

## **Epigenética y Medicina Psicosomática**

**Dr. Oswaldo Emmanuel Briseño González (Autor)**

Las nuevas tendencias de investigación en psiquiatría y medicina psicosomática apoyan la posibilidad de que factores epigenéticos formen parte de la génesis de diversos trastornos psiquiátricos pues ya existe evidencia de que ciertos comportamientos, sentimientos y síntomas de enfermedad mental se deriven de la expresión o silenciamiento de los genes, modificaciones epigenéticas que participan también en un importante número de procesos que incluyen las bases neurobiológicas de la memoria, el aprendizaje y la respuesta al estrés mediada por el eje hipotálamo hipófisis adrenal.

### **Genética y Epigenética.**

La genética es el estudio de los cambios heredados en la actividad o función de los genes debido a una alteración directa de la secuencia de DNA (mutaciones puntuales, deleciones, inserciones o translocaciones). En contraste la epigenética es el estudio de los cambios heredables en la actividad o función genética que no están asociados con alguna alteración en la secuencia de DNA.

La secuencia de DNA contiene la información genética que ha de transcribirse a tipos específicos de RNA y este, posteriormente traducirse en proteínas. Los mecanismos epigenéticos constituyen un sistema paralelo que determina si ese DNA ha de transcribirse o no. Aunque la información genética es la misma para todo tipo de célula dentro de un organismo multicelular, son los mecanismos epigenéticos los que promueven la diferenciación celular al seleccionar genes para su expresión o silenciamiento y conferir así una "personalidad" propia a cada grupo celular.

El patrón epigenético de expresión y silenciamiento de genes en cada grupo celular debiese mantenerse estable, sin embargo existen varias circunstancias en los cuales este patrón puede cambiar y verse sometido a nuevas modificaciones epigenéticas (que pueden ser reversibles); esta es la hipótesis sobre la génesis de algunos cánceres y padecimientos mentales entre otros, así como también de nuevas estrategias terapéuticas.

El abuso infantil, estrés, las deficiencias dietéticas, uso de sustancias, entre otros eventos adversos, pueden generar cambios en el patrón epigenético neuronal, silenciando genes previamente expresados y viceversa. Aunque se desconoce el mecanismo de selección de los genes sometidos a estas modificaciones epigenéticas es un hecho que estas, son fundamentales en la interacción gen ambiente y probables predisponentes de patología mental.

Neurobiológicamente hablando, genes heredados con secuencias alteradas de DNA pueden generar productos y funciones neuronales anormales; de igual manera, como ya mencionamos un gen dentro de una neurona modificado epigeneticamente puede silenciarse o expresarse con los mismos resultados

en respuesta a factores ambientales o estresores de distinta índole. Metilación, acetilación y otros procesos bioquímicos son los mecanismos epigenéticos que determinan la expresión o silenciamiento de los genes en forma apropiada o aberrante, generando cambios funcionales y conformacionales cerebrales

### **Mecanismos epigenéticos.**

Los mecanismos epigenéticos se encuentran estrechamente asociados a la estructura de la cromatina en el núcleo celular. La cromatina esta compuesta por nucleosomas configurados a su vez por ocho proteínas llamadas histonas que se encuentran envueltas por un fragmento de DNA. Una cromatina compactada en respuesta a la presencia de histonas desacetiladas hace inaccesibles a las regiones promotoras para los factores de transcripción.

Uno de los principales mecanismos epigenéticos que culmina con el silenciamiento de los genes es la metilación del DNA que impide la unión de los activadores transcripcionales a las regiones promotoras. La metilación de DNA a nivel de los promotores de transcripción, es dependiente de la enzima DNA metiltransferasa (DNMT) y se genera por medio de la donación de grupos metilo a sitios CpG provenientes de L-metilfolato a través de S-adenosín-metionina. Existe tres tipos diferentes de DNMT; la enzima DNMT 1 que se encarga de la metilación de mantenimiento generalmente durante la síntesis de la hebra “hija” de DNA y las enzimas DNMT 2 y DNMT3 que pueden generar metilaciones *de novo* aun en células post mitóticas . Como mencionamos antes, a este silenciamiento de genes también contribuye la metilación de las histonas o su desacetilación por la enzima histona desacetilasa.

