó estar relacionado con la síntesis de proteínas. El resto de ADN que no procesa proteínas lo denominaron ADN “basura” ya que aparentemente no ejercía ninguna función. No obstante, investigaciones posteriores, como es el proyecto ENCODE, encontraron que ese ADN “basura” era responsable de la regulación del genoma, que determina cuándo, cuánto y dónde se expresa un gen concreto (Daga, Salas-Pino y Gallardo, 2015).

Un gen corresponde a un fragmento de ADN que especifica la configuración de una proteína o un conjunto de proteínas y se encuentra en el núcleo de las células (y en pocas cantidades en la matriz mitocondrial). Las proteínas participan en la mayoría de los procesos celulares y controlan el comportamiento de las células (Nestler, 2015). El gen no solo tiene una función estructural de transmitir información de generación a generación. Hay que entenderlo también desde un punto de vista dinámico y contextual, que dependerá de su regulación para el producto final (H. González & Pérez, 2013).

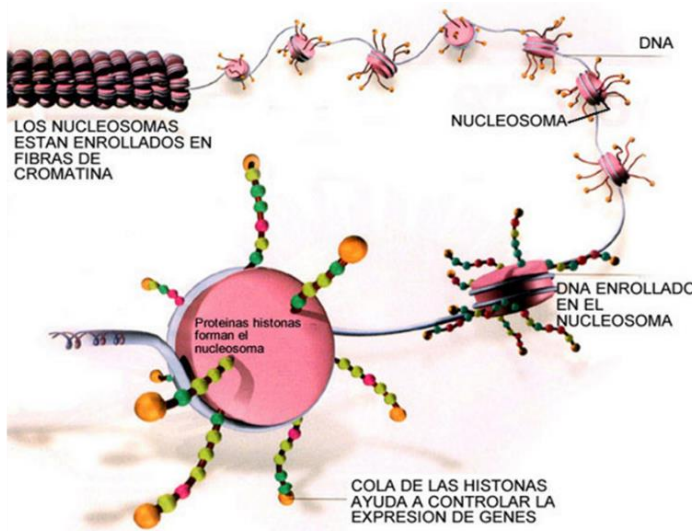


Figura 1. La estructura del ADN. En esta figura se muestra como el ADN y las histonas se enrollan formando los nucleosomas. Las colas de las histonas se proyectan hacia la cara exterior de los nucleosomas pudiendo interaccionar con grupos químicos activados por señales ambientales, modulando así el grado de empaquetamiento de la cromatina y por lo tanto en la expresión de los genes (R. González et al., 2015). Imagen sacada de <http://www.creces.cl/images/articulos/0403.12-1.jpg>

El ADN no se distribuye de forma aleatoria en el núcleo, se enrolla alrededor de grupos de proteínas denominadas **histonas**. Esta combinación de ADN y proteínas constituyen la **cromatina**. El nucleosoma es la unidad de enrollamiento de ADN y de ocho histonas (doble copia de las histonas H2A, H2B, H3 y H4) que dan la estructura principal del empaquetamiento de la cromatina.

Cada nucleosoma está formado por 147 pares de bases de ADN que se enrollan dos veces alrededor de las histonas dando forma al famoso collar de perlas de histonas (*Figura 1*) (R. González, Ausió, Méndez y Eirín, 2015). A su vez, los nucleosomas interactúan con otros nucleosomas vecinos, plegándose aún más y formando otro nivel estructural más complejo. Un ejemplo son las colas largas de las histonas H3 y H4 que se quedan en la cara externa del ADN e interactúan con los nucleosomas contiguos para la organización del ADN (Babbitt, 2015).

Se creía que, cuando las células se encontraban en interfase (sin estar en la fase de división celular) el conjunto de cromatina era una maraña desorganizada sin sentido que se hallaba dentro del núcleo. Sin embargo, investigaciones más recientes han descubierto que esto no es así. La cromatina, tanto si está organizada en cromosoma como si no, **ocupa un lugar específico** en el núcleo en las diferentes células.

El empaquetamiento del ADN, además de tener una función estructural, ayuda a regular la expresión del genoma. La cromatina sufre cambios tanto físicos como químicos que determinan el comportamiento de los genes. Cuando la cromatina se encuentra en una conformación de gran compactación, los genes de esa zona no se pueden leer ya que se impide el acceso de la maquinaria proteínica que les pone en marcha. A este estado se le denomina

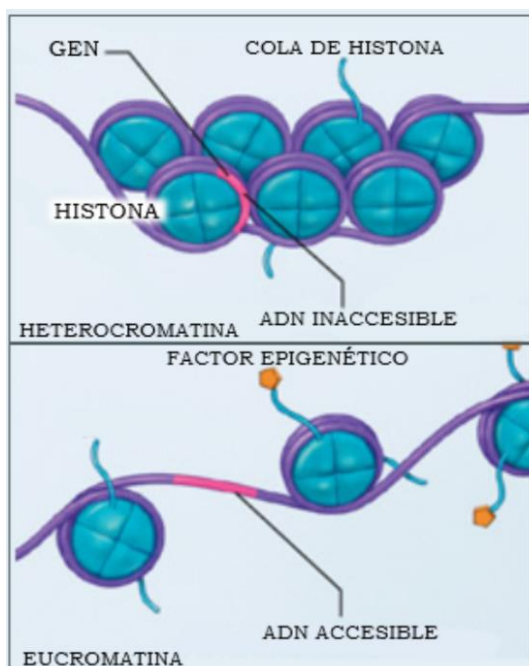


Figura 2. Heterocromatina y eucromatina. En la primera figura, la cromatina se encuentra compacta por lo que el gen se vuelve inaccesible a la maquinaria transcripcional y no se puede expresar. Algunos factores epigenéticos se unen a las colas de las histonas y hacen que la cromatina se relaje pudiéndose leer el gen (Tsankova, Renthal, Kumar, & Nestler, 2007). Imagen (modificada) sacada de https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/dd/Epigenetic_mechanisms.jpg

heterocromatina. Por el contrario, cuando se requiera la expresión de un gen, la cromatina se despliega ligeramente, por lo que se vuelve accesible a la maquinaria y es posible su transcripción. A ese estado más “liberal” se le conoce como **euromatina** (*Figura 2*) (Tsankova, Renthall, Kumar & Nestle, 2007).

