



Epigenética y trastornos psiquiátricos



M.J. Mardomingo Sanz

Doctora en Medicina.
Especialista en Pediatría y Psiquiatría.
Especialista en Psiquiatría Infantil.

Introducción

El médico del siglo XXI y de modo particular el pediatra, se encuentra ante el gran reto de conocer y comprender los avances del conocimiento científico de nuestro tiempo y sus implicaciones en la prevención y tratamiento de las enfermedades de los niños. Es éste un desafío inmenso y también apasionante.

Uno de los campos más complejos y que ha experimentado una mayor transformación en las últimas dos décadas es el de la genética, con logros trascendentales, como: el proyecto genoma humano (*Human Genome Project*), que culmina en 2003 con la secuencia de 20.000-25.000 genes y la identificación de 3.500 millones de pares de bases del ADN; la puesta en marcha del proyecto epigenético humano (*Human Epigenome Project*) en 1999; y la realización del proyecto ENCODE (*ENCyclopediaOfDnaElements*), que identifica los elementos funcionales de la secuencia del genoma humano y culmina en 2012. Queda claro, que no basta con conocer el número de genes y dónde se ubican, sino que es necesario descubrir su función y significado. Es preciso entender, cómo los genes interactúan con el ambiente, cómo interactúan entre sí, cómo el ambiente modifica su expresión y, en último término, cuáles son los mecanismos de la herencia genética y no genética⁽¹⁾.

De este modo, se someten a crítica y revisión los grandes paradigmas históricos sobre la herencia, que nacen con los trabajos de tres figuras esenciales: Jean Baptist Lamarck, Charles Darwin y Gregor Mendel. La herencia genética de Mendel se complementa con conceptos nuevos sobre otros modos de herencia no genéticos, a través fundamentalmente de mecanismos de silenciamiento de genes, a través de mecanismos epigenéticos.

Los estudios genéticos permiten descubrir las bases moleculares de la conducta y de la génesis de las enfermedades, personalizar los tratamientos y analizar su eficacia. Son una de las vías de investigación más destacadas de la etiopatogenia de los trastornos psiquiátricos, el cáncer, las enfermedades inmunes y de las denominadas “enfermedades

de la vida moderna”, tales como: la obesidad, la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares y el estrés.

El avance de la genética puede significar una revolución de los métodos de diagnóstico y tratamiento y, tal vez, también signifique un auténtico cambio de paradigma de la medicina. Ha llegado el momento de identificar los genes, sus variantes, el epigenoma, los factores de transcripción de la información, las interacciones de unos genes con otros, la función exacta que tienen y la relación de los genes con los factores ambientales. También ha llegado el momento, de conocer la función de esa gran cantidad de ADN, nada menos que el 98,5%, que no está formado por genes, pero que regula su función a distancia y es responsable de numerosas enfermedades.

Se trata de llegar a saber de qué modo la experiencia individual induce cambios en la expresión de los genes y pone en marcha las enfermedades y de qué modo estos cambios moleculares perturban la memoria, la cognición, las emociones y la conducta y dan lugar a trastornos psiquiátricos. La investigación de las últimas décadas pone de manifiesto que, cuanto más se sabe acerca de los genes, mayor importancia adquiere el ambiente. El progresivo descubrimiento de los mecanismos epigenéticos plantea de nuevo uno de los temas trascendentales de la pediatría y la psiquiatría infantil de todos los tiempos, el de la naturaleza y la crianza, la “natura” y la “nurtura”, y lo hace desde una perspectiva nueva y apasionante. Son las preguntas de siempre, pero desde distintas perspectivas y con nuevas respuestas.

Concepto de epigenética

El término “epigenética” deriva del prefijo griego “epi” que significa “sobre” o “en” y fue introducido en la literatura por el biólogo Conrad Hal Waddington (1905-1975) en el año 1940. El autor se refiere a las interacciones de los genes con el ambiente que dan lugar al fenotipo. Más adelante, Waddington destaca dos características de los mecanismos epigenéticos: la plasticidad y la posibilidad

de que la respuesta adaptativa del organismo al ambiente quede fija sin necesidad de que se produzca una mutación y sin que, por tanto, se modifique la estructura del ADN. Esto significa que el cambio pueda tener un carácter estable y, en consecuencia, heredarse. Por lo tanto, según Waddington, los mecanismos epigenéticos proporcionan al organismo la capacidad de reaccionar a las contingencias ambientales de forma rápida mediante cambios moleculares que alteran la expresión de los genes. Estos cambios tienen lugar en el soporte físico del ADN, que es precisamente la cromatina.

Se trata, por tanto, de mecanismos en los que se altera la función de los genes, que suelen quedar silenciados, lo que se traduce en el fenotipo, sin que por eso se modifique la secuencia de bases del ADN. Dentro de los factores ambientales que dan lugar a cambios epigenéticos, destacan: los factores prenatales y postnatales, como la desnutrición, el que la madre fume o consuma drogas durante el embarazo, el maltrato o el estrés.

Los mecanismos epigenéticos consisten fundamentalmente en: metilación del ADN, modificación de las histonas y remodelado de la cromatina. Dos de sus características más relevantes, tal como se decía más arriba, son: la posibilidad de ser reversibles o por el contrario el tener un carácter duradero y transmitirse, por tanto, de padres a hijos. El hecho de que puedan ser reversibles, abre sin duda grandes perspectivas de cara al tratamiento y la prevención.

