

7mo Congreso Argentino Pediatria General Ambulatoria

Somos mucho más que nuestros genes. Epigenética y salud

Diana A. Jerusalinsky

LaNyN-IBCN, Fac. de Medicina, CONICET / UBA

Salta, Pcia. de Salta

7-9 de Noviembre de 2018

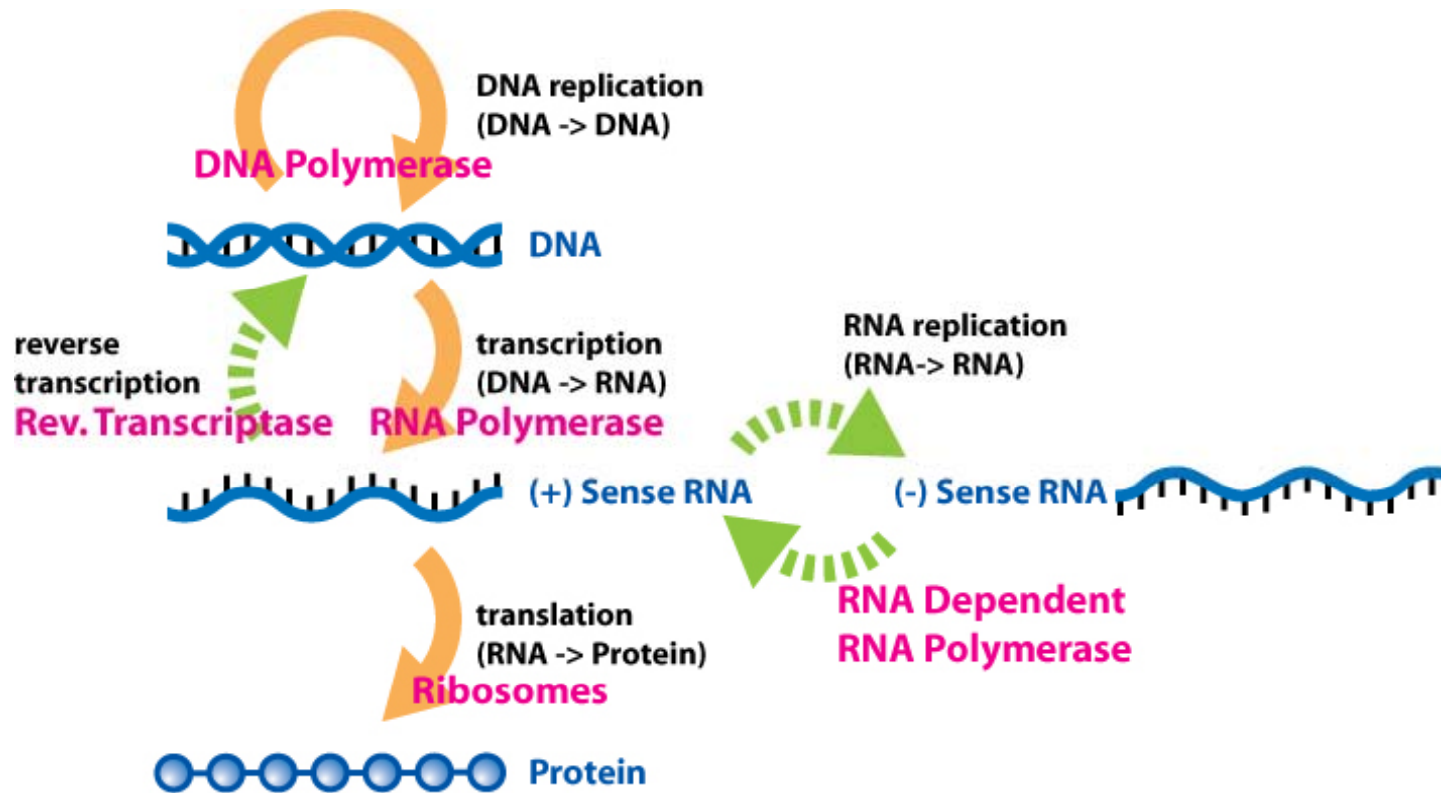
Que entendemos por Epigenetica?

Conrad H. Waddington (1940, 1953)

- Por qué una célula somática sanguínea (ej. linfocito) en un medio ácido se convierte en una célula madre pluripotente?
- Por qué se produce o activa cierto tipo de cáncer?
- Por qué desarrollamos deterioro cognitivo asociado al envejecimiento?
- Como es que sale volando una mariposa desde el capullo en que se encerró una oruga?!
- Por que y como se desarrolla un/a niño/a a partir de una sola célula?!



Dogma Central de la Biología Molecular Genómica



Genoma - Epigenoma

Dogma central de la Biología Molecular

- ADN--transcripción---ARN---traducción---Proteínas

***Splicing* alternativo, o corte y empalme alternativo**

Un gen = una proteína

Un gen = varias proteínas diferentes (hasta cientos!)

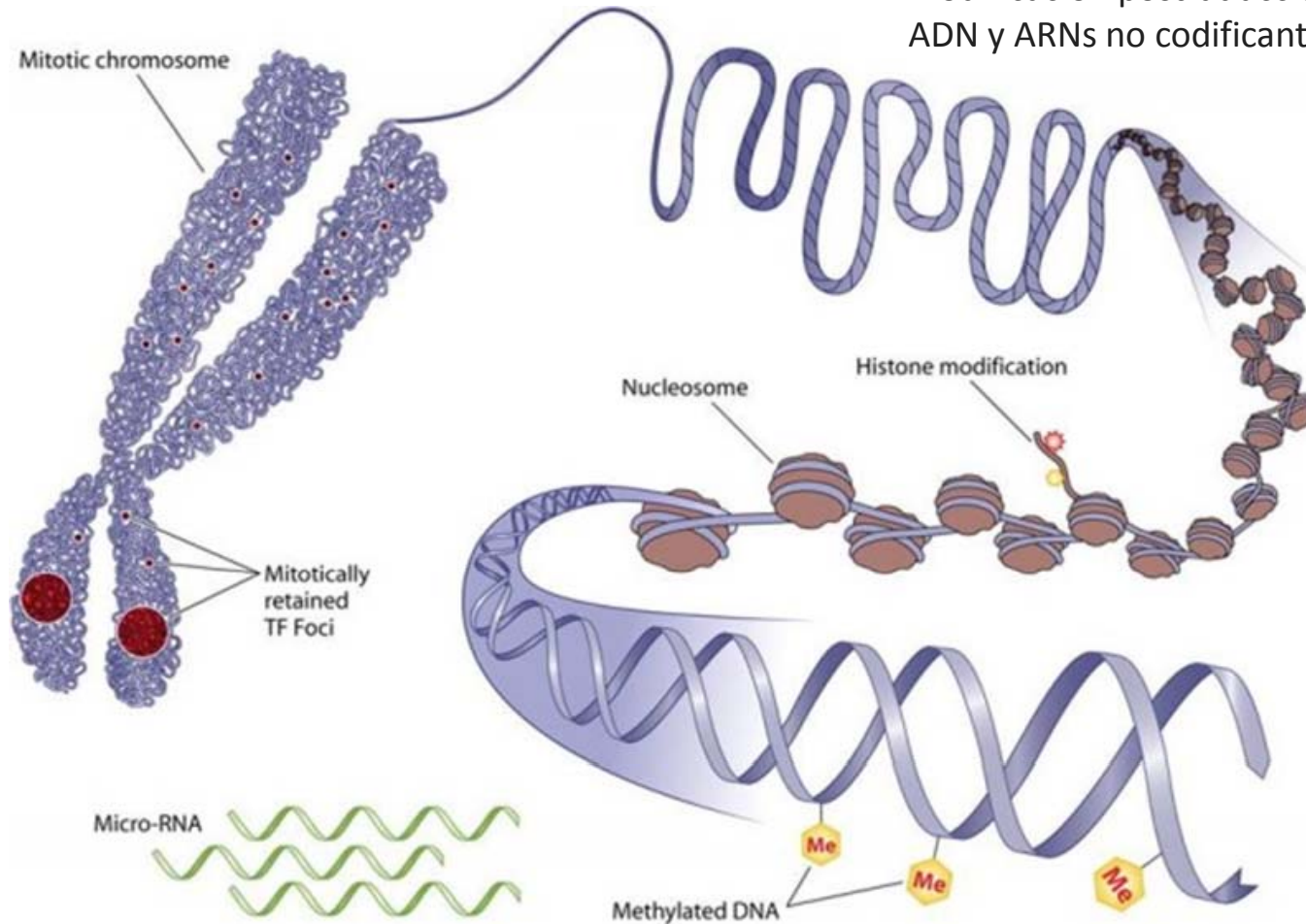
Epigenoma

Regula la expresión de los genes: transcripción de ADN a ARN y síntesis de proteínas.

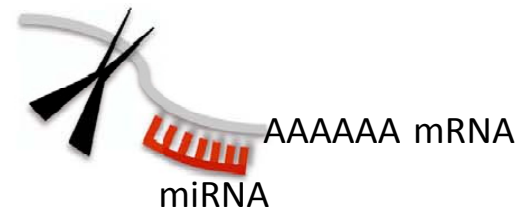
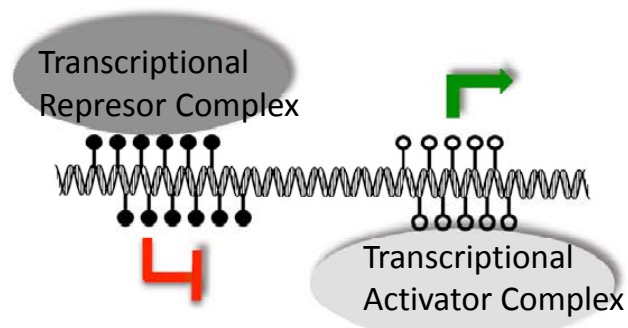
- Roles durante el desarrollo:
 - Perpetuación de la **determinación del destino celular, la heredabilidad, la impronta genómica**

Cromosomas, Cromatina: ADN, Histonas y ARNs

Características principales de la regulación epigenética:
modificación postraduccional de histonas, metilación del
ADN y ARNs no codificantes



Principales eventos de la Regulación Epigenética: Modificación postraduccional de Histonas, Metilación del ADN, y ARN no codificante



Epigenética y Nutrición: inflamación (NEC)

- Nutrición temprana, lactancia materna y metabolismo del carbono: depende de los donantes y cofactores de metilos en la dieta, incluida la metionina, la colina, el ácido fólico y la vitamina B12
- Enterocolitis necrotizante neonatal (ECN): enfermedad intestinal inflamatoria **devastadora**, afecta principalmente a bebés prematuros o a los que nacieron antes de 37 semanas.
 - Alteraciones en la metilación del ADN intestinal pueden contribuir a una alta susceptibilidad a NEC. El intestino experimenta cambios rápidos en la metilación del ADN durante los primeros días: bacterias adecuadas pueden inhibir el factor nuclear NF- κ B en células B activadas (factor de transcripción crucial en la respuesta inflamatoria y en muchas afecciones fisiológicas y patológicas, incluida la respuesta inmune, apoptosis y carcinogénesis).
- **Inhibición de la vía de NF- κ B por la leche materna:** suprimirá genes de las citocinas proinflamatorias, como IL-8, IL-1 y el factor de necrosis tumoral (TNF). La lactancia materna puede prevenir la NEC programando la secreción de sIgA, a través de su influencia en la composición de la microbiota intestinal.