Se ha visto que los genes menos activos se encuentran en la periferia del núcleo mientras que los más activos están en el centro del núcleo. De hecho, en el centro se encuentra en mayor abundancia la maquinaria que permite la transcripción de los genes. Cada tipo de célula tiene una ubicación diferente del genoma en el núcleo, sin embargo, la mala ubicación puede tener un gran impacto en la salud. Pese a ello, la ubicación de la cromatina no es inmutable y varía durante el desarrollo y en la enfermedad (Misteli, 2015).

Para que un gen se exprese, es necesario la copia o la transcripción de ese gen en una secuencia de ácido nucleico con bases similares complementarias, denominado ARN. Los **factores de transcripción**, que son proteínas, se unen a las zonas reguladoras del gen, secuencias cortas de ADN, para dar paso a la transcripción. Las enzimas de ARNs polimerasas transcribe las secuencias del gen que se va a expresar en a ARN mensajero. Si el gen codifica proteínas, el ARN mensajero migra hacia el citoplasma donde el ribosoma lo traduce en las proteínas específicas en cuestión.

Los factores de transcripción regulan la lectura de los genes, aumentando o disminuyendo su expresión. Pueden unirse a: promotores (regiones cercanas a los genes) que promueven la transcripción; regiones potenciadoras, que aumenta la cantidad de ARN que se produce a partir de un gen; regiones silenciadoras, que disminuye la producción de ARN; y a regiones aislantes que, como su nombre indica, aísla los elementos reguladores de ciertos genes o grupos de genes vecinos (Carlson, 2014).

Los **mecanismos epigenéticos** pueden influir en las uniones de los factores de transcripción, es más, algunos de los factores de transcripción tienen actividades enzimáticas epigenéticas (Murawska & Brehm, 2011). Estos mecanismos regulan la mayor parte de la estructura de la cromatina (euromatina y heterocromatina) haciendo mayor o menor accesible la transcripción del gen (Lorea-Conde & Molero, 2015). Se define como modificaciones covalentes por

adición y/o sustracción de grupos funcionales (metilos, acetilos y fosfatos), proteínas (ubiquitina, sumos, etc.) y RNAs de pequeño tamaño (Neissa y Guerrero, 2004). Estos grupos químicos son marcas moleculares detectables y reversibles cuyo resultado final es un cambio en la actividad transcripcional. Estos mecanismos son por los que el medio ambiente puede regular el genoma.

- *La metilación del ADN*

Un metilo es un grupo químico que consta de tres hidrógenos unidos a una molécula de carbono (-CH₃) que suele enlazarse a otras moléculas. El metilo se une en la posición 5' del anillo de la citosina (5-metilcitosina) de los dinucleótidos CpG (citosina unida a guanina a través de un grupo fosfato) de la cadena de ADN. En el genoma hay unas zonas llamadas "islas CpG" donde se encuentran en mayor concentración estos dinucleótidos y abundan especialmente en las regiones promotoras del ADN. Grandes cantidades de metilación de estas islas están correlacionadas con la inactivación de genes (Gonzalez et al., 2011; Laffita-Mesa & Bauer, 2014; Neissa & Guerrero, 2004; Tsankova et al. 2007).

Se han propuesto dos mecanismos para explicar la metilación del ADN y su control de la transcripción. Uno de los mecanismos se basa en la presencia de grupos metilos en zonas específicas del ADN que inhiben la unión de los factores de transcripción al gen por impedimento de anclaje. Mientras que el otro mecanismo existente es la afinidad que tienen algunas de familias de proteínas, como son los MBD (methyl-CpG binding domain), que se unen al ADN metilado y suelen ser represores de la transcripción. Un ejemplo son las proteínas MeCP2, que al unirse a las islas metiladas, impiden la transcripción (Gonzalez et al., 2008).

Los procesos de metilación de ADN están regulados por las enzimas metiltransferasas, también denominadas DNMTs. Hay dos tipos de metiltransferasas, uno son las *metiltransferasas de mantenimiento*, que como su nombre indica se encargan de mantener la metilación de los genes durante la replicación de las células. En este grupo se encuentra las DNMT1 por su preferencia al ADN hemimetilado, y su asociación al ADN recién replicado ya que se encarga de copiar los patrones de metilación de las células madres a las células hijas (Robles et al., 2012). El otro grupo es el de las *metiltransferasas de*

novo, que son las encargadas de añadir grupos de metilo a la cadena de ADN para formar nuevas marcas epigenéticas. Esto último está muy influenciado por el ambiente y son las DNMT3A y DNMT3B (S. J. González et al., 2011; Kim, Samaranyake, & Pradhan, 2009).

