APROXIMACIÓN EPIGENÉTICA A LOS TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

Irantzu Barrón Elvira

Facultad de Psicología UPV/EHU

TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA (TCA)

Prevalencia vital

♀ Mujeres 8,4% — Hombres 2,2% ♂

Incidencia en auge

4,9% (2007-2012)

2000-2006: 3,5% — 2013-2018: 7,8% — Actualidad

(Galmiche et al., 2019)

TCA → Prevalencia, Relevancia, Importancia clínica

Importancia clínica → Consecuencias:
- Salud física: Leves; Complicaciones en el embarazo; Graves
- Salud mental: Trastornos de ansiedad; Trastornos depresivos; Abuso de alcohol; Intentos de suicidio (adultez temprana)
- Muerte prematura

(Brien et al., 2017; Johnson et al., 2002)

Trastornos relacionados con el **comportamiento alimentario** que conllevan una **alteración** en el **consumo/absorción de alimentos**

Anorexia nerviosa
- **Negativa** a mantener el **peso normal**
- Empleo de **medidas extremas** (restricción de la ingesta energética...) para mantener un **peso bajo** (IMC < 17 kg/m2)
- **Miedo** intenso a **aumentar de peso**
- Gran influencia del **peso/constitución** corporal en la **autoevaluación**
- **Imagen corporal distorsionada**
- **Alteración** del funcionamiento **cognitivo y emocional**

Bulimia nerviosa
- **Episodios recurrentes** de **atracones**
- **Comportamientos compensatorios inapropiados y recurrentes** para compensar los efectos de los atracones (vómito autoinducido, laxantes, ayuno...)
- Gran influencia del **peso/constitución** corporal en la **autoevaluación**

Trastorno de atracones
- **Episodios recurrentes** de **atracones**
- Ausencia de comportamientos compensatorios inapropiados
- **Atracones** asociados a:
  - Comer mucho más rápido de lo habitual
  - Comer en privado por vergüenza
  - Comer hasta sentirse desagradablemente lleno
  - Sentirse después a disgusto, deprimido o muy avergonzado
  - Comer sin tener hambre físicamente

Trastorno de la conducta alimentaria no especificado
- Predominan los síntomas característicos de un TCA pero no se cumplen todos los criterios de ninguno de los TCA

Todos ellos causan un **malestar clínicamente significativo** o **deterioro en el funcionamiento (social, laboral...)**,

(American Psychiatric Association, 2013)

ETIOLOGÍA TCA = **Factores genéticos + Factores ambientales** → **MODELO EPIGENÉTICO**

(Bulik, 2005)

EPIGENÉTICA

FACTORES EPIGENÉTICOS (ambientales, nutricionales...)

VULNERABILIDAD GENÉTICA A CIERTO TRASTORNO → "MARCAS" EPIGENÉTICAS EN EL GÉNOMA → EXPRESIÓN GÉNICA DEL TRASTORNO

MECANISMOS EPIGENÉTICOS → METILACIÓN DEL ADN

La epigenética explica cómo mediante diferentes mecanismos epigenéticos, diversos factores ambientales pueden "activar" la preexistente vulnerabilidad genética a cierto trastorno, dejando "marcas" epigenéticas en el genoma que pueden influir en la posterior expresión génica del trastorno (Thaler y Steiger, 2017).

METILACIÓN DEL ADN → REDUCCIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

La metilación de promotores génicos tiende a reducir la expresión génica (Thaler y Steiger, 2017).

La mayoría de los estudios publicados que examinan las alteraciones epigenéticas en los TCA se centran en el mecanismo de metilación del ADN (Figura 1). Ésta consiste en la adición de un grupo metilo a las regiones genómicas en las que la citosina es seguida por la guanina, comúnmente llamadas islas CpG.