Al silenciamiento genético contribuyen también las proteínas MBD (methyl-CpG-binding domain) que poseen una alta afinidad para unirse a la citosina metilada (5mC) y evitar la unión de factores de transcripción (mediante el reclutamiento de complejos de represión) e inhibir procesos de desmetilación; se encarga también de reclutar a enzimas DNMT a través de sus dominios de represión transcripcional (TRD) a promotores no metilados, constituyendo cerrojos adicionales que evitan la expresión de estos. Favorece además la desacetilación de las histonas. MeCP2 es una de estas proteínas y que se expresa ampliamente a nivel cerebral además de que juega un rol importante en el desarrollo y funcionamiento neuronal.

En forma inversa, los procesos de desmetilación de DNA pueden sucederse en células divididas y no divididas y en el interviene finalmente una vía de reparación de bases (BER) que luego de procesos de desaminación u oxidación inserta una citosina no metilada a la secuencia de DNA; así mismo la acetilación de las histonas (por histona acetil transferasa) al “abrir” la cromatina, exponen las regiones promotoras de genes a los factores de transcripción, permitiendo la expresión génica.

### **Modificaciones epigenéticas a nivel cerebral.**

La metilación de DNA interviene desde los procesos iniciales de desarrollo del SNC. Las células progenitoras neuronales (NCP) se someten a procesos de neurogenesis y astrogenesis; los eventos de metilación y desmetilación del promotor del gen *glial fibrillary acidic protein (Gfap)* determinan esta diferenciación celular; en sí la desmetilación del promotor *Gfap* y su consiguiente expresión hasta las tres semanas después de nacer, promueve la diferenciación de NCP en astrocitos.

Procesos de metilación y desmetilación además de otras modificaciones epigenéticas en relación con las histonas y la conformación de la cromatina, son responsables de los cambios en la expresión génica a largo plazo de los genes que regulan la plasticidad neuronal, alterando la morfología y función neuronal, formación y funcionamiento de circuitos sinápticos, entre otros. Esta neuroplasticidad se encuentra involucrada en procesos de aprendizaje y memoria, respuesta al estrés y comportamiento.

En años recientes se ha identificado que modificaciones epigenéticas generan alteraciones de la expresión de los genes después de la despolarización u otra actividad neuronal. Es así como en el cerebro maduro las conexiones neuronales permanecen maleables y experimentan alteraciones a nivel de conexiones sinápticas en respuesta a un sin fin de estímulos ambientales (plasticidad dependiente de experiencia).

Uno de los mecanismos para la alteración del patrón epigenético neuronal puede ser la fosforilación (breve) de MeCP2 y su inhibición consecuente, de manera que esta se separa de las secuencias de DNA metiladas tornándolas accesibles a procesos de desmetilación. Por ejemplo, la despolarización neuronal *in vitro* desmetila el promotor *Bdnf (brain derive neurotrophic factor)* liberando el complejo represor de MeCP2 mediante fosforilación e incrementando la expresión de *Bdnf* (que promueve la arborización neuronal). La pérdida de la función de MeCP2 debido a una mutación y herencia monoalélica, es característica del síndrome de Rett, una forma común de retraso mental cuyos síntomas inician entre los 6 y 18 meses de edad y coincide con el desarrollo temprano de los circuitos cerebrales secundarios a la experiencia sensorial (en forma desorganizada en este caso).

La metilación de DNA puede también ser alterada por la modulación del microambiente en el cerebro, como en el caso de convulsiones recurrentes donde este microambiente es sometido a una actividad neuronal inusual; esto puede replicarse por medio de la terapia electroconvulsiva por ejemplo, lo que resulta en cambios del patrón de metilación de DNA (en ocasiones esto mejora la respuesta a algunos psicofármacos). Del mismo modo el uso de drogas como cocaína modula la expresión por ejemplo de DNMT3 en el núcleo accumbens y promueve la formación de espinas dendríticas anómalas; además su uso repetido incrementa la expresión de *Bdnf*; el uso continuado puede también añadir modificaciones postraslacionales a los componentes de la maquinaria de metilación como MeCP2 e histonas.

