

Humberto Nicolini y Nuria Lanzagorta

Epigenética de la salud mental

Presentamos los principales hallazgos en el campo de la epigenética y las enfermedades mentales. Dos metodologías resaltan por su frecuencia: el tamizaje del epigenoma y el cálculo de la edad epigenética. Las repercusiones de efectos medioambientales como el estrés, los eventos traumáticos de la vida o las sustancias adictivas en el epigenoma hacen que sea un área de estudio de gran interés.

Enfermedades psiquiátricas y consumo de sustancias

Las enfermedades psiquiátricas provocan un gran desgaste físico, económico y social no sólo en las personas afectadas, sino también en sus cuidadores y familiares, así como en el sistema de salud. Se estima que, entre las más comunes, la depresión y la ansiedad, de manera conjunta, son responsables de al menos 8% de los años vividos con alguna discapacidad.

La asociación entre pacientes con patología psiquiátrica y el uso de sustancias es alta. El efecto se ve reflejado de manera directa en el sistema nervioso del organismo y es secundario al deterioro biopsicosocial progresivo, con el empobrecimiento de sus motivaciones e intereses, el abandono temprano de actividades académicas, deportivas y laborales, la pérdida de contactos sociales, junto con una mayor incidencia de accidentes y traumatismos que afectan de manera directa la calidad de vida. En parte, la mortalidad observada en estos pacientes puede relacionarse con dicho consumo: morirán 25 años antes que la población general y las cuatro causas de muerte principales relacionadas son: sobredosis, suicidio, accidentes y complicaciones en la salud.

Genes, conducta y ambiente

El campo de la epigenética ha mostrado que la exposición a diversos factores del ambiente puede conducir a cambios en la expresión genética que no están relacionados con la secuencia del ADN. Esta característica de adaptación permite al organismo prepararse ante varias circunstancias del entorno, como los factores



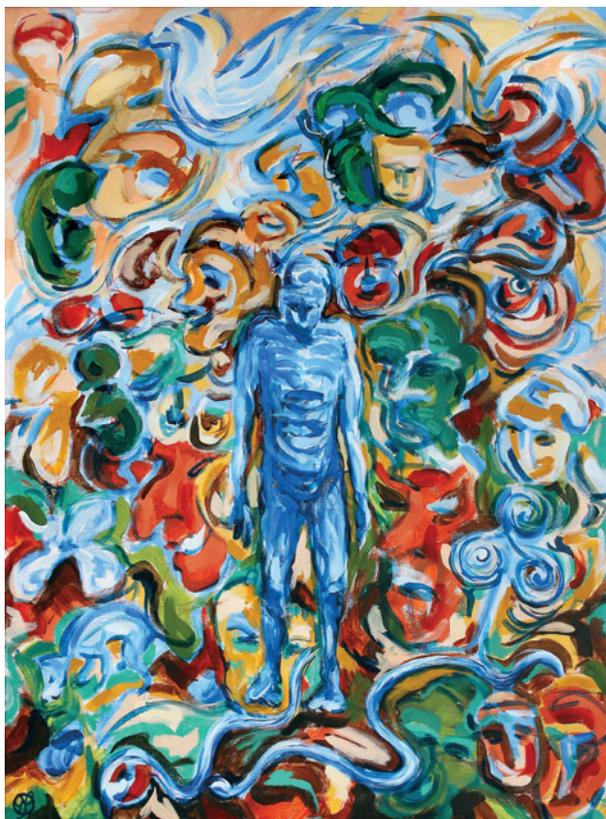
psicosociales, y de esta manera se pueden entender mejor las interacciones entre los genes y la conducta.

El estudio de varios cambios epigenéticos en múltiples patologías psiquiátricas ha producido resultados muy interesantes que señalan diferencias entre casos y controles, incluida una mayor edad epigenética. Además, los resultados más destacados en este campo de investigación han determinado que los psicofármacos afectan los procesos epigenéticos y que los eventos de vida traumáticos pueden dejar huellas epigenéticas.