Conocer cómo tiene lugar el proceso de regulación y expresión de los genes a lo largo del tiempo, como respuesta a los estímulos intra y extracelulares, es uno de los temas de mayor interés en genética. Interesan no solo los genes, como tales, sino su soporte, la cromatina. Podría decirse que la cromatina es el libro cuyas palabras son los genes. Este libro tiene que ser abierto, para encontrar esas palabras, y así ser leído y comprendido⁽²⁾. La regulación epigenética de la expresión de los genes se refiere a este proceso. La interacción de los genes con el ambiente a lo largo de la vida da lugar al fenotipo y tiene lugar, entre otros, a través de estos mecanismos epigenéticos que se caracterizan por la plasticidad y la estabilidad, pudiendo ser reversibles o por el contrario heredarse. Esta interacción acontece a lo largo de toda la vida y es fundamental en tres etapas concretas: el embarazo, los primeros años de vida y en aquellos momentos en que tienen lugar cambios hormonales, como sucede durante el periodo de fertilidad⁽³⁾. Tienen un papel destacado en: el desarrollo normal del sistema nervioso y en la etiología de los trastornos psiquiátricos, los síndromes malformativos, las enfermedades degenerativas y el sistema de respuesta al estrés. Durante el periodo de desarrollo del sistema nervioso, actúan sobre fenómenos tan importantes como la plasticidad sináptica y los procesos cognitivos, de modo particular sobre el aprendizaje y la memoria.

Uno de los mecanismos de regulación epigenética descubierto recientemente y que abre una vía de investigación más interesante, son los micro ARNs (miRNAs), que pertenecen a la familia de ARN no codificante (ncRNAs) cuya función es regular la expresión de los genes, ejerciendo así un papel

muy importante en el desarrollo del sistema nervioso. Los ncRNAs se expresan en el cerebro y regulan la génesis de las neuronas y su destino final, las vías de migración, la formación de las dendritas y de sus espinas, la complejidad de los axones, la formación y función de las sinapsis y los procesos de la memoria y la cognición. Son fundamentales para el desarrollo normal de la conducta y, cuando se altera su expresión, dan lugar a trastornos del neurodesarrollo, como: síndrome de William, síndrome de Rett, síndrome X Frágil, alcoholismo fetal, epilepsia, trastorno bipolar o esquizofrenia. En el caso de la esquizofrenia, estas alteraciones pueden tener un carácter causal. Por tanto, fenómenos que tienen lugar durante las primeras etapas del desarrollo, en el embarazo y en los primeros años de vida, tienen consecuencias duraderas en los procesos cognitivos y en el comportamiento del adulto. Es muy probable, que el estudio de los miRNAs contribuya a una mejor comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes a los trastornos psiquiátricos y al diseño de nuevos medicamentos⁽⁴⁾.

Desde la perspectiva pediátrica, se constata cómo los factores ambientales, de modo particular los intrauterinos y las experiencias de los primeros años de vida, pueden dar lugar a cambios epigenéticos que aumentan la susceptibilidad del sujeto a sufrir trastornos del neurodesarrollo, pero también enfermedades, como: el cáncer, la obesidad, la esquizofrenia, la depresión, los trastornos de conducta, el retraso mental o el consumo de drogas^(5,6), indicando el enorme interés de este tema para comprender la etiopatogenia de las enfermedades. Pero no solo son fundamentales para entender los mecanismos de numerosas enfermedades, sino también, el desarrollo normal de la conducta del niño y la personalidad del futuro adulto⁽⁷⁾. De este modo, un tema esencial de la Pediatría, como es la crianza de los niños por parte de los padres, surge de nuevo y desde otra perspectiva, como un elemento fundamental del desarrollo humano. Ya no se trata de "*natura versus nurtura*", sino de genes y ambiente interactuando entre sí, genes y educación influyéndose y modificándose. Visto desde una perspectiva existencial, puede decirse que no solo cuenta el determinismo de la herencia con la que se nace, sino las decisiones paternas y más tarde las del propio individuo, que contribuyen a configurar el estado de salud, la personalidad y, en último término, la vida.

Los genes se expresan a lo largo de la vida del individuo y lo hacen en función de la programación genética y de las circunstancias personales y sociales en las que esa vida transcurre y con las que los genes interactúan, lo que explica las enormes diferencias entre unos y otros individuos y entre las distintas especies. Todo ello, explica el carácter único de la vida de cada persona.

Los mecanismos epigenéticos regulan la expresión de los genes y, por tanto, el estudio de la genética es inseparable del estudio de la epigenética y viceversa. La epigenética es un campo relativamente nuevo, como lo son las enfermedades de etiología compleja, y ha precisado de los avances tecnológicos de los últimos años. Sus aplicaciones a la comprensión de las enfermedades y a la realidad personal de los pacientes irán llegando poco a poco.