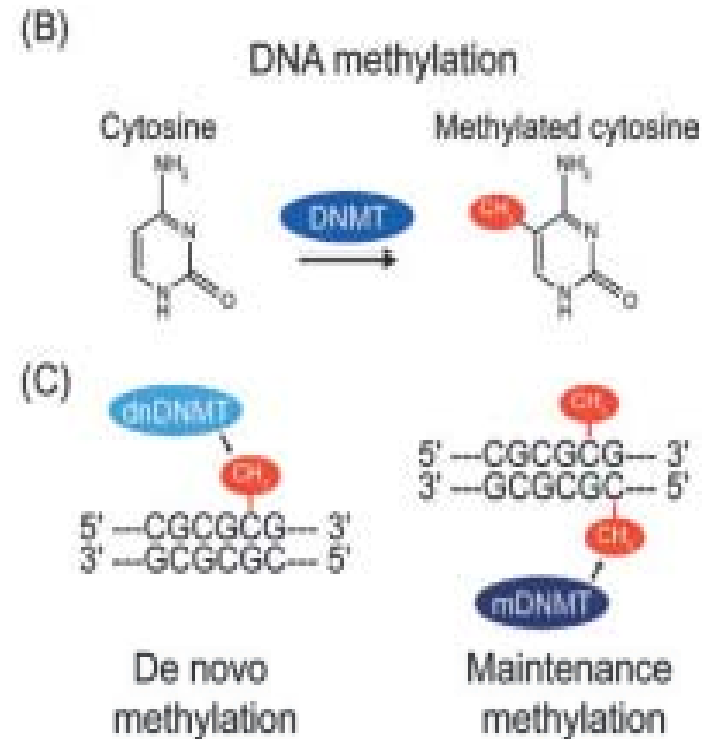
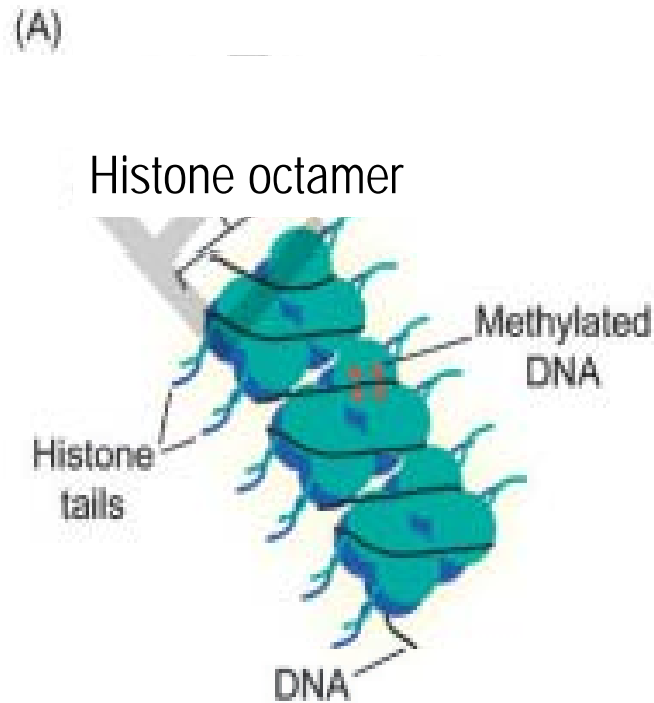
Epigenetica y Nutricion: Sistema Inmune Tendencia a la Obesidad

- Sistema inmune.
 - Mecanismos propuestos similares a los de la NEC: la microbiota intestinal actúa epigeneticamente sobre la expresión de los genes de citocinas proinflamatorias e IgA.
 - Perturbaciones pueden participar en la susceptibilidad a varias enfermedades al modular el desarrollo inmune a través de modificaciones epigeneticas.
- Obesidad.
 - Se ha sugerido que la lactancia materna se asocia negativamente con la metilación del gen de la leptina (LEP) en niños muy pequeños.
 - Leptina: uno entre varios neuropéptidos implicados en la regulación de la ingesta de alimentos y el metabolismo de las grasas.
 - El riesgo de obesidad podría ser epigeneticamente controlado.

Metilacion del ADN

En islas de CpG del promotor: reprime expresion del gen.

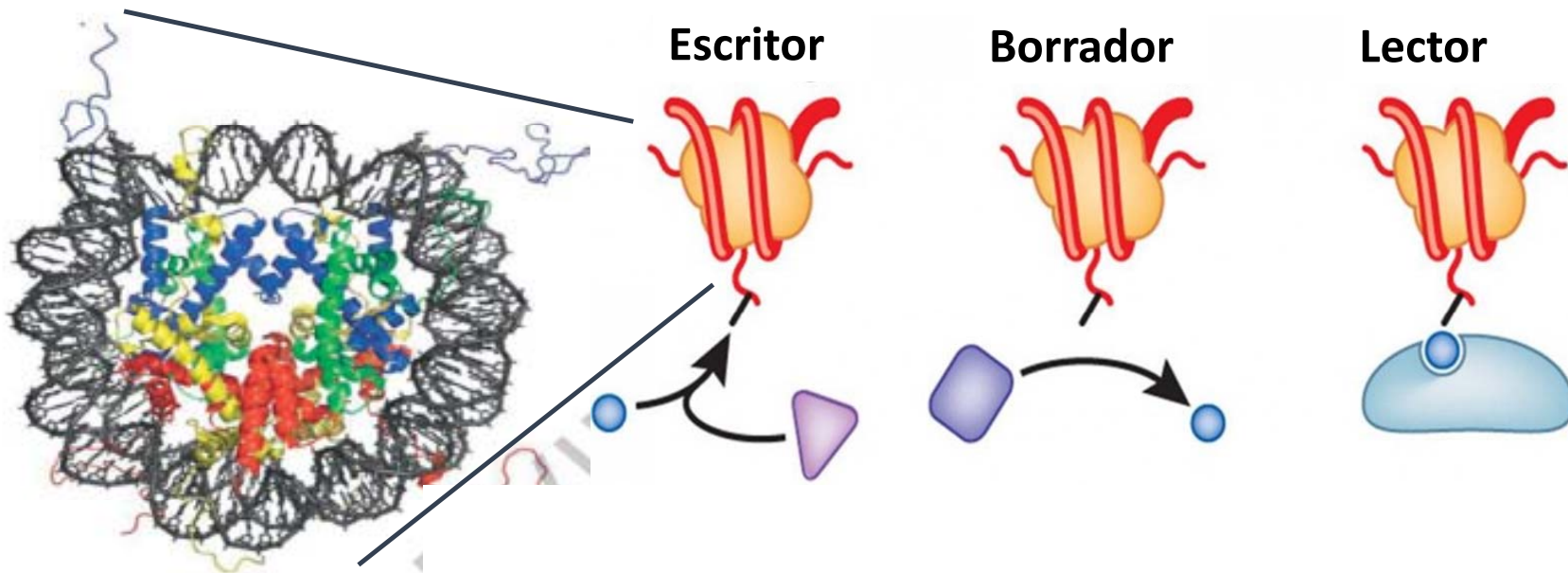
En la secuencia codificante del gen: da resultados variables, dependiendo del gen y su estado.



Nucleosomas, Histonas con sus colas, HAT y HDAC

HAT: acetilasas agregan acetilos sobre lisinas: marcas epigeneticas

as lisinas



Childhood maltreatment and stress-related psychopathology: the epigenetic memory hypothesis

Pierre-Eric Lutz, Daniel Almeida, Laura M. Fiori, and Gustavo Turecki

McGill Group for Suicide Studies, Douglas Mental Health University Institute, McGill University, 6875 LaSalle Boulevard, Verdun, Quebec, Canada, H4H 1R3

Childhood maltreatment (**CM**) is all too frequent among western societies, with an estimated prevalence of 10 to 15%. CM associates with increased risk of several psychiatric disorders, and therefore represents a worrying public and socio-economic burden. ...determining by which mechanisms early-life adverse experiences affect mental health over the lifespan is a major challenge.

Epigenetic mechanisms, in particular DNA methylation, represent a form of molecular memory that may modify brain function over extended periods of time, as well as serve as a bio-marker of behavioral phenotypes associated with CM. ...Human studies suggest that DNA methylation is a crucial substrate mediating neurobiological consequences of CM throughout life, thereby potentiating maladaptive behavioral patterns and psychopathological risk.

Curr Pharm Des. 2015 ; 21(11): 1413–1417.

Epigenoma y Adversidad Temprana (MI)

- El gen mas investigado y revisado en estudios epigenéticos de MI es el GR:
 - i) hallazgos en animales apuntan hacia la metilación diferencial del ADN como resultado de las **variaciones en la atención materna**, y de
 - ii) **respuestas disfuncionales hipotálamo-hipófisis-suprarrenales (HPA)** al estrés en humanos con una historia de MI.
- Fueron los primeros hallazgos en proporcionar evidencia de una interacción entre la adversidad de la vida temprana y el epigenoma humano.

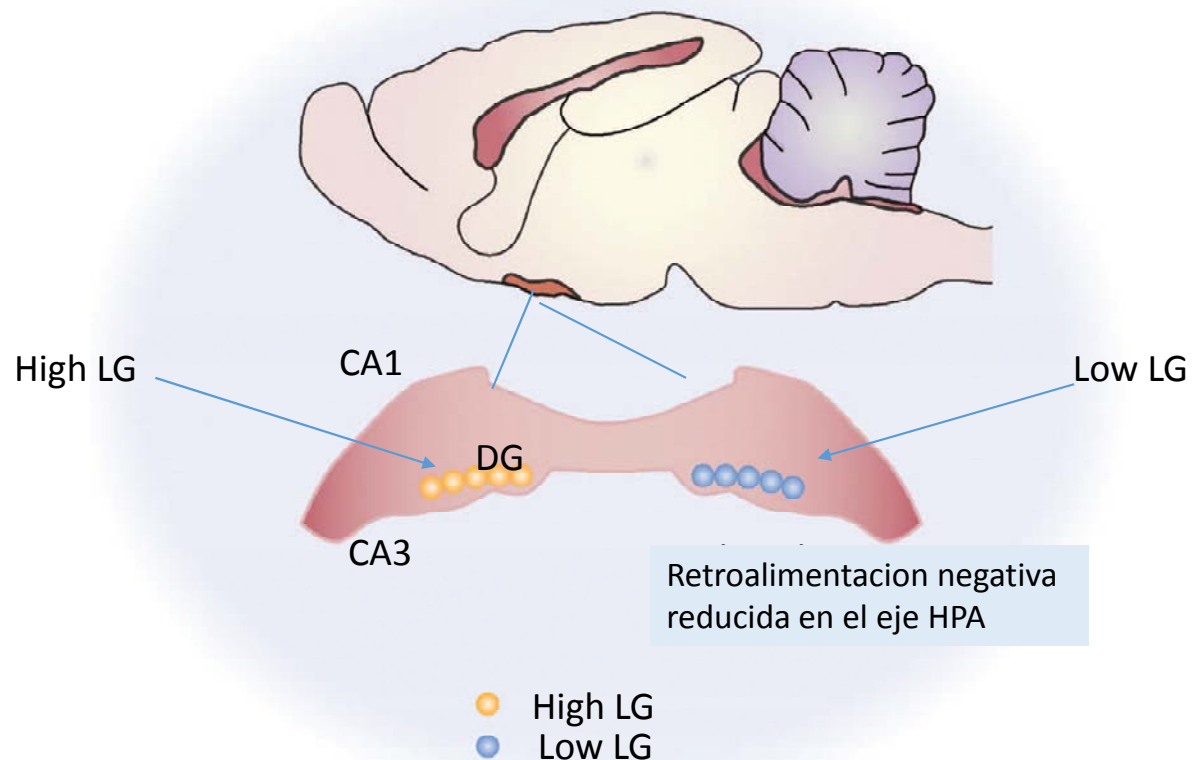
Epigenética y comportamiento:

1er caso documentado por M. Meaney y M. Szyf (Universidad McGill, Montreal, 2004)

- Las características de la nutrición y acicalamiento por una **rata madre** en las 1ras semanas determina cómo responderán las crías al **estrés** a lo largo de su vida.
- Inmediatamente después del nacimiento, **grupos metilo reprimen el gen del receptor a glucocorticoides (GR) en las crías**, el gen no puede ser transcrito (habrá muy poco ARNm y GR), mostrando baja respuesta al estrés
- Estimulación de las crías por la **rata madre** promueve la **activación de las vías de señalización del estrés, eliminando los grupos metilo del ADN** (aumentando ARNm de GR y GR).

