

Genètica, psiconeurodesenvolupament i criança: l'epigenètica en la intersecció

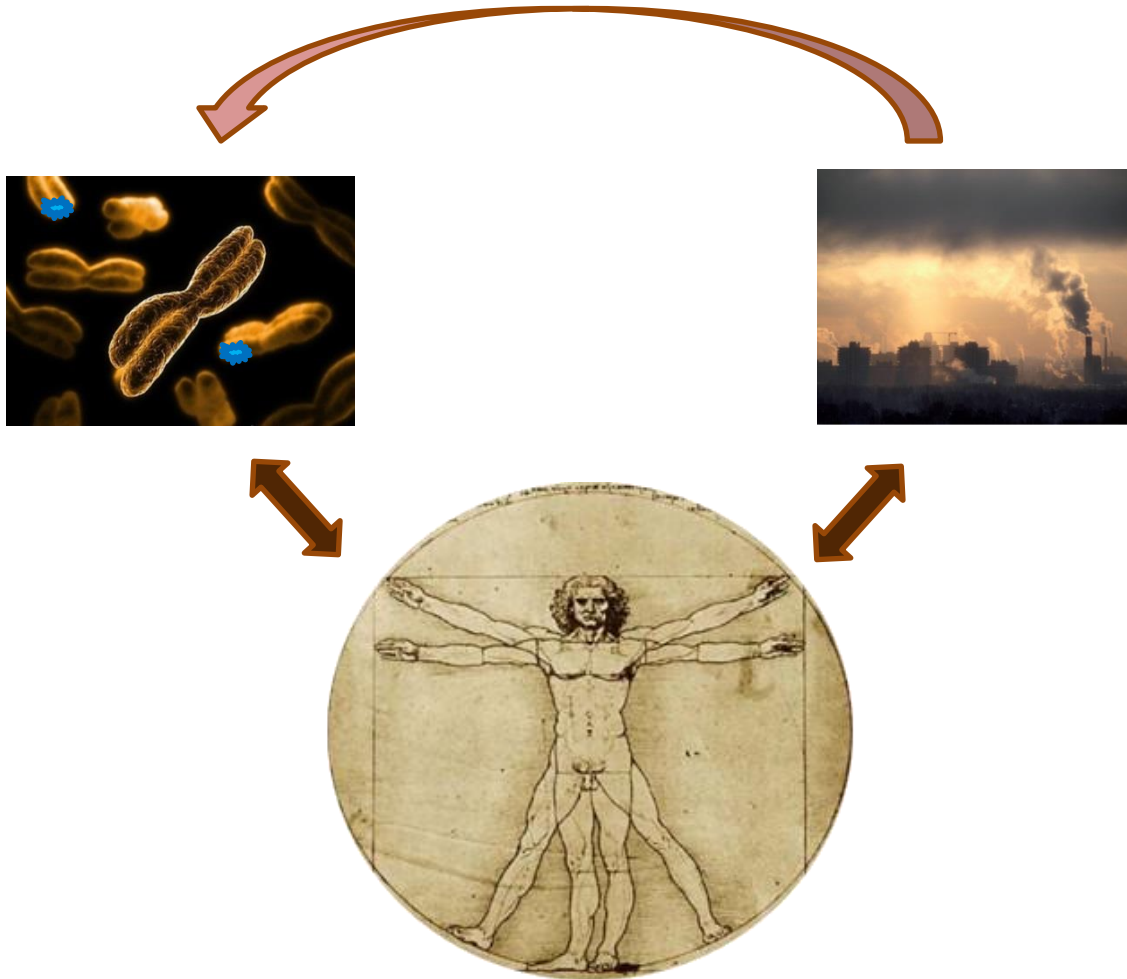


Eugènia Monrós
Doctora en Biologia
Psicoterapeuta
www.psigen.cat



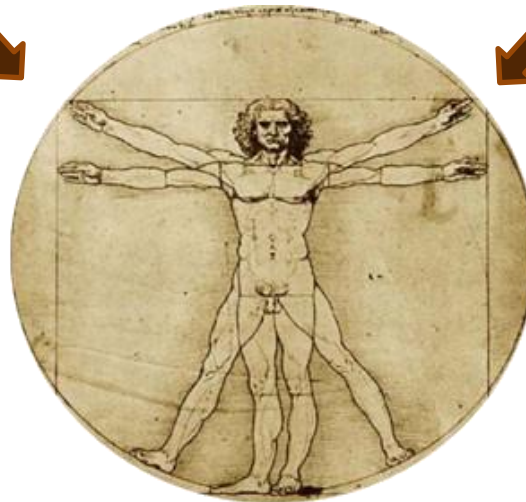
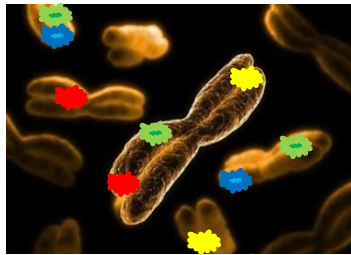
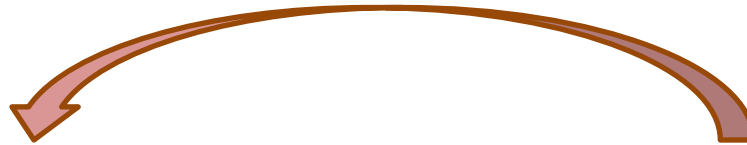
Nature vs. Nurture