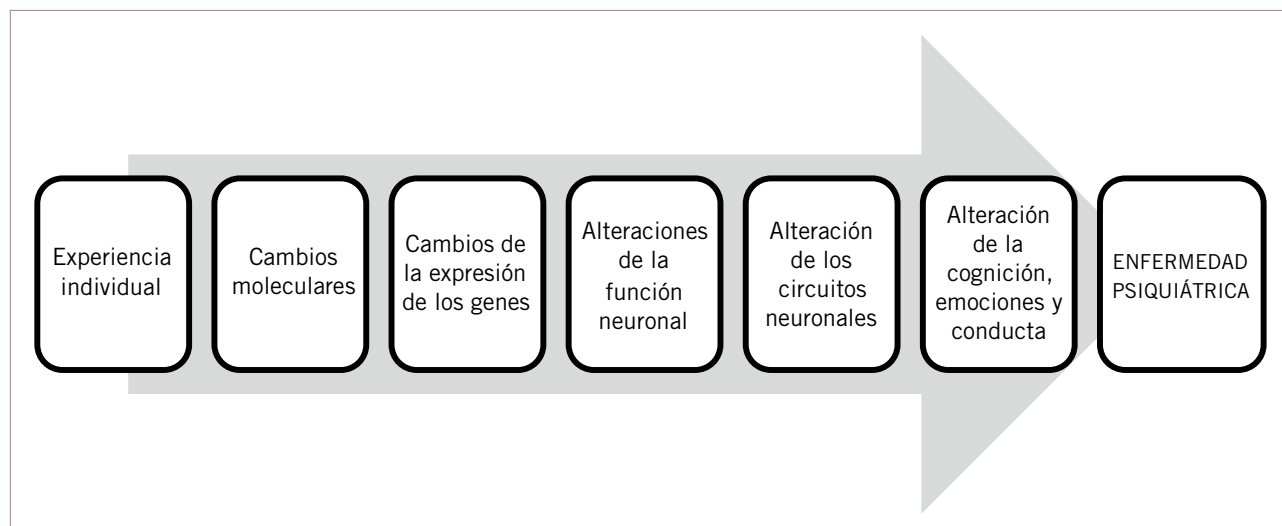


Figura 1. Experiencia individual, genes y enfermedades psiquiátricas. Tomado de Mardomingo MJ: *Genética del desarrollo de la conducta*. En: MJ Mardomingo “*Tratado de Psiquiatría del niño y del adolescente*”, Madrid, Díaz de Santos, 2015, pp 75-104.

Interacción genes-ambiente

Un tema fundamental para entender trastornos psiquiátricos, como el autismo o la esquizofrenia, es conocer el papel de los genes en el desarrollo del sistema nervioso. Mientras que los genes estructurales producen proteínas funcionales para el organismo, los genes reguladores tienen como misión controlar en qué situaciones se activan otros genes. En este proceso de activación y silenciamiento de genes son esenciales los factores ambientales, lo que pone de nuevo de manifiesto la falacia de la dicotomía entre *natura* y *nurtura*.

La interrelación e interdependencia de genes y ambiente se manifiesta en primer lugar a nivel microscópico y celular, de manera que la expresión del código genético depende en gran medida de la presencia de factores de transcripción en el microambiente del núcleo de la célula. Los mecanismos de transcripción y traducción de la información genética, contenidos en el ADN, son imprescindibles para la síntesis de las proteínas y se han desarrollado con toda seguridad durante miles de años, a lo largo de la evolución de la especie. Hasta tal punto, la actividad de los genes está regulada por factores de su medio ambiente, que dicho de una forma sencilla, un gen codifica una enzima si está presente el sustrato en el cual esa enzima ejerce su actividad. Un papel similar a los factores ambientales lo cumplen las citocinas del sistema inmune y las hormonas del sistema endocrino, las cuales regulan la síntesis de enzimas por el ADN en los cromosomas.

Al principio, el ambiente de la célula está constituido por el citoplasma, después se amplía al medio intercelular abarcando las conexiones célula-célula, célula-medio extracelular, neurona-célula de glía y neurona-neurona distante. Más tarde, el sistema nervioso experimentará la influencia de los factores ambientales intrauterinos y perinatales, para incorporar después las experiencias postnatales de los primeros años de vida (*experiencia temprana*), con especial relevancia del medio familiar y social del niño⁽⁸⁾.

Parece bastante claro, que ya no es posible entender por separado la acción de los factores: genéticos, epigenéticos y ambientales, ya que se influyen mutuamente. De hecho, los cambios en el medio exterior o macroambiente, se traducen en cambios en el medio interno o microambiente y viceversa. La secuencia de acontecimientos puede resumirse de la siguiente manera: la experiencia individual da lugar a cambios moleculares que modifican la expresión de los genes, pudiendo alterarse la función de las neuronas y de los circuitos neuronales, lo que a su vez altera los procesos cognitivos, las emociones y el comportamiento, dando lugar a las enfermedades psiquiátricas (Fig. 1). Al mismo tiempo, el individuo tiene la oportunidad de aprender de los acontecimientos, reflexionar sobre sus consecuencias y tomar decisiones acerca de su propia vida.

Herencia genética y herencia no genética

Hasta hace no muchos años, los conocimientos sobre la transmisión hereditaria de las enfermedades se limitaban al modelo mendeliano de herencia, según el cual, el trastorno se debe a la mutación de un único gen, bien sea de carácter dominante, recesivo o ligado al cromosoma X. Posteriormente, se comprobó que numerosas enfermedades –como es el caso de los trastornos psiquiátricos– responden a un modelo multigenético en el que son varios, cuando no múltiples, los alelos implicados, contribuyendo cada uno de ellos en una pequeña proporción a la etiología del trastorno. Esta característica presente en el autismo, la esquizofrenia, el trastorno bipolar o el TDAH, confiere una particular complejidad al estudio de la etiología, teniendo que señalar, que la mayoría de los trastornos psiquiátricos se caracterizan por una alta carga hereditaria, que oscila desde 0,81 en la esquizofrenia a 0,37 en la depresión y 0,50 en los trastornos de conducta⁽⁹⁾ (Tabla I).

Por otra parte, el descubrimiento de la herencia no genética, que consiste en la transmisión a las generaciones

Tabla 1. Herencia de los trastornos psiquiátricos

Trastorno	Herencia
Esquizofrenia	0,81
Trastorno del espectro autista	0,80
Trastorno bipolar	0,75
Depresión mayor	0,37
TDAH	0,75
Alzheimer	0,58

posteriores de cambios funcionales del ADN consecutivos a mecanismos epigenéticos, ha abierto nuevas vías de investigación y comprensión de la naturaleza humana.

Conviene resaltar que el hecho de que se sepa que numerosas enfermedades y la mayoría de los trastornos psiquiátricos responden a un modelo multigénico y multifactorial no significa que se conozca exactamente cómo sucede y en qué consiste. Se han elaborado dos hipótesis: la hipótesis de la “*variante común-trastorno común*” y la hipótesis de la “*variación genética rara*”.

