

EPIGENÉTICA: CONTENIDO ESENCIAL PARA COMPRENDER EL DESARROLLO PSICOLÓGICO EN EL HOMBRE

Ana Rosa Casanova Perdomo
Universidad de La Habana, Cuba

Resumen

La epigenética está contribuyendo a cambiar la concepción lineal que se tiene de la genética al mostrar cómo eventos ambientales y psicológicos pueden regular la actividad del genoma sin implicar modificación de la secuencia del ADN. En este trabajo se analizan los principales mecanismos epigenéticos que hacen que los genes estando presentes se activen o no. Se ilustra además, a partir del análisis de diferentes estudios, que las modificaciones epigenéticas, aunque pueden transmitirse transgeneracionalmente, son procesos dinámicos y potencialmente reversibles que ocurren durante toda la vida y son sensibles a la fase del desarrollo por la que transite el sujeto, por lo que la edad a la que el organismo queda expuesto a las sustancias o conductas que causan estas alteraciones es crucial. La comprensión de los mecanismos epigenéticos contribuirá a la explicación del papel protagónico del ambiente, incluido lo social, lo cultural y lo psicológico, en el desarrollo humano.

Palabras clave: Epigenética, mecanismos epigenéticos, desarrollo humano.

Abstract

Epigenetics is helping to change the linear concept we have of genetics to show how environmental and psychological events can regulate genome activity without involving modification of the DNA sequence. In this work the main epigenetic mechanisms by which genes being present are activated or not are analyzed. It is further illustrated, through the analysis of different studies, that epigenetic modifications, even though can be transmitted transgenerationally are dynamic and potentially reversible processes that occur throughout life and are sensitive to the phase of development by transiting the subject, what age to which the organism is exposed to substances or behaviors that cause these changes is crucial. Understanding epigenetic mechanisms contribute to the explanation of the main role of the environment, including social, cultural and psychological, on human development.

Keywords: *Epigenetics, epigenetic mechanisms, human development.*

Introducción

El siglo XX, ha sido considerado por muchos autores como el siglo de los genes (Barahona y Ayala, 2009; González-Pardo y Pérez Álvarez, 2013) debido a que en este se realizaron una serie de descubrimientos y aportes que culminaron con el desarrollo del proyecto Genoma Humano y que contribuyeron a crear la falsa concepción de que los genes son lo principal y que conociéndolos tendremos un conocimiento absoluto del hombre.

Esta concepción reduccionista, biologicista y determinista desde el punto de vista genético se ha convertido en el soporte de la investigación clínica en la que se buscan variantes de genes “asociadas” a enfermedades o disfunciones de base genética no comprobada. Además, se trata de explicar por esta vía hechos como la criminalidad, la orientación sexual, la corrupción, las adicciones, las dificultades en el aprendizaje y la inteligencia, entre otras, desconociendo que en muchos casos la alteración es producida por factores ambientales que pueden ser extranucleares, extracelulares, sociales y culturales. Por ejemplo, se ha asumido tradicionalmente que la esquizofrenia tiene una

fuerte base genética, sin embargo, después de décadas de investigación no se han identificado el gen o los genes que la causan (Hamilton, 2008) y la heredabilidad asumida no tiene, por tanto, explicación ya que ninguno de los estudios de asociación de genes con este desorden han sido exitosos (Gebicke- Haerter, 2012). De hecho las que se han identificado son las causas sociales de la esquizofrenia (Morgan y Hutchinson, 2010; Varese y cols, 2012), probablemente mediado por mecanismos epigenéticos (Labonté y cols, 2012).

Es precisamente la epigenética la que estudia cómo el ambiente regula, dirige o de alguna forma media el funcionamiento de nuestros genes (Francis, 2011).

Ya esta hipótesis es sustentada por Arias en 2001 al abordar el aspecto del diagnóstico y en 2005 al referirse a la persona en el enfoque histórico cultural donde analiza la relación entre lo genético y lo social-cultural, a partir de lo formulado por Vygotski en 1930 respecto a que en el ser humano el desarrollo de lo biológico no está regido solamente por las leyes de la biología sino que tiene también una impronta de lo cultural y también de lo expresado por el inglés Julian Huxley en 1936, quien afirma que en el ser humano no solo actúan las leyes biológicas sino también las psicosociales.

Los genes y los mecanismos de expresión de la información genética

La mayor parte de los genes de todos los organismos están contenidos en las moléculas de ADN ya que esta molécula presenta una estructura tridimensional y un mecanismo de replicación que le permite ser la base molecular de la herencia.

El ADN está compuesto por dos largas cadenas helicoidales que se enrollan alrededor de un eje común para dar una doble hélice que gira, esencialmente, hacia la derecha. Cada cadena consiste en un esqueleto regular de azúcar y fosfato del cual se proyectan las bases nitrogenadas que pueden ser purinas como la adenina (A) y la guanina (G) o pirimidinas como la citosina (C) y la timina (T). Las cadenas se mantienen unidas por puentes de hidrógeno entre pares específicos de bases nitrogenadas (timina con adenina y citosina con guanina) que se definen como bases complementarias. Esa complementariedad depende del tamaño, forma y composición química de las bases. La información genética que lleva la molécula de ADN reside, primariamente, en el ordenamiento lineal de bases nitrogenadas en cada cadena. Cada vez que la célula va a dividirse, varios complejos constituidos por una gran cantidad de proteínas y enzimas, separan las cadenas de la doble hélice de ADN y utilizan cada una de ellas como molde para la formación de una nueva cadena complementaria, de modo que al final se obtienen dos moléculas iguales entre sí, y a la doble hélice original, que son transmitidas a las células hijas.