Cuidado materno

Impacto de la falta de cuidado materno (low LG) en rata vs. cuidado adecuado (high LG) sobre los niveles de GR en hipocampo. Low LG se asocia con niveles disminuidos de GR, con feedback negativo alterado sobre la respuesta al estrés del eje HPA.



Estres durante el desarrollo temprano

- Exposición al estrés: beneficioso o tóxico? puede depender de múltiples factores individuales.
- Mayoría de los estudios se centran en los resultados negativos de la exposición al estrés durante el desarrollo.
- Adversidad de la vida temprana (maltrato infantil, negligencia, pérdida de los padres, bajo estatus socio-económico)
 - Factor de riesgo importante para múltiples resultados de salud negativos, incluida la psicopatología adulta
 - Se ha asociado con discapacidades cognitivas, interpersonales y de comportamiento, estrés postraumático, TDAH, autismo, adicción, trastornos de ansiedad, depresión, suicidio, problemas de salud crónicos como enfermedades cardiovasculares y respiratorias, diabetes, obesidad y cáncer.
 - Ha sido sugerido que **grandes regiones del epigenoma podrían estar impactadas.**

Hipotesis de trabajo: Epigenética de vías neuronales y neuronas

- Varios genes y vías neuronales son probablemente reprogramados por epigenética como resultado del MI, alterando el eje HPA y las respuestas de estrés a lo largo de toda la vida

Epigenética y Sustancias Adictivas

- Modificaciones epigenéticas: estudios en roedores con etanol, nicotina, cocaína, anfetamina, metanfetamina y opiáceos.
- Y **estudios en humanos con alcohol, nicotina y opiáceos.**
 - Aumento de **vulnerabilidad** a la sustancia y a la **sobredosificación**.
- El abuso resulta en **cambios epigenéticos mayores en varios componentes del sistema de recompensas** en roedores (por ej, núcleo accumbens).
 - Cambios en las **áreas de placer-recompensa contribuyen a cambios neuronales y conductuales duraderos** asociados con una **mayor probabilidad de adicción, mantenimiento y recaída**.
 - **Cambios epigenéticos** relacionados con el fármaco **en los padres afectan negativamente a la descendencia**: menor memoria espacial de trabajo, disminución de la atención y disminución del volumen de algunas regiones.

Epigenetica, Neuroplasticidad y Suicidio

- Se identificaron **248 promotores hipermetilados y 114 hipometilados en suicidas con historia de adversidad temprana.**
- Algunos de esos cambios ocurren específicamente en neuronas, en **genes relacionados con neuroplasticidad** (ALS2, NR1D1, HIST2H2AB)
- También hubo cambios epigenéticos en células gliales (oligodendrocitos: mielina).
- Es poco probable que los niveles de metilación del ADN, que aumentan o disminuyen globalmente (por ej. a través de DNMT o inhibidores de HDAC) tengan un potencial terapéutico amplio, ya que esto podría
 - a) mejorar un subconjunto de adaptaciones inducidas por ELA, a costa de empeorar a otras, y
 - b) tener efectos dañinos en tipos de células no afectados por ELA. Por lo tanto, los tratamientos futuros deberán ser específicos para cada célula y lugar.

Neuro-epigenetica

Day y Sweatt

- Las neuronas no se dividen!!!
 - Diferencia el papel que desempeñan los mecanismos epigenéticos en neuronas adultas, del que desempeñan durante el desarrollo:
 - perpetuación de la **determinación del destino celular, heredabilidad, impronta genómica**

Early-Life Experience, Epigenetics, and the Developing Brain

Marija Kundakovic and Frances A Champagne*

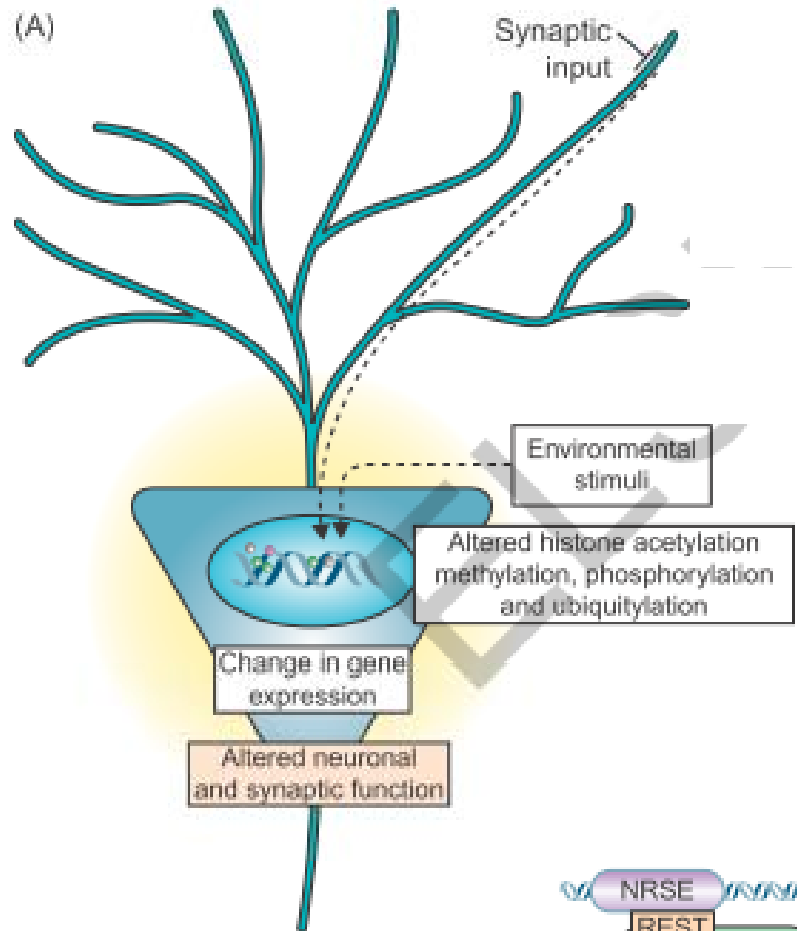
Department of Psychology, Columbia University, New York, NY, USA

- El desarrollo es un proceso dinámico que involucra el interjuego entre genes y ambiente. En Mamíferos, la calidad del ambiente postnatal esta dado por las interacciones entre los padres y las cria que promueven el crecimiento y la supervivencia y pueden dar lugar a diferentes trayectorias de desarrollo con implicancias para las características neurobiológicas y comportamentales de la vida posterior
- Evidencia sugiere que los factores epigeneticos (ie, DNA methylation, posttranslational histone modifications, and small non-coding RNAs) pueden jugar un rol critico en estos efectos de los cuidados parentales. Si bien esta evidencia proviene primariamente de estudios en roedores, **there is increasing support for these effects in humans**. Through these molecular mechanisms, variation in risk of psychopathology may emerge, particularly as a consequence of early-life neglect and abuse. ...We will highlight evidence of dynamic epigenetic changes in the developing brain in response to variation in the quality of postnatal parent–offspring interactions. The recruitment of epigenetic pathways for the biological embedding of early-life experience may also have transgenerational consequences and we will describe and contrast **two routes through which this transmission can occur: experience dependent vs germline inheritance...**
- **Neuropsychopharmacol Reviews** advance online publication, 30 July 2014; doi:10.1038/npp.2014.140

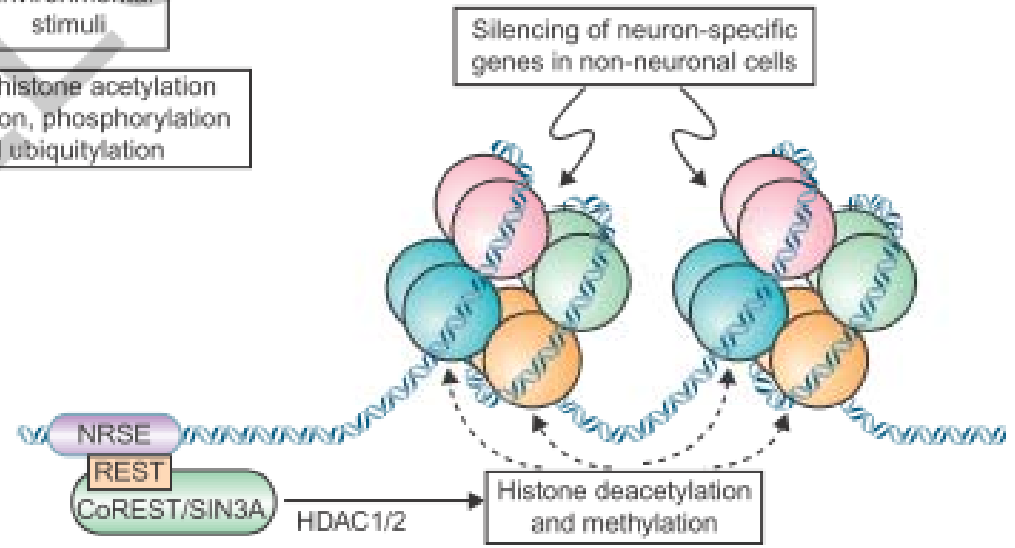
Neuroepigenetica, desarrollo del SN y neuroplasticidad

- **BDNF:** neurotrofina mas abundante en cerebro, importante rol en la **regulación del neurodesarrollo, neurogenesis, plasticidad sináptica y conectividad.**
- **Niveles bajos de BDNF** durante el desarrollo se asociaron con **ansiedad, depresión y PTSD.**
- **Estresores crónicos disminuyen el BDNF:** los efectos de la adversidad temprana dieron tanto aumento como disminución, dependiendo de la gravedad del estresor, edad, región cerebral, sexo y background genético.

(A)



(B)



Neuroepigenetica y Trastorno Bipolar

- Hipometilación del promotor genético de la enzima catecol-O-metiltransferasa unida a membrana (COMT) en el lóbulo PF de individuos con trastorno bipolar (en muestras post-mortem).
 - COMT metaboliza la dopamina en la sinapsis.
 - Los hallazgos sugieren que la hipometilación del promotor da una sobreexpresión de COMT provocando mayor degradación de DA (menor nivel en el cerebro).
 - La modificación epigenética en el lóbulo PF sería un factor de riesgo para el trastorno bipolar
- Otro estudio no encontró diferencias en epigenoma: diferencias en diagnóstico, muestras y metodología.