De acuerdo con la primera hipótesis, el riesgo genético de la mayoría de los trastornos psiquiátricos se debería a variaciones de alelos habituales en la población general. Estas variaciones se definen como polimorfismos genéticos, que están presentes en más de un 1% de los individuos. Es lo que sucede, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer y en otros trastornos que suelen manifestarse en épocas tardías de la vida.

Puede también suceder que determinados alelos que han tenido una misión de protección del individuo y, por tanto, de sobrevivencia de la especie, dejen de cumplir su función en un momento determinado por cambios en las circunstancias ambientales. Es lo que probablemente sucede con los genes de la obesidad, que fueron un factor de protección en las épocas de hambruna, pero que se han convertido en un riesgo de obesidad en estos tiempos de sobreabundancia de alimentos⁽¹⁰⁾.

La segunda hipótesis plantea la posibilidad de que la mayoría de los trastornos psiquiátricos que comienzan en la infancia se deban a variaciones genéticas raras o poco comunes. Esto puede suceder a través de diversos mecanismos, como la acumulación de numerosas mutaciones raras en uno o en varios genes, lo que se denomina “*heterogeneidad alélica*”, o bien una mutación rara en algunos de los genes que forman parte de un grupo más numeroso, dando lugar a un fenotipo semejante, es lo que se llama “*heterogeneidad de locus*”. Una tercera posibilidad es que ambos tipos de heterogeneidad, alélica y de locus, se combinen dando lugar a un síndrome psiquiátrico único, lo que sería especialmente plausible en el caso de los trastornos psiquiátricos que comienzan en la infancia y que tienen carácter grave⁽¹¹⁾.

Una de las consecuencias más importantes del descubrimiento del genoma humano ha sido comprobar que el genoma normal consta de numerosas variaciones estructura-

les del tipo de duplicaciones y deleciones que están presentes incluso en regiones de gran trascendencia biológica⁽¹²⁾. Esto significa que hay que ser cautos en la interpretación del papel que pueda tener la existencia de estas variantes en un individuo concreto y su relación con la patología. Hasta hace no mucho, la pérdida o ganancia de material genético se consideraba como causa del fenotipo en estudio y esto no tiene por qué ser así, pues puede tratarse simplemente de una variante normal del genoma. También, puede ser que el número de copias de la variación contribuya al riesgo de que aparezca dicho fenotipo.

Otro tema de interés es la constatación de que hay variantes genéticas que están implicadas en varios trastornos psiquiátricos, por ejemplo, hay variantes genéticas comunes a la esquizofrenia y al trastorno bipolar, con una correlación alta. La correlación es moderada entre esquizofrenia y depresión mayor y entre trastorno bipolar y depresión mayor, y baja pero significativa, entre esquizofrenia y síndrome de Asperger⁽¹³⁾. Esto tal vez significa que algunas variantes genéticas tienen un papel sobresaliente y de carácter general en la salud mental del individuo.

Experiencias tempranas

Las experiencias tempranas de la vida y de modo particular la interacción madre-hijo es uno de los temas que ha despertado y despierta un mayor interés en pediatría, psicología y psiquiatría. El maltrato, el abandono, la institucionalización, la conflictividad en el medio familiar y la interacción anómala madre-hijo son circunstancias ambientales que dan lugar a retrasos y trastornos del desarrollo del niño, cuyos efectos se prolongan en la vida adulta marcando la biografía del individuo. Los estudios clínicos y en modelos animales indican con pocas dudas cómo estos factores ambientales anómalos, son factores de riesgo de psicopatología a lo largo de la vida.

Los estudios en modelos animales constatan cómo la ausencia de cuidados por parte de la madre da lugar a alteraciones en la reactividad al estrés de la prole, de tal modo que el animal es mucho más vulnerable y sufre altas dosis de ansiedad. Tiene lugar, además, una transmisión generacional de la conducta materna perturbada, que el animal maltratado lleva a cabo con sus propios hijos^(14,15).

Estas alteraciones se asocian a cambios en la expresión de los genes que tienen lugar en la infancia y se mantienen de forma duradera. Los efectos a largo plazo se producen a través de modificaciones epigenéticas de los genes promotores de diferentes receptores, como el receptor de glucocorticoides. Estos cambios epigenéticos, consistentes por ejemplo en metilación del ADN, pueden ser críticos para el efecto de los cuidados maternos sobre la expresión de los genes, dando lugar a diferentes fenotipos en la prole, aumentando la vulnerabilidad para sufrir trastornos de ansiedad, depresión, adicción a drogas o trastorno de estrés postraumático, tanto en la infancia como en las futuras generaciones^(16,17).

Los modelos animales son una de las fuentes más importantes de investigación en este tema, pues permiten estu-

diar de qué forma pequeñas modificaciones en el medio ambiente, inducen cambios en la expresión de los genes en el sistema nervioso y en la conducta del animal. El aislamiento de la madre y la falta de contacto con los compañeros son dos de los factores ambientales más relevantes, observándose alteraciones de la reactividad al estrés y de la conducta social y materna de la prole.

Otra línea de investigación de este tema son los estudios etológicos, que destacan la importancia de las primeras fases del desarrollo para la normalidad de la conducta del animal, y el carácter patógeno, en ocasiones irreversible, que pueden tener circunstancias ambientales adversas. Estudios en monos –un animal tan cercano a los humanos del que solo nos diferencia un 1% del genoma– constatan que la privación materna y el aislamiento del animal son dos circunstancias ambientales altamente lesivas para el monito, quien sufre trastornos de conducta y adaptación social en la infancia y anomalías en la elección de pareja y en las conductas maternas con la prole cuando es adulto⁽¹⁵⁾.

La experiencia temprana anómala repercute también en la función inmunitaria del animal y en la función neuroendocrina, modificando la susceptibilidad frente a agentes patógenos, como virus, y la capacidad de respuesta del organismo ante *acontecimientos vitales estresantes*^(17,18).