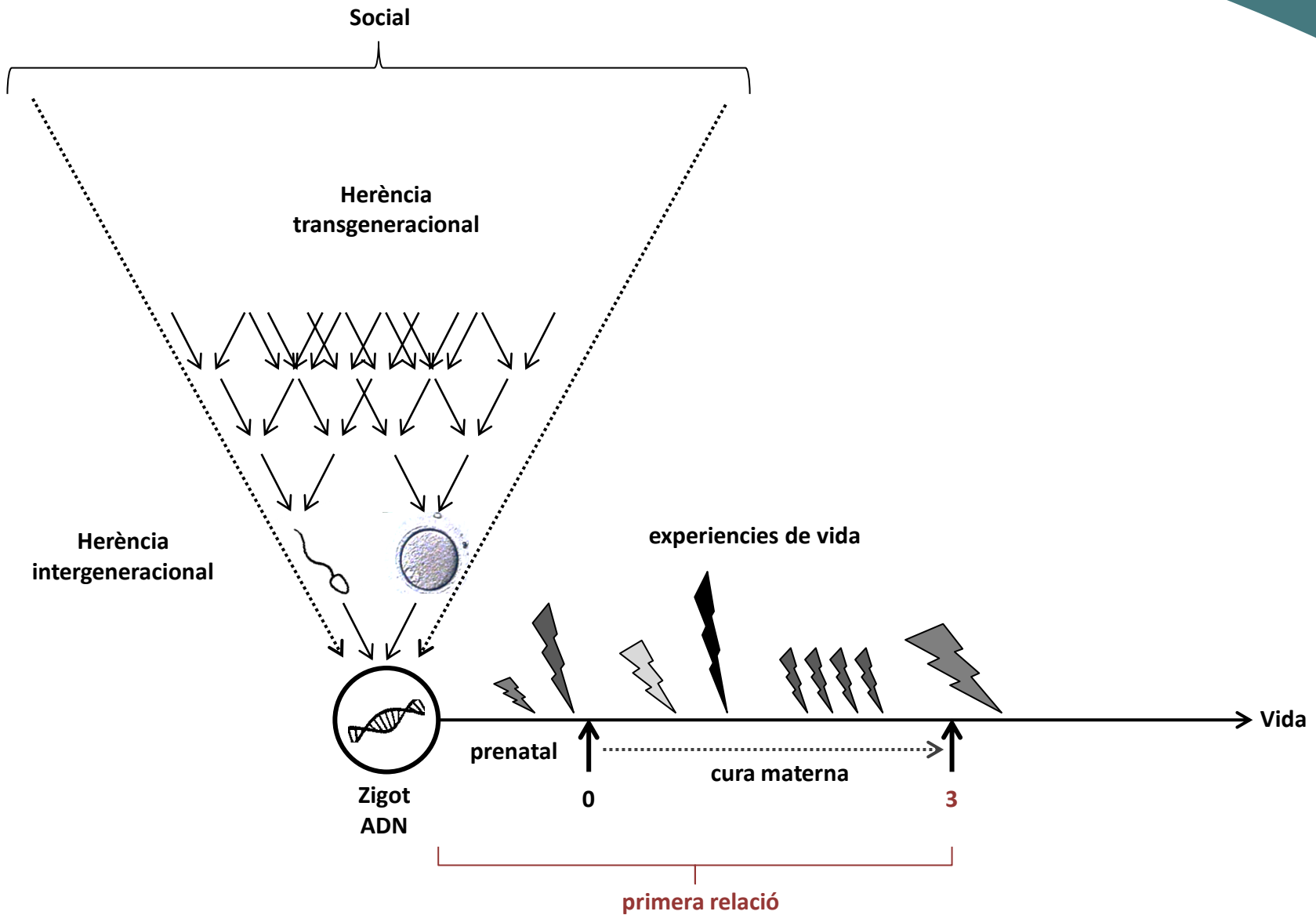
EPIGENÈTICA

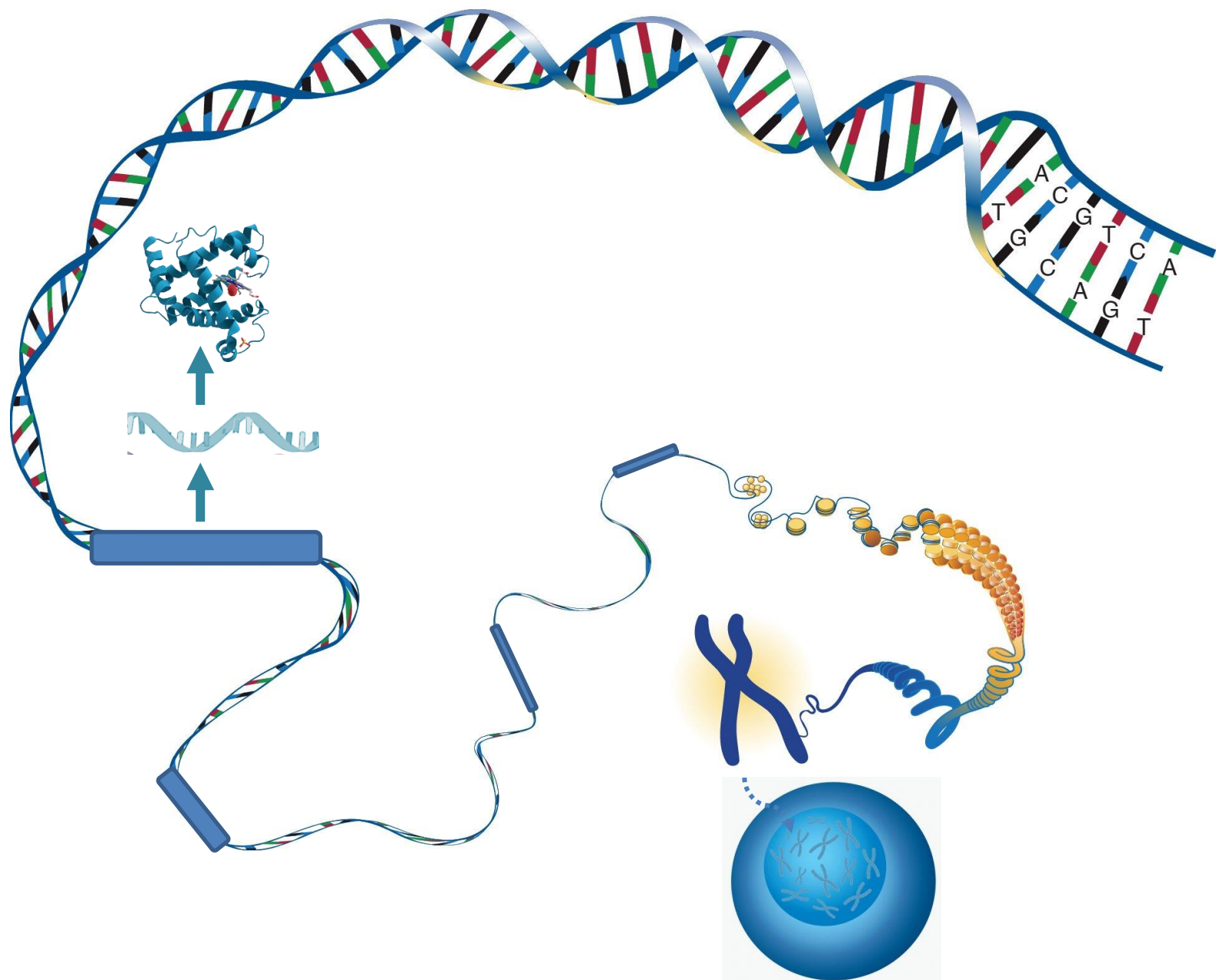




EPIGENÈTICA







Genoma humà:

- 3×10^9 pb (3.000 milions) (2m!!)
- 2% gens
- 98% ADN “escombraries”
- 19.000 gens
- 23 parells de cromosomes

Genoma humà com una sopa de lletres:

2% gens

LKKHQATSSALYAUGGGFIOPQLLTTFIOOI
DRTDOMMSTWQZZVTOPLDOMINOBBT
DERTCASAAOTJUIOPPWERRTIUYGVMTM

Mutació i polimorfisme

LKKHQATSSALYAUGGGFIOP

LKKHQATSS^ULYAUGGGFIOP

LKKHQATSS^OLYAUGGGFIOP



malaltia



diversitat

Malalties complexes

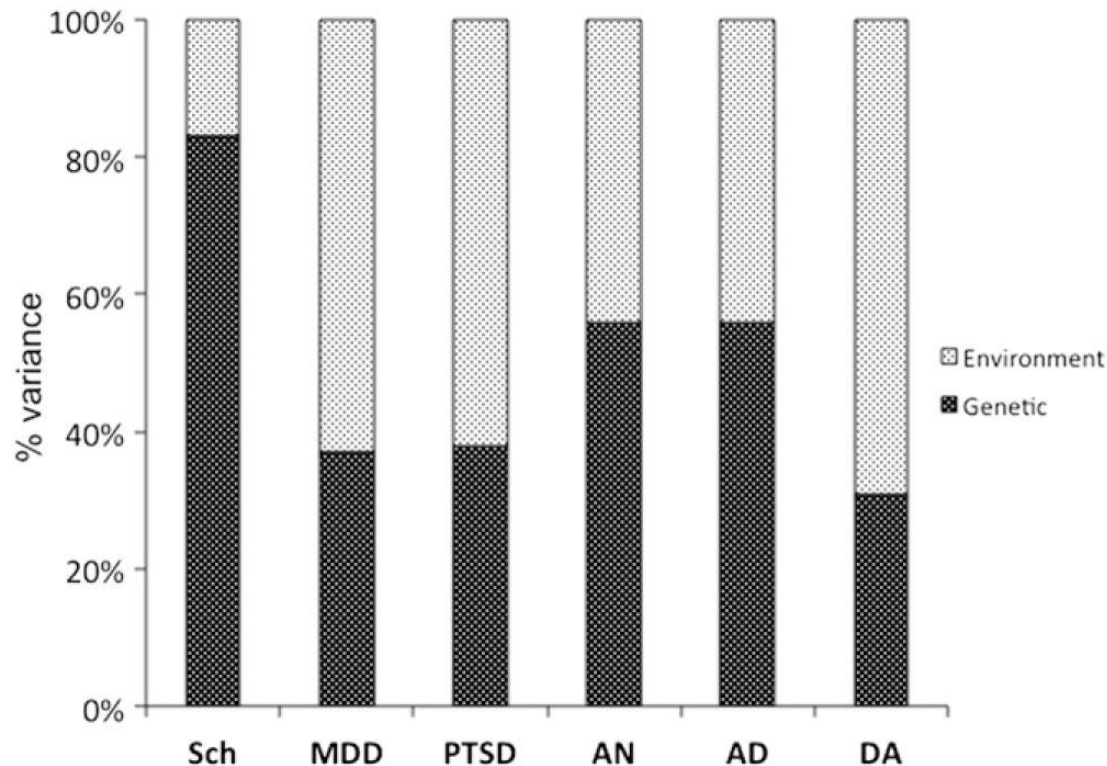


Fig. 1. Proportion of variance attributable to genetic and environmental effects according to twin studies of schizophrenia, MDD, PTSD, AN, AD, and DA. Sch: Schizophrenia (Cardno & Gottesman, 2000); MDD: Major Depressive Disorder (Kendler & Prescott, 2007); PTSD: Post-traumatic Stress Disorder (Stein, Jang, Taylor, Vernon, & Livesley, 2002); AN: Anorexia Nervosa (Bulik et al., 2006); AD: Alcohol Dependence (Kendler & Prescott, 2007), DA: Drug Abuse (Tsuang et al., 1998).

