

## Epigenética de las psicosis

■ Durante muchas décadas se asumió que los trastornos mentales eran causados únicamente por la combinación de factores genéticos (polimorfismos o mutaciones) y ambientales. A pesar de que se ha demostrado que algunos factores extra genéticos tales como las complicaciones pre y perinatales, el nivel socioeconómico, el ambiente urbano y los eventos estresantes a lo largo de la vida participan en la etiología de las psicosis, ninguno de ellos se ha identificado con claridad como elemento causal específico. En este sentido, un artículo reciente propone que la contribución epigenética a la etiopatogenia de las psicosis podría tener mayor peso incluso que la genética y el ambiente. La epigenética corresponde a todos aquellos mecanismos dinámicos de regulación de las distintas funciones genómicas que incluyen la expresión de los genes a través de las modificaciones del ácido desoxirribonucleico (ADN) y de las histonas. A pesar de que en muchas ocasiones estas modificaciones se analizan de manera independiente, se ha identificado una relación entre esos cambios lo cual presupone entonces que la epigenética funciona de manera orquestada. Por otra parte, el efecto epigenético se debe valorar considerando que sus efectos regulatorios tienen una dinámica espacial y temporal.

Los estudios epigenéticos en el campo de los trastornos mentales se han incrementado en años recientes. Por ejemplo, se sabe ahora que tanto la cognición normal como la disfunción cognitiva se asocian a cambios epigenéticos. Esto último es consistente con ciertas características clínicas y epidemiológicas de los trastornos tales como una concordancia no absoluta entre gemelos monocigóticos, los efectos ligados al sexo o al tipo de progenitor de origen, la coincidencia entre el inicio de la enfermedad y los cambios hormonales en la persona, así como la fluctuación en el curso clínico. Los factores epigenéticos pueden influir sobre la actividad del genoma para producir cambios a largo plazo en la señalización sináptica, en la organización y en morfología cerebral, lo cual puede afectar las funciones cognitivas. Por ejemplo, se sabe que la forma fosforilada de una proteína reguladora de los fenómenos de transcripción: la denominada MeCP2, se une de manera generalizada a lo largo del genoma y afecta el estado de la cromatina, el desarrollo dendrítico y sináptico alterando así la memoria que depende del hipocampo. Esto se ha documentado en diversos estudios: en experimentación animal en ratones se ha demostrado que la actividad neuronal del hipocampo induce una desmetilación del ADN de manera activa o por medio de la metilación *de novo*. Además, en un modelo *knock-out* en el que se inactivan las *transferasas de novo*

del grupo metilo al ADN, se presentan alteraciones en el aprendizaje y la memoria. Por otra parte, la metilación del ADN está involucrada en el mantenimiento de memoria a largo plazo, ya que se ha reportado que si se inhibe la metilación del ADN de manera farmacológica, se bloquea la memoria retrógrada. Recientemente se ha descubierto que la hidroximetilación del ADN podría ser también un mecanismo epigenético exclusivo de la función cerebral.

Por otra parte, ciertos cambios en la modificación de las histonas también pueden influir en la memoria a largo plazo al alterar la accesibilidad a la cromatina y, de esta manera, modificar la transcripción de genes importantes en el aprendizaje y la memoria. La formación de esta última se acompaña de un incremento en la acetilación de las histonas que promueven un estado activo de la cromatina. Se requieren algunos tipos de metilación de histonas para la función cognitiva normal. De manera contraria, un aumento en la actividad de la desacetilasa de histonas, una enzima que promueve la compactación de la cromatina, produce una menor plasticidad sináptica y también altera la memoria. La inhibición farmacológica de las enzimas que desacetilan a las histonas incrementa la formación de la memoria, apoyando la idea de que la (des)acetilación de las histonas regula este proceso. Otro ejemplo que muestra que una desregulación epigenética puede propiciar déficits importantes en la plasticidad neuronal y la función cognitiva es el hallazgo de que ciertas mutaciones en la proteína de unión al factor de transcripción CREB (CBP) producen alteraciones cognitivas. La CBP1 tiene actividad de acetiltransferasa de las histonas.

Los estudios realizados en pares de gemelos y otros familiares han demostrado que los trastornos mentales son parcialmente heredables con estimaciones de heredabilidad hasta de 80% en el trastorno bipolar y la esquizofrenia. Sin embargo, los estudios que analizan directamente la secuencia del ADN han explicado hasta el momento que existe sólo una fracción pequeña del total de los factores de riesgo heredables para las psicosis mayores por lo que recientemente se creó el concepto de "heredabilidad faltante".

Este concepto pretende explicar el relativamente poco riesgo detectado hasta el momento por medio de los estudios puramente genéticos. Se ha propuesto que la heredabilidad faltante se relaciona con un gran número de variantes genéticas raras, o bien con heterogeneidad alélica (distintas variantes genéticas relacionadas con las psicosis mayores en un mismo gen o región, de manera que al estudiar una sola se detecta un riesgo mínimo), con las interacciones entre distintos genes o entre genes y ambiente.