La investigación de los factores de riesgo de tipo ambiental para la normalidad de la conducta humana ha enlazado con el estudio de los factores que tienen un carácter protector. El contacto con la madre y la interacción adecuada madre-hijo, tiene un efecto regulador clave del equilibrio homeostático del organismo, de la protección para sufrir enfermedades y de la normalidad de la conducta del animal y del ser humano. Los cuidados maternos son, por tanto, necesarios para el desarrollo normal de la conducta y para prevenir trastornos psiquiátricos y otras enfermedades en la prole. El contacto con la madre tiene profundos efectos en la estructura del ADN, que modifican a su vez la actividad de genes esenciales para la respuesta al estrés y la conducta materna adulta^(17,18). La interacción madre-hijo y los buenos cuidados ocupan un lugar central, modulando las respuestas del niño y marcando un estilo de conducta que se prolongará a lo largo del tiempo. La ausencia de la madre y el maltrato son dos de las circunstancias con un mayor poder lesivo.

Depresión

La depresión es un trastorno que se caracteriza por la complejidad de la etiopatogenia pues intervienen factores: genéticos, neuroquímicos, neuroendocrinos, inmunológicos, ambientales y de resistencia al estrés. El papel de los mecanismos epigenéticos se empezó a sospechar al observarse que el tratamiento con antidepresivos tiene que ser duradero y mantenerse a lo largo del tiempo para que sea eficaz y beneficie a los pacientes. Esta observación hizo pensar que en la depresión tienen lugar cambios moleculares de carácter estable, que afectan a estructuras cerebrales como el hipocampo, el núcleo *accumbens* y la corteza prefrontal, que pueden deberse a modificaciones epigenéticas sobre las que a su vez actuarían los antidepresivos.

La depresión se caracteriza por tener una carga hereditaria relativamente baja, mucho menor que en otras enfermedades psiquiátricas, lo que subraya la importancia de los factores ambientales y de otras circunstancias en la etiopatogenia. Además de estas diferencias respecto a la herencia entre gemelos monocigóticos, también se han observado diferencias desde el punto de vista epigenético.

Las investigaciones en modelos animales aprecian cambios epigenéticos cuando al animal se le somete a una situación de estrés. Así, en ratas, se observa que el animal expuesto a la acción de un agresor, evita la presencia de este cuando aparece de nuevo, una circunstancia que se describe como de *“fracaso social por estrés”*⁽²⁾. Esta situación de fracaso social se acompaña de cambios en la cromatina, que se traducen en una regulación a la baja de carácter estable de los receptores del BDNF (*factor neurotrófico derivado del cerebro*), BDNFIII y BDNFIV en el hipocampo, y en una regulación al alza de las marcas represoras de metilación de las histonas 3, en la región promotora del BDNF y de la orexina⁽¹⁹⁾.

Además de los cambios en el hipocampo, también se observan alteraciones en el núcleo *accumbens*, tanto en ratas como en humanos, con regulación a la baja de la histona deacetilasa 5 y de la histona deacetilasa 2⁽²⁰⁾ y alteraciones en la corteza prefrontal en humanos con un aumento de la metilación del ADN⁽²¹⁾. Por tanto, la acción del estrés es fundamental para que se generen estas alteraciones moleculares.

El tratamiento de los ratones con imipramina revierte la represión del BDNF, aumentando la acetilación de histonas, lo que abre nuevas vías de comprensión del mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos y nuevas perspectivas para los tratamientos. El tratamiento prolongado con fluoxetina refuerza, asimismo, la transcripción de MBD1 (proteína unida a metil-CpG) en la corteza frontal, estriado e hipocampo en la rata, concretamente en las interneuronas gabaérgicas, un dato de gran interés, ya que en los pacientes que tienen depresión mayor y en los que cometen suicidio, hay anomalías en la transmisión sináptica y en la metilación del gen del GABA⁽²⁾.

Estos hallazgos indican que en la depresión existe una vulnerabilidad individual, por la presencia de diferentes variantes genéticas con las que nace el individuo, a la que se suman las modificaciones epigenéticas consecutivas a factores ambientales que acabarán traducéndose en el cuadro clínico de la enfermedad.

Parece evidente que la investigación genética de la depresión es uno de los campos más interesantes de la psiquiatría actual y es muy posible que las medidas terapéuticas y preventivas de los próximos años se basen en estos descubrimientos. El estudio progresivo de los mecanismos epigenéticos es esencial para comprender de qué forma la adaptación del individuo al estrés se traduce en la expresión estable de los genes y en cambios adecuados de comportamiento, mientras que la mala adaptación da lugar al silenciamiento de genes y al aumento de la vulnerabilidad para sufrir depresión, un fenómeno que puede persistir a lo largo de la vida y transmitirse a futuras generaciones.

Las nuevas investigaciones sobre los mecanismos epigenéticos de la depresión abren nuevas vías para la prevención y el tratamiento, pues estas alteraciones epigenéticas, que pueden ser reversibles, podrán convertirse en dianas terapéuticas de nuevos tratamientos.

Abuso de sustancias

La adicción a drogas es uno de los fenómenos sociales que produce una mayor preocupación por sus consecuencias individuales, familiares y económicas. El alcohol y el tabaco forman parte de la vida de muchísimos adolescentes que no perciben el riesgo que puedan tener y la edad de consumo ha disminuido considerablemente en los últimos años⁽²²⁾. El consumo de cocaína, estimulantes, drogas de diseño y tranquilizantes también ha aumentado. De acuerdo con el Observatorio Español de Drogas, el 50%-75% (2009) de los adolescentes españoles ha probado alguna droga ilegal y el 20-40% ha tenido contacto con más de una. En cuanto a la población general, un 10% tiene problemas con el alcohol y un 2% sufre dependencia.