Trastorno depresivo mayor (MDD):

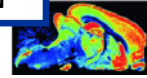
Una mayor actividad del eje HPA da disminución de BDNF por epigenética, en modelos animales.

Neuroepigenetica

- André Fischer (Goettingen, Alemania): el deterioro cognitivo asociado al envejecimiento, aumentando dramáticamente en la sociedad actual debido a la mayor esperanza de vida, se asocia con la disminución de la acetilación en la histona 4 lisina 12 (H4K12) en cerebro de ratón
- Ángel Barco (Inst. Neuroci., Alicante): mostraron el papel de los inhibidores de histona deacetilasas (HDACi) en la expresión génica del hipocampo de ratón, una región esencial para la formación de la memoria
- Manel Esteller (director del IBIDELL, Barcelona): mundialmente reconocido en el campo de la epigenética del cáncer, ha sugerido, trabajando tanto en cerebros de ratón como en humanos, que cambios típicos durante la adolescencia podrían tener bases epigenéticas

Tabla 1. Algunas de las áreas donde los mecanismos epigenéticos han sido implicados con la función del sistema nervioso humano

Función o trastorno	Mecanismo(s) implicados
Aprendizaje y memoria	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA, miRNA
Neurogénesis adulta	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA
Respuesta al estrés	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA
Enfermedad de Alzheimer	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA
Esquizofrenia	Metilación del DNA, miRNA
Depresión y/o suicidio	Metilación del DNA
Trastorno bipolar	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA, miRNA
Comportamientos de adicción y recompensa	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA, miRNA
Trastorno por estrés postraumático	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA
Envejecimiento cognitivo	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA

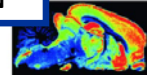


Genética.

- La hipótesis de que los desordenes psiquiátricos mayores podrían ser atribuidos a unas pocas variantes genéticas, ha sido altamente cuestionada y prácticamente descartada.

Epigenética.

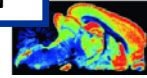
- Mecanismos epigenéticos han sido involucrados en la patogénesis de AS, FXS, RettS, esquizofrenia, desordenes bipolares y depresivos.
- Un mayor riesgo podría deberse a interacciones sinérgicas de **múltiples genes de susceptibilidad, con factores neuroepigenéticos**: drogas, estrés u otras influencias ambientales (incluyendo a los “otros”), capaces de actuar sobre la cromatina neuronal y el ADN, alterando la expresión de genes.



Epigenética:
metilaciones de citosina,
cambios postraducción de histonas,
imprinting genómico (podría heredarse?)

Metilacion del ADN en CpG

- Alteraciones en el estado de metilación de ciertos genes (*MeCP2* y *EGR2: early growth response gene-2*): factores de vulnerabilidad que podrían dar lugar a gran variabilidad fenotípica y complejidad molecular (*Percy, 2011; Arch. Neurol. 68:985-89*).
 - Espinas dendríticas inmaduras en muestras cerebrales de pacientes con Síndrome de Rett, correlaciona con expresión disminuida del *EGR2*, posiblemente debido a errores en la regulación acoplada de ambos genes durante la maduración neuronal (vía molecular dependiente de actividad).



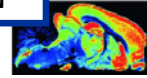
Cambios en mecanismos neuroepigenéticos han sido involucrados en:

- Desordenes del “espectro autista” (ASD)
 - Autismo clásico (AS),
 - Asperger (AspS),
 - PDD-NOS,
- Síndrome de Rett (RTTS),
- Síndrome del X frágil (FXS),
- Esquizofrenia, Desordenes Bipolares y Depresión

Síndrome del XF

- En varones, incidencia 1 / 1.200
- En mujeres 1 / 2.500.

La diferencia entre sexos esta estrechamente relacionada con la causa genética del síndrome.



Neuroepigenetica

- **SRett (*Retts*)** (1966): congénita con compromiso neurológico,
 - Afecta casi siempre a XX.
 - Persistente y progresiva.
 - **Anomalía dominante del X, brazo largo (Xq28), en posición *MECP2***, encargada de producción de la proteína MeCP2 (metil-cit de enlace 2).
 - **Mutaciones en gen *MeCP2*: regulador epigenético clave que reprime genes.**
 - Reversibilidad? (A Bird, Univ. Edinburgh, UK, 1999)
 - (1/10000).

Gen *FMR-1* descrito por Verkerk y col.(1991)

- Descubrimiento del gen *FMR-1* : esfuerzo internacional que involucró a los laboratorios de **Stephen Warren** (Atlanta, Georgia), **David Nelson** (Baylor College), y de **Ben Oostra** (Holanda).
- Se expresa activamente en espermatogonias, en neuronas del hipocampo y del cerebelo y en otros tipos celulares.
- **SXF (*FXS*)**: mutación genética, regulación epigenética:
 - **Repeticiones de CGG** dan susceptibilidad al silenciamiento epigenético
 - ***FMR1 (FX mental retardation-1)***: codifica una proteína cerebral esencial para el desarrollo cognitivo (Xq).
 - 230-1000 repeticiones CGG metiladas apagan el gen.
 - 55-200 repeticiones: premutación
 - < 1 % de SXF serian atribuibles a otras mutaciones del gen ppd.
 - (1/1200 varones y 1/2500 mujeres).

El gen *FMR-1* y su producto FMRP

- Producto del gen: **proteína FMRP** (siglas de *Fragil X syndrome Mental Retardation Protein*), puede encontrarse en el núcleo y en el citoplasma celular
 - Con capacidad de unirse a determinados ARN mensajeros
 - Implicada en el **transporte de esos ARNm desde el núcleo hasta el citoplasma para su traducción a proteínas**
- La proteína FMRP puede ser clave en la regulación de **cambios estructurales neuronales** y en la **maduración mediante estimulación ambiental**, particularmente en la **selección de las conexiones a establecerse entre las neuronas.**

Síndrome de Prader-Willi y de Angelman

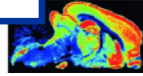
Regulación por impronta genómica

- **Síndrome de Angelman:** junto con el de Prader-Willi, ej. clásico de enfermedad genética cuyo origen y herencia dependen del mecanismo de impronta genética: **ausencia de expresión de genes que se encuentran en el mismo locus del cromosoma 15.**
- La expresión de genes del locus relacionado con ambas enfermedades es diferente si se trata del cromosoma materno o paterno: por mecanismos epigenéticos. en un individuo sano se expresan unos genes del cromosoma materno y otros del paterno.
- Si el **locus materno se pierde o está mutado, se produce el síndrome de Angelman.**
- Si se **pierde o muta el paterno, se desarrolla el síndrome de Prader-Willi.**
- Gen en ese locus: **UBE3A** (proteína ubiquitina-ligasa E3A).

Conclusiones

- La mayor parte de la **investigación epigenética es correlacional**: establece asociaciones pero no relaciones de causalidad, por lo que es necesaria más investigación experimental para poder establecer causalidad.
- La epigenética explica, por ej., por qué una célula somática sanguínea (ej. linfocito) al ponerla en un medio ácido se convierte en una célula madre pluripotente, por qué se producen o activan ciertos tipos de cánceres, por qué desarrollamos deterioro cognitivo con el envejecimiento y por qué y cómo se forma un niño a partir de un cigoto con un genoma repetido por igual en todas sus células.
- Se diferencia el papel que desempeñan estos mecanismos epigenéticos en neuronas adultas de los que desempeñan durante el desarrollo, como la perpetuación de la determinación del destino celular, heredabilidad, la impronta genómica, etc.
 - Esto llevó a Day y Sweatt a proponer el término *neuroepigenética*





CONCLUSION

- No hay (hasta ahora) un gen único –o unos pocos genes comunes- que den cuenta del autismo o de TEA.
- Estarían involucrados múltiples genes, cada uno podría ser un factor de riesgo para parte del síndrome y su regulación epigenética sería muy relevante.
- La presencia de **factores genéticos, epigenéticos y no genéticos** en el desarrollo de las unidades funcionales cognitivo-neuronales (ciertos circuitos de neuronas con sus sinapsis) a lo largo de toda la vida, abre un amplio abanico de oportunidades para la terapéutica de los desordenes del desarrollo.

NEUROCIENCIAS y PSICOANÁLISIS

- Existe hoy una cosmovisión realmente abarcativa y valida acerca de la mente humana y sus componentes esenciales, la conciencia y el inconsciente - funciones sustentadas por el cerebro- para explicar-comprender los comportamientos humanos?
- El psicoanálisis, a partir de su teoría y de la clínica, vino a desentrañar los misterios de la mente, los sueños, los procesos inconscientes y a tratar de comprender-interpretar los vínculos.
- Las neurociencias, cuyo objeto de estudio es el sistema nervioso, investigan sobre su estructura y funciones, y las de sus componentes, tratando de comprender esas funciones emergentes del cerebro llamadas superiores.
- Ambas disciplinas tienen puntos de convergencia, y verdaderas intersecciones en los fenómenos de plasticidad del sistema nervioso, que permiten dar una base biológica a la huella psíquica-significante, y nos podrían ayudar a sustentar-comprender la teoría y mejorar la práctica.
- Las neurociencias y las disciplinas asociadas pueden referir hoy la interacción de la epigenética y la plasticidad cerebral con el ambiente, lo que impactaría en la constitución del sujeto.

Sujeto y Psicoanálisis

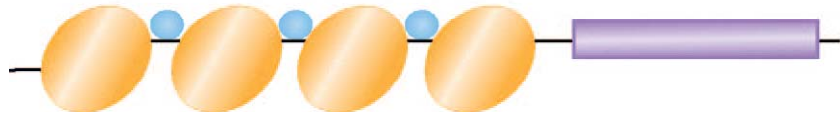
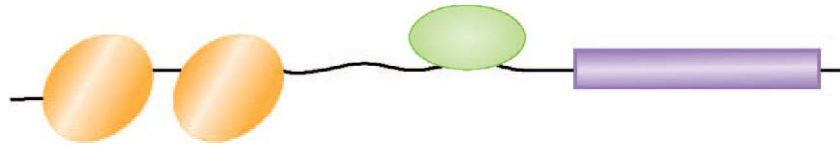
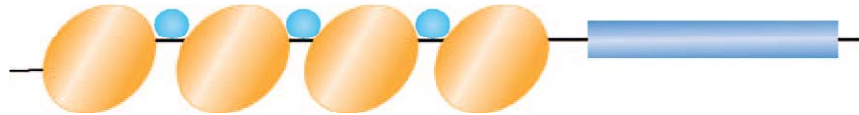
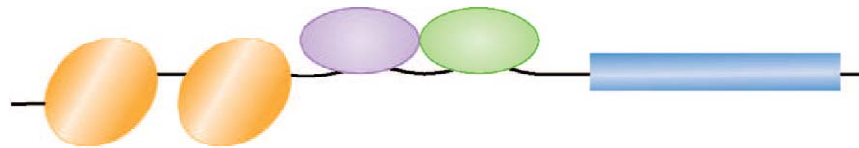
- El equipamiento constitucional biológico -necesario- no es suficiente para garantizar un adecuado desarrollo y una estructuración psíquica normal.
- Se requiere de una intervención activa de los padres o cuidadores, direccionada a determinar posiciones, significados, llenar lugares originariamente vacíos de conductas adaptativas, configurar normas...
 - En suma, construir una **matriz de funcionamiento y diferenciación de objetos y personas, de un interior y un exterior, de una objetividad y una subjetividad**, imprescindibles para la organización de la vida de cada individuo.