Hallazgos epigenéticos en algunas enfermedades mentales

Esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno severo del funcionamiento cerebral causado por una interacción compleja de vulnerabilidad genética y exposición a ciertos factores medioambientales. En este contexto de interacción de los genes y el ambiente, los estudios de la epigenética han sido muy importantes porque



han podido asociar las modificaciones epigenéticas en genes específicos (factor neurotrófico derivado del cerebro, receptor D4 a dopamina, enzima COMT) con la presencia de eventos traumáticos y estresores a lo largo de la vida de los pacientes. Con estas metodologías se han explorado muestras limitadas bajo hipótesis en genes específicos que han dado resultados interesantes, pero es deseable ver el resultado de métodos más poderosos capaces de explorar zonas más amplias del genoma para conocer los efectos a nivel de sistemas o vías más complejas. En este sentido, los pasos siguientes consisten en explorar las diferencias en todo el epigenoma a nivel de metilación, ya sea a partir de sangre periférica o en tejido cerebral, así como implementar algoritmos basados en aprendizaje de máquinas que permitan un mayor poder de análisis. De hecho, los resultados de este tipo de estudios han señalado que existen diferencias epigenéticas entre los pacientes con esquizofrenia y los controles sanos.

Autismo

Los trastornos del espectro autista (TEA) son un grupo de patologías complejas del neurodesarrollo que, de igual manera que otros padecimientos psiquiátricos, tienen componentes ambientales y genéticos (Nicolini y cols., 2018). En individuos con diagnóstico de TEA se han identificado diversas alteraciones en cuanto a los perfiles de metilación que se han ligado a su patología. El estudio de muestras postmortem ha sido muy limitado, ya que el acceso a estas muestras es difícil; sin embargo, los estudios en tejido periférico probablemente no estén tan distantes de lo que pueda ocurrir en el sistema nervioso central. Nuestro grupo evaluó la interacción del género en el TEA y encontró que había diferencias de metilación sobre la región 5'UTR del gen *ZFP57*. Éste es uno de los primeros estudios realizados en población no caucásica (Aspra y cols., 2022).

Trastornos de la conducta alimentaria

Los trastornos de la conducta alimentaria son padecimientos severos que muestran como característica principal alteraciones importantes en la forma de comer que acaban por disparar problemas en la salud

general, la calidad y el estilo de vida de las personas. Estos padecimientos tienen una edad de inicio temprana y un fuerte componente hereditario, además de causas ambientales. La modulación epigenética se ha demostrado a partir de la identificación de la hipo o hipermetilación en varios genes en pacientes con bulimia o trastornos de conducta alimentaria (Bulik y cols., 2015).

Adicciones

En cuanto a los problemas del uso de sustancias adictivas, se sabe que esta conducta es una enfermedad neuropsiquiátrica crónica, que la recaída es frecuente y que ocurre en algunas, pero no en todas las personas que se exponen a sustancias adictivas. Se han detectado diferentes firmas epigenéticas en las regiones del cerebro que están directamente vinculadas a los circuitos de la recompensa adictiva. Asimismo, se han identificado importantes factores medioambientales y fármacos de abuso que afectan la expresión y la actividad de la maquinaria epigenética, los cuales dan como resultado cambios en los patrones de metilación y expresión de genes en las personas adictas.

Depresión y trauma temprano

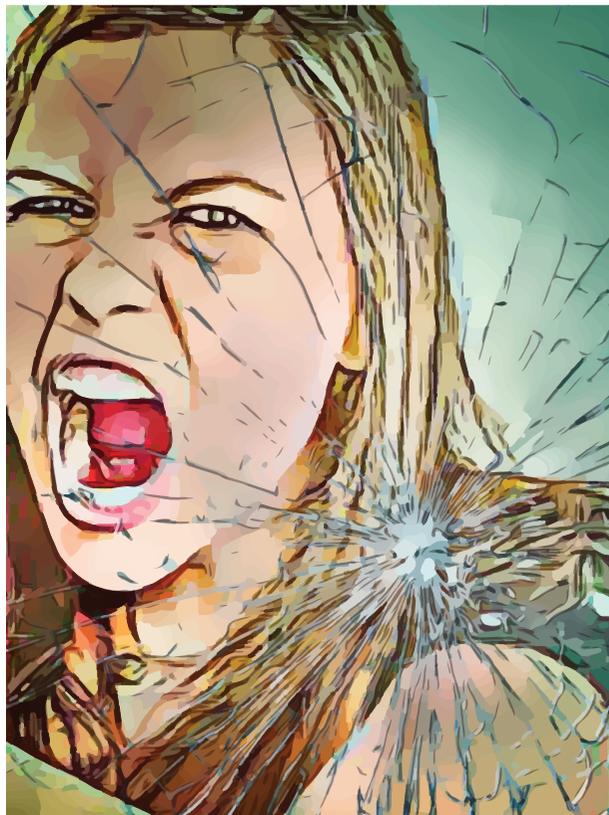
La depresión es uno de los padecimientos más frecuentes en la salud mental y se ha estimado que será una de las causas más importantes de discapacidad para el año 2030. El uso del tejido postmortem para estudiar la metilación es una alternativa; no obstante, obtener una muestra lo suficientemente grande implica un reto importante. Para estudiar la epigenética a gran escala en los trastornos psiquiátricos como la depresión y el trastorno bipolar una buena alternativa es usar tejido periférico como la sangre. Diversos estudios han hecho tamizajes del epigenoma en pacientes con depresión y detectaron varios sitios diferencialmente metilados, la mayoría de vías que señalan a genes expresados en el cerebro. Se ha postulado que la metilación del ADN es uno de los mecanismos por los que traumas emocionales que han ocurrido a edades tempranas puedan quedar “marcados” dentro del genoma. Esto explica cómo el estrés se vuelve tóxico y dañino, lo que afecta el aprendizaje, la conducta y la salud a lo largo de la vida.