En un principio se creía que la metilación era estable e irreversible, sin embargo, cada vez hay más evidencia de lo contrario. Existen unos procesos de desmetilación que retiran estas marcas epigenéticas, pero hoy en día aún no está claro cómo ocurre. Por ejemplo, se ha visto que las enzimas TET, encargadas de oxidar la 5-metilcitosina (la citosina metilada) en 5-hidroximetilcitosina, promueven la desmetilación activa del ADN en los mamíferos (Guo, Su, Zhong, Ming, & Song, 2011). También algunas proteínas de las MBD, como es el caso de la MBD2, y los propios DNMTs pueden tener función de desmetilasas (Keil & Lein, 2016). Sin embargo, para resumir, a todos esas proteínas y enzimas que contribuyen a la demetilación las denominaremos ADN-desmetilasas, aunque sabemos que el proceso es más complejo que eso.

- *Modificaciones postraduccionales de las histonas*

Como dijimos anteriormente, el ADN se enrolla alrededor de las histonas formando nucleosomas y gracias a ellas, se puede modificar el grado de empaquetamiento por los procesos químicos como la acetilación, metilación y fosforilización de las histonas (R. González, et al., 2015). Por lo tanto, la histona no sólo sirve para dar la estructura del ADN, sino también tiene una función clave en la regulación de la expresión genética (Neissa & Guerrero, 2004).

Las histonas son susceptibles de sufrir transformaciones químicas. Tienen unas colas N-terminales que están compuestas por aminoácidos que se proyectan al exterior del nucleosoma y que pueden ser alterados epigenéticamente. La acetilación de las colas de las histonas es el mecanismo del que más se conoce su función en la expresión de los genes. Se ha observado que, la eucromatina contiene un alto nivel de acetilación de las histonas en las colas N-terminales de lisinas (García et al., 2012). Se piensa que la hiperacetilación de las histonas promueve la descondensación de la cromatina, por lo que aumenta la actividad de la transcripción del gen mientras que, la hipoacetilación, está relacionada con la represión transcripcional y por lo tanto con la condensación de la cromatina.

El equilibrio de la acetilación de las histonas está mediado por las actividades opuestas de algunas enzimas, las acetiltransferasas (HAT) y las desacetilasas de histonas (HDACs), encargadas de añadir o quitar los grupos acetilo, respectivamente (Tsankova et al., 2007).

Las histonas, al igual que el ADN, también pueden ser metiladas. En contraste con la acetilación, los resultados de la metilación de las histonas son más complejos, pudiendo una misma histona estar mono, di o trimetilada, lo que puede dar lugar a diferentes significados, activando o inhibiendo la transcripción del gen (S. J. González et al., 2011). Estos procesos son regulados a través de las metiltransferasas de histonas (HMT) y las histonas desmetilasas (HDM) de las colas de lisina y arginina.

Al conjunto de estas marcas, más otros procesos que modifican las histonas, se les denomina “**Código de las histonas**”. Actúan de forma coordinada para activar o reprimir la transcripción de los genes en función del contexto que se halle (A. E. González et al., 2008; Neissa & Guerrero, 2004; Tsankova et al., 2007).

Como se ha explicado, las modificaciones de las histonas modulan la cromatina y, a su vez, el estado de la cromatina modula la metilación de ADN, por lo que estos dos procesos epigenéticos se puede decir que actúan de forma coordinada



Figura 3. La acción de los mecanismos epigenéticos actúan de forma coordinada. En este esquema se quiere resaltar como los diferentes mecanismos epigenéticos actúan de manera coordinada, en este caso la metilación/desmetilación del DNA y la acetilación/desacetilación de las histonas (Pascual-Leone, 2014).

(Pascual-Leone, 2014). La acetilación de las histonas da a lugar a una cromatina activada que a su vez tiende a la desmetilación del ADN y todo ello activa la transcripción, mientras que la cromatina no acetilada propende a la metilación del ADN e impide la transcripción (*figura 3*). A esta acción también se les une los ARN de pequeño tamaño.

- *ARN pequeño tamaño*

En el genoma nos encontramos dos tipos de ARN principales: los que ayudan a codificar proteínas y los que no. El ARN no codificante de proteínas, aunque anteriormente se pensaba que no tenía una función relevante, es un elemento importante en la regulación y funcionamiento de los genes. Nos podemos encontrar varios tipos de ARN no codificantes donde destacan dos grupos, el ARN grande y los pequeños. Entre los pequeños hay varias subclases como es el micro ARN (ARNmi), el ARN pequeño nuclear (ARNsn) y el ARN pequeño nucleolar (ARNsno) (Daga, Salas-Pino & Gallardo, 2015), Por ejemplo, se ha visto que el micro ARN actúa como inhibidor de la expresión de genes anclándose en las moléculas complementarias de ARN mensajeros y es reconocida por reguladores de la transcripción tales como el MeCP2 (S. J. González et al., 2011).

La mayoría de los ARN no codificantes se encuentran al lado de los genes o intrones (secuencias que durante la transcripción son eliminadas una vez que se transcribe el ARN mensajero) pero pueden actuar en todo el genoma. La variedad que nos encontramos de ARN no codificantes, hace que también haya variedad en la expresión de los genes (R. González et al., 2015).

Implicaciones de los mecanismos epigenéticos

Los mecanismos epigenéticos desempeñan un papel fundamental en diversos procesos biológicos del desarrollo del organismo como puede ser en la impronta genómica y la diferenciación celular, que surgen sobre todo en los primeros periodos embrionarios.

El ser humano posee dos alelos en sus cromosomas, uno heredado de la madre y otro del padre. Esto sería una gran ventaja ya que, si uno de los genes de un alelo presenta un error, tenemos el otro para mitigar los efectos negativos. No

obstante, a veces la naturaleza puede actuar de forma caprichosa. Durante el periodo embrionario se observa que algunos genes están ya silenciados. A este fenómeno se le denomina **impronta genómica**, proceso por el cual se silencia algunos genes según su origen de procedencia parental a causa de la metilación del ADN y otros mecanismos epigenéticos (*figura 4*) (García et al., 2012; Jirtle & Weidman, 2015).