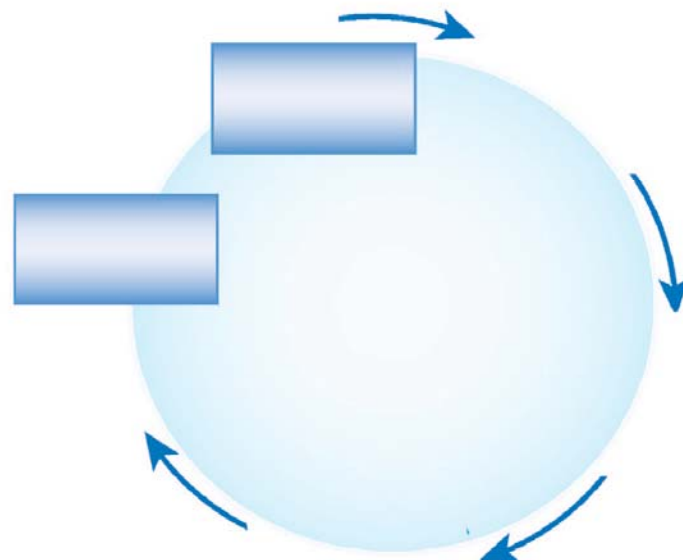
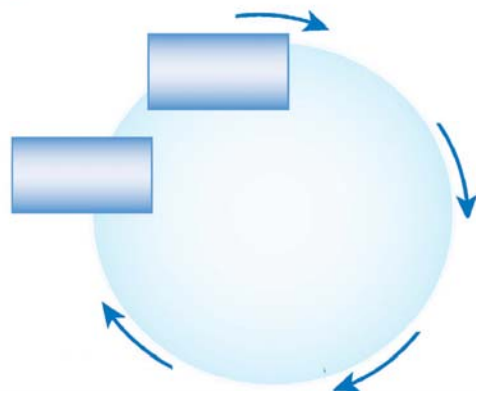
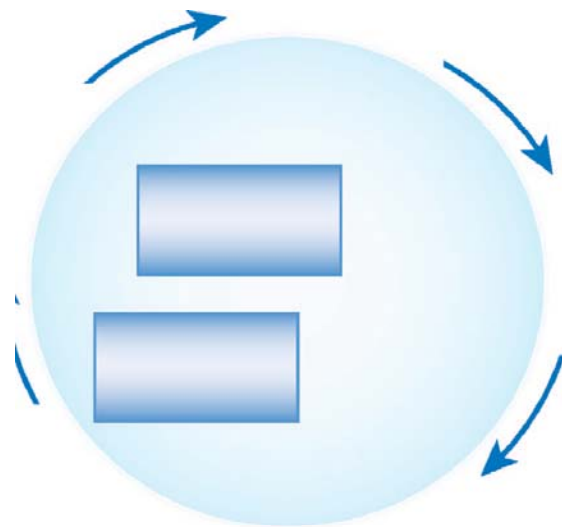
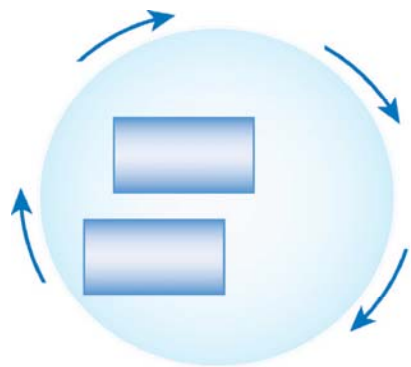
Sujeto y Psicoanálisis

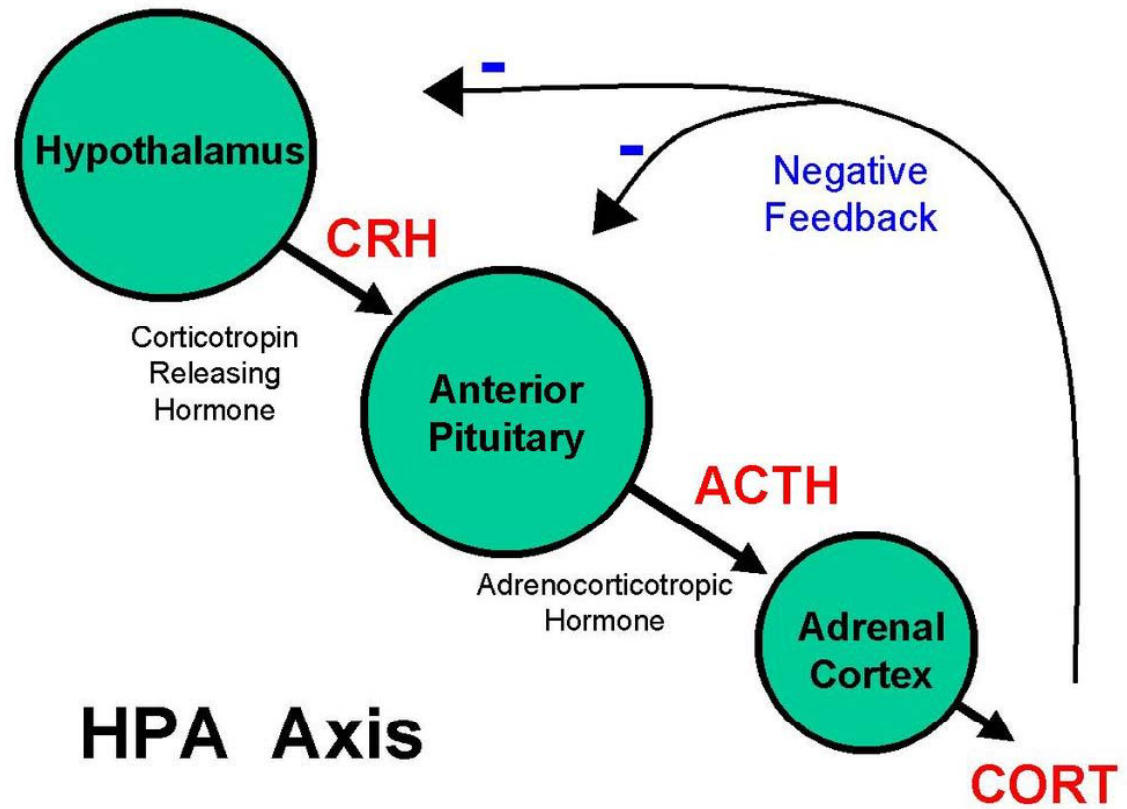
- La estructura que el psicoanálisis denomina 'sujeto', no viene previamente establecida, sino que es el producto de una laboriosa construcción psicológica.
- El psicoanálisis ha descubierto gran parte de los fundamentos lógicos de esas operaciones de transmisión.
 - Por eso, constituye una herramienta sensible para detectar si esas operaciones están llevándose a cabo o no, y si están configurándose de la manera necesaria para la estructuración de ese sujeto.

IRDI

- El valor del instrumento IRDI radica en permitir la localización a tiempo, de problemas que, una vez detectados y adecuadamente tratados, permitirán al niño un proceso de desarrollo más rico y creativo, con mucho menos sufrimiento.
- La investigación multicéntrica de indicadores clínicos de riesgo para el desarrollo infantil está disponible en la dirección electrónica
http://www.proceedings.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=MSC0000000072005000100007&lngnrm=abn

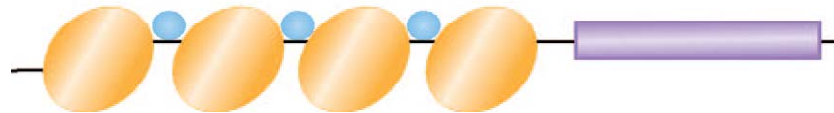
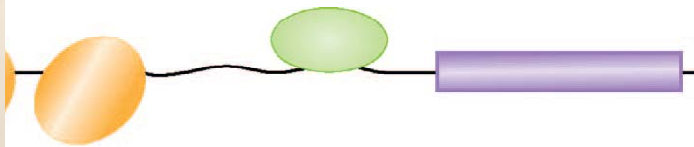
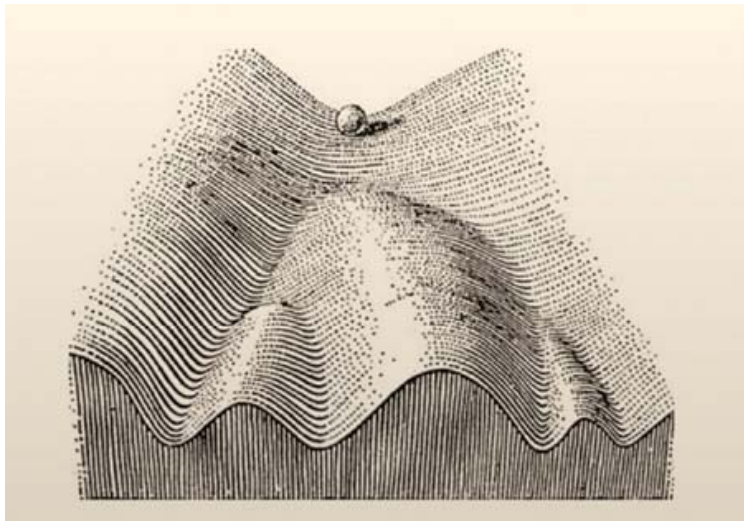