MALALTIES COMPLEXES

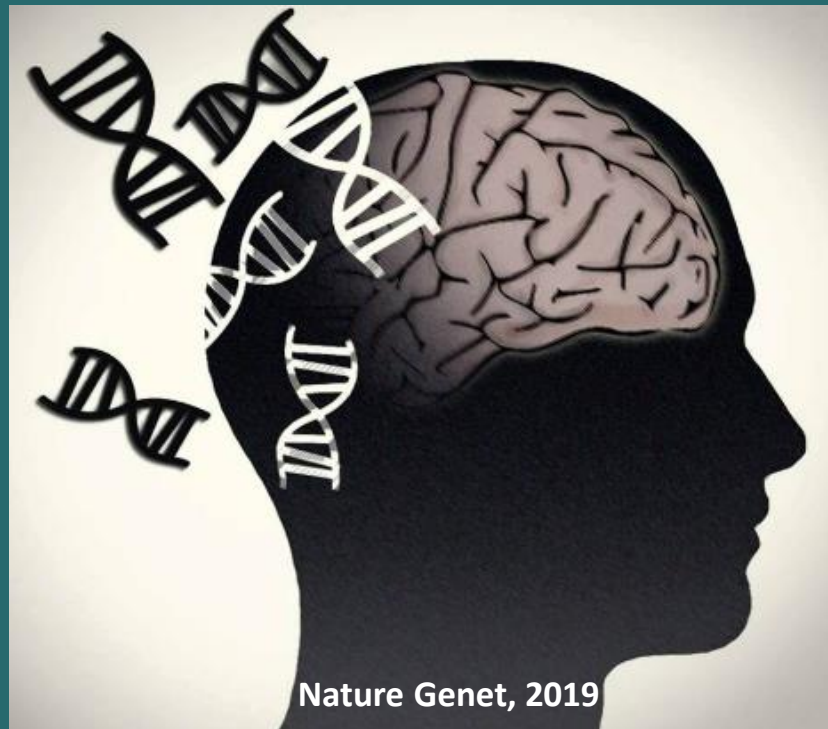
Patologia mental

Gens de susceptibilitat

La seqüència d'ADN atorga vulnerabilitat/resiliència

Sobre ella actuen factors ambientals de risc/protecció

Etiologia complexa: poligènica i multifactorial



Como ocurre habitualmente con las enfermedades complejas, en las que intervienen múltiples genes y en las que el ambiente tiene un papel importante, cada una de las variantes genéticas relacionadas con la esquizofrenia hasta la fecha solo contribuye con peso muy pequeño en el riesgo. Imagen: Jonathan Bailey, NHGRI (National Human Genome Research Institute).

K. Brennand: “Como en el autismo, son redes génicas implicadas en el desarrollo del cerebro desde la etapa prenatal.”

Polimorfismes: generadors de diversitat

LKKHQATSSALYAUGGGFIOP

LKKHQATSSOLYAUGGGFIOP



Polimorfismes funcionals: vulnerabilitat/resiliència

Cas clínic

O. és un nen de 8 anys gran i obès, fill únic. Menjador compulsiu i amb importants dificultats d'atenció i aprenentatge, ha estat en el punt de mira i de burla dels companys a l'escola, tot i que ara l'eviten perquè li tenen por. De sempre havia mostrat respostes agressives però recentment perd el control, desplega tota la seva força -que és molta- i crida que els arrencarà el cap i els matarà, sense cap mena de sentiment de culpa ni de posterior penediment. Sempre està sol. Només l'interessen els videojocs, als que juga sense límit. Els seus personatges, lluites i aventures omplen tot el seu contingut mental, els dibuixos a l'escola i els seus somnis a la nit, sovint malsons que el desperten amb alts nivells d'angoixa.

Els pares són immigrants. El pare, alcohòlic, malviu de fer tatuatges.

La mare, dona abnegada, treballa netejant cases moltes hores al dia. Refereix haver patit sempre maltractaments per part del marit, també durant l'embaràs. Està molt deprimida, té insomni i sempre que pot dorm al sofà. Confessa que quan el nen va néixer estava sobrepassada, no el va saber alletar i el deixava plorar fins que queia adormit d'esgotament.

O. viu al costat de l'escola i ja fa un temps que va i ve sol. Quan a les tardes arriba a casa no hi ha ningú. Menja i juga a videojocs. El pitjor moment és quan sent que el pare arriba a casa: crits, amenaces, cops... Però pitjor encara és quan la mare li demana que vagi a buscar-lo als bars del voltant. L'altre dia, al baixar al carrer, se'l va trobar inconscient a la porteria, envoltat de vòmit.

Cas clínic

O. és un nen de 8 anys gran i obès, fill únic. Menjador compulsiu i amb importants dificultats d'atenció i aprenentatge, ha estat en el punt de mira i de burla dels companys a l'escola, tot i que ara l'eviten perquè li tenen por. De sempre havia mostrat respostes agressives però recentment perd el control, desplega tota la seva força -que és molta- i crida que els arrencarà el cap i els matarà, sense cap mena de sentiment de culpa ni de posterior penediment. Sempre està sol. Només l'interessen els videojocs, als que juga sense límit. Els seus personatges, lluites i aventures omplen tot el seu contingut mental, els dibuixos a l'escola i els seus somnis a la nit, sovint malsons que el desperten amb alts nivells d'angoixa.

Els pares són immigrants. El pare, alcohòlic, malviu de fer tatuatges.

La mare, dona abnegada, treballa netejant cases moltes hores al dia. Refereix haver patit sempre maltractaments per part del marit, també durant l'embaràs. Està molt deprimida, té insomni i sempre que pot dorm al sofà. Confessa que quan el nen va néixer estava sobrepassada, no el va saber alletar i el deixava plorar fins que queia adormit d'esgotament.

O. viu al costat de l'escola i ja fa un temps que va i ve sol. Quan a les tardes arriba a casa no hi ha ningú. Menja i juga a videojocs. El pitjor moment és quan sent que el pare arriba a casa: crits, amenaces, cops... Però pitjor encara és quan la mare li demana que vagi a buscar-lo als bars del voltant. L'altre dia, al baixar al carrer, se'l va trobar inconscient a la porteria, envoltat de vòmit.

Els polimorfismes modulen la personalitat

Avshalom Caspi, Joseph McClay, Terrie E. Moffitt, Jonathan Mill,
Judy Martin, Ian W. Craig, Alan Taylor, Riechie Poulton

Role of Genotype in the Cycle of Violence in Maltreated Children¹

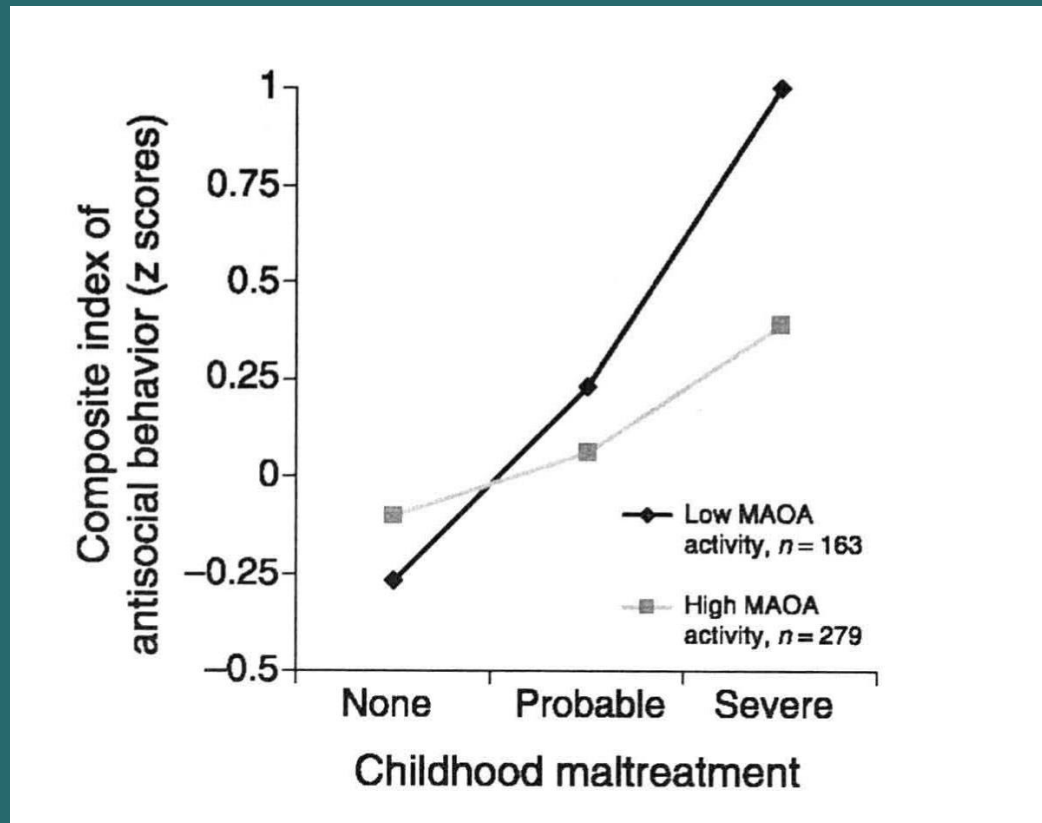
Fears of the Future in Children und Young People

Science, 2002

MAOA (X)

metabolisme dopamina, serotonina...