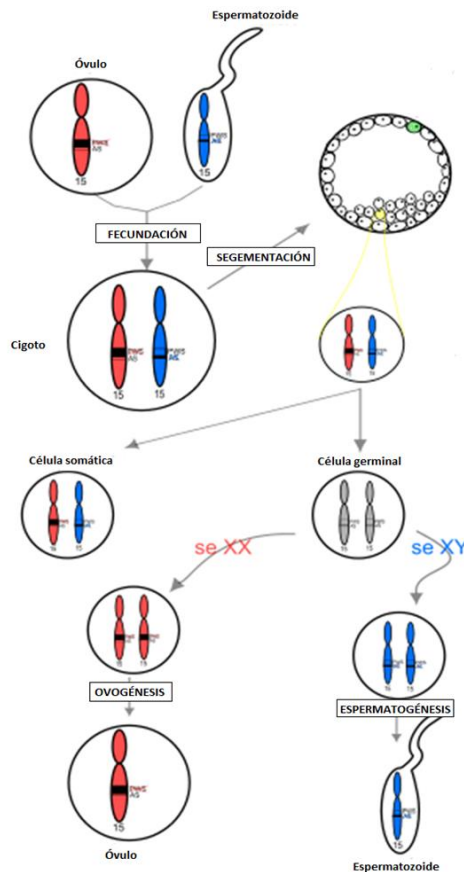


Figura 4. La impronta genómica es el silenciamiento de algunos genes que pueden ser diferentes según el sexo o del padre que lo reciba. Se observa que las marcas de la impronta son eliminadas en las células germinales para luego programarse, en este caso, según el sexo de la descendencia (Jirtle & Weidmann, 2015). Imagen (modificada) sacada de <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/2f/Imprinting-it.svg>

La impronta genómica ocurre en la línea germinal parental durante la creación de los gametos, antes de la fecundación. Estos gametos, óvulos o espermatozoides, sufren un proceso de desmetilación masiva que elimina todas las marcas epigenéticas para luego formar nuevas metilaciones específicas del sexo al que pertenezcan los gametos. En este proceso de metilación participa las enzimas *metiltransferasas de novo*, ya descritas, que son las encargadas de poner las nuevas marcas. Una vez que los genes están improntados, se vuelven inactivos durante la embriogénesis y el desarrollo del nuevo individuo (Biliya & Bulla, 2010).

Tras la fecundación hay otro proceso de desmetilación en las nuevas células que van formándose. Esta siguiente reprogramación de las marcas epigenéticas

darán lugar a la **diferenciación celular**. El cuerpo humano posee más de 200 tipos de células, con el mismo genoma, pero con distinta morfología y funcionamiento. Estas diferencias vienen dadas por el patrón epigenético que tiene cada una y dan lugar a las características diferentes de las células. Estas son heredadas de células madre a las células hijas (Boyce & Kobor, 2015). Esto determina el motivo de que una célula hepática se siga dividiéndose en hepática y no, por ejemplo, en una neurona.

Estas reprogramaciones sin embargo pueden sufrir errores que alteran los siguientes eventos del desarrollo. Los estudios que se han hecho de la fecundación in vitro evidencian la sensibilidad que tiene la reprogramación de las marcas epigenética al medio en el que se desarrolla el individuo. Existe un mayor número de incidencias de enfermedades relacionadas con la impronta genómica en niños engendrados por fecundación artificial que en niños engendrados de forma natural. Por lo que mantener la impronta genómica en un ambiente adecuado se vuelve difícil durante la fusión de los gametos y las primeras divisiones celulares (Jirtle y Weidman, 2015). Algunos de los defectos en la impronta genómica, se les ha relacionado con trastornos del neurodesarrollo genéticamente raros como son los síndromes de Beckwith-Wiedemann, de Prader-Willi y de Angelman (García et al., 2012).

Otros de los procesos en el que están implicados los mecanismos epigenéticos es en la plasticidad neuronal, como ocurre en la memoria. Para que los recuerdos sean duraderos es necesario la expresión de algunos genes y la síntesis de proteínas que refuercen las conexiones neuronales y/o potencien las nuevas conexiones. Por lo visto, para que se forme un recuerdo, dependerá de la modulación de las transcripciones de algunos genes implicados en la plasticidad neuronal. Estas modulaciones se realizan a través de los mecanismos epigenéticos (Blanco, Medrano & Barco, 2015).

Esto se evidencia en estudios de la memoria emocional y el condicionamiento del miedo que se ha hecho en ratas (Day & Sweatt, 2010). La acetilación y desacetilación de las histonas está estrechamente vinculados con los procesos de la memoria y de aprendizaje. La metilación de ADN también participa en el mantenimiento de memoria, en donde se observa las DNMTs *de novo*, que son

necesarias para la consolidación de la nueva memoria. Por otra parte, el microARN también se le ha visto una función importante en la plasticidad neuronal y en la memoria (H. González- Pardo & Álvarez, 2013).

Estas implicaciones epigenéticas parecen tener efectos duraderos en el comportamiento humano, sin embargo, tiene la capacidad de revertirse. Una reprogramación epigenética de las neuronas puede ser una de las formas futuras para tratar y prevenir los trastornos mentales y también de algunas enfermedades sociales como es la adicción, cuyas marcas epigenéticas afectan en el sistema de recompensa del cerebro (Tsankova et al., 2007).