Para algunas personas, el contacto con las drogas tiene un carácter transitorio, pasajero, sin consecuencias negativas en la propia vida; pero para otras, ese primer contacto supondrá que las drogas pasen a ocupar un lugar central en su existencia. Poder diferenciar a ambos grupos, y por tanto prevenir la mala evolución, es uno de los retos de la psiquiatría y la pediatría. El consumo de drogas depende de factores genéticos, características temperamentales y de personalidad, y circunstancias ambientales. Se calcula que el riesgo genético es del 50%, pero se desconocen los genes que intervienen. Lo que se constata a diario en la clínica es que el fenotipo adictivo tiende a persistir a lo largo de la vida, repitiéndose los episodios de abstinencia, búsqueda de la droga y dependencia, incluso después de años de haber estado el sujeto libre del problema. Esta tendencia a la persistencia y, por tanto a la cronicidad, plantea la hipótesis de que las drogas den lugar a cambios estables y duraderos de la función cerebral, que son la base de las conductas adictivas, en los cuales los mecanismos epigenéticos desempeñan probablemente un papel clave.

Así como está bien demostrado que los cambios epigenéticos que se traducen en el silenciamiento o la activación de genes son esenciales durante el desarrollo y los primeros años de vida, parece cada vez más probable que estos mismos mecanismos actúen como mediadores de la adaptación del organismo a los estímulos ambientales a lo largo de la vida. Uno de estos estímulos ambientales serían las drogas.

Los estudios en modelos animales ponen de relieve que el consumo de drogas da lugar a una respuesta adaptativa del cerebro que consiste en modificaciones epigenéticas que afectan a la acetilación y fosforilación de histonas, metilación del ADN, cambios en el modelado de la cromatina e inducción de ncRNAs. Estos cambios en la expresión de los genes son el modo de respuesta y adaptación del cerebro al consumo de drogas, unos cambios que contribuyen a explicar el carácter crónico del trastorno⁽²³⁾.

Las modificaciones epigenéticas inducidas por las drogas se producen precisamente en las estructuras y circuitos cerebrales implicados en la adicción a sustancias. Estas estructuras constituyen el circuito de recompensa y refuerzo que es fundamental en los mecanismos de la adicción. Este circuito está compuesto por el área tegmental ventral, la corteza prefrontal medial, el núcleo *accumbens* y la amígdala que, a su vez, se conectan con el hipotálamo lateral, el *locus coeruleus* y los núcleos del rafe. Su acción consiste en convertir los estímulos emocionales en motivaciones que se traducen en actos a través de las vías extrapiramidales, lo que explicaría la estrecha relación entre el deseo del adicto de consumir droga y la búsqueda compulsiva de la misma. El *núcleo accumbens* puede considerarse como el transformador central del sistema de recompensa, capaz de integrar funciones motoras, endocrinas, viscerales, somáticas, emocionales y conductuales⁽²⁴⁾.

Se han descrito cambios epigenéticos en la ingesta aguda y crónica de alcohol, consistentes en una mayor acetilación de histonas en la amígdala, corteza frontal y estriado⁽²⁵⁾, mientras que en la adicción a morfina aumenta la fosforilación de histonas en el estriado⁽²⁶⁾. En la adicción a cocaína, se produce un aumento de la acetilación de histonas 3 y 4, mediado por la proteína unida a CREB, en el estriado y en el núcleo *accumbens* del ratón^(27,28), así como un aumento de la fosfoacetilación⁽²⁷⁾. También, se da una disminución de la metilación de histonas en el *núcleo accumbens*⁽²⁹⁾ y un aumento de la metilación del ADN en estriado, corteza cerebral e hipocampo⁽³⁰⁾. En la adicción a anfetamina, hay un aumento de la metilación y una disminución de la acetilación de histonas en el núcleo estriado, así como un aumento de la metilación de ADN en el *núcleo accumbens*.

La adicción a drogas es un fenómeno universal que existe desde tiempos remotos. La epigenética abre nuevas vías de comprensión de los mecanismos implicados y probablemente, nuevos métodos de prevención y tratamiento que contribuyan a aliviar el sufrimiento de los pacientes y de sus familias y el enorme coste social que tienen.

Autismo

La complejidad del cuadro clínico del autismo y de los trastornos del espectro autista, unido a su baja incidencia y a la variedad del cuadro clínico, representan una seria dificultad para estudiar la etiopatogenia. En cualquier caso, la etiología genética de este trastorno se sospechó desde las primeras descripciones, al mismo tiempo que se despertaba el interés por las posibles causas de origen ambiental^(31,32).

Actualmente, se sabe que el autismo es un trastorno del neurodesarrollo en el que intervienen mecanismos genéticos y ambientales, siendo la interacción entre genes y ambiente, genes entre sí y mecanismos epigenéticos, la causa última del cuadro clínico. Un cuadro clínico tan complejo que afecta a la cognición, el lenguaje, la comunicación y la adaptación social, y en el que se alteran estructuras cerebrales y mecanismos neuroquímicos, neurofisiológicos e inmunológicos⁽³³⁾.

Así como el componente genético del autismo está bien demostrado, hay que identificar con más claridad los factores

ambientales y los mecanismos epigenéticos que regulan la expresión de los genes^(34,35).

Los mecanismos epigenéticos constituyen un apartado fundamental del estudio de los trastornos del neurodesarrollo y, de modo particular, del autismo^(34,35), un trastorno que tiene lugar durante las primeras etapas del desarrollo embrionario, coincidiendo con procesos fundamentales, como: la proliferación y migración de las neuronas, el establecimiento de las vías neuronales, la formación de sinapsis y redes sinápticas, la poda de dendritas y la muerte neuronal, todo lo cual sucede a los dictados del código genético, pero bajo la influencia del medio ambiente. Descubrir en qué momento y por qué motivos se perturba este proceso es uno de los grandes objetivos de la investigación actual. Las infecciones durante el embarazo, la anoxia perinatal y la malnutrición, aumentan sin duda el riesgo de sufrir estos trastornos.