Estudi longitudinal, de 3 a 25 anys, àmplia sèrie de barons



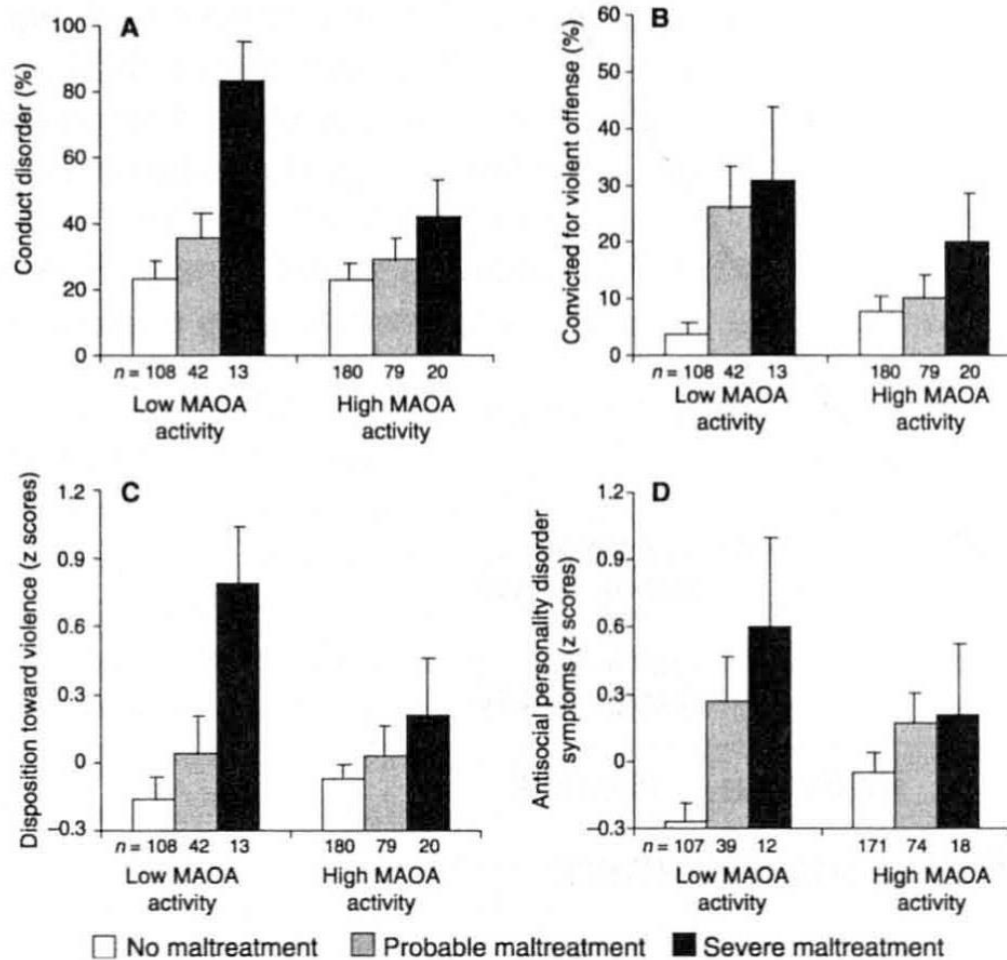
MAOA (X): polimorfisme protector front al maltractament

Trastorn
conducta

Condemnat per
delicte de
violència

Predisposició
violència

Trastorn
Personalitat
Antisocial



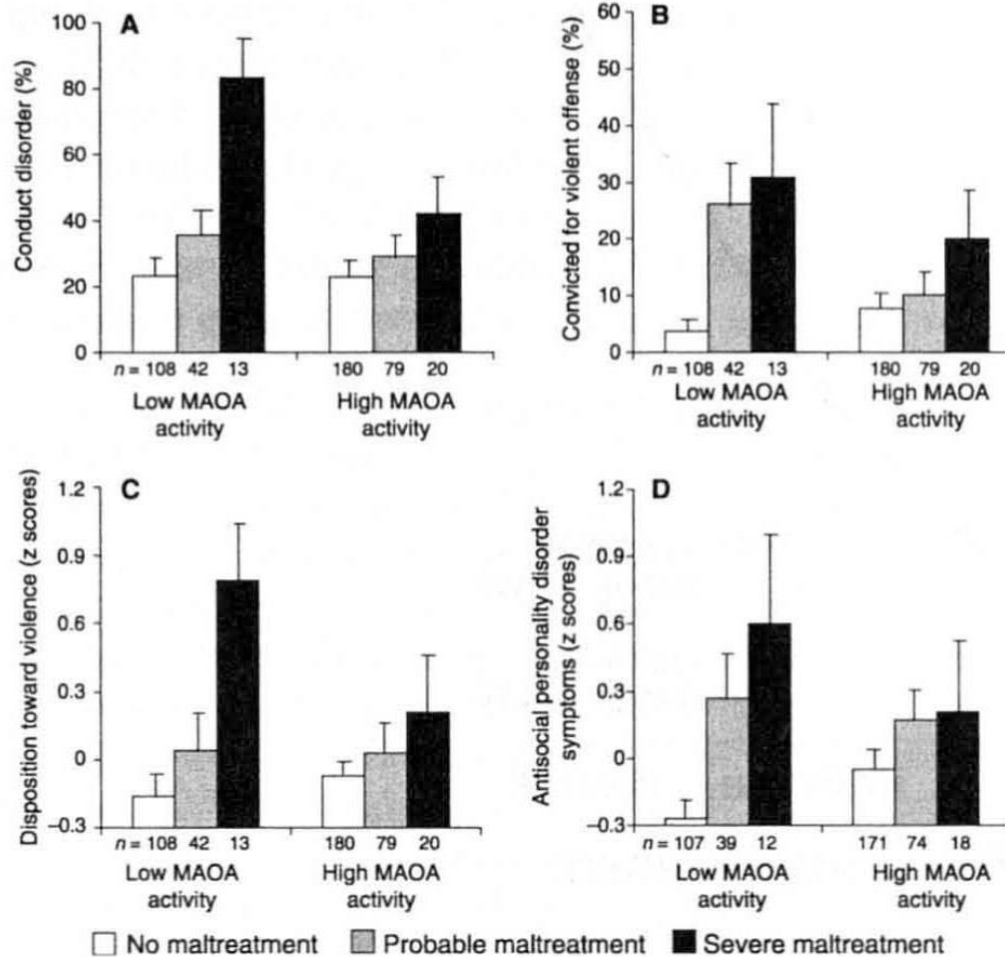
MAOA (X): polimorfisme protector front al maltractament

Trastorn
conducta

Condemnat per
delicte de
violència

Predisposició
violència

Trastorn
Personalitat
Antisocial



El gen MAOA (X) influeix en la conducta antisocial

Cas clínic

O. és un nen de 8 anys gran i obès, fill únic. Menjador compulsiu i amb importants dificultats d'atenció i aprenentatge, ha estat en el punt de mira i de burla dels companys a l'escola, tot i que ara l'eviten perquè li tenen por. De sempre havia mostrat respostes agressives però recentment perd el control, desplega tota la seva força -que és molta- i crida que els arrencarà el cap i els matarà, sense cap mena de sentiment de culpa ni de posterior penediment. Sempre està sol. Només l'interessen els videojocs, als que juga sense límit. Els seus personatges, lluites i aventures omplen tot el seu contingut mental, els dibuixos i els seus somnis a la nit, sovint malsons que el desperten amb alts nivells d'angoixa.

Els pares són immigrants. El pare, alcohòlic, malviu de fer tatuatges.