Existe evidencia de que los patrones de metilación de DNA se asocian a muchos otros trastornos psiquiátricos, por ejemplo el estrés en la vida

temprana en forma de abandono materno es suficiente para alterar el patrón de metilación de DNA en el cerebro de roedores, esto asociado a un aumento en la metilación del promotor de receptores de corticoide que reduce su expresión, este patrón es mantenido en la edad adulta y se asocia a una respuesta al estrés exacerbada. El mismo patrón fue posteriormente caracterizado en humanos.

Uno de los modelos explicativos propuesto para la esquizofrenia es el de la desregulación de los sistemas GABAérgico y glutamatérgico donde la expresión de los receptores GABA y glutamato (metabotrópicos, ionotrópicos NMDA y de tipo kainato) esta disminuida debido a la metilación de sus promotores en respuesta a estímulos externos, además la enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD) que sintetiza el GABA a partir del glutamato, tiene una expresión menor debido a la presencia de un marcador de histonas que impide la codificación del gen para dicha enzima. Lo anterior se traduce en una conexión anormal entre interneuronas GABAérgicas y neuronas piramidales glutamatérgicas o bien, una conexión anómala entre neuronas glutamatérgicas en el córtex prefrontal asociadas a deficiencias en su comunicación.

En conclusión, diversas modificaciones epigenéticas pueden generar padecimientos mentales a consecuencia de los cambios en la dinámica neuronal que propician. Los desencadenantes de estas modificaciones puede ser prácticamente cualquier estímulo ambiental que genera actividad neuronal; además el patrón epigenético puede estar alterado desde las fases tempranas del neurodesarrollo, incrementando la vulnerabilidad. Para entender por completo la manera en que el epigenoma regula la expresión génica es necesario conocer los mecanismos biológicos que median los cambios dependientes de actividad en el patrón epigenético del cerebro; por ejemplo, ante el consumo de una sustancia, ¿qué es lo que condiciona las modificaciones epigenéticas que alteran los genes específicos que cambian la dinámica neuronal y cerebral?, o ¿cómo un sujeto sometido a estrés en etapas tempranas genera ese cambio en el patrón epigenético que posteriormente derivará en una mayor susceptibilidad al estrés mediada por una expresión génica alterada?.

## Bibliografía

1. Bedregal P., et al. Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano. *Rev Med Chile* 2010; 138: 366-372.
2. Labonté Benoit., et al. Genome-wide Epigenetic Regulation by Early – Life Trauma. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(7):722-731.
3. Moore Lisa D. DNA Methylation and Its Basic Function. *Neuropsychopharmacology Reviews* 2013; 38:23-38.
4. Nestler EJ. Epigenetic mechanisms in psychiatry. *Biol Psychiatry*. 2009;65:189-190.
5. Maze I., et al. Histone Regulation in the CNS: Basic Principles of Epigenetic Plasticity. *Neuropsychopharmacology Reviews* 2013;38:3-22.
6. Rodríguez M., et al. Metilación del ADN: un fenómeno epigenético de importancia médica. *Revista de investigación clínica*, 2004; 56(1):56-71.

7. Sweatt JD. Experience-dependent epigenetic modifications in the central nervous system. *Biol Psychiatry*. 2009; 65:191-197.
8. Stahl SM. *Stahls Essential Psychopharmacology*, 3rd edition. New York, NY: Cambridge University Press; 2008.
9. Stahl SM. Fooling Mother Nature: epigenetics and novel treatments for psychiatric disorders. *CNS Spectr*. In Press.
10. Stahl SM. Methylated Spirits: Epigenetic Hypotheses of Psychiatric Disorders. *SNC Spectr* 2010. 15;4:220-230.