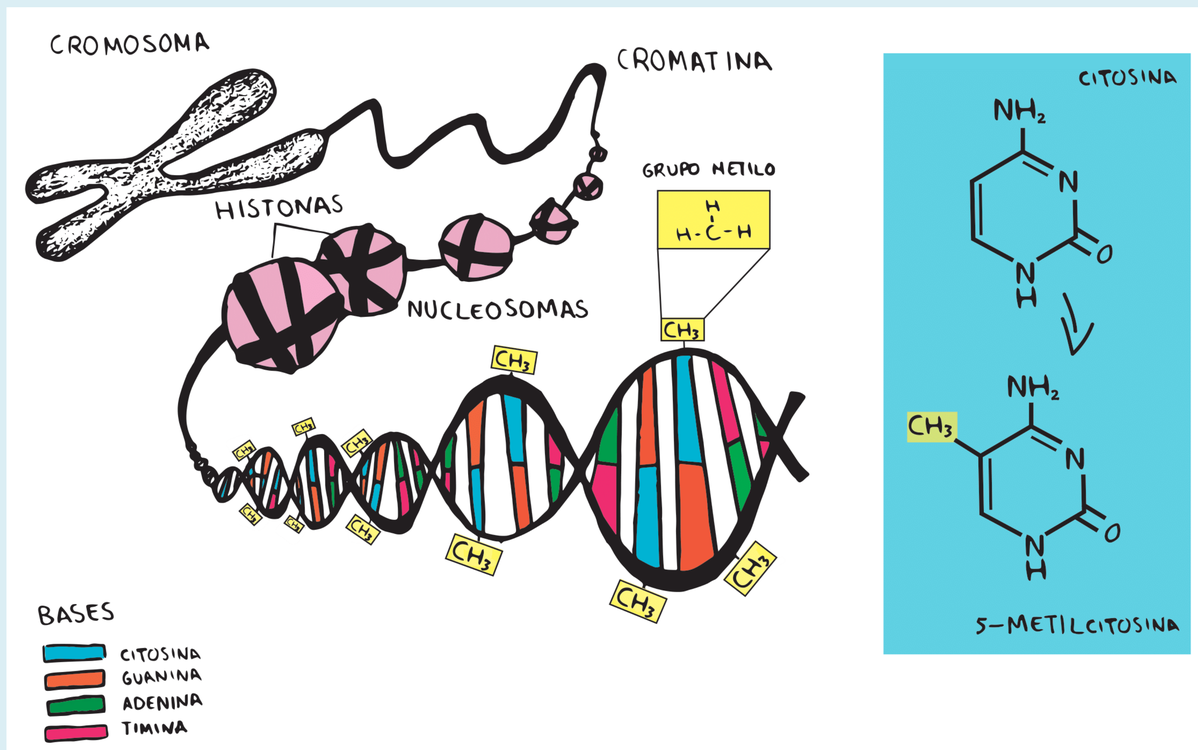

Figura 1. *Mecanismo de metilación del ADN.*

FACTORES EPIGENÉTICOS

FACTORES PRENATALES Y PERINATALES
- Estrés uterino
  - Estrés prolongado
  - Estrés agudo (último trimestre)
- Depresión materna
- Prematuridad

FACTORES POSTNATALES AMBIENTALES
- Cuidado maternal
- Abuso infantil
- *Bullying*

