



XV CONGRESO INTERNACIONAL GALLEGO-PORTUGUÉS DE PSICOPEDAGOGÍA

4, 5 y 6 de septiembre de 2019, A Coruña, España
Asociación Científica Internacional de Psicopedagogía (ACIP)
Universidade da Coruña, Universidade do Minho

La adolescencia vista desde la epigenética

Adolescence view from epigenetics

Karla Ramírez*, Rosa Fernández*, Enrique Delgado Zayas*, Joselyn Córtes-Córtes*, Eduardo Pásaro*.

*Universidade da Coruña (UDC)

Nota de los autores

Karla Ramirez: k.ramirez@col.udc.es

Resumen

La adolescencia es el proceso en donde se produce la transformación de niño en adulto, por tanto, es un período de transición crítico e intenso, que tiene características peculiares como la inestabilidad y el desequilibrio y en donde se demuestra el desafío y la rebeldía del adolescente a los adultos. La genética cumple un rol importante en esta transición, sin embargo, la combinación de factores ambientales también puede alterar el funcionamiento de los genes sin modificar la secuencia de ADN, es por esta razón que en el siglo XX se introduce el término de epigenética como una rama de estudio que se encarga de demostrar que no todos los genes se manifiestan del mismo modo, ni permanecen estables a lo largo del tiempo. En todas las etapas de la vida, en especial en la adolescencia, que es una etapa muy vulnerable del ser humano, las modificaciones epigenéticas pueden determinar la conducta, modular el estrés, ocasionar que en el adolescente se altere alguna función en el sistema inmune, así como la neurobiología de la cognición y el aprendizaje. El objetivo de este trabajo es hacer una revisión de los últimos conocimientos en investigación de cómo la epigenética influye en el adolescente.

Palabras clave: Adolescencia, Epigenética, Neurobiología, Cognición, Aprendizaje

Abstract

Adolescence is the process in which the transformation from child to adult takes place; therefore, it is a period of critical and intense transition, which has peculiar characteristics such as instability and imbalance and where the adolescent demonstrate challenge and rebellion for the adults. Genetics plays an important role in this transition, however, the combination of environmental factors can also alter the functioning of genes without modifying the DNA sequence, for this reason in the 20th century the epigenetics is introduced as a field of study, that demonstrate that not all genes are manifested in the same way, nor remain stable over time. In all stages of life, especially in adolescence, which is a very vulnerable stage of the persons, epigenetic modifications can determine behaviour, modulate stress, moreover, can alter some function in the immune system, as well as the neurobiology of cognition and learning in the adolescence. The aim of this work is to review the latest studies of how epigenetics influences adolescents.

Keywords: Adolescence, Epigenetics, Neurobiology, Cognition, Learning

Adolescencia

El ser humano se puede definir desde diversas perspectivas y va depender de la etapa biopsicosocial del desarrollo en que se encuentra, ya que proporciona ciertas características que ayuda a definirlo. Una de estas etapas que comprende desde los 10 a los 19 años, es la adolescencia; siendo ésta principalmente una época de cambios, en donde se marca el proceso de transformación del niño en adulto, es un período de transición crítico e intenso, que tiene características peculiares como la inestabilidad y el desequilibrio y en donde se demuestra el desafío y la rebeldía del adolescente a los adultos.

Se puede decir entonces que, la adolescencia es el momento en que el individuo experimenta profundos cambios cognitivos y socioemocionales que se superponen con los cambios físicos inducidos por las hormonas gonadales y la activación de los cambios neuroendocrinos (Aylwin et al. 2019).

La genética cumple un rol importante sobre en quién se convierte y cómo reacciona cada persona (Wolf, 2011), sin embargo, la combinación de factores ambientales también puede alterar el funcionamiento de los genes sin modificar la secuencia de ADN, es por esta razón que en el siglo XX se introduce el término de epigenética como una rama de estudio que se encarga de demostrar que no todos los genes se manifiestan del mismo modo, ni permanecen estables, a lo largo del tiempo. Funcionalmente, la epigenética explica cómo los gemelos monocigóticos, aunque completamente idénticos a nivel genómico, se desarrollan como dos individuos con rasgos fenotípicos distintos. En otras palabras, esta rama de estudio surge como punto de encuentro entre los genes y el ambiente.