Conducta suicida

El suicidio es una de las causas frecuentes de muerte en el mundo y un problema de salud pública que ha venido creciendo con el paso de los años. Las causas de la conducta suicida son múltiples, pero una de las hipótesis importantes señala la interacción en un ambiente adverso y los genes de vulnerabilidad. Las investigaciones epigenéticas han encontrado vías biológicas involucradas en la conducta suicida y se han ido incrementando los estudios que examinan directamente el cerebro de personas que han fallecido por suicidio (Cabrera-Mendoza y cols., 2020). Sin embargo, el fenotipo es altamente complejo y se requieren analizar muchas zonas del cerebro, y tal vez hasta por subtipo celular, para entender adecuadamente la neurobiología y la epigenética de la conducta suicida.

Trastornos mentales y reloj epigenético

 El proceso de envejecimiento biológico es complejo, con múltiples factores involucrados: genéticos, epigenéticos y del estilo de vida. Hay personas con



la misma edad cronológica que presentan características biológicas dispares asociadas con el envejecimiento y que son susceptibles a un mayor número de enfermedades clínicas comunes, incluidas las psiquiátricas.

Recientemente se han propuesto varias estrategias para estimar la edad biológica; entre los biomarcadores de la edad más prometedores se encuentran la metilación del ADN (lo cual llevó al desarrollo de relojes epigenéticos) y la longitud de los telómeros (estudiada en el envejecimiento). Ambos se han asociado con enfermedades relacionadas con la edad y trastornos mentales. En general, los trastornos mentales pueden ser caracterizados por presentar un envejecimiento epigenético acelerado que llega a contribuir al aumento de la enfermedad y la mortalidad (Martínez-Magaña y cols., 2021).

Aplicación de los relojes biológicos en la clínica

Se ha visto que los mecanismos epigenéticos responden a un estrés ambiental prolongado o extremo, como un trauma psicológico. La edad epigenética, por ejemplo, es significativamente mayor en pacientes expuestos a traumatismo por estrés postraumático. También se ha encontrado que el envejecimiento epigenético difiere en sangre y tejido de hígado y cerebro en individuos con dependencia a alcohol o consumidores de heroína.

Después de los 65 años, el riesgo de desarrollar una forma neurodegenerativa de demencia, como el Alzheimer, se duplica cada cinco años. Esta enfermedad es progresiva, irreversible y afecta el sistema nervioso central. Con muestras de pacientes se demostró que existe una aceleración hereditaria de la edad epigenética (medida con el reloj biológico de Horvath, que correlaciona con mediciones neuropatológicas que incluyen placas difusas, placas neuríticas y carga amiloide). En otro estudio en pacientes nonagenarios de México y Costa Rica se encontró un aceleramiento de la edad epigenética en pacientes con Alzheimer de origen tardío (Coto-Vílchez y cols., 2021).