De manera tradicional, a la epigenética se le había definido como las modificaciones en las marcas del ADN y las histonas que se transmitían a través de un número limitado

de divisiones mitóticas en células somáticas diferenciadas, pero que eran borradas y reprogramadas entre una generación y otra. De esta manera, la transmisión de perfiles epigenéticos específicos a un hijo no parecía ser posible, ya que durante la gametogénesis y el desarrollo inicial se daba la reprogramación. Sin embargo, en estudios con modelos animales se ha confirmado que hay herencia transgeneracional de epimutaciones originadas de manera natural o inducidas por fármacos, indicando que algunas marcas epigenéticas pueden sobrevivir a ambos procesos de reprogramación. Los gemelos monocigóticos son más similares epigenéticamente que los dicigóticos, lo cual indica que algunas marcas epigenéticas sí podrían derivarse de los gametos. La herencia epigenética en los gemelos estaría mediada por una estabilidad epigenética parcial en las células somáticas de una sola generación, mientras que las contribuciones de la herencia transgeneracional requerirían además de estabilidad epigenética durante la gametogénesis.

Por otra parte, hay evidencia de que agentes ambientales como la dieta, ciertos químicos y el ambiente durante la crianza pueden alterar el estado epigenético de genes específicos y de genomas. Las marcas epigenéticas también muestran cierta inestabilidad mitótica aleatoria, que son cambios no inducidos por estímulos ambientales medibles. Esta inestabilidad aleatoria podría afectar la susceptibilidad a los trastornos heredables. Esto es consistente con la presencia de discordancia entre gemelos idénticos, dimorfismo sexual en la incidencia y gravedad, efectos relacionados al progenitor de origen, curso clínico fluctuante, disminución de los síntomas en pacientes con trastorno bipolar o esquizofrenia de mayor edad y la incidencia no disminuida de la esquizofrenia a pesar de que se relaciona con menor capacidad reproductiva.

Hasta el momento se han realizados estudios en los que se analiza si cambios en la metilación del ADN se relacionan con la esquizofrenia y el trastorno bipolar. A partir de un estudio en el que se analizaron 12 000 regiones ricas en guanina-citocina (CpG), incluyendo islas de CpG en la corteza cerebral *post-mortem* de pacientes con psicosis mayor, se identificaron decenas de sitios con alteraciones en la metilación, algunas de las cuales fueron específicas para un género. Los sitios con distinta metilación entre controles y pacientes incluían genes involucrados en el desarrollo cerebral y las vías de neurotransmisión. Uno de los genes identificados, el HCG9, se analizó después en 1 400 muestras de ADN de pacientes con psicosis mayor y de controles. Los pacientes con trastorno bipolar presentaban menor metilación en varios tejidos *post-mortem*, incluyendo la corteza prefrontal y espermatozoides de personas vivas.

En 22 pares de gemelos discordantes para esquizofrenia o trastorno bipolar se analizaron 27 000 dinucleótidos CpG y se encontraron diferencias importantes en cambios de metilación en genes implicados en trastornos neurológicos. Por otra parte, en otro estudio se reportó que los gemelos discordantes para el trastorno bipolar tenían más diferencias en la metilación de los alelos maternos y paternos en el cromosoma X, en comparación con los pares de gemelos concordantes. Los cambios en la metilación en las psicosis mayores también podrían resultar de una actividad anormal de las metil-transferasas del ADN o cambios en los niveles de donadores del grupo metilo y cofactores. Además se han encontrado diferencias en los patrones de modificación de las histonas en las psicosis mayores.

Del mismo modo se ha detectado una regulación epigenética ineficiente en pacientes con condiciones frecuentemente comórbidas a las psicosis mayores, como la depresión y la dependencia a sustancias. La administración crónica de imipramina revirtió gran parte de la metilación anormal inducida por estrés en ratones que se enfrentaron a un rival y fueron derrotados; el fármaco incrementó la acetilación de histonas en una región que incluye al gen BDNF, el cual participa en la mediación a la respuesta depresiva posterior al estrés.

Se ha demostrado que diversas sustancias psicotrópicas producen cambios epigenéticos en el cerebro pero no se sabe si los efectos terapéuticos son una consecuencia directa de las alteraciones epigenéticas.

La relativa inestabilidad del código epigenético representa un reto para explicar los mecanismos involucrados en la etiología de los trastornos. Se debe tomar en cuenta que las epimutaciones pueden variar en distribución genómica, en el tipo de cambio epigenético de que se trate y el número de tejidos que portan la epimutación. Esto influye en el tamaño de la muestra en los estudios, y los ensayos de este tipo deben identificar de manera contundente epimutaciones que se relacionen específicamente con los trastornos. En el caso más simple, una epimutación afectaría tanto el DNA como las histonas, se requerirían relativamente pocas muestras, se utilizarían técnicas de mapeo de baja resolución y tejidos muy accesibles, como la sangre. De esta manera han sido detectados con éxito epi-mutaciones en el estudio del cáncer colo-rectal.

## Bibliografía:

- LABRIE V, PAI S, PETRONIS A: Epigenetics of major psychosis: progress, problems and perspectives. *Trends Genetics*, 28:427-435, 2012.
- ARGUELLO P A, GOGOS J A: Genetic and cognitive windows into circuit mechanisms of psychiatric disease. *Trends Neurosc*, 35:3-13, 2012.