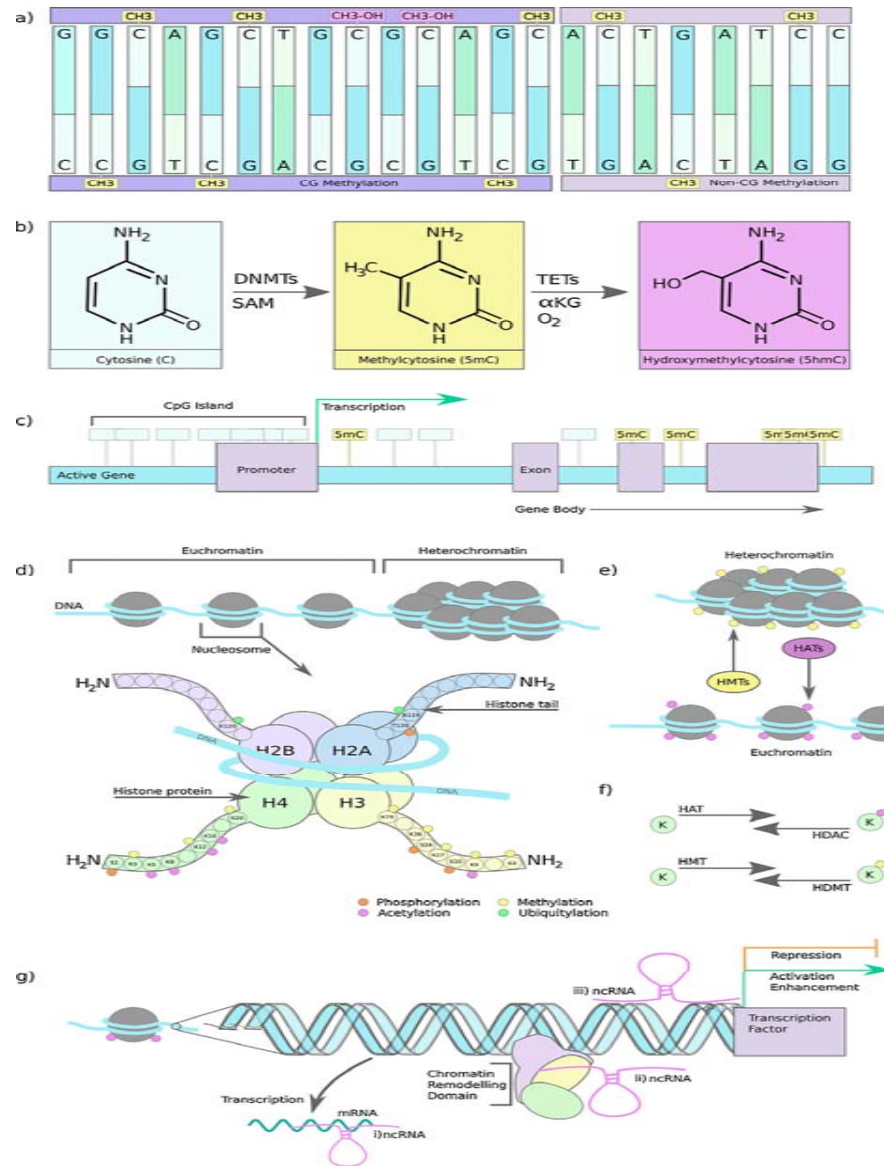


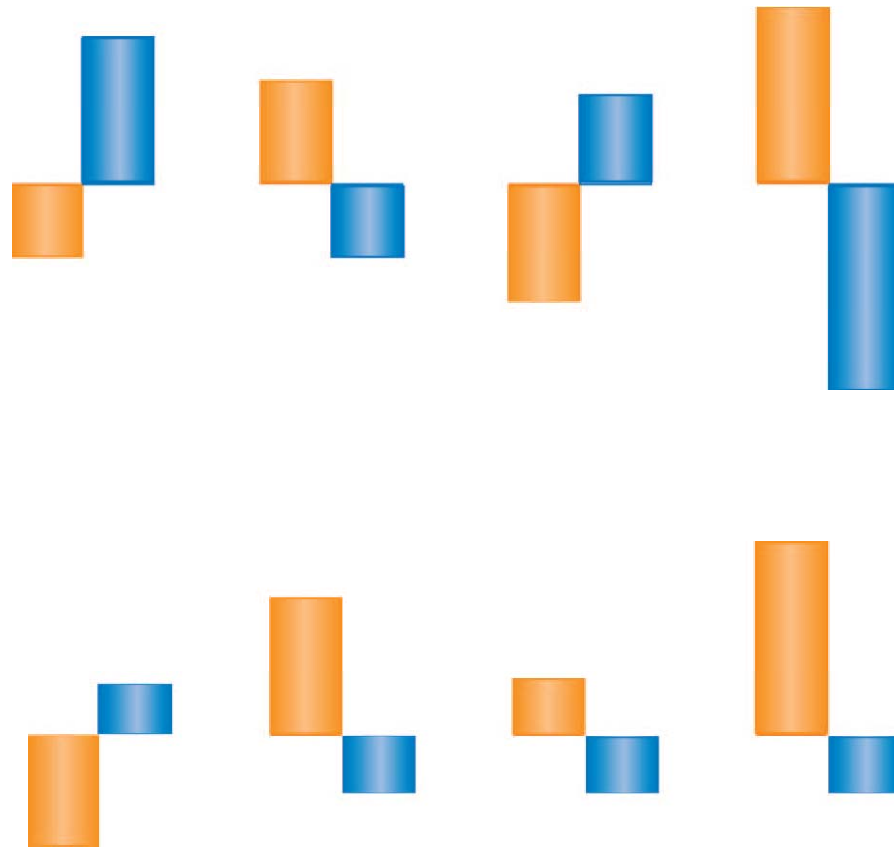


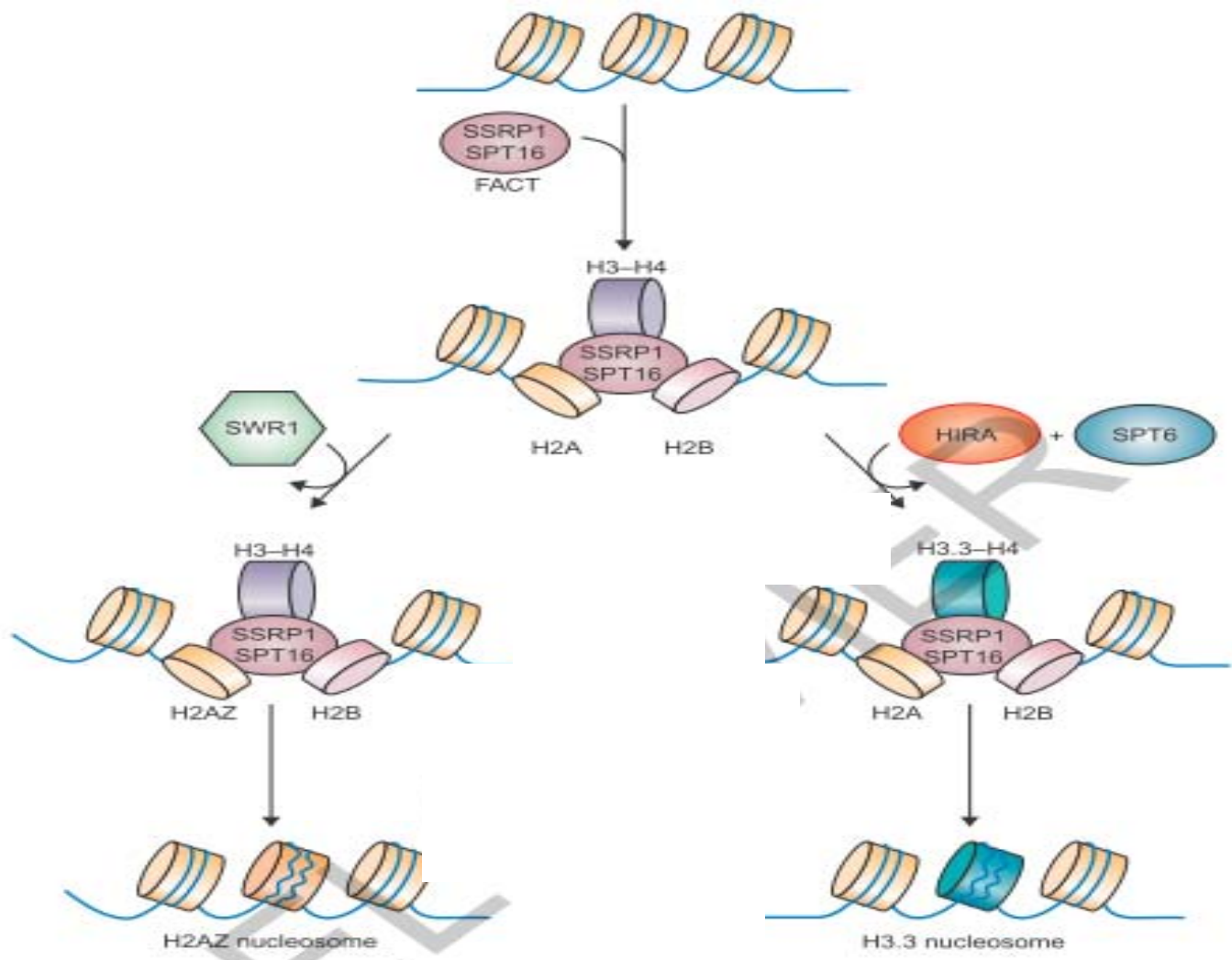
HPA Axis

«La epigenética es la ciencia que estudia el conjunto de procesos químicos que modifican la actividad del DNA sin alterar su secuencia» (C.H. Waddington, 1953)
La epigenética estudia y da explicación a estas interacciones









Neurociencias y Neuroplasticidad

- *Neurons that fire together wire together!*

Donald Hebb, 1949

Esas neuronas/sinapsis serían el detector de coincidencia.

Por que mecanismo molecular?

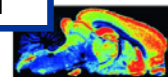
Que propiedad confiere dicha plasticidad neuronal al cerebro?

La capacidad de registrar en forma duradera en los circuitos las informaciones del entorno y permitir que las experiencias dejen huella en esos circuitos.

Son huellas moleculares y celulares a nivel de los mecanismos mas finos de funcionamiento.

Teoría sináptica de la memoria y el aprendizaje

- Un aprendizaje deja una **traza de memoria –o huella mnémica-**,
- Se asentaría en un cambio en el **número, tamaño y eficacia de las sinapsis** involucradas.
- La memoria sería, a nivel celular y circuital el resultado de **cambios a nivel sináptico producidos por la experiencia.**