En cada célula del cuerpo humano existen 23 pares de cromosomas que si se unen extremo con extremo miden cerca de 2m de ADN que debe compactarse, para quedar contenido en el núcleo celular, y lo hace por diferentes niveles jerárquicos de empaquetamiento. El nucleosoma, que es la unidad fundamental de organización de la cromatina (estado del ADN y de las proteínas asociadas) en los organismos eucarióticos, consiste en aproximadamente 200 pares de base de ADN enrollados casi dos veces alrededor de un octámero de pequeñas proteínas básicas llamadas histonas (2 H2A, 2 H2B, 2H3 y 2H4) que forman un cuerpo esférico. Unos 50 pares de base conectan los nucleosomas entre sí. En el segundo nivel, con la participación de otra histona (H1), se asocian 6 nucleosomas en un anillo y estos en un cilindro llamado solenoide. Un tercer nivel de empaquetamiento puede ocurrir por la unión de ciertas proteínas al solenoide que estimulan la formación de estructuras más condensadas que garantizan que el ADN quede compactado las miles de veces requeridas para que todo pueda quedar ubicado en el núcleo de las células.

La información genética contenida en el ADN, se puede expresar en cada organismo mediante la formación de cadenas polipeptídicas específicas. Cada proteína está formada por una o varias de estas cadenas con una secuencia determinada de aminoácidos. La secuencia de nucleótidos del ADN que constituyen los genes de un organismo, determina qué secuencia de aminoácidos tiene cada una de sus cadenas polipeptídicas. Esta expresión ocurre mediante dos procesos en serie denominados transcripción y traducción. En la transcripción, una de las cadenas de la región

codificadora de un gen es utilizada como molde para sintetizar una molécula de ARN. Todos los ARN celulares se forman mediante este proceso.

En la traducción o síntesis de proteínas, que ocurre en los ribosomas, un tipo de ARN, denominado ARN mensajero, determina el orden de los aminoácidos que serán unidos para formar la proteína de acuerdo con el código genético. No todos los genes de un organismo codifican para proteínas. Por ejemplo, en humanos, del 90 al 95 % de los genes no son codificadores. Sin embargo, todos los organismos regulan cuándo, dónde y en qué magnitud sus genes pueden ser transcritos lo que requiere de la descompactación de la cromatina. Por tanto, la función del ADN puede ser regulada (temporal o permanentemente) por remodelación de la cromatina. En la cromatina muy compacta, llamada heterocromatina, aunque se encuentren presentes los elementos y factores necesarios para la transcripción, este proceso no tendrá lugar y tampoco ocurrirá la traducción. En estas condiciones el (o los) genes no se expresarán aunque no existan mutaciones en estos.

Epigenética y herencia epigenética

La epigenética (del griego *epi*, en o sobre, y genética) hace referencia, en un sentido amplio, al estudio de todos aquellos factores no genéticos que intervienen en la determinación de la ontogenia o desarrollo de un organismo, desde el óvulo fertilizado hasta su senescencia, pasando por la forma adulta.

El primer científico que empleó el término epigenética en su concepción actual fue el embriólogo escocés Conrad Waddington quién se planteó algo que hoy puede parecer bastante obvio *a priori* pero que no lo es: “¿Cómo es posible que diferentes células del organismo con el mismo contenido genético sean capaces de originar formas completamente distintas, como una célula neural o una sanguínea?” (Waddington, 1939). Propuso este investigador que había mecanismos moleculares por encima de los genéticos, y los llamó “epigenéticos”.

La epigenética es definida actualmente como “los cambios heredables colectivos en el fenotipo debido a procesos que se originan independientemente de la secuencia primaria del ADN” (Tollefsbol, 2011a).

La epigenética puede describirse también como “el estudio de las complejas interacciones fundamentales en el desarrollo de un organismo durante toda su vida” (González-Pardo y Pérez-Álvarez, 2013).

Un avance en la comprensión de la relación entre genes y ambiente se produjo con los descubrimientos de las bases moleculares epigenéticas que controlan la activación y el silenciamiento de los genes (Holliday, 2006). Holliday propuso por primera vez en 1987, el posible papel de la epigenética en la herencia de enfermedades y distinguió las funciones de los genes en dos niveles: primero, en la transmisión del material genético de generación en generación, lo que sería el campo de la genética; segundo, cómo ellos funcionan durante el desarrollo de un organismo, desde la fecundación del óvulo hasta el recién nacido y desde este hasta el estado adulto, lo que sería el campo de la epigenética. Este autor, en 2002 definió la herencia epigenética como “el estudio de los cambios en la función de los genes que son heredables por mitosis y/o meiosis, que no entrañan una modificación en la secuencia del ADN y que pueden ser reversibles” (Holliday, 2002). Aunque definiciones más generales y actualizadas definen esta herencia como “la habilidad de diferentes estados, que pueden tener diferentes consecuencias fenotípicas, de ser heredados sin cambio en la secuencia del ADN” (Handbook of Epigenetics, 2011), o como “la transmisión de información que no depende de la secuencia de las bases nitrogenadas y que modula la expresión de los genes” (González- Pardo y Pérez-Álvarez, 2013), la definición de Holliday conserva su vigencia.

