

Interacción entre los genes y el ambiente: nuevos datos

■ El término interacción gene-ambiental fue introducido por los epidemiólogos cuando encontraron que, en sujetos portadores de ciertos factores de riesgo genético, la probabilidad de presentar una enfermedad estaba influenciada por la exposición temprana a determinadas condiciones ambientales. Esta asociación, surgida de las descripciones cuantitativas epidemiológicas, ha permanecido sin una clara comprensión de cómo se produce en términos de fenómenos bioquímicos concretos. Un trabajo de reciente aparición muestra que la posibilidad de desarrollar estrés postraumático en quienes tienen un determinado polimorfismo genético para codificar una proteína, es dependiente de la presencia de fenómenos adversos sucedidos en etapas tempranas de la vida. Además identifica ciertas alteraciones biológicas que fundamentan esta interacción.

Existe evidencia de que en algunas personas los eventos traumáticos durante la infancia tales como el abuso físico o sexual, pueden interactuar con el genotipo e incrementar el riesgo de desarrollar en la vida adulta trastornos depresivos o de estrés postraumático. Sin embargo, el mecanismo molecular responsable de esta interacción aún no está suficientemente esclarecido. En este trabajo se muestra cómo un polimorfismo en el gen codificador de la proteína de unión FK506 (FKBP5) genera una interacción con los eventos traumáticos en edades tempranas para producir cambios epigenéticos persistentes en la acción de los esteroides, con lo cual se incrementan las probabilidades de que se desarrollen las enfermedades mencionadas. LA FKBP5 es una proteína que pertenece al grupo de las inmunofilinas y que participa en los procesos básicos celulares como el plegado y el tráfico de proteínas. Varios estudios genéticos han relacionado a ciertos polimorfismos del gen que la codifica con trastornos depresivos y de ansiedad. Su estructura se representa en la figura 1.

Está comprobado que los glucocorticoides se liberan ante la presencia de estrés y que al aumentar las concentraciones circulantes se genera en sus receptores un efecto de autorregulación negativo que reduce compensatoriamente su producción y liberación. La teoría genética relacionada con el polimorfismo de la proteína mencionada postula que los cambios en los niveles del FKBP5 pueden perturbar este sistema de respuesta ante el estrés aboliendo su autorregulación, con lo cual se deja a los individuos en un estado de vulnerabilidad para que se presenten estados depresivos o de ansiedad. Los autores del trabajo identificaron un polimorfismo en el intrón 2 del FKBP5 (un intrón es una región

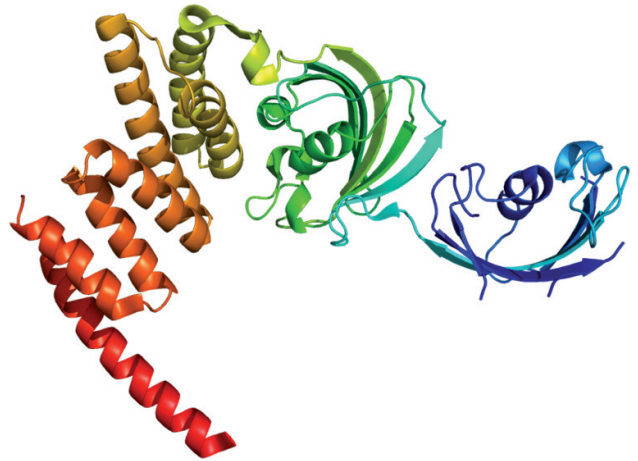


Figura 1

del ADN que debe ser eliminada de la transcripción primaria del ARN como se observa en la figura 2).

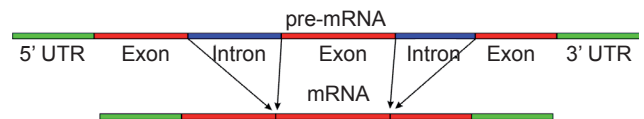


Figura 2

Los individuos adultos estudiados, que eran homocigotos o heterocigotos para el alelo A (de riesgo) en este polimorfismo, presentaban con mayor frecuencia trastornos de estrés postraumático en comparación con los individuos portadores del alelo G (de protección). Sin embargo, esta diferencia sólo fue significativa en aquellos en quienes existían antecedentes de abuso durante la infancia. Estos resultados se expresan en la siguiente gráfica obtenida del artículo original, y en la que se cuantifica el porcentaje de sujetos con trastorno de estrés postraumático a lo largo de la vida y de acuerdo a su característica de riesgo o de protección (figura 3).

Con este dato, los investigadores determinaron identificar la base molecular de este efecto. Encontraron que el alelo de riesgo se asociaba a una alteración en la estructura de la cromatina y a una transcripción aumentada del FKBP5. Demostraron que este incremento del FKBP5 "endurece" el mecanismo de regulación de la actividad del receptor de glucocorticoides, de tal manera que se genera un efecto de resistencia para que el receptor se active, teniendo como consecuencia que al abolirse el mecanismo de autorregulación negativa se incrementa la respuesta hormonal ante el estrés.