La mare, dona abnegada, treballa netejant cases moltes hores al dia. Refereix haver patit sempre maltractaments per part del marit, també durant l'embaràs. Està molt deprimida, té insomni i sempre que pot dorm al sofà. Confessa que quan el nen va néixer estava sobrepassada, no el va saber alletar i el deixava plorar fins que queia adormit d'esgotament.

O. viu al costat de l'escola i ja fa un temps que va i ve sol. Quan a les tardes arriba a casa no hi ha ningú. Menja i juga a videojocs. El pitjor moment és quan sent que el pare arriba a casa: crits, amenaces, cops... Però pitjor encara és quan la mare li demana que vagi a buscar-lo als bars del voltant. L'altre dia, al baixar al carrer, se'l va trobar inconscient a la porteria, envoltat de vòmit.

Els polimorfismes 5-HTT

Serotonina

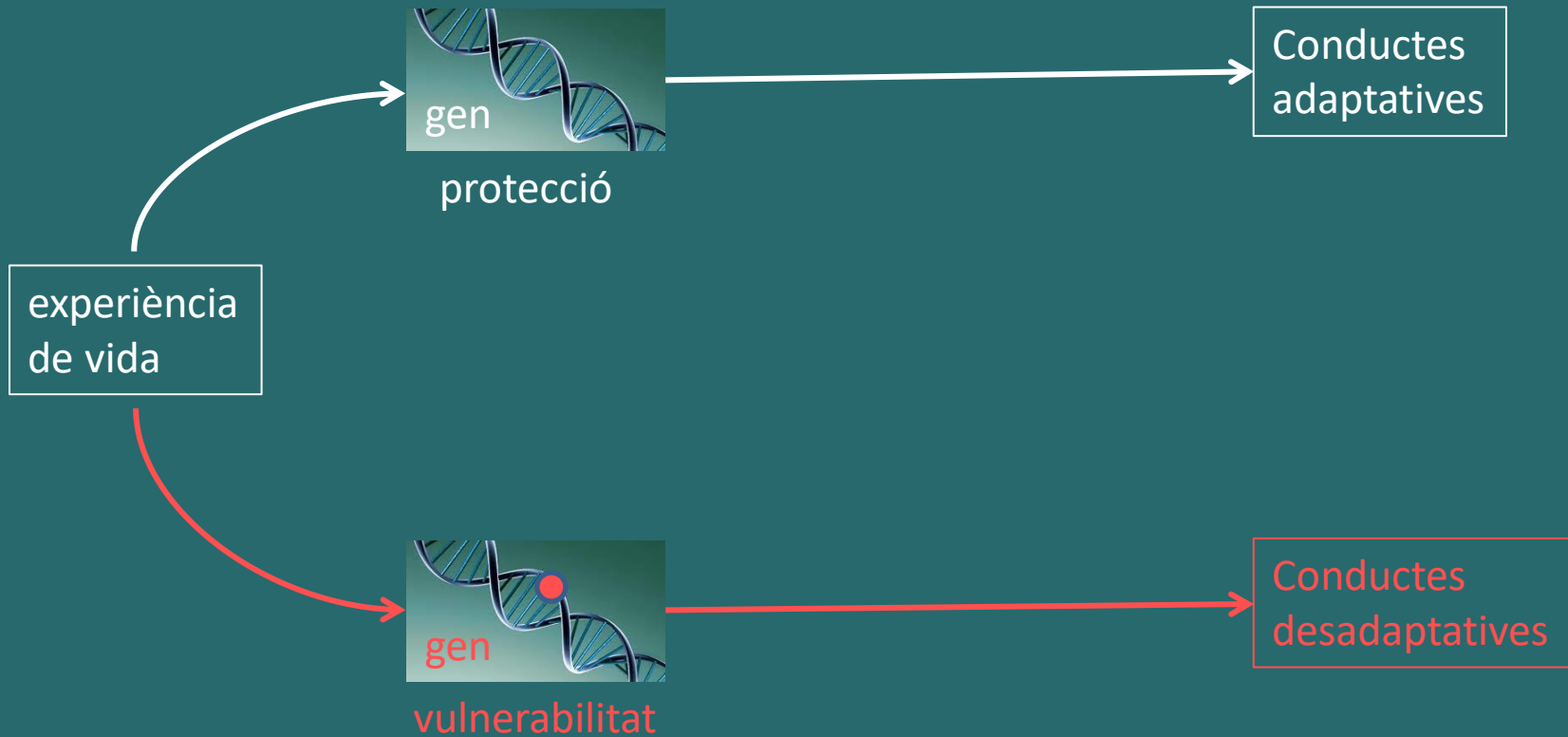
Neurotransmissor crític en la regulació de l'ansietat, la impulsivitat i els estats emocionals. La seva activitat depèn de la seva concentració a l'espai sinàptic: transportador 5-HTT.

Gen 5-HTT:

- variant S: ↓ activitat serotonina
- variant L: ↑ activitat serotonina

Individus SS i SL:	↓ activitat serotonina ↓ resistència a l'estrès ↑ neuroticisme, ansietat, depressió, suïcidi	S és factor de risc
Individus LL:	↑ activitat serotonina ↑ resistència a l'estrès ↑ regulació estats emocionals ↓ trastorns estat d'ànim	L és factor de protecció

La genètica, en interacció amb l'ambient, modula la personalitat i la conducta



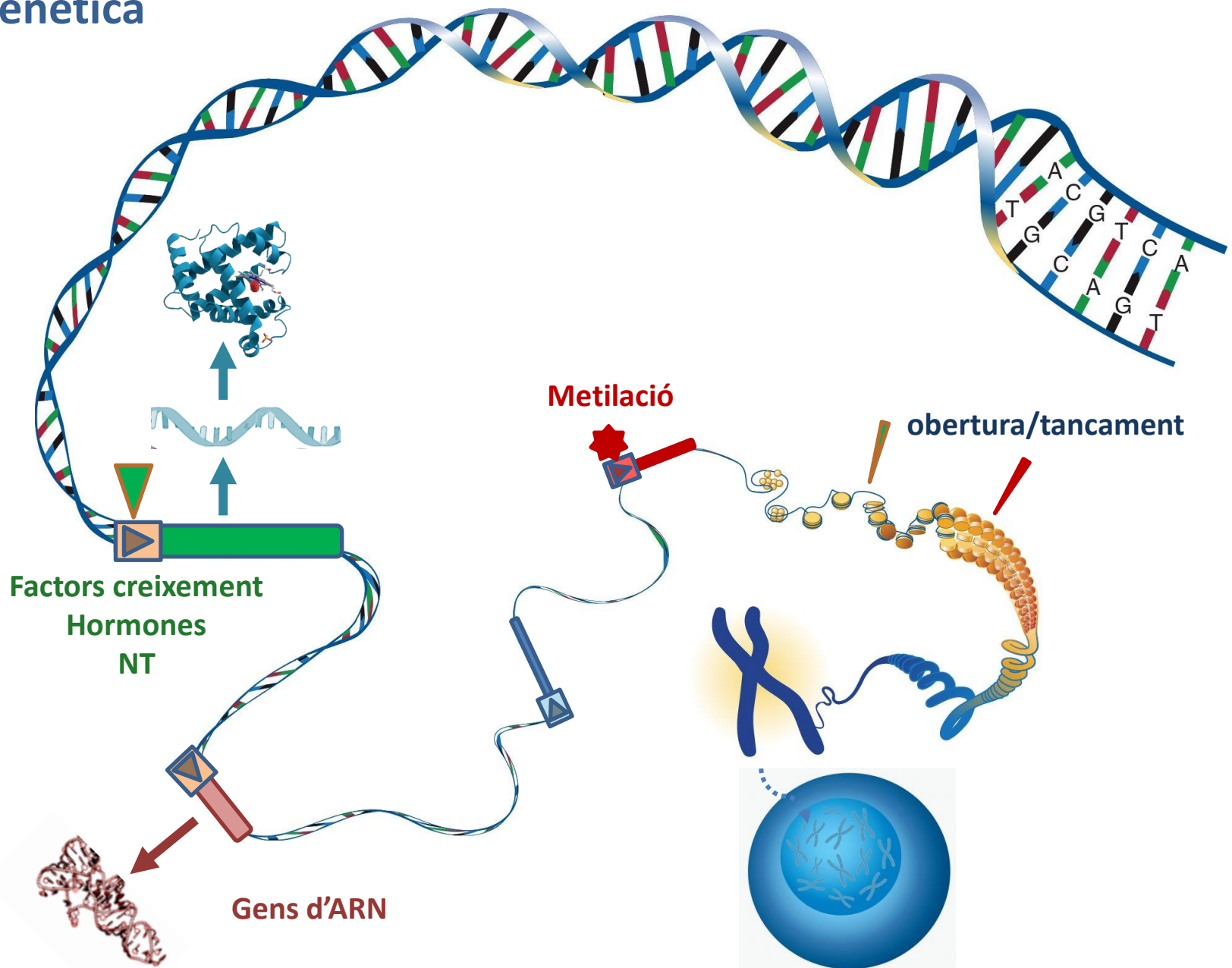
Genètica lineal



Epigenètica

(Waddington, 1942)