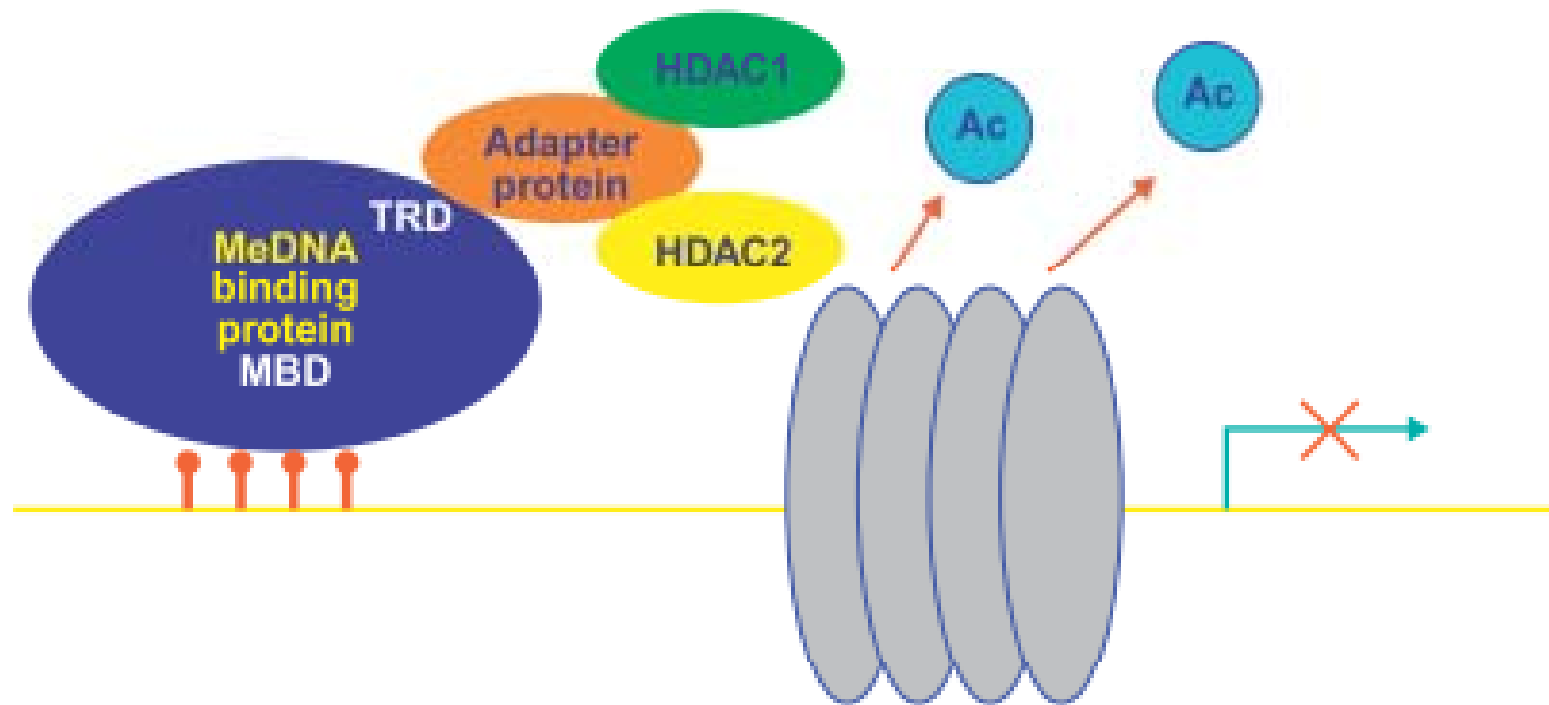


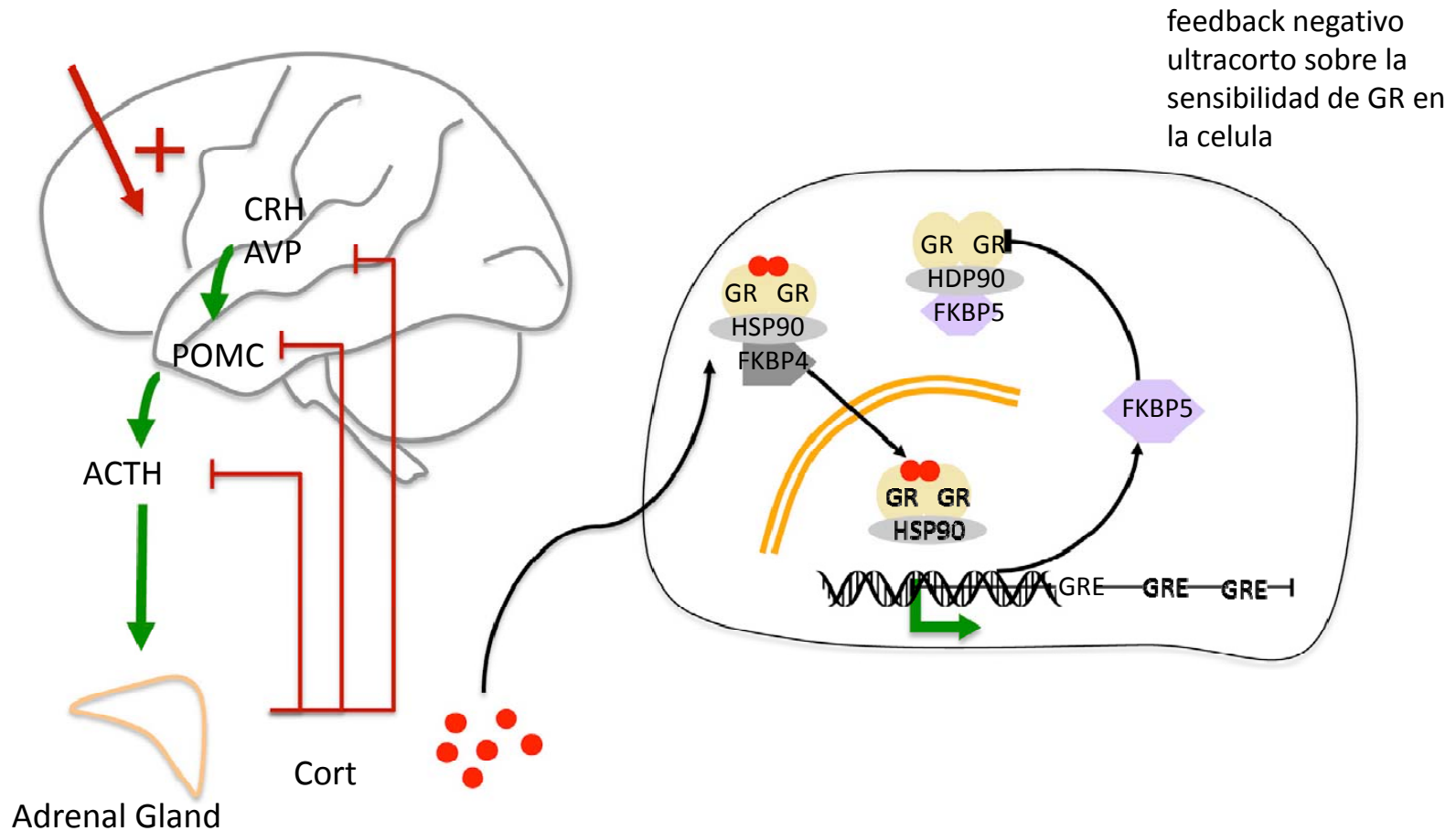
Regulacion del Splicing Alternativo (SA)

- Un único gen es capaz de generar muchas proteínas.

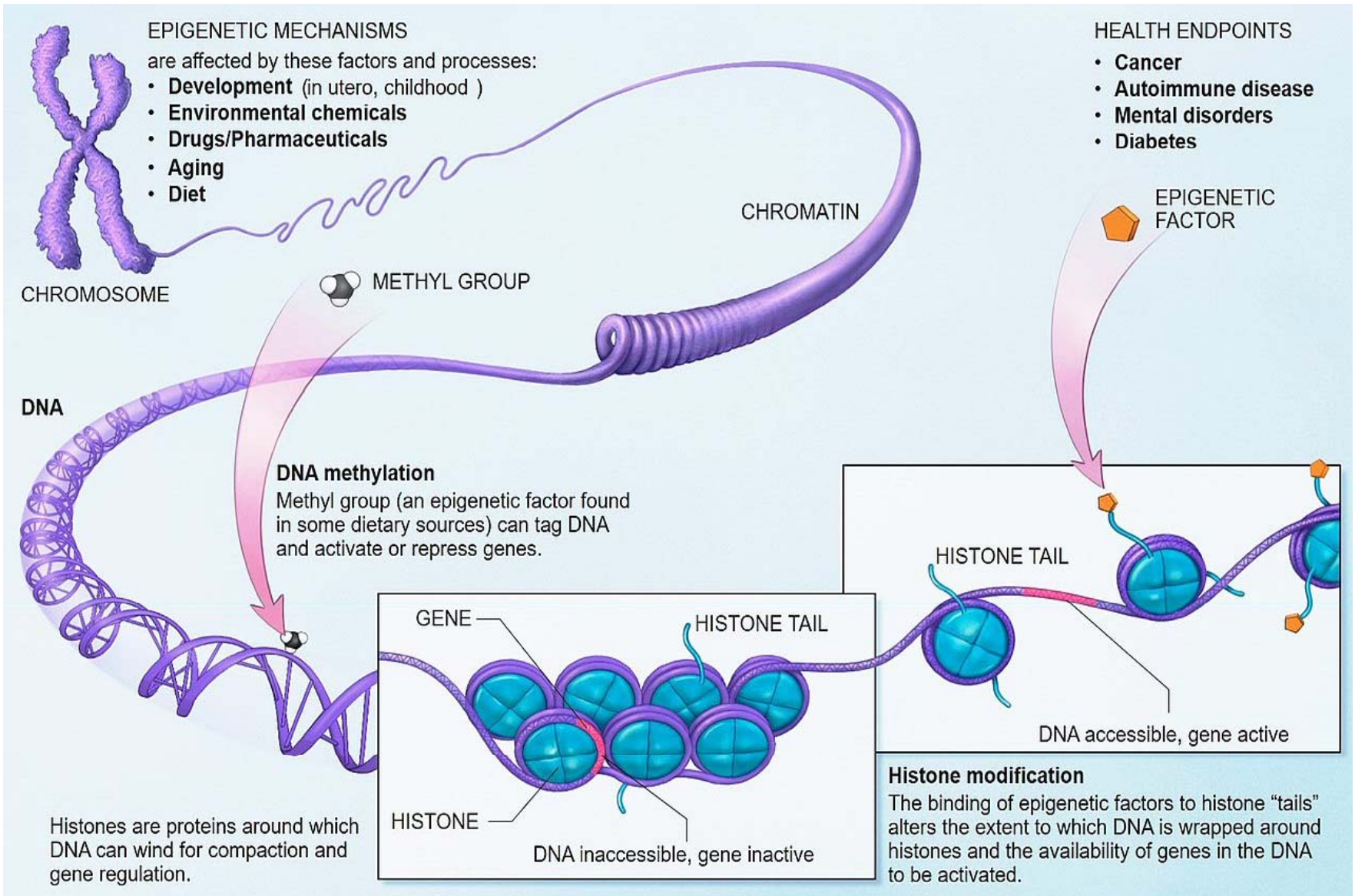
Lab de ARK

- Descubrieron que los promotores afectan al splicing alternativo (SA) a través de cambios en la velocidad de elongación de la transcripción y el reclutamiento de factores de splicing a la RNA polimerasa.
- Descifraron cómo el daño del DNA por luz ultravioleta y cambios epigenéticos en la cromatina modulan el SA a través de su acoplamiento con la transcripción.