Es la epigenética la que explica que dos individuos con la misma secuencia de ADN en el *locus* que controla un efecto particular puedan mostrar diferentes fenotipos. Por ejemplo, los gemelos monocigóticos, que son genéticamente idénticos, pueden tener características morfológicas y psicológicas muy diferentes y diferente vulnerabilidad a las enfermedades (Fraga y cols, 2005). Las diferencias individuales cambian también el impacto de la genética en la población pues “las

secuencias de ADN de dos humanos aleatoriamente seleccionados es 99.6% idéntica sin relación con la nacionalidad de sus ancestros” (Collins, 2011), sin embargo, son notables las diferencias entre los diferentes grupos étnicos de nuestra especie. La epigenética explica además que la clonación no pueda producir individuos idénticos porque la génesis de un individuo depende no solo de la secuencia de su ADN, sino también de los ambientes celular y tisular y del ecosistema circundante en el que se desarrolla (González-Pardo y Pérez Álvarez, 2013). Depende de lo social y lo cultural que influye sobre el sujeto por medio de los mecanismos internos de lo psicológico y lo fisiológico, estrechamente unidos en el ser humano (Arias, 2005).

Los procesos epigenéticos pueden ser heredables o al menos relativamente estables en las células de un organismo particular. Por ello, en este caso, para diferenciarlos de los cambios heredables por mutaciones, se habla de “epialelos” (estados heredables de diferente expresión génica a partir de genes con secuencias idénticas) y de “epimutaciones” (definidas como alteraciones de las marcas epigenéticas normales que pueden ser transmitidas de padres a hijos). Estos procesos epigenéticos representan una interfaz entre los genes y el ambiente.

Tradicionalmente se pensaba que las modificaciones epigenéticas eran irreversibles y heredables pero este punto de vista ha estado cambiando por diferentes estudios que han sugerido una concepción más dinámica de la regulación epigenética reversible que subyace en las interacciones complejas entre los genes y el ambiente (Molfese, 2011). Es el hecho de que sean potencialmente reversibles lo que abre un amplio campo para intervenciones de prevención y tratamiento por diferentes vías como las psicológicas y médicas en general, las educativas y las sociales.

Los mecanismos epigenéticos, lejos de ser raros, son ubicuos en el desarrollo de los organismos. El proceso de transformación que lleva desde el embrión, o célula totipotente, a la formación de las cerca de 400 tipos de células especializadas diferentes en el organismo humano (Vickaryous y Hall, 2006), es mayormente epigenético. La relevancia de los procesos epigenéticos en la diferenciación se ha puesto en evidencia por la decisión de otorgar el Premio Nobel de Medicina en 2012 a John Gurdon y Shynia Yamanaka quienes descubrieron que las células diferenciadas o maduras pueden ser revertidas al estado embrionario o totipotente anterior, lo que además abre nuevas posibilidades terapéuticas, en especial para las terapias génicas.

Existen condiciones humanas y enfermedades como el cáncer, los desórdenes cognitivos, las enfermedades autoinmunes y el envejecimiento, que no guardan una relación directa con mutaciones de genes sino que están muy influidas por factores ambientales. Por ejemplo, se ha demostrado que el nivel socioeconómico modifica la heredabilidad del coeficiente intelectual (CI) de manera no lineal (Turkheimer, Haley, Waldron y D’Onofrio, 2003), al menos con los instrumentos elaborados con esos fines que tienen, indudablemente, un sesgo cultural. También se sabe en la actualidad que las modificaciones epigenéticas participan en un número de procesos como la adquisición de memoria inmunológica de los linfocitos T (Rousseaux y Escoffier, 2008) y en las bases neurológicas de la memoria, el aprendizaje y en la respuesta al estrés, mediada por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (Miller, Campbell y Sweatt, 2008).

Los cambios epigenéticos son sensibles a la fase del desarrollo, por lo que la edad a la que el organismo queda expuesto a las condiciones que causan estas alteraciones es crucial. Estos cambios se han relacionado con fenómenos tan diversos como los efectos transgeneracionales de los perturbadores endocrinos, las radiaciones ionizantes, la exposición al humo del tabaco y la contaminación atmosférica, la dieta, la fecundación in vitro, el envejecimiento y el comportamiento de la embarazada (Munoa-Roiz, 2009).

Los cambios epigenéticos también están relacionados, como ya expresamos, con el desarrollo de varias enfermedades incluyendo diferentes tipos de cáncer (más del 50% están determinados por mecanismos epigenéticos) (Blum y Marcucci, 2005; Venturelli *et al.* 2007); otros desórdenes genéticos raros del desarrollo neurológico como los síndromes de X frágil, Rett, Prader- Willi y Angelman y algunos otros desórdenes mentales (González-Pardo y Pérez Álvarez, 2013). Algunos estudios han mostrado la asociación entre la calidad de la vida familiar y el desarrollo de diferencias

individuales en el comportamiento y en la presencia de enfermedades a lo largo de la vida. Entre las enfermedades que se podrían favorecer por este mecanismo están: la obesidad visceral, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, depresión, trastornos ansiosos, adicciones y enfermedad coronaria (Oberlander y cols., 2008; Felitti, Anda y Nordenber, 1998).

Se ha demostrado que las experiencias adversas en la infancia temprana como el abuso, la negligencia y otros eventos traumáticos están implicados en la etiología de algunos desórdenes mentales, incluyendo la esquizofrenia. El estudio de los factores epigenéticos es, por tanto, un campo muy importante en la psicología y demanda una atención sobre el estrés, la violencia familiar, en la escuela y en la sociedad en general a la que puede estar sometido un individuo o a la falta de una adecuada atención a sus necesidades y evidencia, además, la relación entre lo biológico, lo social, lo cultural y lo propiamente psicológico que se van articulando en la formación del ser humano.

Los mecanismos epigenéticos explican cómo es posible que el ambiente pueda modificar las funciones neurales y psicológicas.