Numerosos estudios utilizando modelos de animales sometidos a condiciones estresantes durante la adolescencia (aislamiento social), sustentan que los mecanismos epigenéticos, median las consecuencias duraderas de las experiencias sociales adversas en el comportamiento social de un individuo. Por otra parte, estudios en humanos evidencian que el proceso epigenético que regula la expresión génica ha surgido como un potencial mecanismo a través del cual se pueden explicar la etiología, el desarrollo y la gravedad del trastorno del espectro autista y la esquizofrenia entre otros trastornos (Bludau et al. 2019).

Epigenética

La epigenética es un término general que literalmente significa "además de la genética", aunque también se la conoce como "por encima del genoma". En cualquier caso, se refiere a cambios en el DNA y proteínas asociadas, que alteran el funcionamiento del gen sin alterar la secuencia de bases de nucleótidos. Dado que los procesos epigenéticos están mediados por una variedad de enzimas celulares que responden a estímulos ambientales y metabolitos celulares, la epigenética emerge como un regulador biológico clave de los procesos de desarrollo modificados ambientalmente a lo largo de la vida; es decir, es un reflejo de los cambios ambientales en el funcionamiento del ADN de un individuo.

La epigenética es considerada fundamental para muchas funciones del individuo, por ejemplo, funciones neuronales como lo son la formación de la memoria, el desarrollo dendrítico, la plasticidad neuronal y conductual, la expresión génica inducida por estrógenos, interacciones glial-neuronales, ritmos circadianos, diferenciación sexual del cerebro y la programación del desarrollo (Aylwin et al., 2019). Hasta cierto punto, esas modificaciones no sólo se heredan durante la mitosis en células somáticas, sino que también pueden transmitirse a través de líneas de células germinales a las siguientes generaciones (Kiser, Rivero y Lesch, 2015).

Estudios recientes sobre la metilación global del ADN y su relación con el trastorno del espectro autista identificaron hipermetilación en algunos de los casos, mientras que otros no encontraron evidencia de diferencias entre grupos de estudios y controles. Del mismo modo, se han notificado resultados mixtos en los patrones globales de metilación del ADN de individuos afectados por trastornos neurodegenerativos como el Alzheimer y el Parkinson, y otras enfermedades crónicas (Dall'Aglio et al., 2018).

Los diferentes mecanismos epigenéticos están afectados por procesos como el desarrollo, el entorno químico, drogas y productos farmacológicos, el envejecimiento y por la dieta, provocando cambio espacial del ADN, modificaciones de las histonas, la impronta genómica, cambios de forma de cromatina y otros fenómenos aún desconocidos. Las modificaciones bioquímicas más estudiadas hasta los momentos son: Acetilación, Fosforilación, Ubiquitinación y Metilación.

La metilación del ADN es uno de los mecanismos epigenéticos principales, dada su influencia en la regulación transcripcional, y consiste en la adición de un grupo metilo a una molécula, implicándose así en diversos procesos de desarrollo, al silenciar, alternar y estabilizar genes (McCarthy et al. 2009). En los mamíferos, la metilación se produce principalmente en los

dinucleótidos CpG, también llamadas islas CpG, que se localizan en las regiones promotoras de los genes y en sus proximidades (Razin y Cedar, 1991).

En los mamíferos el 60–70% de las islas CpG se encuentran metiladas. La metilación del DNA está involucrada en diversos procesos del desarrollo mediante el silenciamiento de genes concretos. Aunque existen diferencias en la frecuencia de dichas islas CpGs, se ha podido demostrar que la regulación genética depende del silenciamiento o activación de genes concretos mediante la metilación (Lister et al. 2009).