FACTORES POSTNATALES NUTRICIONALES
- Restricciones en la dieta

FACTORES EPIGENÉTICOS			METILACIÓN DEL ADN	IMPLICACIONES	TCA ASOCIADO
FACTORES PRENATALES Y PERINATALES	ESTRÉS UTERINO	PROLONGADO	↑ - gen *NR3C1* (Mulligan et al., 2012)	Regulación del eje HHA (Oberlander et al., 2008)	↑ - gen NR3C1 - pacientes con bulimia nerviosa (Steiger et al., 2013)
		AGUDO (ÚLTIMO TRIMESTRE)	---	Mayor riesgo de mantener conductas alimentarias desadaptativas en la adolescencia temprana (St-Hilaire et al. (2015)	
	DEPRESIÓN DURANTE EL EMBARAZO		↑ - gen *NR3C1* (Oberlander y cols., 2008)	Regulación del eje HHA (Oberlander et al., 2008)	↑ - gen NR3C1 - pacientes con bulimia nerviosa (Steiger et al., 2013)
	PREMATURIDAD (< 42 SEMANAS)		---	Mayor riesgo de padecer un TCA (Estadísticamente significativo para la anorexia nerviosa y el trastorno de la conducta alimentaria no especificado; no para la bulimia nerviosa) (Larsen et al., 2020)	
FACTORES POSTNATALES	BAJO CUIDADO MATERNAL		↑ - gen $OXTR_{TS2}$ (Unternaehrer et al., 2015)	Desarrollo social y emocional (Kim et al., 2014)	↑ - gen *OXTR* - pacientes con anorexia nerviosa (Kim et al., 2014)
	ABUSO INFANTIL		↑ - gen *BDNF* (Thaler et al., 2014)	Regulación de la homeostasis y la ingesta de alimentos (Thaler et al., 2014)	↑ - gen *BDNF* - pacientes con bulimia nerviosa (Thaler et al., 2014)
	BULLYING		↑ - gen *SLC6A4* (Ouellet-Morin et al., 2013)	Regulación del sistema serotoninérgico (Murphy et al., 2004)	↔ - gen SLC6A4 - pacientes con anorexia nerviosa (Pjetri et al., 2013)
FACTORES NUTRICIONALES	RESTRICCINES EN LA DIETA	DIETA BAJA EN ÁCIDO FÓLICO	↓ - global (Shelnutt et al., 2004)	---	↓ - global - pacientes con anorexia nerviosa (Tremolizzo et al., 2014)
		NIVELES DE PÉPTIDOS ALTERADOS	---	Afectar al desarrollo y mantenimiento de los TCA, y al desarrollo de otros aspectos psicopatológicos característicos de los TCA: ansiedad, estado de ánimo, agresividad y procesos cognitivos (aprendizaje y memoria) (Tortorella et al., 2014)	

Leyenda: ↑, hipermetilación; ↓, hipometilación; ↔, sin diferencias

CONCLUSIONES

Es imprescindible remarcar la importancia de los mecanismos epigenéticos y de cómo diferentes acontecimientos vitales pueden llegar a modular la expresión genética y contribuir al desarrollo de un trastorno tan grave y de tales implicaciones como un TCA. Sin embargo, aún existen numerosos factores ambientales a estudiar que podrían afectar a la regulación epigenética en los TCA (presión social hacia la delgadez).

ACONTECIMIENTOS VITALES → Presión social hacia la delgadez

MECANISMOS EPIGENÉTICOS → TCA

PERSPECTIVA EPIGENÉTICA → Favorecer la comprensión de los TCA

- Permite conocer cómo afecta el propio trastorno a los diferentes marcadores nutricionales → Orientar el tratamiento hacia las necesidades nutricionales de cada paciente
- Permite conocer cómo diferentes experiencias vitales afectan al trastorno → Concede importancia a experiencias vitales positivas, como la intervención psicoterapéutica → Nuevas investigaciones pueden apoyarse en esta perspectiva en la búsqueda de tratamientos eficaces, efectivos y eficientes

REFERENCIAS

American Psychiatric Association. (2013). *DSM-5: Manual Diagnóstico y Estadísticode los Trastornos Mentales* (5ª ed.). Panamericana.

Brien, K. M. O., Whelan, D. R., Sandler, D. P., Hall, J. E., y Weinberg, R. (2017). Predictors and long-term health outcomes of eating disorders. *PLoS ONE*, *12*(7), 1–14. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181104

Bulik, C. M. (2005). Exploring the gene-environment nexus in eating disorders. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *30*(5), 335–339. Recuperado de https://jpn.ca/vol30-issue5/30-5-335/

Galmiche, M., Déchelotte, P., Lambert, G., y Tavolacci, M. P. (2019). Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: A systematic literature review. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *109*(5), 1402–1413. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy342

Johnson, J. G., Cohen, P., Kotler, L., Kasen, S., y Brook, J. S. (2002). Psychiatric disorders associated with risk for the development of eating disorders during adolescence and early adulthood. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *70*(5), 1119–1128. https://doi.org/10.1037/0022-006X.70.5.1119

Kim, V. R., Kim, J. H., Kim, M. J., y Treasure, J. (2014). Differential methylation of the oxytocin receptor gene in patients with anorexia nervosa: A pilot study. *PLoS ONE*, *9*(2), 1–7. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088673

Larsen, J., Bulik, C., Thornton, L., Koch, S., y Petersen, L. (2020). Prenatal and perinatal factors and risk of eating disorders. *Psychological Medicine*, 1–11. https://doi.org/10.1017/S0033291719003945