Mecanismos epigenéticos

Se han descrito varios mecanismos epigenéticos que están siendo investigados. Existen al menos tres mecanismos principales en los cuales existe coincidencia entre todos los autores y son la metilación de la citosina en el ADN, las modificaciones postraduccionales de las histonas y los micro RNA que interfieren con el proceso de expresión.

Metilación directa del ADN: Es la adición de grupos metilo (CH₃) a una de las bases nitrogenadas de las cuatro que normalmente forman parte de la molécula de ADN, la citosina, de los pares de nucleótidos citosina-guanina. La metilación de la citosina durante el desarrollo embrionario puede llevar a la diferenciación a través del silenciamiento de algunos genes que no se expresan en un tejido particular pero este proceso continúa durante el desarrollo postnatal y el envejecimiento en todos los tipos celulares y es muy dependiente de muchos factores ambientales. Por ejemplo, los cambios rápidos en la dieta, los estilos de vida modernos y la contaminación ambiental están indudablemente impactando el epigenoma humano (Tollefsbol, 2011b).

Aunque desde finales de la década de los sesenta se planteó que la metilación podría tener un papel relevante en la memoria de largo plazo en el cerebro (Griffith y Mahler, 1969) y a partir de los setenta se propusieron modelos de metilación del ADN como mecanismo de control de los genes (Riggs, 1975), no fue hasta los ochenta que se contó con evidencia empírica (Razin y Riggs, 1980).

Un ejemplo de que el proceso de metilación se produce fundamentalmente en el proceso de mitosis celular, como parte de la diferenciación, es la inactivación temprana en el desarrollo de uno de los cromosomas X en las hembras de los mamíferos, mientras el otro permanece activo. Esto ocurre en lo fundamental por procesos de metilación y demetilación del ADN (Tollefsbot, 2011).

Existen evidencias de que el proceso de metilación y demetilación puede también ocurrir en la etapa post mitótica de la célula, lo que significa que el estado epigenético puede ser cambiado sin que haya división celular o en células que no se dividen (Bedegral y cols., 2010).

Los patrones anormales de metilación han sido el foco de muchas investigaciones en las últimas décadas debido a que estos están asociados con algunos tipos de cáncer. Esa es la razón de que el 90% de los casos de cáncer de mama en los hospitales no sean heredados ya que se produce la metilación aberrante de los genes que nos protegen de esta enfermedad.

Un ejemplo de cómo puede desencadenarse un proceso de metilación alterado, de manera que puedan activarse genes que están silenciados o a la inversa, lo encontramos en el efecto del humo del tabaco. El tabaquismo es, según la OMS, la mayor epidemia que enfrenta la humanidad. De los 4800 compuestos identificados en el humo del tabaco 69 producen cáncer de manera directa por mutaciones en la molécula de ADN, pero otros, lo hacen de manera indirecta por la vía epigenética. El humo del tabaco puede provocar hipermetilación de los genes que codifican para una proteína quinasa (DAP) que tiene como consecuencia el desarrollo de cáncer de pulmón en humanos. Otros

autores han demostrado que el humo del cigarro induce la demetilación y por tanto la expresión anormal de un oncogén prometastásico (Handbook of Epigenetics, 2011).

Los alcohólicos, por ejemplo, tienen un déficit de vitaminas que aportan grupos metilo y como consecuencia tienen el ADN hipometilado. El resultado es que son más proclives a tener enfermedades como el cáncer. Hasta hace unos años, en una consulta de diagnóstico prenatal, podría haberse informado a una gestante que el hecho de que el padre de su futuro hijo fuera alcohólico no tenía consecuencias debido a que el alcohol no provoca daños al ADN. En la actualidad la situación es diferente pues se sabe que estos efectos pueden transmitirse a las siguientes generaciones. Aquí estamos ante un problema de base esencialmente social y cultural que puede desencadenar las reacciones bioquímicas implicadas en el mecanismo epigenético de la metilación del ADN.

Modificación química de las proteínas unidas estructuralmente al ADN: Las histonas, que como explicamos anteriormente, son las proteínas estructuralmente unidas al ADN, son modificadas a través de reacciones químicas como metilaciones, acetilaciones o fosforilaciones. El mecanismo epigenético más extensamente estudiado es la modificación de las histonas pues son los que llevan a mayores remodelaciones de la cromatina. El cambio en la densidad de la cromatina puede permitir el acceso a los genes y su expresión, a través de este proceso. La metilación del ADN y la acetilación de las histonas son procesos que funcionan en forma coordinada (Vaissière, Sawan y Herceg, 2008).

Debe reiterarse que estas modificaciones pueden permitir tanto el “silenciamiento” de genes por su contribución a la condensación de la cromatina (heterocromatina), como su “expresión” al permitir la disminución de la densidad de esta (eucromatina).

Micro ARN: Pequeños ARN no codificadores que son importantes en la regulación de la activación y silenciamiento de los genes. Este tercer mecanismo ha sido descrito en mamíferos (Berezikov y cols. 2006) por la detección de tres clases de pequeños ARN no codificadores. Una clase de ellos llamado si ARN (pequeños ARN interferentes) pueden unirse a la región complementaria del ARN impidiendo su traducción. La mayor parte del ARN encontrado en una célula está relacionado con la regulación de la transcripción del ADN actuando como interruptores de genes particulares que pueden ser “expresados” o “silenciados” por mecanismos epigenéticos. La regulación epigenética por micro ARN se ha propuesto recientemente como un importante factor para la plasticidad neural y la memoria en el cerebro adulto (Bredy y cols, 2011). Este mecanismo funciona en estrecha relación con la metilación del ADN y las modificaciones de la cromatina debidas a la modificación post-traduccional de las histonas (Saetrom, Snøve y Rossi, 2007).