[Las adversidades ambientales tempranas y el desarrollo de trastornos neuropsicológicos desde un punto de vista epigenético.](#)

En los últimos 30 años se han publicado estudios clínicos que han relacionado el impacto de los sucesos adversos en edades tempranas de la vida en los trastornos mentales. En las revisiones de estos estudios, Heim y Nemeroff (2001) encontraron que los niños que se exponen a experiencias adversas temprana tienen un mayor riesgo para el desarrollo de los trastornos de depresión y/o de ansiedad. Por ejemplo, se ha encontrado que los trastornos de depresión y de ansiedad son más frecuentes en adultos que han sufrido antecedentes de abuso infantil. Otro factor, como la pérdida de los padres en edades temprana también se le ha relacionado con estos trastornos e incluso el de bipolaridad. El estrés prenatal también puede influir en el riesgo de depresión en adultos. Por otra parte, hay otras enfermedades mentales, como es la esquizofrenia, que también se le ha relacionado con el estrés infantil.

Los recientes estudios de epigenética confirman lo que hasta ahora se ha ido descubriendo. Las influencias ambientales, sobre todo en los periodos más sensibles en el desarrollo de la vida temprana, alteran las marcas epigenéticas a través de las modificaciones en la metilación de ADN y acetilaciones en las histonas (Fagiolini, Jensen, & Champagne, 2009).

- Estudios de los eventos prenatales

Uno de los estudios sobre el estrés prenatal es el de Mueller y Bale (2008) con ratones. Observaron que los niveles altos de estrés en las madres de ratas

gestantes en las primeras etapas del desarrollo, puede afectar a la programación epigenética. Se le asoció a los *ratones machos* una disminución de la metilación del **gen promotor del factor liberador de corticotropina (CRF)** del hipotálamo, provocando una sobreexpresión de este gen y por lo tanto una mala adaptación a las situaciones estresantes en adultos; también hubo un aumento de la metilación del promotor del **receptor de glucocorticoides (GR o también conocido como NR3C1)** en la región del exón 17 en el tejido hipotalámico de las ratas, que induce a las neuronas a sintetizar menos receptores de este tipo.

Estos receptores son, además, recaptadores de hormonas del estrés (por ejemplo, del cortisol en los humanos), que amortiguan las reacciones ante el estrés. Esto repercute en las vías del eje **hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA)**, una vía endocrina importante en las respuestas del estrés (*figura 5*), que provoca una mayor sensibilidad a los factores estresantes en los ratones prenatalmente estresados (Fagiolini et. al, 2009)

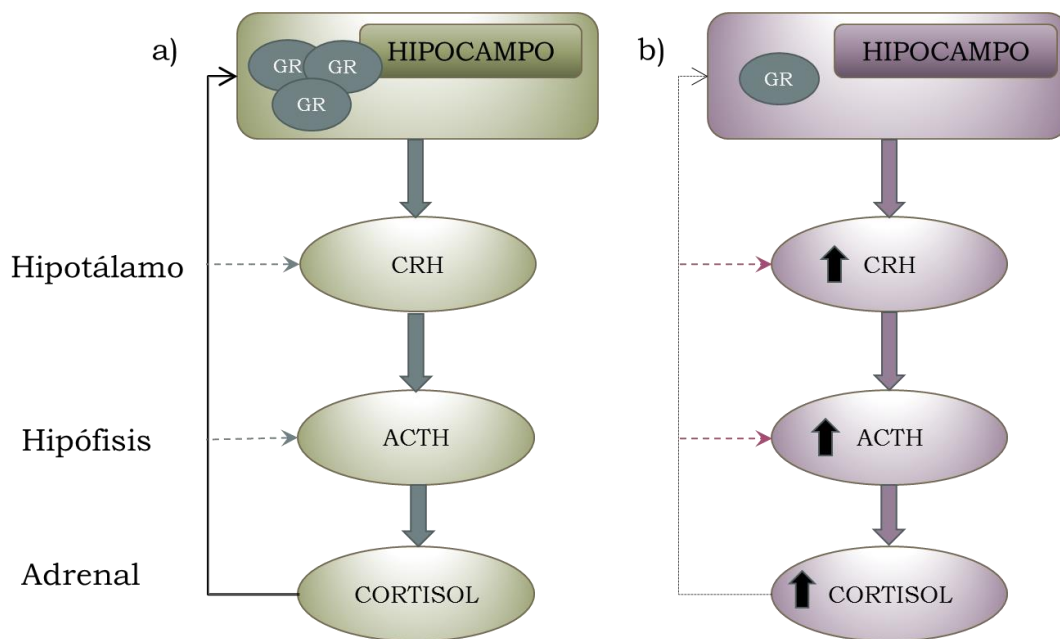


Figura 5. Efectos epigenéticos del eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal (HPA) sobre el hipocampo. En una respuesta al estrés normal (a), se activa el eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal (HPA). La corticotropina (CRH) se libera y activa la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), que a su vez, activa la liberación del cortisol. La retroalimentación negativa del cortisol disminuye el nivel de estas hormonas para volver a la normalidad y luego son recaptadas por los receptores de glucocorticoides (GR) del hipocampo. Una programación anómala de las vías HPA (b) se caracteriza por la disminución de los GR, que entorpece las respuestas al estrés y presentan mayores niveles de cortisol en el hipocampo, muy común en los pacientes depresivos. Las adversidades estresantes en el periodo prenatal, alteran la expresión de los GR a través de mecanismos epigenéticos (Pascual-Leone, 2014).