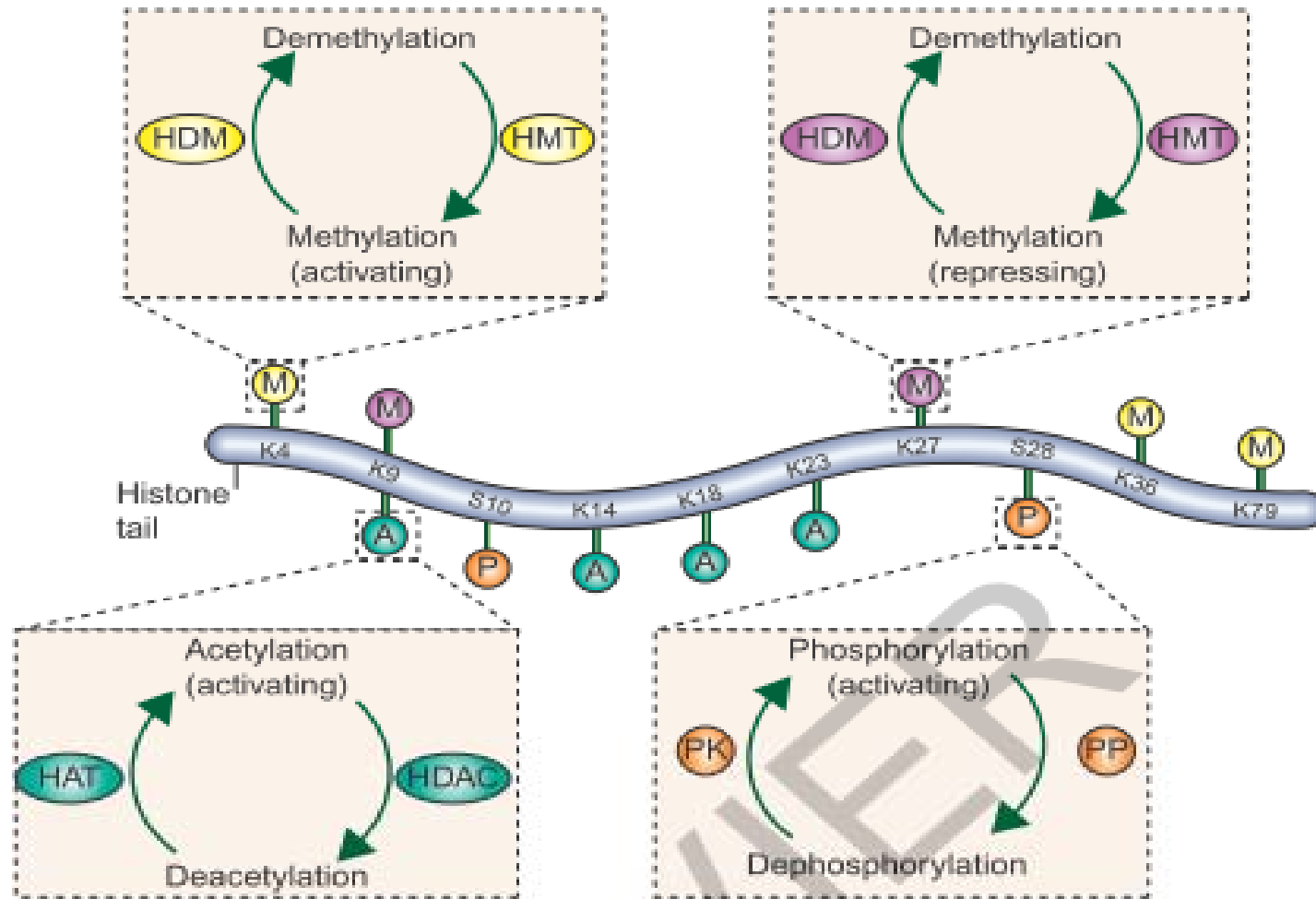




El estrés y las adversidades de la vida temprana activan el sistema de hormonas del estrés y pueden programarlo epigenéticamente hacia una alteración de por vida de una respuesta hormonal sensibilizada a estresores aun menores



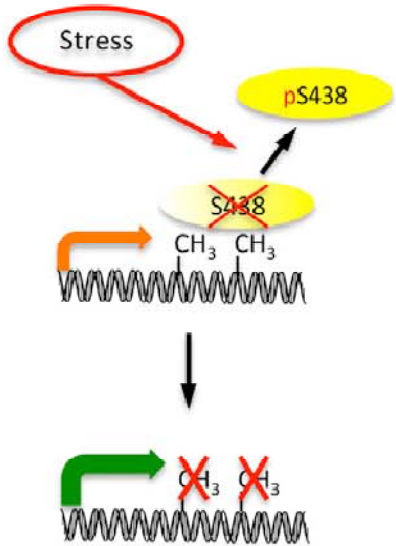
Modificación postraduccional de histonas: metilación, acetilación, fosforilación



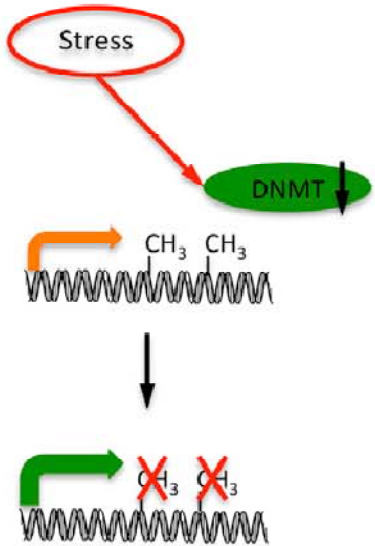
Estrés: puede influir sobre el Epigenoma a Diferentes Niveles, por Diferentes Mecanismos

Early Life Stress Trauma exposure

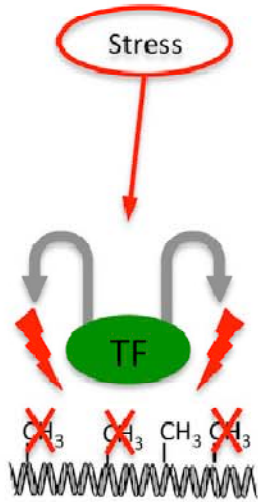
A Post-translational modification of epigenetic enzymes



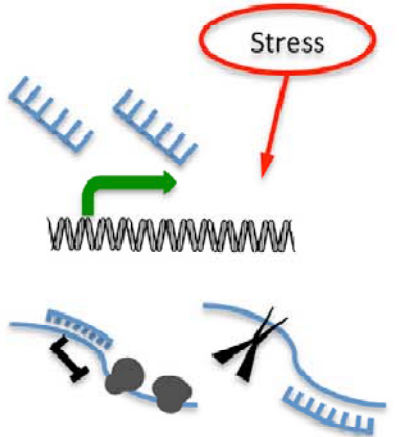
B Transcriptional activation or modulation of epigenetic readers, writers and erasers



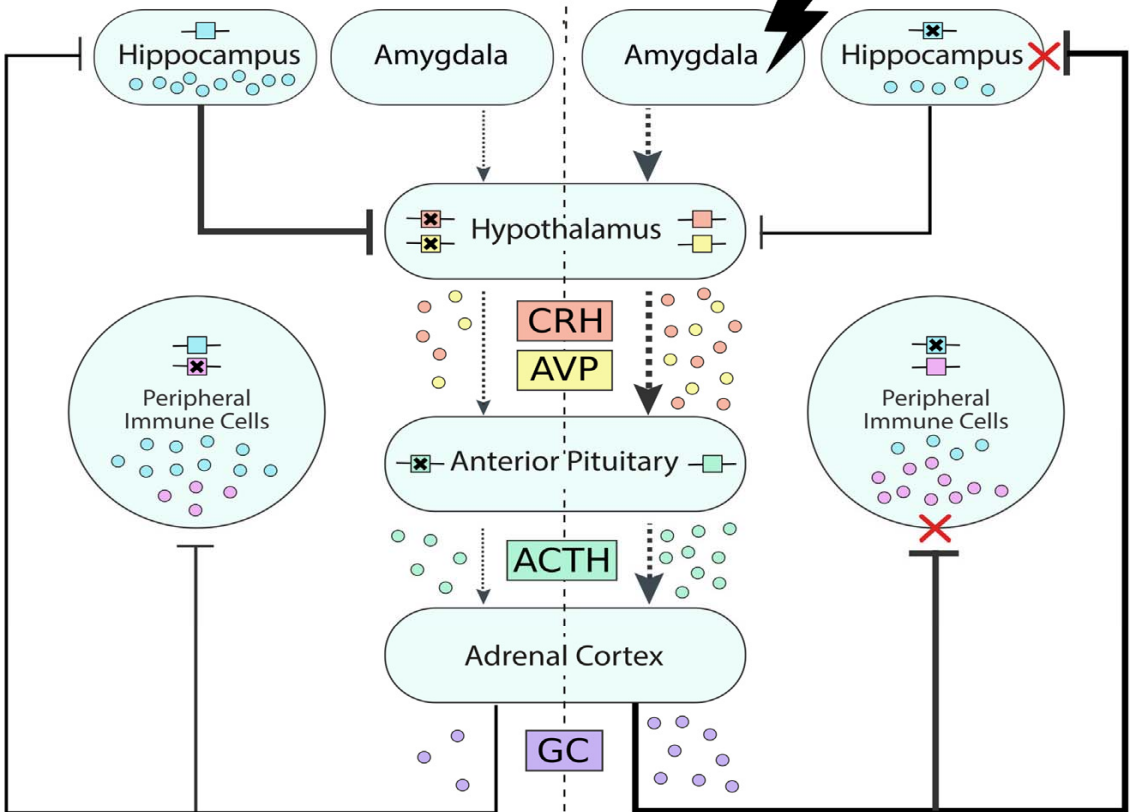
C Local activation of DNA binding proteins and transcription factors



D Expression of ncRNAs impacting transcriptional and translational processes and influencing other epigenetic mechanisms through guiding DNA methylation and histone modification



reduced early life stress increased early life stress



- GR - Glucocorticoid receptor
 - CRH - Corticotropin-releasing hormone
 - AVP - Arginine vasopressin
 - ACTH - Adrenocorticotropic hormone
 - GC - Glucocorticoids
 - FKBP5 - F506 binding protein 5
- Expression
 - Decreased epigenetic repression
 - ⊗ Increased epigenetic repression

- Estos hallazgos sugieren que la adversidad puede afectar profundamente tanto la transcripción como la traducción, de manera global.
- Sin embargo, las alteraciones de la maquinaria epigenética asociadas a la adversidad pueden ser específicas para el sexo y la edad.

La metilación diferencial del ADN se produjo como una función de CM en la región promotora.

- Metilación de 2 sitios CpG del DNA en la región promotora del exón 1F del gen GR estaba aumentada en los suicidas con antecedentes de CM en comparación con los suicidas no abusados y con los controles (no suicidas), con disminución de expresión de GR
- Metilación diferencial del ADN como función de CM en la región promotora dio disminución del FT NGFI-A
- Varios genes y vías neuronales son probablemente reprogramados epigenéticamente por MI, alterando el eje HPA y las respuestas de estrés a lo largo de toda la vida

Conclusiones de un metaanálisis en humanos

- Encuesta transnacional (2010) sobre 12 tipos de factores de estrés en la vida temprana, en **51945 adultos realizada por la Organización Mundial de la Salud [184]**: más del 60% de los individuos en países de ingresos más bajos y más altos han estado expuestos al menos a un tipo de ELA, mientras que el 38% ha experimentado al menos dos
- **Es poco probable que los niveles de metilación del ADN que aumentan o disminuyen globalmente (por ej. a través de DNMT o inhibidores de HDAC) tengan un potencial terapéutico amplio, ya que esto podría**
- **a) mejorar un subconjunto de adaptaciones inducidas por ELA, a costa de empeorar a otras, y**
- **b) tienen efectos dañinos en tipos de células no afectados por ELA. Por lo tanto, los tratamientos futuros deberán ser específicos para cada célula y lugar.**

Gen que mapea en ese locus: *UBE3A* (proteína ubiquitina-ligasa E3A).

- Su expresión y la de otros genes cercanos depende de la regulación por un **centro de impronta génica**. (Si ese centro está metilado, reprime la expresión de ciertos genes y si no, activa la de otros).
- Si el 'blanco' falta, está mutado o se metila de forma anormal, falta la expresión de *UBE3A* (o por delección del gen).
- La clínica observada en el síndrome puede ser causada por diversas variantes a nivel genético.

Epigenetics of Stress-Related Psychiatric Disorders and Gene 3 Environment Interactions

Torsten Klengel 1,2 and Elisabeth B. Binder 1,2, *

1 Department of Translational Research in Psychiatry, Max Planck Institute of Psychiatry, Munich 80804, Germany

2 Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA 30322, USA

*Correspondence: binder@psych.mpg.de <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2015.05.036>

A deeper understanding of the pathomechanisms leading to stress-related psychiatric disorders is important for the development of more efficient preventive and therapeutic strategies. Epidemiological studies indicate a **combined contribution of genetic and environmental factors in the risk for disease**. The environment, particularly **early life severe stress or trauma**, can lead to **lifelong molecular changes in the form of epigenetic modifications** that can set the organism off on trajectories to health or disease. **Epigenetic modifications are capable of shaping and storing the molecular response of a cell to its environment as a function of genetic predisposition**. This provides a **potential mechanism for gene-environment interactions**.

Here, we review epigenetic mechanisms associated with the response to stress and trauma exposure and the development of stress-related psychiatric disorders. We also look at **how they may contribute to our understanding of the combined effects of genetic and environmental factors in shaping disease risk**.

Neuron Review