En el trastorno bipolar se ha registrado un alto índice de mortalidad como resultado tanto de causas naturales (enfermedades cardiovasculares y cerebro-



vasculares) como no naturales (suicidio o accidente). Hay pocos estudios que exploran el envejecimiento en pacientes con trastorno bipolar, pero ciertos cambios como alteraciones en la estructura cerebral, desbalance en el estrés oxidativo, metabolismo amiloide, desregulación inmunológica, inmunosenescencia, deficiencias neurotrópicas y el acortamiento de los telómeros convergen sobre un modelo de aceleración del envejecimiento (Rizzo y cols., 2014). Por otra parte, se ha demostrado que hay un envejecimiento epigenético desacelerado asociado con la administración de estabilizadores del estado del ánimo, como el litio (Li), el valproato de sodio (VPA) y la carbamazepina (CBZ).

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica crónica y discapacitante asociada con una gran mortalidad; la esperanza de vida de los pacientes se reduce de 12 a 15 años en comparación con individuos sanos. La mortalidad puede ser atribuida a causas naturales (enfermedades cardiovasculares o respiratorias) o no naturales (accidentes o suicidio); asimismo, pueden involucrar factores internos (riesgo genético) y externos (estilo de vida, comportamientos

de salud adversos, como fumar). Recientemente se ha planteado la posibilidad de que el incremento de la mortalidad está relacionado con el envejecimiento acelerado; es decir, los factores asociados (externos o internos) aceleran los cambios en el estado biológico. Esto respalda la hipótesis de que la gravedad de los síntomas clínicos en la esquizofrenia y el envejecimiento acelerado están vinculados.

Conclusiones

La aceleración del reloj epigenético se asocia con una disminución en la esperanza de vida y un incremento de la mortalidad. Sin embargo, la aceleración del reloj biológico también está relacionada con la variabilidad genética. Para identificar a los individuos que están en riesgo de presentar enfermedades relacionadas con el envejecimiento, como las psiquiátricas, es importante determinar esta variable, de modo que se puedan establecer intervenciones preventivas y conducir a un envejecimiento saludable. Por otro lado, la medicación (estabilizadores del estado del ánimo y antipsicóticos) disminuye la aceleración de la edad biológica. La intervención en

el comportamiento y los estilos de vida puede de alguna manera contribuir a mejorar la calidad de vida y frenar el envejecimiento biológico.

En general, los factores epigenéticos estudiados en las enfermedades mentales han dado una serie novedosa de marcadores moleculares que implican una interacción entre el ambiente y el genoma. Esta interacción es difícil todavía de interpretar, pero muchos de los marcadores encontrados señalan a vías relacionadas con la fisiología del estrés. Asimismo, los nuevos indicadores, como la edad epigenética, también han aportado datos interesantes en cuanto al aceleramiento de la edad biológica en la enfermedad mental y el potencial beneficio que pudieran tener algunos medicamentos; sin embargo, todavía se necesita hacer más investigación en este campo.

Humberto Nicolini

Instituto Nacional de Medicina Genómica.
hnicolini@inmegen.gob.mx

Nuria Lanzagorta

Grupo Médico Carracci.
lanzagorta_nuria@gmc.org.mx

Referencias específicas

- Aspra, Q. *et al.* (2022), "Epigenome-Wide Analysis Reveals DNA Methylation Alteration in ZFP57 and Its Target RASGFR2 in a Mexican Population Cohort with Autism", *Children*, 9:462.
- Bulik, C. M., Z. Yilmaz y J. A. Hardaway (2015), "Genetics and epigenetics of eating disorders", *Adv. Genom. Genet.*, 5:131-150.
- Cabrera-Mendoza, B. *et al.* (2020), "High polygenic burden is associated with blood DNA methylation changes in individuals with suicidal behavior", *Journal of Psychiatric Research*, 123:62-71.
- Coto-Vílchez, C. *et al.* (2021), "Genome-wide DNA methylation profiling in nonagenarians suggests an effect of PM20D1 in late onset Alzheimer's disease", *CNS Spectrums*, 16:1-27.
- Martínez-Magaña, J. J. *et al.* (2021), "La presencia de algún trastorno psiquiátrico podría alterar el reloj epigenético en gemelos monocigóticos", *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.*, 56(6):361-363.
- Nicolini, H. (2018), "Autismo, la patología del momento en la psiquiatría", *Salud Mental*, 41(3):editorial.
- Rizzo, L. B. *et al.* (2014), "The theory of bipolar disorder as an illness of accelerated aging: implications for clinical care and research", *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 42:157-169.