Epigenètica



Marques epigenètiques

Paisatges epigenètics

Programa
desenvolupament



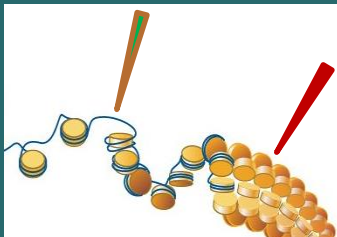
ARNnc



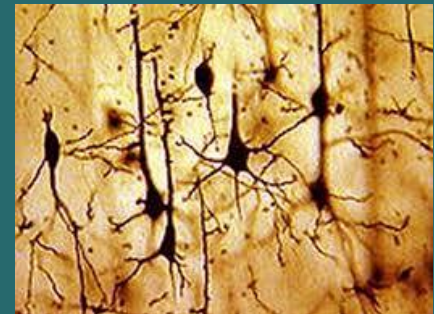
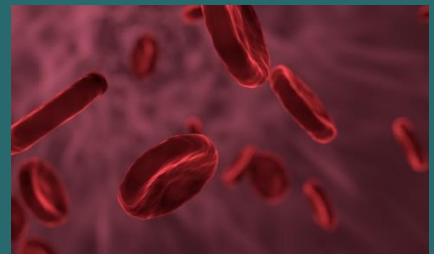
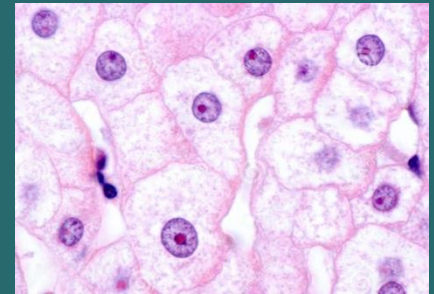
metilació



ADN
obert/tancat



Totes les cèl·lules del cos
tenen el mateix genoma
però diferents epigenomes



Marques epigenètiques

Paisatges epigenètics

Programa
desenvolupament



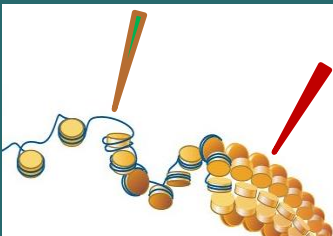
ARNnc



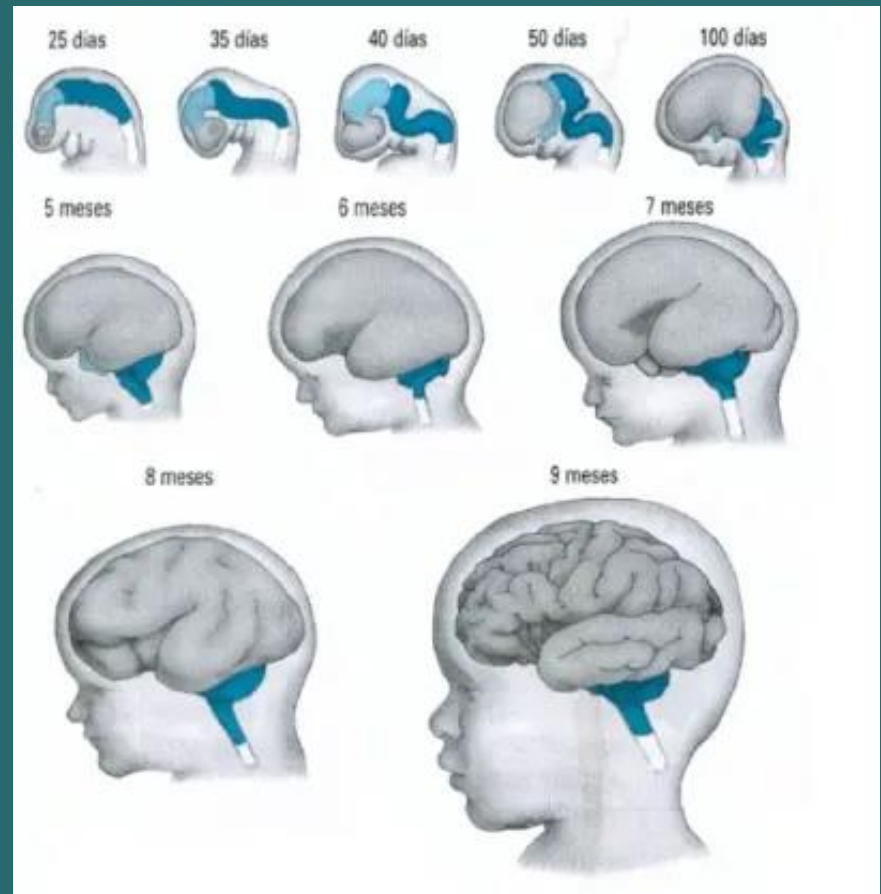
metilació



ADN
obert/tancat



>60% gens humans implicats
en el desenvolupament del cervell





Review

MicroRNAs: Small molecules with big roles in neurodevelopment and diseases

Emily Sun, Yanhong Shi *

Department of Neurosciences, Cancer Center, Beckman Research Institute of City of Hope, Duarte, CA, USA

Table 1
miRNAs involved in neurodevelopment and associated with schizophrenia (Scz) or bipolar disorder (BP).

miRNA	Targets	Function of miRNA	Reference
miR-9	TLX	Promote neuronal differentiation	Zhao, et al., (2009), Zhao, et al., (2013)
	FOXG1	Promote neuronal differentiation	Shibata, et al., (2008)
	HER5, HER9, CNPY1, FGF8 & FGFR1	Promote neuronal differentiation	Leucht, et al., (2008)
	REST	Promote neuronal differentiation	Laneve, et al., (2010), Packer, et al., (2008)
	SENSELESS	Promote neuronal differentiation	Li, et al., (2006)
	SIRT1	Promote neuronal differentiation	Saunders, et al., (2010)
	ID2	Promote neuronal differentiation	Annibali, et al., (2012)
	HDAC4	Promote neuronal differentiation	Davila, et al., (2014)
	HER6, ZIC5, ELAVL3	Promote neuronal differentiation & control neuronal production	Coolen, et al., (2012)
	HES1	Promote neuronal differentiation & control HES1 oscillation	Bonev, et al., (2012), Goodfellow, et al., (2014), Tan, et al., (2012)
	MCPIP1	Promote NPC proliferation & neuronal differentiation	Yang, et al., (2013)
	STMN1	Promote NSC proliferation	Delaloy, et al., (2010)
	HAIRY1	Promote NSC proliferation	Bonev, et al., (2011)

miRNA	Targets	Function of miRNA	Reference
	CaMKII γ	Regulate pain behavior	Pan, et al., (2014)
	CaMKII γ	Associated with Scz through regulating NMDA receptor signaling	Kocerha, et al., (2009)
		Associated with Scz and BP as revealed by elevated expression in these patients	Beveridge, et al., (2010), Smalheiser, et al., (2014)
miR-132	p250GAP	Promote dendritic development	Impey, et al., (2010), Pathania, et al., (2012), Wayman, et al., (2008)
	MeCP2	Regulate dendritic morphology	Klein, et al., (2007)
		Mediate the integration of newborn neurons	Luikart, et al., (2011)
		Regulates synaptic plasticity & recognition memory	Hansen, et al., (2013), Hansen, et al., (2010), Lambert, et al., (2010), Scott, et al., (2012)
	RASA1	Promote axon extension	Hancock, et al., (2014)
	RFX4	Potentiate NMDA receptor depolarization	Cheng, et al., (2007)
	DNMT3A, GATA2, DPYSL3	Associated with Scz as revealed by reduced expression in the patients	Miller, et al., (2012)
miR-17 family	p38	Inhibit neurogenic to gliogenic transition	Naka-Kaneda, et al., (2014)
	BMPR2	Promote neural precursor cell proliferation	Mao, et al., (2014)
	TRP53INP1	Enhance NSC self-renewal	Garg, et al., (2013)
	PTEN and TBR2	Control spinal neural progenitor patterning	Bian, et al., (2013)
	OLIG2	Regulate spinal neural progenitor patterning	Chen, et al., (2011)
	NPAS3	Associated with Scz as	Santarelli, et al., (2011),