La epigenética es una ciencia muy joven y por ello no están totalmente dilucidados los mecanismos que desde lo social y lo cultural pueden desencadenar uno o más mecanismos epigenéticos y las vías por las que esto se logra, aunque indudablemente existen. Se han realizado trabajos en ratas que han evidenciado la influencia del ambiente “social” en el epigenoma, en particular del cuidado materno en el comportamiento de los descendientes y en el desarrollo del cerebro de estos a través de las modificaciones epigenéticas de las neuronas (Weaver y cols., 2004). Los recién nacidos que recibieron menos cuidados maternos fueron más sensibles al estrés en la adultez. En ellos, los niveles de corticosterona (hormona homóloga al cortisol en humanos, que se libera durante la respuesta fisiológica al estrés) eran mayores que el de los recién nacidos que recibieron cuidados maternos frecuentes. Además, los cerebros de los ratoncitos “rechazados” también mostraron una menor densidad de receptores de glucocorticoides (para la corticosterona y hormonas relacionadas), lo que podría explicar su respuesta anormal al estrés (Liu y cols., 1997). Lo más relevante de estos estudios es que demostraron una relación entre el nivel de metilación del ADN en los genes relacionados con la producción de receptores de glucocorticoides y su densidad en las neuronas. Probaron también que los niveles de metilación podían ser revertidos por la administración intracerebral de ciertas drogas, lo que evidenciaba la reversibilidad del proceso (Weaver y cols., 2004). Esta fue la primera evidencia de que el ambiente psicosocial durante el desarrollo infantil puede tener un gran impacto en la respuesta psicológica al estrés en la etapa adulta. Estos trabajos

no pueden realizarse en humanos por razones éticas con las que estamos completamente de acuerdo y tampoco pueden extrapolarse directamente a nuestra especie, pero sugieren el vínculo que podría darse entre lo social y cultural con lo psicológico mediado por procesos biológicos.

En la introducción de este trabajo planteamos que en el caso de la esquizofrenia se han identificado las causas sociales (Morgan y Hutchinson, 2010; Varese y cols, 2012), probablemente mediadas por mecanismos epigenéticos (Labonté y cols, 2012). La esquizofrenia, como otras condiciones humanas, debe ser entendida dentro de un contexto social y cultural particular y el más reconocible de estos contextos es el que está ligado a los estilos de vida urbanos. Según Pérez-Álvarez (2012), la “urbanicidad” puede dar lugar a un tipo de personalidad esquizoide típicamente asociada con la sociedad moderna y exacerbada por las adversidades de la vida como los traumas y las migraciones. Este autor plantea que el nexo entre las adversidades de la vida y la esquizofrenia está mediado por mecanismos epigenéticos. La esquizofrenia a su vez podría contribuir a las adversidades de la vida (como un estigma social) y a los cambios epigenéticos, como nuevo patrón de respuesta. De esta forma las adversidades de la vida, como procesos sociales y culturales, los marcadores epigenéticos como procesos químicos y bioquímicos, y las condiciones clínicas pueden interactuar y condicionarse mutuamente mediante procesos de retroalimentación. Por ello, aunque muchos estudios epigenéticos sugieren la posibilidad de emplear una terapia centrada en psicofármacos para revertir los efectos de las “marcas” epigenéticas, considero que si estos son inducidos por condiciones sociales, deben ser contrarrestados generando alternativas de las condiciones sociales que promuevan protección contra los desórdenes mentales en lugar de vulnerabilidad a estos y donde la educación ocupe el importante lugar que le corresponde.

Epigenética y psicología

Como hemos venido analizando, la epigenética tiene grandes implicaciones en el desarrollo humano en general y en el desarrollo psicológico en particular pues esta nueva disciplina está cambiando la concepción lineal y dependiente que se suele establecer de lo genético a lo psicológico, al mostrar cómo eventos ambientales y psicológicos también pueden regular la actividad de nuestro genoma sin implicar modificación en la secuencia del ADN. Como explicamos con anterioridad en el caso de la esquizofrenia, en este proceso bio-psico-social que es complejo por naturaleza y muy dinámico, se establece una relación en múltiples direcciones que además se condicionan.

Lo psicológico y los estilos de vida están vinculados a las modificaciones epigenéticas, por tanto, la causalidad lineal tradicional cede su puesto a una causalidad recíproca a los niveles de desarrollo y evolutivos (Lalands y cols, 2010 y 2011) que es, según Arias (2005) a lo que el enfoque histórico-cultural le llama mediado y dialéctico-complejo.

Las investigaciones han identificado mecanismos epigenéticos que juegan un papel mediador entre los eventos ambientales y psicológicos y el desarrollo normal y alterado, por ejemplo, en las bases neurobiológicas de la memoria, el aprendizaje y en la respuesta al estrés. Mill y cols. (2008), demostraron que los perfiles epigenómicos revelaron cambios en la metilación del ADN asociados a la psicosis; Gupta y cols.(2010), aportaron evidencias de que la metilación de las histonas regula la formación de la memoria y Dulac (2010) de que los mecanismos epigenéticos están involucrados en la regulación de la plasticidad sináptica requerida para la formación de la memoria a largo plazo.

Por su parte, Lesburguères y cols. (2011), dieron evidencias de que el marcaje temprano de las redes corticales se requiere para la formación de la memoria asociativa permanente; Molfese, (2011), sugirió mecanismos moleculares epigenéticos del aprendizaje y la memoria, y Murgatroyd y Spengler (2011), demostraron que la programación epigenética del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) varía en niños sometidos a estrés en las primeras etapas de la vida.