En los trastornos del neurodesarrollo, se alteran mecanismos epigenéticos de metilación del ADN, metilación y acetilación de histonas, modelado de la cromatina, ARN mensajero, génesis de ribosomas y micro ARNs entre otros. Puesto que estas alteraciones pueden tener un carácter reversible, su investigación abre nuevos caminos de prevención y tratamiento.

Desde el punto de vista genético, se considera que en los trastornos del espectro autista, intervienen tanto variantes comunes como variantes raras. Las variantes comunes contribuirían al 40%-60% de la varianza. Las variantes raras se han descrito, por ejemplo, en el 5% de los pacientes con síndrome de Asperger y en el 10%-15% de los pacientes con autismo. Un gen de especial relevancia es el MECP2 que es la causa del síndrome de Rett en el 70% de las niñas afectadas y es letal en los varones. Asimismo, se trata de un gen cuya expresión está disminuida en la corteza frontal en pacientes con autismo. Una de las características de este gen es su capacidad para activar o desactivar la metilación del ADN, un mecanismo epigenético que probablemente está implicado en la etiopatogenia del autismo⁽³⁶⁾.

Esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo en el que tiene lugar una perturbación de los mecanismos epigenéticos que regulan el desarrollo de las neuronas y de los oligodendrocitos⁽³⁷⁾. Esta perturbación consiste en que se altera una proteína de la matriz extracelular, la reelina, y una glicoproteína que se expresa en las neuronas gabaérgicas durante el desarrollo del sistema nervioso y en la vida adulta⁽³⁸⁾. Esta glicoproteína tiene una importante función en la migración neuronal⁽³⁹⁾. Además de las alteraciones del sistema gabaérgico, también se han encontrado en el sistema dopaminérgico y en la cromatina.

En estudios *post mortem* se observa una disminución de la expresión de reelina en diversas regiones cerebrales de pacientes con esquizofrenia⁽⁴⁰⁾, que probablemente se debe a una hipermetilación del gen promotor de reelina. Es muy probable que la hipermetilación de genes sea una de las causas de la disfunción de las neuronas gabaérgicas y de

la oligodendroglía en la esquizofrenia. Por el contrario, se detecta una hipometilación del sistema dopaminérgico que tiene un importante papel en funciones ejecutivas, como la memoria de trabajo y la atención. En este sentido, otra observación en pacientes con esquizofrenia es un aumento de la activación de la COMT (catecol-O-metiltransferasa), que se asocia con problemas de memoria y atención y un riesgo alto de esquizofrenia⁽⁴¹⁾.

Los estudios de la cromatina indican también alteraciones de las histonas, que mejoran con ácido valproico. El valproico disminuye la actividad de las histonas y aumenta la expresión de reelina. Por su parte, el haloperidol induce fosfoacetilación de histonas 3 en el núcleo estriado de la rata. Todos estos trabajos, todavía en fase preliminar, pueden contribuir a entender mejor los mecanismos moleculares de la esquizofrenia y la acción de los fármacos, abriendo nuevos caminos de tratamiento de los pacientes.

Conclusión

Puede concluirse que la investigación genética y epigenética de las enfermedades y de los trastornos psiquiátricos se ha convertido en un tema fascinante y de enorme complejidad, que tendrá en el futuro enormes consecuencias para los tratamientos. La dotación genética con que el individuo nace interactúa con el medio ambiente en que transcurre su vida dando lugar al fenotipo, es decir a las características personales y a las enfermedades. El fenotipo condiciona la conducta personal y el modo de relación con el medio. El medio ambiente a su vez da lugar a cambios en los genes, bien a través de mutaciones o de modificaciones epigenéticas. De este modo transcurre el ciclo vital, con sus numerosos cambios del fenotipo que incluyen las posibles enfermedades y la desdicha, pero también el progresivo enriquecimiento personal y la felicidad.

Bibliografía

1. Mardomingo M. Genética del desarrollo de la conducta. In Mardomingo M, editor. Tratado de Psiquiatría del niño y del adolescente. Madrid: Díaz de Santos; 2015. 75-104.
2. Gräff J, Kim D, Dobbin M, Tsai L. Epigenetic regulation of gene expression in physiological and pathological brain processes. *Physiol Rev.* 2011; 91: 603-4.
3. Guintivano J, Kaminsky Z. Role of epigenetic factors in the development of mental illness throughout life. *Neurosci Res.* 2014; pii: S0168-0102(14)00179-5. doi: 10.1016/j.neures.2014.08.003..
4. Kocerha J, Dwivedi Y, Brennand K. Noncoding RNAs and neuro-behavioral mechanisms in psychiatric disease. *Molecular Psychiatry.* 2015; 20: 677-84; doi:10.1038/mp.2015.30; published online 31 March 2015.
5. Schaefer A, Tarakhovskii A, Greengard P. Epigenetic mechanisms of mental retardation. *Progress in Drug Research.* 2011; 67: 125-46.
6. Peña C, Bagot R, Labonté B, Nestler E. Epigenetic Signaling in Psychiatric Disorders. *J. Mol. Biol.* 2014; 426: 3389-412..
7. McGowan P, Szyf M. The epigenetics of social adversity in early life: Implications for mental health outcomes. *Neurobiology of Disease.* 2010; 39: 66-72.