Tampoco hay que pasar por alto las diferencias que se obtuvieron en el estudio entre las crías hembras y machos. Esto da pie a otros estudios que han destacado las diferencias en los procesos epigenéticos de hombres y mujeres. Se ha encontrado diferencias en el DNMT3a, en los patrones de metilación de ADN y en algunos de co-represores del desarrollo como es el MeCP2 (Jessen & Auger, 2011). Esto daría entender como las perturbaciones tempranas afectan de manera diferente en el desarrollo del cerebro de mujeres y hombres dando lugar a trastornos típicos del dimorfismo sexual.

Oberlander et al. (2008) en sus estudios de estrés prenatal en personas, descubrieron que la depresión materna durante el tercer trimestre de embarazo, está asociado con el aumento de la **metilación del gen NR3C1**. Sus hijos presentaban altos niveles de cortisol en la saliva, con lo que se afirma la alteración de las vías hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA) durante la infancia.

- *Estudios de los eventos posnatales*

En los mamíferos, incluido los seres humanos, la calidad de la relación paterno-filial en las primeras etapas de la vida es fundamental para el bienestar y desarrollo de los hijos-. El abuso o el abandono de los progenitores puede generar consecuencias conductuales y neurobiológicas duraderas en la descendencia (Kundakovic & Champagne, 2015). Ya se había observado en las investigaciones con primates, donde la privación materna conducía alteraciones en el comportamiento social, la hiperactividad y la sensibilidad a los factores de estrés.

Las consecuencias de la conducta maternal están mediadas por los mecanismos epigenéticos. Weaver et al. (2004) llevaron a cabo investigaciones con crías de roedores de las cuales las separaban de su madre para los cuidados. Se comprobó que los cuidados maternos, como es el lamido y el aseo, puede variar la metilación del ADN de algunos genes. Las crías de las madres que proporcionaban cuidados pobres, presentaban una alta metilación de ADN en el **promotor del gen GR** del hipocampo, por consiguiente, una **reducción de la acetilación de histonas** de este gen y la baja unión de los factores de transcripción. Como se ha visto en los ratones estresados prenatalmente, esto repercute en las vías HPA. Por otra parte, se comprobó un efecto beneficioso en

las madres que realizaban buenos cuidados (mayor número de aseo y lamidos) que se correlaciona con la **mejora del factor de crecimiento nervioso inducido por la proteína A (NGFI-A)**, que ayuda a la expresión de los receptores de glucocorticoides.

Pero ¿las experiencias negativas durante la infancia también pueden afectar en el genoma de los humanos? Los siguientes estudios han demostrado que la calidad de la experiencia durante la infancia correlaciona con la **metilación del exón 1F del promotor del gen NR3C1** del hipocampo – equivalente al exón 17 de los roedores-. McGowan et al. (2009) analizaron el *gen NR3C1* en el hipocampo postmortem de víctimas de suicidio que habían sufrido abusos sexuales o malos tratos en la infancia. Su hipótesis era que el maltrato infantil altera el eje HPA y por lo que aumenta el riesgo de suicidio. Efectivamente, comprobaron que el tejido de los afectados contenía **menos niveles de ARN mensajero transcritos del receptor de glucocorticoides (NR3C1)**, provocado seguramente **por la metilación del este gen**. No obstante, estos cambios epigenéticos no conducen a la conducta de suicidio, como ellos creían, ya que se encontraron diferencias entre personas que sufrieron maltrato y los que sufrieron maltrato y son víctimas de suicidio.

Asimismo, Perroud et al. (2014) pusieron de manifiesto que los adultos diagnosticados de trastorno bipolar y con antecedentes de maltrato infantil correlacionaban con un aumento de la **metilación del gen NR3C1** en las muestras de linfocitos en sangre. Cuanto mayor era el número de eventos traumáticos en la infancia y la gravedad de los maltratos, mayor era el porcentaje de metilación de este gen. La consecuencia de esta metilación y el impacto de las vías HPA, puede empeorar al trastorno bipolar, al igual que ha pasado con el Trastorno Límite de la Personalidad (Perroud et al., 2011).

Otras investigaciones apoyan la hipótesis de que las adversidades en la infancia pueden empeorar en la psicopatología del adulto. Las personas que tienen un polimorfismo en el gen **FKBP5** junto con los eventos de maltrato en la infancia, son más propensas de desarrollar trastorno de estrés postraumático (TEPT) en adultos. Este gen, que codifica un regulador funcional de la señalización de receptores de glucocorticoides, al sufrir una **desmetilación** altera la función del

receptor de glucocorticoides que, a la larga, provoca una desregulación de las hormonas del estrés (Klengel et al., 2013).

- *Otros estudios*

Roth, Lubin, Funk y Sweatt (2009) colocaron a crías de ratas con ratas adultas que se mostraban estresados y tenían comportamientos abusivos. Se observó que las crías que sufría estos comportamientos abusivos producían alteraciones de larga duración en el **estado de metilación del gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (gen BDNF)** de la corteza prefrontal de los ratones adultos. Este gen produce la proteína BDNF, importante en la plasticidad neuronal y el establecimiento de la memoria. Lo curioso de este estudio es que las madres que fueron abusadas en la infancia repetían el mismo comportamiento sobre sus crías que “heredaron” las alteraciones en este gen. Sin embargo, en experimentos cruzados, donde madres normales cuidaban de las crías de madres abusivas y viceversa, se da entender que esta “herencia” se da más bien por los cuidados realizados que por la herencia transgeneracional

Las alteraciones epigenéticas del gen BDNF en determinadas zonas cerebrales, principalmente el hipocampo, se le ha relacionado con la fisiopatología depresiva y en los déficits cognitivos típicos de los trastornos de estrés postraumáticos. El estrés social prologando altera a la metilación de este gen, e incluso en la edad adulta (Roth et al., 2011).