Se ha demostrado también, como hemos venido analizando en este trabajo, que los mecanismos epigenéticos juegan también un importante papel en el desarrollo de enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia y la depresión (Stuffrein-Roberts y Joyce, 2008; Gebicke-Haerter, 2012).

Como han señalado González-Pardo y Pérez Álvarez (2013), es necesario tener en cuenta la relación entre los genes y lo psicológico en términos de procesos epigenéticos que ocurren a lo largo de la vida y no solo prenatalmente como se ha asumido de manera general. Un ejemplo de esto es que la mayor parte de las neuronas son el único tipo de célula que pierde la capacidad de división después del nacimiento, sin embargo, la regulación epigenética (incluyendo la metilación del DNA y la modificación de las histonas) es posible en las neuronas diferenciadas, siendo el principal mecanismo que subyace en los cambios estables de la expresión génica involucrados tanto en la función cerebral normal (aprendizaje y memoria) como en los desórdenes mentales (adicción a las drogas, depresión, ansiedad, desórdenes en la alimentación, esquizofrenia y otros). Muchos mecanismos epigenéticos tienen un efecto duradero, pero no son necesariamente irreversibles e incluso heredables. Esto ha sido explicado por Arias (2005) a un nivel macro estructural en su trabajo sobre “La inteligencia y la educación” donde analiza, basándose en los resultados de las investigaciones de Grenought en 1972, que una buena estimulación o educación temprana desde el primer año de vida, propician el desarrollo de las potencialidades de crecimiento de las células piramidales. Este autor enriquece su análisis al relacionarlo con el concepto de la poda neuronal a los dos años (proceso que consiste esencialmente en recortar caminos neuronales que en el inconsciente decidimos tendrán poco valor para nosotros a largo plazo), que si es seguida por una educación de calidad, se logrará mayor interconexión en las redes neuronales y el efecto biológico será menor en los niños mejor estimulados, los que tendrán a la postre mayores posibilidades de mejores aprendizajes. De esta forma la educación, como proceso cultural y social, mediado en lo esencial por mecanismos epigenéticos, que son en principio químicos y bioquímicos, influirán sobre el desarrollo neuronal y a su vez interactuarán y se condicionarán por procesos de retroalimentación, permitiendo mayores y mejores aprendizajes.

Se ha desarrollado de manera reciente la llamada epigenética psicológica que estudia cómo el ambiente, incluyendo el ambiente social y cultural puede tener efectos a largo plazo sobre la función genómica. La primera reunión científica internacional sobre esta temática se realizó en Boston en 2010, organizada por la Academia de Ciencias de Nueva York en la Universidad de Massachusetts. Allí se analizaron tópicos como la bioquímica básica y los mecanismos celulares de la modulación epigenética durante el desarrollo normal y el patológico, los mecanismos epigenéticos de la psicopatología y los procesos de aprendizaje (González-Pardo y Pérez Álvarez, 2013).

Como los mecanismos epigenéticos podrían explicar los cambios en la plasticidad neuronal asociados a la consolidación de la memoria, como ya explicamos, y también en la adicción a las drogas o algunos desórdenes mentales severos como la esquizofrenia, la “marca” epigenética puede estar comprometida en una clase de “memoria celular” de eventos ambientales particulares como en el caso de los procesos de la memoria y el aprendizaje. Es entonces posible que el ambiente psicosocial en nuestra experiencia de vida, tenga un fuerte impacto en nuestro cerebro a través de modificaciones epigenéticas relativamente duraderas a nivel celular. Puede ser también que los mecanismos epigenéticos modulen los procesos de “memoria molecular” relacionados, por ejemplo, con la memoria emocional en condiciones de miedo (Day y Sweatt, 2010) y el comportamiento de adicción (Robison y Nestler, 2011). En resumen, la epigenética psicológica realmente estudia cómo el ambiente, incluyendo por supuesto el ambiente social “penetra en la mente” (Toyokawa y cols, 2012) o cómo experiencias tempranas de la vida se incorporan en el genoma (Szyp y Bick, 2012). Lo anterior, según explica Arias (2005), es lo que Vygotski avizoró cuando, tan temprano como en 1930, formuló la idea de que lo biológico en el ser humano también es de naturaleza cultural. En ese mismo sentido, refiere Arias, se enfocan las conclusiones a las que arribó Leontiev, de los resultados obtenidos en 1959 y publicados en 1981, al estudiar las características del desarrollo del oído tonal y no tonal en el ser humano, que se desarrollan según el tipo de lenguaje que se adquiere, tonal o no tonal. Resultados similares fueron obtenidos en investigaciones en que ha participado el propio Arias, realizadas con niños de nuestro país (Arias, López y Gutiérrez, 1986), acerca del desarrollo intelectual y los buenos aprendizajes, en dependencia de si se recibió o no una buena educación temprana y preescolar. En los ejemplos anteriores no se mencionan los mecanismos epigenéticos pero indudablemente están involucrados y es un reto para las investigaciones futuras llegar a

determinarlos. Los resultados experimentales obtenidos por estos autores demuestran la relación existente entre las condiciones de la educación y el desarrollo de contenidos psicológicos y es bueno saber que, aunque no están determinados con precisión, existen procesos epigenéticos que actúan como mediadores.