8. Mardomingo M. Genética del comportamiento y entorno familiar. Factores de riesgo. *Revista de Psiquiatría Infanto-Juvenil*. 2001; 1: 22-27.
9. Sullivan P, MJ D, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet*. 2012; (13):537-52.
10. Herbert A, Gerry N, McQueen M, al.. A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science*. 2006; 312: 279-283.
11. Fernández T, State M. Assessing risk: gene discovery. En: Martin A, Volkmar F. *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry. A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Wolters Kluwer - LW&W; 2007. 189-99.
12. Iafrate A, Feuk I, Rivera M, al.. Detection of large-scale variation in the human genome. *Nat Genet*. 2004; 36: 949-51.
13. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet*. 2013; 381: 1371-9.
14. Provençal N, Binder E. The effects of early life stress on the epigenome: From the womb to adulthood and even before. *Experimental Neurology*. 2015; 268: 10-20.
15. Mardomingo M. Experiencias tempranas y desarrollo de la conducta. En: Mardomingo M, ed. *Tratado de Psiquiatría del niño y del adolescente*. Madrid: Díaz de santos; 2015. 247-80.
16. Champagne F, Curley J. Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal care on development. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2009; 33: 593-600.
17. Rinaman L, Banishashemi, Koehnle T. Early life experience shapes the functional organization of stress-responsive visceral circuits. *Physiol Behav*. 2011; 104: 632-40.
18. Godfrey K, Gluckman P, Hanson M. Developmental origins of metabolic disease: live course and intergenerational perspectives. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2010; 21: 199-205.
19. Tsankova N, Berton O, Rentha IW, Kumar A, Neve R, Nestler E. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nature Neurosci*. 2006; 9: 519-25.
20. Renthal W, Maze I, Krishnan V, Covington H3, Xiao G, Kumar A, et al. Histone deacetylase 5 epigenetically controls behavioral adaptations to chronic emotional stimuli. *Neuron*. 2007; 56: 517-29.
21. Poulter M, Du L, Weaver I, Palkovits M, Faludi G, Merali Z, et al. GABAA receptor promoter hypermethylation in suicide brain: implications for the involvement of epigenetic processes. *Biol Psychiatry*. 2008; 64: 645-52.
22. Hidalgo Vicario M, Redondo Romero A. Consumo de drogas en la adolescencia. *Pediatr Integr*. 2005; IX: 137-53.
23. Robison A, Jian Feng J, Nestler, EJ. Drug addiction and reward. En: Sweatt J, Meaney M, Nestler E, Akbarian S, ed. *Epigenetic Regulation in the Nervous System. Basic Mechanisms and Clinical Impact*. Amsterdam: Academic Press; 2013. 173-95.
24. Mardomingo M. Trastorno por abuso de sustancias. En: Mardomingo M, ed. *Tratado de Psiquiatría del niño y del adolescente*. Madrid: Díaz de santos; 2015. 925-53.
25. Pandey S, Ugale R, Zhang H, Tang L, Prakash A. Brain chromatin remodeling: a novel mechanism of alcoholism. *J Neurosci*. 2008; 28: 3729-37.
26. Sanchís-Segura C, López-Atalaya J, Barco A. Selective boosting of transcriptional and behavioral responses to drugs of abuse by histone deacetylase inhibition. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34: 2642-54.
27. Kumar A, Choi K, Renthal W, Tsankova N, Theobald D, Truong H, et al. Chromatin remodeling is a key mechanism underlying cocaine-induced plasticity in striatum. *Neuron*. 2005; 48: 303-14.
28. Wang L, Lv Z, Hu Z, Sheng J, Hui B, Sun J, et al. Chronic cocaine-induced H3 acetylation and transcriptional activation of CaMKIIalpha in the nucleus accumbens is critical for motivation for drug reinforcement. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35: 913-28.
29. Maze I, Covington H3, Dietz D, LaPlant Q, Renthal W, Russo S, et al. Essential role of the histone methyltransferase G9a in cocaine-induced plasticity. *Science*. 2010; 327: 213-16.
30. Im H, Hollander J, Bali P, Kenny McCP2 controls BDNF expression and cocaine intake through homeostatic interactions with microRNA-212. *Nat Neurosc*. 2010; 13: 1120-7.
31. Mardomingo M, Parra E. Factores pre y perinatales en el autismo infantil precoz. *Rev Española Neurología*. 1991; 6: 551-4.
32. Mardomingo M. Neurobiología del espectro autista. En: Tomás J, ed. *El espectro autista*. Barcelona: Laertes; 2003. 33-44.
33. Mardomingo M. Neurobiología de los trastornos generalizados del desarrollo. *Acta Pediátrica Española*. 2003; 61: 142-149.
34. Millan M. An epigenetic framework for neurodevelopmental disorders: From pathogenesis to potential therapy. *Neuropharmacology*. 2013; 68: 2-82.
35. Grafodatskaya D, Chung B, Szatmari P, Weksberg R. Autism Spectrum Disorders and Epigenetics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010; 49: 794-809.
36. Lee R, Avramopoulos D. Introduction to Epigenetics in Psychiatry. En: Peedicayil J, Grayson D, Avramovoulos D, ed. *Epigenetics in Psychiatry*. Amsterdam: Academic Press; 2014. 3-25.
37. Svrakic D, Zorumski C, Svrakic N, Zwir I, Cloninger C. Risk architecture of schizophrenia: the role of epigenetics. *Curr Opin Psychiatry*. 2013; 26: 188-95.
38. Dean B, Boer S, Gibbons A, Money T, Scarr E. Recent advances in postmortem pathology and neurochemistry in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*. 2009; 22: 154-60.
39. Costa E, Chen Y, Dong E, Grayson D, Kundakovic M, Maloku E, et al. GABAergic promoter hypermethylation as a model to study the neurochemistry of schizophrenia vulnerability. *Expert Rev Neurother*. 2009; 9: 87-98.
40. Guidotti A, Auta J, Davis J, Di-Giorgi-Gerevini V, Dwivedi Y, Grayson D, et al. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57: 1061-9.
41. Van Vliet J, Oates N, Whitelaw E. Epigenetic mechanisms in the context of complex diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2007; 64: 1531-8.