Patologies génétiques i epigenètiques

Mini-Symposium

The Journal of Neuroscience, November 8, 2017 • 37(45):10773–10782 • 10773

Epigenetic Etiology of Intellectual Disability

Shigeki Iwase,¹ Nathalie G. Bérubé,² Zhaolan Zhou,³ Nael Nadif Kasri,⁴ Elena Battaglioli,⁵ Marilyn Scandaglia,⁶ and Angel Barco⁶

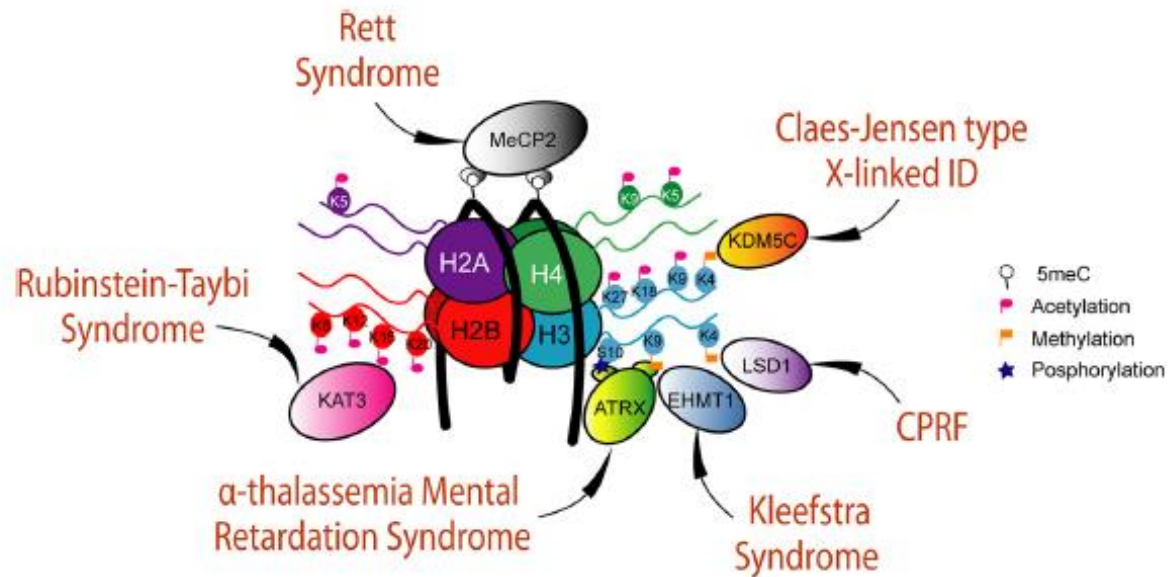
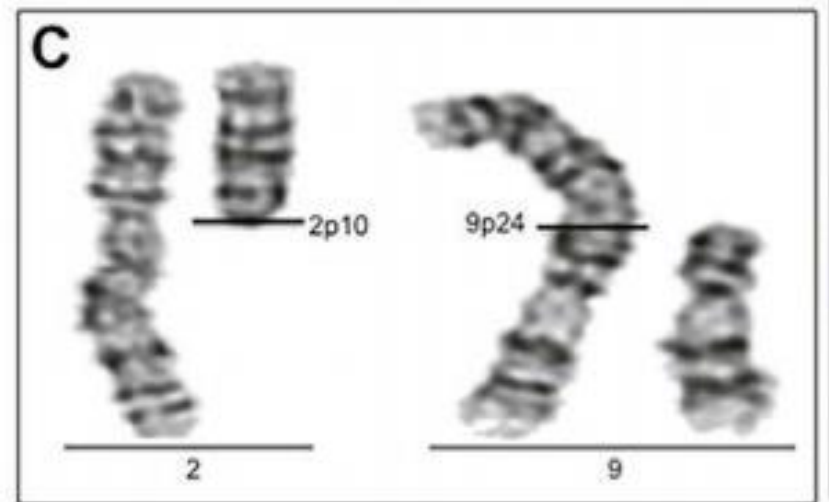
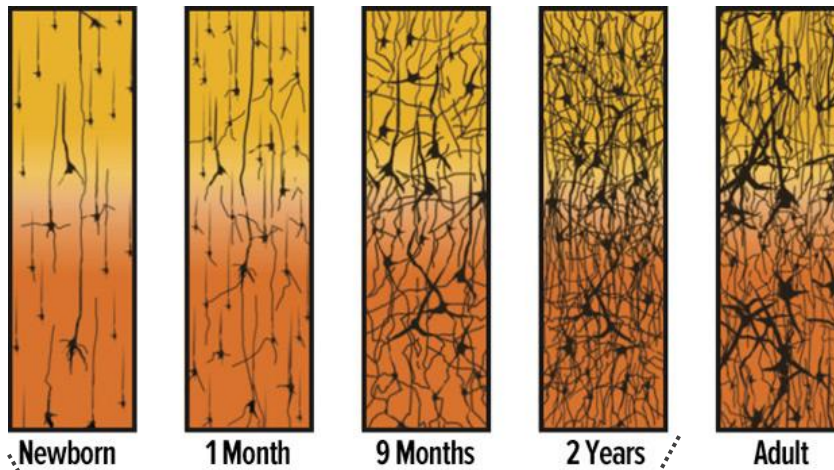


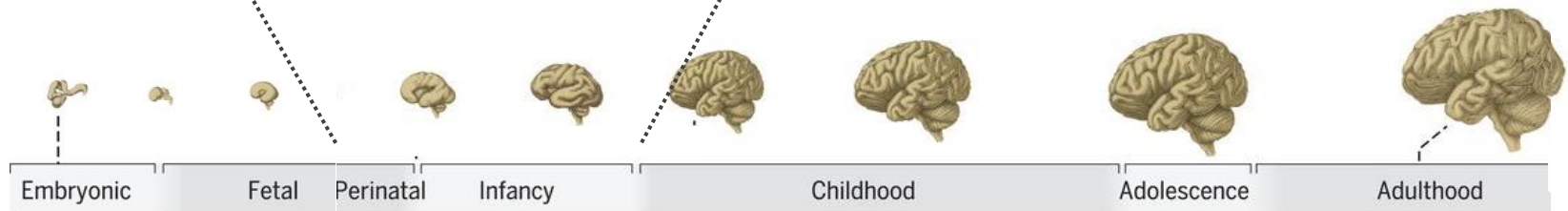
Figure 1. Six important chromatin-related IDD. The six IDD discussed in this review are caused by mutations in different chromatin regulators that converge in related molecular processes. In the scheme, these chromatin factors are depicted in the proximity of their respective chromatin targets. All the acetylation marks presented in the scheme are possible substrates of KAT3 proteins. K, lysine; 5mC, 5-methylcytosine.