Uno de los trastornos que se puede presentar desde la infancia, pero generalmente se agudiza en la adolescencia es la transexualidad en el ICD-10 o Disforia de Género en el DSM-5, la cual se manifiesta por una identificación intensa y persistente con el otro sexo, con un sentimiento de inadecuación con el sexo asignado al nacer.

No es posible identificar una única causa de la transexualidad, más bien su origen es multifactorial, pero la implicación de factores genéticos en su etiología gana apoyo a partir de los estudios de gemelos y los estudios de hermanos transexuales (Gómez-Gil et al. 2010 y Gómez-Gil et al. 2011). Hasta el presente los genes analizados han demostrado claramente la importancia de la producción de andrógenos y estrógenos en las etapas pre y neo natales para la diferenciación sexual del cerebro, viéndose implicados en la vulnerabilidad genética de la transexualidad el gen de la aromatasa (CYP19A1) que es la enzima responsable de un paso fundamental en la biosíntesis de los estrógenos, el gen del receptor de andrógenos (AR) y el gen del receptor de estrógeno (ER) tanto el alfa (ESR1) como el beta (ESR2) (Fernández et al. 2014, Cortés-Cortés et al. 2017 y Fernández et al. 2018).

Un mecanismo que podría estar implicado en la etiología de la transexualidad es la metilación del ADN (Ledford H. 2012). El gen ESR1, en la región promotora que se encuentra entre la posición -2981 y la -129, contiene un total de 78 sitios CpG distribuidos entre las regiones de la I a la VI, tal como lo describe Asada (2008) y Maekawa et al., (2016), existiendo evidencias científicas que indican que un incremento del nivel de metilación en las islas CpG dentro de esa región promotora del ESR1 está fuertemente asociado a la disminución de la expresión de dicho gen (Maekawa et al. 2016, Iwase et al. 1999, Post et al 1999 y Yoshida et al. 2000).

Por otra parte, otros grupos de investigación se han enfocado en estudiar la relación que pudiera existir entre los trastornos del neurodesarrollo como la discapacidad intelectual y el

trastorno por déficit de atención e hiperactividad con la epigenética pero todavía está en su iniciación metodológica y hasta los momentos no han obtenidos métodos fáciles de usar y replicables, pero cada día son más los estudios que se están realizando en esta área para sí determinar los genes implicados y analizar su perfil de metilación.

Perspectivas. Por lo antes expuesto es de interés estudiar la existencia (o no) de una relación entre diferentes trastornos y la epigenética. Es de interés, en primer lugar, porque cada vez los trastornos tienden a manifestarse más la sociedad, y ésta es la responsable de incluir a todas las personas sin ningún tipo de discriminación ni de diferencias, y qué mejor manera para hacerlo que dándole una base científica; y en segundo lugar, sería muy importante poder establecer una relación entre los trastornos y la epigenética porque numerosos estudios científicos han demostrado con rotundidad que ésta se ve afectada por muchos aspectos de la vida cotidiana como lo son: comida, entorno, práctica de deporte, tratamientos médicos, etc. Todas estas acciones pueden causar modificaciones químicas y consecuentemente pueden silenciar o apagar genes, de forma que la epigenética puede cambiar el fenotipo, sin alterar el genotipo.

Referencias

- American Psychiatric Association (2013): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. DSM-5. Washington, DC.
- Asada H, Yamagata Y, Taketani T, Matsuoka A, Tamura H, Hattori N, et al. (2008): Potential link between estrogen receptor-alpha gene hypomethylation and uterine fibroid formation. *Mol Hum Reprod.* 14: 539–545.
- Aylwin, C. F., Toro, C. A., Shirtcliff, E., & Lomniczi, A. (2019). Emerging Genetic and Epigenetic Mechanisms Underlying Pubertal Maturation in Adolescence. *Journal of Research on Adolescence.* Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/jora.12385>
- Bludau, A., Royer, M., Meister, G., Neumann, I., Menon, R. (2019). Epigenetic Regulation of the Social Brain. *Trends in Neurosciences*, 1-14. <http://10.1016/j.tins.2019.04.001>
- Cortés-Cortés J, Fernández R, Teijeiro N, Gómez-Gil E, Esteva I, Almaraz M, et al. (2017): Genotypes and Haplotypes of the Estrogen Receptor alpha Gene (ESR1) Are Associated With Female-to-Male Gender Dysphoria. *J Sex Med.* 14: 464–472.