Mulligan, C. J., D'Errico, N. C., Stees, J., y Hughes, D. A. (2012). Methylation changes at NR3C1 in newborns associate with maternal prenatal stress exposure and newborn birthweight. *Epigenetics*, *7*(8), 853–857. https://doi.org/10.4161/epi.21180

Murphy, D. L., Lerner, A., Rudnick, G., y Lesch, K. P. (2004). Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Molecular interventions*, *4*(2), 109–123. https://doi.org/10.1124/mi.4.2.8

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*(2), 97–106. https://doi.org/10.4161/epi.3.2.6034

Ouellet-Morin, I., Wong, C. C. Y., Danese, A., Pariante, C. M., Papadopoulos, A. S., Mill, J., y Arseneault, L. (2013). Increased serotonin transporter gene (SERT) DNA methylation is associated with bullying victimization and blunted cortisol response to stress in childhood: a longitudinal study of discordant monozygotic twins. *Psychological Medicine*, *43*(9), 1813–1823. https://doi.org/10.1017/s0033291712002784

Pjetri, E., Dempster, E., Collier, D. A., Treasure, J., Kas, M. J., Mill, J., Campbell, I. C., y Schmidt, U. (2013). Quantitative promoter DNA methylation analysis of four candidate genes in anorexia nervosa: A pilot study. *Journal of Psychiatric Research*, *47*(2), 280–282. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.10.007

Shelnutt, K. P., Kauwell, G. P. A., Gregory, J. F., Maneval, D. R., Quinlivan, E. P., Theriaque, D. W., Henderson, G. N., y Bailey, L. B. (2004). Methylenetetrahydrofolate reductase 677CT polymorphism affects DNA methylation in response to controlled folate intake in young women. *Journal of Nutritional Biochemistry*, *15*(9), 554–560. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2004.04.003

Steiger, H., Labonté, B., Groleau, P., Turecki, G., y Israel, M. (2013). Methylation of the glucocorticoid receptor gene promoter in bulimic women: Associations with borderline personality disorder, suicidality, and exposure to childhood abuse. *International Journal of Eating Disorders*, *46*(3), 246–255. https://doi.org/10.1002/eat.22113

St-Hilaire, A., Steiger, H., Liu, A., Laplante, D. P., Thaler, L., Magill, T., y King, S. (2015). A prospective study of effects of prenatal maternal stress on later eating-disorder manifestations in affected offspring: Preliminary indications based on the project ice storm cohort. *International Journal of Eating Disorders*, *48*(5), 512–516. https://doi.org/10.1002/eat.22391

Thaler, L., Gauvin, L., Joober, R., Groleau, P., de Guzman, R., Ambalavanan, A., Israel, M., Wilson, S., y Steiger, H. (2014). Methylation of BDNF in women with bulimic eating syndromes: Associations with childhood abuse and borderline personality disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *54*, 43–49. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.04.010

Thaler, L., y Steiger, H. (2017). Eating Disorders and Epigenetics. En R. Delgado-Morales (Ed.), *Neuroepigenomics in Aging and Disease* (pp. 93–103). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-53889-1_5

Tremolizzo, L., Conti, E., Bomba, M., Uccellini, O., Rossi, M. S., Marfone, M., Corbetta, F., Santarone, M. E., Raggi, M. E., Neri, F., Ferrarese, C., y Nacinovich, R. (2014). Decreased whole-blood global DNA methylation is related to serum hormones in anorexia nervosa adolescents. The World Journal of Biological Psychiatry, 15(4), 327–333. https://doi.org/10.3109/15622975.2013.860467

Tortorella, A., Brambilla, F., Fabrazzo, M., Volpe, U., Monteleone, A. M., Mastromo, D., y Monteleone, P. (2014). Central and peripheral peptides regulating eating behaviour and energy homeostasis in anorexia nervosa and bulimia nervosa: A literature review. *European Eating Disorders Review*, *22*(5), 307–320. https://doi.org/10.1002/erv.2303

Unternaehrer, E., Meyer, A. H., Burkhardt, S. C. A., Dempster, E., Staehli, S., Theill, N., Lieb, R., y Meinlschmidt, G. (2015). Childhood maternal care is associated with DNA methylation of the genes for brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and oxytocin receptor (OXTR) in peripheral blood cells in adult men and women. *Stress*, *18*(4), 451–461. https://doi.org/10.3109/10253890.2015.1038992