La epigenética implica la superación de dicotomías dualistas como herencia-medio y genotipo-fenotipo. La epigenética concebida en términos de sistemas de desarrollo o co-construcciones bioculturales (Li, 2009) cambia la dicotomía genotipo-fenotipo. El papel que debe cumplir el fenotipo en modelar el genotipo, contradice la relación unidireccional “dogmáticamente” asumida de genotipo-fenotipo. Hasta ahora hemos asumido como norma de reacción la capacidad de un genotipo de exhibir diferentes fenotipos en diferentes ambientes y lo hemos analizado como casos particulares. Sin embargo, esta plasticidad y complejidad fenotípicas son ahora la forma paradigmática de pensar en las relaciones gen-ambiente, y es este uno de los fenómenos biológicos mejor estudiados en la literatura evolucionista, que lleva adelante el conocimiento acerca de sus bases moleculares y genéticas y su papel en el desarrollo y la evolución.

Conclusiones

- Se han identificado varios mecanismos epigenéticos que juegan un papel mediador entre el ambiente y el desarrollo normal y alterado.
- La epigenética y las investigaciones asociadas a esta han establecido un nuevo paradigma que supera la dicotomía genotipo-fenotipo o herencia-medio a favor de modelos de desarrollo humano más holísticos.
- Los mecanismos epigenéticos contribuyen a definir el papel protagónico del ambiente, tanto extranuclear, como extracelular y social-cultural, en el desarrollo humano.
- Las investigaciones en este campo están cambiando la concepción lineal que se tiene de la genética al mostrar cómo eventos ambientales pueden regular la actividad del genoma sin implicar modificaciones en la secuencia del ADN

Bibliografía

- Arias Beatón, G., López J. y Gutiérrez J.M. (1986) *Un estudio del niño cubano*. La Habana: Pueblo y Educación.
- Arias Beatón, G. (2001). Evaluación y Diagnóstico en la Educación y el Desarrollo. Desde el Enfoque Histórico Cultural. Editor: Laura Marisa Carnielo Calejon, Sao Paulo, Brasil.
- Arias Beatón, G. (2005). *La Persona en el Enfoque Histórico Cultural*. Sao Paulo: Linear B.
- _____. (2005). La inteligencia y la educación. *Psicología:Teoría e Prática*. 7 (2), 11-48.
- Barahona, A. y Ayala, F. (2009). *El siglo de los genes. Patrones de explicación en genética*. Madrid: Alianza Editorial.
- Bedregal, P., Shand, B., Santos, M. y Ventura-Junca, P. (2010). Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano. *Rev Med Chile*; 138: 366-372.
- Berezikov, E., Cuppen, E. y Plasterk, R.H. (2006). Approaches to micro RNA discovery. *Nature Genetics*, 38, Suppl.: S2-S7.
- Bredy, T.W., Lin, Q., Wei, W., Baker-Andresen, D. y Mattick, J.S. (2011). Micro RNA regulation of neural plasticity and memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 96, 89-94.
- Blum W, Marcucci G. Targeting epigenetic changes in acute myeloid leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol*; 3 (855–865):882.
- Collins, F. (2011). *El lenguaje de la vida. El DNA y la revolución de la medicina personalizada*. Barcelona: Crítica.
- Day, J.J. y Sweatt, J.D. (2010). DNA methylation and memory formation. *Nature Neuroscience*, 3, 1319-1323.
- Dulac, C. (2010). Brain function and chromatin plasticity. *Nature*, 465, 728-735.