Conclusiones

La naturaleza dinámica de los cambios epigenéticos es el mecanismo por el cual los organismos se adaptan a los cambios sufridos por el medio físico, social y psicológico.

Los hallazgos recientemente descubiertos sugieren que las malas adaptaciones al estrés al inicio de la vida provocan alteraciones en la capacidad de respuesta de los estímulos estresantes en la edad adulta, donde se ven afectadas las vías de HPA y su relación con algunos trastornos neuropsicológicos. Estas alteraciones surgen de los cambios epigenéticos de los eventos adversos tempranos, como es una infancia “infeliz”, que actúan de forma coordinada en la expresión de **múltiples genes y tejidos** (no solo de la expresión de receptores

de glucocorticoides) y genera mayor riesgo en el desarrollo de trastornos en la edad adulta. Las experiencias tempranas, se puede decir que marcan de una forma “estable” el genoma del bebé que a la larga se manifiestan en fenotipos conductuales, entre ellos patológicos (Chiarella et al., 2015).

No solo el estrés afecta a la expresión de los genes, también hay otros factores ambientales, como es la deficiencia proteica en los periodos tempranos que pueden causar cambios en los patrones epigenéticos y en sus posibles manifestaciones en síndromes metabólicos y enfermedades psicopatológicas. Una de las explicaciones se debe a que la metilación de ADN necesita donantes de metilos que se obtiene a través de la dieta (Jiménez, 2015).

Por otro lado, el sistema nervioso central conserva su sensibilidad más allá del periodo de desarrollo, y la regulación epigenética puede ser un componente importante en los procesos cognitivos de la edad adulta, como se ha observado en la plasticidad neurológica (Roth, 2012).

Los mecanismos epigenéticos, al ser marcas moleculares detectables, se ha intentado modificar a través de fármacos, como es el caso de la administración de inhibidores de HDCA (HDCAi). Se ha comprobado que, por ejemplo, en los ratones tratados con este fármaco después de un miedo condicionado, hace que no se almacene el recuerdo a largo plazo (Gräff et al., 2015).

Pero sabiendo las influencias que ejerce el ambiente en el genoma, entre ellas las experiencias vividas, las psicoterapias son otra buena alternativa. No obstante, el número de investigaciones sobre psicoterapias y su impacto en la epigenética es escaso aún. Por ahora, una buena prevención en la infancia, como es el maltrato infantil, puede disminuir el número de trastornos neuropsicológicos en la adultez.

La epigenética del comportamiento es un campo que todavía está emergiendo, que aplica los principios de epigenética en los estudios fisiológicos, genéticos, ambientales y de desarrollo del comportamiento (Lester et al., 2013). Esto conlleva un enfoque interdisciplinario en el que, entre otras disciplinas, participa la psicología.

Referencias

- Babbitt, G. A. (2015). La vida interior del genoma, *Investiga y ciencia*, 81, 12-19
- Biliya, S., & Bulla, L. a. (2010). Genomic imprinting: the influence of differential methylation in the two sexes. *Experimental Biology and Medicine*, 235(2), 139–147.
- Blanco, B., Medrano, A., & Barco, A. (2015). Neuroepigenética, en la interfase entre genoma y cerebro. *SEBBM*, 183, 21-26.
- Boyce, W. T., & Kobor, M. S. (2015). Development and the epigenome: the “synapse” of gene-environment interplay. *Developmental Science*, 18(1), 1–23.
- Carlson, N. R. (2014). *Fisiología de la conducta*. Madrid: Pearson.
- Chiarella, J., Tremblay, R. E., Szyf, M., Provencal, N., & Booij, L. (2015). Impact of Early Environment on Children’s Mental Health: Lessons From DNA Methylation Studies With Monozygotic Twins. *Twin Res Hum Genet*, 18(6), 1–12.
- Daga, R. R., Salas-Pino, S., & Gallardo, P. (2015) La función reguladora del genoma, *Investiga y ciencia*, 81, 28-35.
- Day, J., & Sweatt, J. (2010). DNA methylation and memory formation. *Nature Neuroscience*, 13(11), 1319–1323
- Dupont, C., Armant, D. R., & Brenner, C. A. (2009). Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. *Seminars in Reproductive Medicine*, 27(5), 351–7.
- Fagiolini, M., Jensen, C. L., & Champagne, F. A. (2009). Epigenetic influences on brain development and plasticity. *Current Opinion in Neurobiology*.
- García, R., Ayala, P. A., & Perdomo, S. P. (2012). Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Rev. Cien. Salud*, 10(1), 59–71.
- Gibbs, W.W. (2015) El nacimiento de la epigenética. *Investiga y ciencia*, 81, 44-50.