- Dall'Aglio, L., Muka, T., Cecil, C. A. M., Bramer, W. M., Verbiest, M. M. P. J., Nano, J., ... Tiemeier, H. (2018, November 1). The role of epigenetic modifications in neurodevelopmental disorders: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.07.011>
- Fernández R, Guillamón A, Cortés-Cortés J, Gómez-Gil E, Lema E, Esteva I, et al. (2018): Molecular basis of gender: androgen and estrogen receptor interactions. *Biol Psychiatry*. 98:161-167
- Fernández R, Esteva I, Gómez-Gil E, Rumbo T, Almaraz M, Roda E, et al. (2014): The (CA)_n polymorphism of ER β gene is associated with FtM transsexualism. *J Sex Med*. 11: 720–728
- Gómez-Gil E, Esteva I, Carrasco R, Almaraz MC, Pasaro E, Salamero M, Guillamon A (2011) Birth order and ratio of brothers to sisters in Spanish transsexuals. *Arch Sex Behav*. 40(3):505-10.
- Gómez-Gil E, Esteva I, Almaraz MC, Pasaro E, Segovia S, Guillamon A. (2010) Familiarity of gender identity disorder in non-twin siblings. *Arch Sex Behav*. 39(2):546-52.
- Iwase H, Omoto Y, Iwata H, Toyama T, Hara Y, Ando Y, et al. (1999): DNA methylation analysis at distal and proximal promoter regions of the oestrogen receptor gene in breast cancers. *Br J Cancer*. 80: 1982–1986.
- Kiser, D. P., Rivero, O., & Lesch, K. P. (2015). Annual research review: The (epi)genetics of neurodevelopmental disorders in the era of whole-genome sequencing - Unveiling the dark matter. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 56(3), 278–295. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12392>
- Ledford H (2012): Epigenetics: Marked for success. *Nature*. 483: 637–639.
- Lister, R., Pelizzola, M., Dowen, R. H., Hawkins, R. D., Hon, G., Tonti-Filippini, J., Ecker, J. E. (2009). Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature*, 462, 315-322. <https://doi:10.1038/nature08514>
- Maekawa R, Sato S, Okada M, Lee L, Tamura I, Jozaki K, et al. (2016): Tissue-Specific Expression of Estrogen Receptor 1 Is Regulated by DNA Methylation in a T-DMR. *Mol Endocrinol*. 30: 335–347.
- McCarthy MM, Auger AP, Bale TL, De Vries GJ, Dunn GA, Forger NG, et al. (2009): The epigenetics of sex differences in the brain. *J Neurosci*. 29: 12815–12823.

- Post WS, Goldschmidt-Clermont PJ, Wilhide CC, Heldman AW, Sussman MS, Ouyang P, et al. (1999): Methylation of the estrogen receptor gene is associated with aging and atherosclerosis in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res.* 43: 985–991.
- Razin A, Cedar H (1991): DNA methylation and gene expression. *Microbiological Reviews*, 451-458.
- Wolf, C. (2011). *Entre la herencia y la experiencia*.
- Yoshida et al., Yoshida T, Eguchi H, Nakachi K, Tanimoto K, Higashi Y, Suemasu K, et al. (2000): Distinct mechanisms of loss of estrogen receptor alpha gene expression in human breast cancer: methylation of the gene and alteration of trans-acting factors. *Carcinogenesis*. 21: 2193–201.