- Fraga, M.F, Ballester, E., Paz, M.F., Ropero, S., Setien, F., Ballestar, M.L. y Esteller, M. (2005). Epigenetic differences arise during the life time of monozygotic twins. *Proceedings of National Academy of Science U S A*, 26, 10604-10609.
- Francis, R.C. (2011). *Epigenetics. How environment shapes our genes*. New York: Norton.
- Felitti, V.J., Anda, R.F. y Nordenberg, D. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *American Journal of Preventive Medicine*; 14: 245-58.
- Gebicke-Haerter, P.J. (2012). Epigenetics and schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, 45, S42-S48.
- González-Pardo, H. y Pérez Álvarez; M. (2013). Epigenetics and its implications for Psychology. *Psicothema*, vol. 25, no. 1, 3-12.
- Griffith, J.S. y Mahler, H.R. (1969). DNA tickering theory of memory. *Nature*; 223: 580-2.
- Gupta, S., Kim, S.Y., Artis, S., Molfese, D.L., Schumacher, A., Paylor, R.E. y Lubin, F.D. (2010). Histone methylation regulates memory formation. *Journal of Neuroscience*, 30, 3589-3599.
- Hamilton, S.P. (2008). Schizophrenia candidate genes: Are we really coming up blank? *American Journal of Psychiatry*, 165, 420-423.
- Handbook of Epigenetics. The New Molecular and Medical Genetics. Elsevier Inc. DOI:10.1016/B978-0-12-375709-8.00033-2.
- Holliday, R. (1987). The inheritance of epigenetic defects. *Science*; 238: 163-70.
- _____. (2006). Epigenetics. A historical overview. *Epigenetics*; 1: 76-80.
- Labonté, B., Suderman, M., Maussion, G., Navaro, L., Yerko, V., Mahar, I. y Turecki, G. (2012). Genome-wide epigenetic regulation by early life trauma. *Archives of General Psychiatry*, 69, 722-731.
- Laland, K.N., Odling-Smee, J. y Myles, M. (2010). How culture shaped the human genome: Bringing genetics and the human sciences together. *Nature Reviews Genetics*, 11, 137-148.
- Laland, K.N., Sterelny, K., Odling-Smee, J., Hoppitt, W. y Uller, T. (2011). Cause and effect in biology revisited: Is Mayr's proximate ultimate dichotomy still useful? *Science*, 334, 1512-1516.
- Lesburguères, E., Gobbo, O.L, Alaux-Cantin, S., Hambucken, A., Trifilieff, P. y Bontempi, B. (2011). Early tagging of cortical networks is required for the formation of enduring associative memory. *Science*, 331, 924-928.
- Li, S.-C. (2009). Brain in macro experiential context: Biocultural co-construction of life span neurocognitive development. *Progress in Brain Research*, 178, 17-29.
- Liu, D., Diorio, J., Tannenbaum, B., Caldji, C., Francis, D., Freedman, A., Sharma, S., Pearson, D., Plotsky, P.M. y Meaney, M.J. (1997). Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic pituitary-adrenal responses to stress. *Science*, 277, 1659-1662.
- Mill, J., Tang, T., Kaminsky, Z.A., Khare, T., Yazdanpanah, S., Bouchard, L. y Petronis, A. (2008). Epigenomic Profiling Reveals DNA Methylation Changes Associated with Major Psychosis. *American Journal of Human Genetics*, 82, 696-711.
- Miller, C.A., Campbell, S.I. y Sweatt, J.D. (2008). DNA methylation and histone acetylation work in concert to regulate memory formation and synaptic plasticity. *Neurobiol Learn Mem*; 89: 599-603.
- Molfese, D.L. (2011). Advancing neuroscience through epigenetics: Molecular mechanisms of learning and memory. *Developmental Neuropsychology*, 36, 810-827.
- Morgan, C. y Hutchinson, G. (2010). The socio developmental origins of pschosis. In C. Morgan y D. Bhugra (eds.), *Principles of Social Psychiatry* (pp. 193-214). Oxford: Wiley.
- Munoa-Roiz, J.L. (2009). Nuevas cuestiones de ética médica. *EGUZKILORE*, 23: 151-157.
- Murgatroyd, C. y Spengler, D. (2011). Epigenetic programming of the HPA axis: Early-life decides. Stress. DOI: 10.3109/10253890.2011.602146.
- Oberlander, T.F., Weinberg, J., Papsdorf, M., Grunau, R., Misri, S. y Devlin, A.M. (2008). Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*; 3: 97-106.
- Pérez-Álvarez, M. (2012). Esquizofrenia y cultura moderna: razones de la locura. *Psicothema*, 24, 1-9.
- Razin, A. y Riggs AO. (1980). DNA methylation and gene function. *Science*; 210: 604-10.
- Riggs AD. (1975). X Inactivation, differentiation and DNA methylation. *Cytogenetic. Cell Genet*; 14: 9-25.
- Robison, A.J. y Nestler, E.J. (2011). Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 12, 623-637.
- Rousseaux-Reynoird, N. y Escoffier, E. (2008). Epigenetic reprogramming of the male genome during gametogenesis and in the zygote. *Reprod Biomed On line*; 16: 492-503.
- Saetrom, P., Snøve, O. Jr. y Rossi, J.J. (2007). Epigenetics and micro RNAs. *Pediatr Res*; 61: 17R-23R.

- Stuffrein-Roberts, S. y Joyce, P.R. (2008). Role of epigenetics in mental disorders. *Aust N Z J Psychiatry*; 42: 97-107.
- Szyp, M. y Bick, J. (2012). DNA Methylation: A Mechanism for Embedding Early Life Experiences in the Genome. *Child Development*. DOI: 10.1111/j.1467-8624.2012.01793.x.
- Tollefsbot, T. (2011a). Epigenetics Effects Are Inherited .En: *Lewin´s Genes X*. Eds. Jocelyn E. Krebs, Stephen T. Kilpatrick, Elliott S. Goldstein. Jones and Bartlett Publishers, United States of America, pp. 828-860.
- _____. (2011b). Epigenetics: The New Science of Genetics. En: *Handbook of Epigenetics. The New Molecular and Medical Genetics*. First Edition (2011) 1-6. DOI. 10.1016/B978-0-12-375709-8.00001-0. Elsevier Inc.
- Turkheimer, E., Haley, A., Waldron, M. y D'Onofrio, B. (2003). Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children. *Psychol Sci*; 14: 623-8.
- Gottesman I. (2003). Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children. *Psychol Sci*; 14: 623-8.
- Toyokawa, S., Uddin, M., Koenen, K.C. y Galea, S. (2012). How does the social environment 'get into the mind'? Epigenetics at the intersection of social and psychiatric epidemiology. *Social Science and Medicine*, 74, 67-74.
- Vaissière, T., Sawan, C. y Herceg, Z. (2008). Epigenetic interplay between histone modifications and DNA methylation in gene silencing. *Mutat Res*; 659: 40-8.
- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieverse, R., Lataster, T., Viechtbauer, W. y Bentall, R.P. (2012). Childhood adversities increase the risk of psychosis: A meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia Bulletin*, 38, 661-671.
- Venturelli, S., Armeanu, S., Pathil, A., Hsieh, C.J., Weiss, T.S., Vonthein, R., et al. (2007). Epigenetic combination therapy as a tumor-selective treatment approach for hepatocellular carcinoma. *Cancer*; 109:2132-41.
- Vickaryous, M.K. y Hall, B.K. (2006). Human cell type diversity, evolution, development, and classification with special reference to cells derived from the neural crest. *Biol Rev Camb Philos Soc* 81, 425-455.
- Waddington, C.H. (1939). Preliminary notes on the development of the wings in normal and mutant strains of drosophila. *Proc Natl Acad Sci USA*; 25: 299-307.
- Weaver, I.C., Cervoni, N., Champagne, F.A., D'Alessio, A.C., Sharma, S., Seckl, J.R., Dymov, S., Szyf, M. y Meaney, M.J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7(8), 847-854.