- González, A. E., Díaz, A., & Díaz-Anzaldúa, A. (2008). La epigenética y los estudios en gemelos en el campo de la psiquiatría. *Salud Mental*, 31(3), 229–237.
- González, H., & Pérez, M. (2013). Epigenetics and its implications for Psychology. *Psicothema*, 25(1), 3–12.
- González, R., Ausió, J., Méndez, J., & Eirín, M. J. (2015). El papel clave de las histonas. *Investiga y ciencia*, 81, 20-27.
- González, S. J., Cristiano, E., & Argibay, P. (2011). Epigenetica y Epigenoma: Un paso más allá en la etiología y potencial tratamiento de las enfermedades neurólicas. Los mecanismos epigenéticos. *Medicina*, 71(4), 390–397.
- Gräff, J., Joseph, N. F., Horn, M. E., Samiei, A., Seo, J., Rei, D., ... Tsai, L. (2015). Epigenetic Priming of Memory Updating during Reconsolidation to Attenuate Remote Fear Memories. *Johannes*, 156(0), 261–276.
- Guo, J. U., Su, Y., Zhong, C., Ming, G. L., & Song, H. (2011). Hydroxylation of 5-methylcytosine by TET1 promotes active DNA demethylation in the adult brain. *Cell*, 145(3), 423–434.
- Heim, C., & Nemeroff, C. B. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biological Psychiatry*, 49(12), 1023–1039.
- Jessen, H. M., & Auger, A. P. (2011). Sex differences in epigenetic mechanisms may underlie risk and resilience for mental health disorders. *Epigenetics*, 6(7), 857–861.
- Jiménez, J. C. (2015). Origen fetal de las enfermedades. *Investiga y ciencia*, 81, 88-67.
- Jirtle, R. L., & Weidman, J. R. (2015). La impronta genómica, *Investiga y ciencia*, 81, 36-43.

- Keil, K. P., & Lein, P. J. (2016). DNA methylation: a mechanism linking environmental chemical exposures to risk of autism spectrum disorders? *Environ Epigenet*, 2(1), 229–262.
- Kim, J. K., Samaranyake, M., & Pradhan, S. (2009). Epigenetic mechanisms in mammals. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 66(4), 596–612.
- Klengel, T., Methhta, D., Anacker, C., Rex-Haffner, M., Pariante, C., Pace, T., ... Binder, E. (2013). Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nature Neuroscience*, 16, 33–41.
- Kundakovic, M., & Champagne, F. A. (2015). Early-Life Experience, Epigenetics, and the Developing Brain. *Neuropsychopharmacology*, 40(1), 141–153.
- Laffita-Mesa, J. M., & Bauer, P. (2014). Herencia epigenética (metilación del ácido desoxirribonucleico): contexto clínico en neurodegeneraciones y gen ATXN2. *Medicina Clinica*, 143(8), 360–365.
- Lester, B. M., Tronick, E., Nestler, E., Abel, T., Kosofsky, B., Kuzawa, C. W., ... Wood, M. A. (2013). Behavioral epigenetics. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1226, 14–33
- Lorea-Conde, I., & Molero, P. (2015). Implicaciones de los mecanismos epigenéticos en el desarrollo y tratamiento de los trastornos de la personalidad. *Actas Esp Psiquiatr Estrés Actas Esp Psiquiatr*, 43(2), 42–50.
- McGowan, P. O., Sasaki, A., D'Alessio, A. C., Dymov, S., Labonté, B., Szyf, M., ... Meaney, M. J. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*, 12(3), 342–348.
- Misteli, T. (2015). La vida interior del genoma, *Investiga y ciencia*, 81, 4-11
- Mueller, B. R., & Bale, T. L. (2008). Sex-Specific Programming of Offspring Emotionality Following Stress Early in Pregnancy. *J Neurosci.*, 28(36), 9055-9065

- Murawska, M., & Brehm, A. (2011). CHD chromatin remodelers and the transcription cycle. *Transcription*, 2(6), 244–253
- Neissa, J. I., & Guerrero, C. (2004). Del código genético al código epigenético: Nuevas estrategias terapéuticas. *Revista Facultad de Medicina Nacional Colombia*, 52(4), 287–303.
- Nestler, E. J. (2015). Interrupores ocultos en la mente. *Investiga y ciencia*, 81, 75-81.
- Oberlander, T. E., Weinberg, J., Papsdorf, M., Grunau, R., Misri, S., & Devlin, A. M. (2008). Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*, 3, 97-106
- Pascual-Leone, A. M. (2014). El concepto darwiniano de la allostasis. Epigénesis. *An. Real Acad. Farm.*, 80(3), 466–499.
- Perroud, N., Dayer, A., Piguet, C., Nallet, A., Favre, S., Malafosse, A., & Aubry J. M. (2014). Childhood maltreatment and methylation of the glucocorticoid receptor gene NR3C1 in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 204:30–35.
- Perroud, N., Paoloni-Giacobino, a, Prada, P., Olié, E., Salzmann, a, Nicastro, R., ... Malafosse, a. (2011). Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma. *Translational Psychiatry*, 1(12), e59
- Robles, R., Ramírez, P., & Velásquez, S. (2012). Epigenética: Definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Revista Ciencias de La Salud*, 10(1), 59–71.
- Roth, T. L. (2012). Epigenetics of neurobiology and behavior during development and adulthood. *Developmental Psychobiology*, 54(6), 590–597.
- Roth, T. L., Lubin, F. D., Funk, A. J., & Sweatt, J. D. (2009). Lasting Epigenetic Influence of Early-Life Adversity on the BDNF Gene. *Biological Psychiatry*, 65(9), 760–769.

- Roth, T.L., Zoladz, P.R., Sweatt, J.D., & Diamond, D.M (2011). Epigenetic modification of hippocampal Bdnf DNA in adult rats in an animal model of post-traumatic stress disorder. *J Psychiatr Res*, 45, 919-26.
- Spuch, C., & Agís-Balboa, R. C. (2014). Epigenética en neurociencias. *SEBBM*, 179, 18-21.
- Tsankova, N., Renthal, W., Kumar, A., & Nestler, E. J. (2007). Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(5), 355–367.
- Weaver, I. C. G., Cervoni, N., Champagne, F. a, D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., ... Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7(8), 847–54.
- Wolf, C. (2015). Entre la herencia y la experiencia. *Investigación y ciencia*, 81, 68-72.