La siguiente pregunta a responder fue: ¿cómo interactúan las experiencias infantiles con este alelo de riesgo? Bajo el conocimiento de que la activación del receptor de glu-

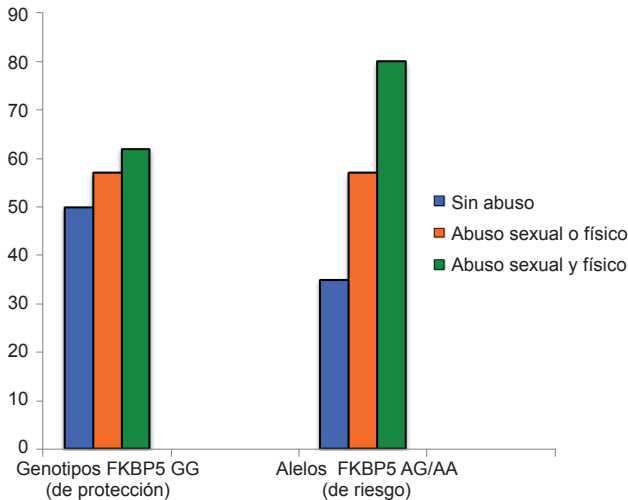


Figura 3

glucocorticoides (que se incrementa durante las experiencias traumáticas) induce cambios en la metilación del ADN, los autores encontraron que los sitios CpG en el intrón 7 del FKBP5 estaban menos metilados en los individuos portadores del alelo de riesgo con antecedentes de experiencias traumáticas, en comparación con los individuos portadores del alelo de protección o bien en comparación con los portadores del alelo de riesgo pero sin antecedentes de experiencias traumáticas. El ADN se marca durante la gestación con una cubierta química de grupos metilo en un proceso catalizado por ciertas enzimas que, o bien añaden (ADN metiltransferasas), o bien eliminan a los grupos metilo. En ciertas regiones específicas estos grupos metilo alteran la función del gen (por ejemplo silenciando su expresión). La modificación del ADN por la metilación es un mecanismo que permite la diversificación de secuencias idénticas de genes durante la diferenciación celular. Esto hace posible que genomas idénticos expresen fenotipos múltiples. Hay un buen número de estudios que muestran que las experiencias en etapas tempranas de la vida pueden alterar los estados de metilación del ADN y los fenotipos conductuales sin cambiar la secuencia, como se comprueba en los resultados de este trabajo. Los efectos posteriores a la desmetilación en el intrón 7 de FKBP5 incluyen un aumento

en la expresión de FKBP5, una resistencia del receptor de glucocorticoides y cambios subsecuentes en la expresión de los genes controlados por este sistema. Además, el nivel de metilación de FKBP5 se correlaciona con el volumen del hipocampo derecho en los humanos, lo que indica que estos procesos también pueden llevar a cambios estructurales en el Sistema Nervioso Central.

Esta investigación se llevó a cabo utilizando muestras sanguíneas y, para probar los efectos neurales, los autores utilizaron una línea de células progenitoras del hipocampo. Cuando expusieron a estas células a la dexametasona (un glucocorticoide sintético) durante las fases de proliferación y diferenciación, se produjo una marcada desmetilación en el intrón 7 de FKBP5. Este decremento en la metilación se mantuvo estable a lo largo de 20 días en los cultivos celulares libres de esteroides, lo cual comprobó que los cambios epigenéticos pueden producir efectos persistentes. Adicionalmente se demostró que la sensibilidad del alelo de riesgo para producir efectos de desmetilación es dependiente del tiempo: cuando se expuso a neuronas totalmente diferenciadas a la dexametasona no se generaron efectos sobre la metilación. Este dato tuvo su comprobación en los humanos al encontrarse que, en sujetos adultos portadores del alelo de riesgo, los eventos traumáticos no generaron cambios en la metilación. Estos hallazgos llevaron a los autores a concluir que existe un periodo de sensibilidad durante el cual los niños con el alelo de riesgo son vulnerables a la inducción de cambios epigenéticos persistentes que los predisponen al desarrollo de enfermedades relacionadas con el estrés en la edad adulta. La información de esta investigación aporta entonces evidencias claras de cómo la interacción entre los genes y el ambiente puede tener una explicación molecular. Es previsible que en el futuro cercano aparezca un mayor número de trabajos de este tipo que mejore la comprensión de este complicado fenómeno que nos hace entender mejor el por qué ante estímulos ambientales similares las respuestas son diferentes.

Bibliografía

KLENGEL T, MEHTA D, ANACKER C y cols: Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nature Neurosci*, 16:33-41, 2013.