Malalties cromosòmiques



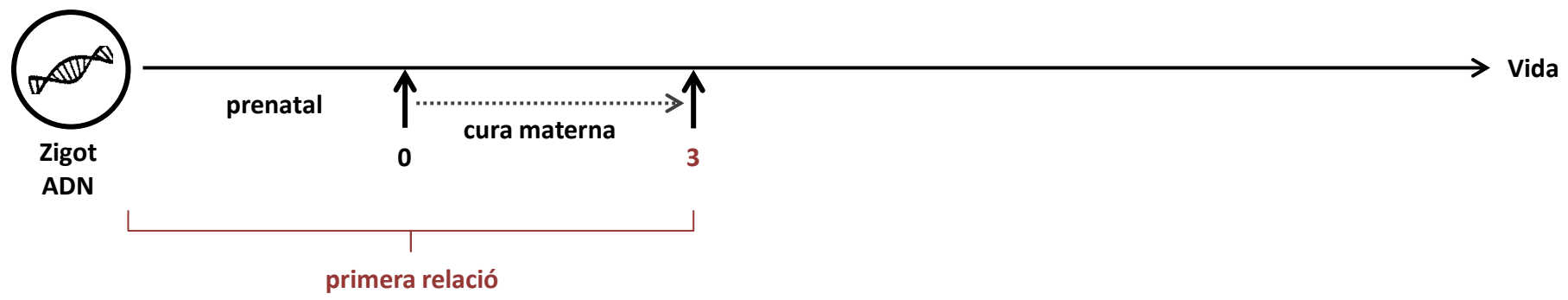
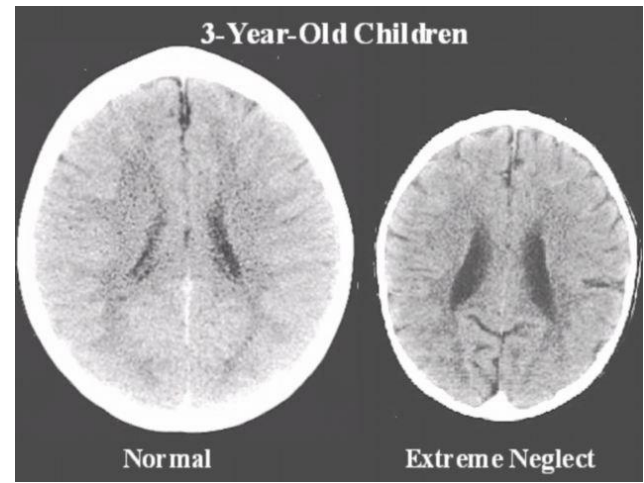
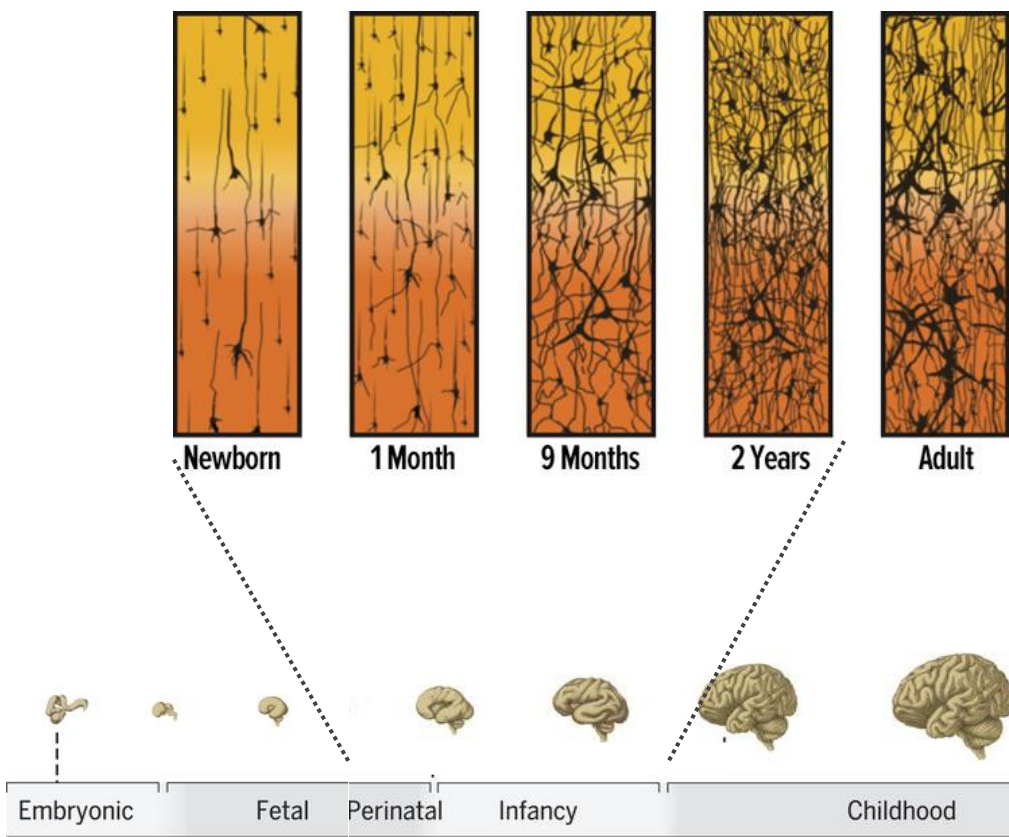


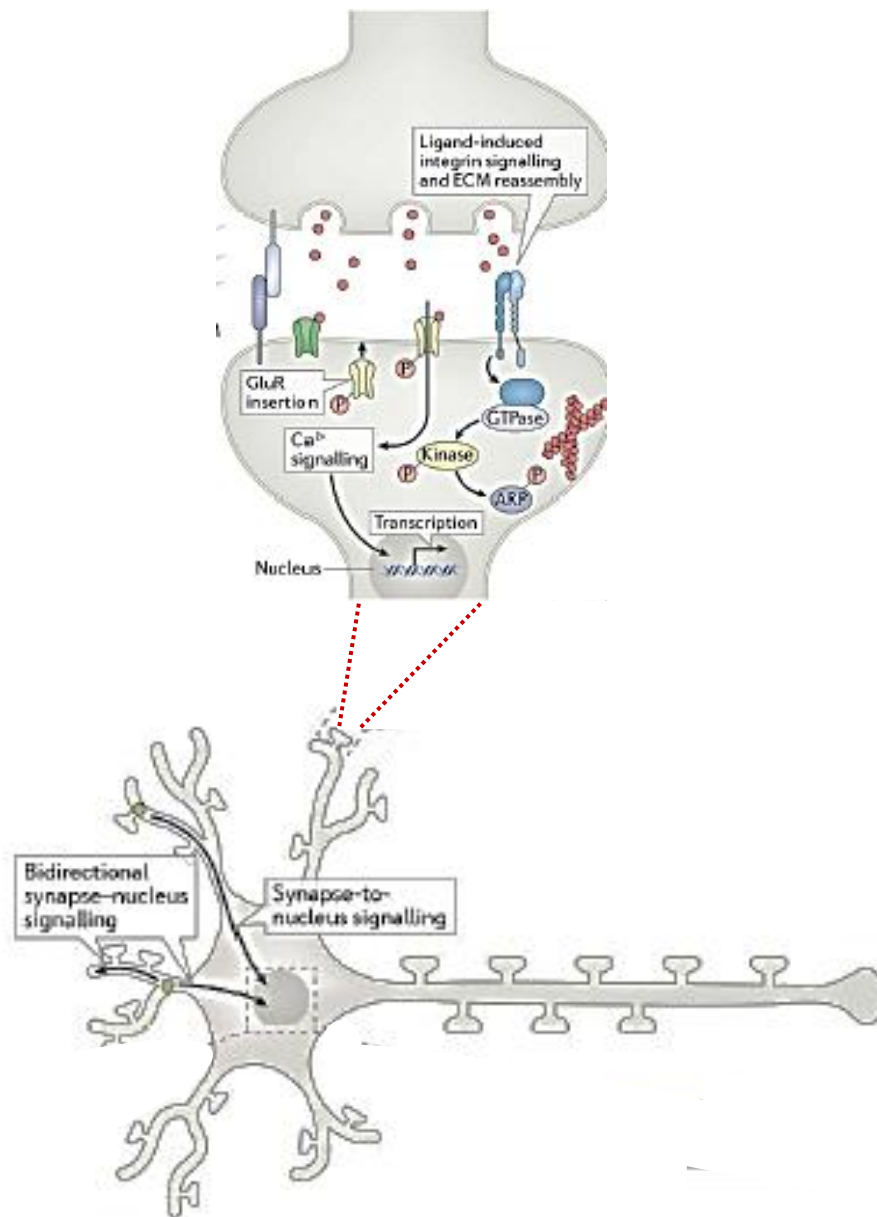
- 0-3 anys:
es generen 700 connexions/segon
- 2 anys:
el nen té tantes connexions com l'adult
- 3 anys:
el nen en té el doble!
- Finestres del desenvolupament:
períodes crítics genèticament programats



Zigot
ADN



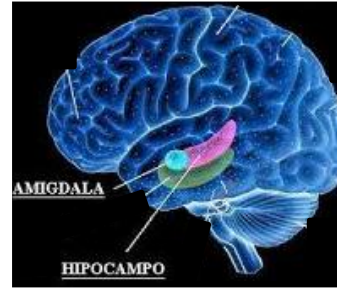




Fins als 3 anys: 85% estructures cerebrals



Cervell reptilià
Hipotàlem
Tronc encefàlic



Cervell emocional
Hipocamp, Amígdala
Migracions còrtex



Zigot
ADN

prenatal

↑
0

cura materna

↑
3

Vida

primera relació





Naixem amb el cervell immadur

El cervell es construeix en la relació

**Primers mesos de vida són crítics:
(funció i estructura)**

0-3 anys: creixement i sinapsis
↑ plasticitat
700 connexions/seg
85% estructures

0-7 mesos: ↑ migració neuronal LF
(stop 2 anys)

**El cervell es desenvolupa
en l'interjoc
entre gens i experiències:
epigenètica**

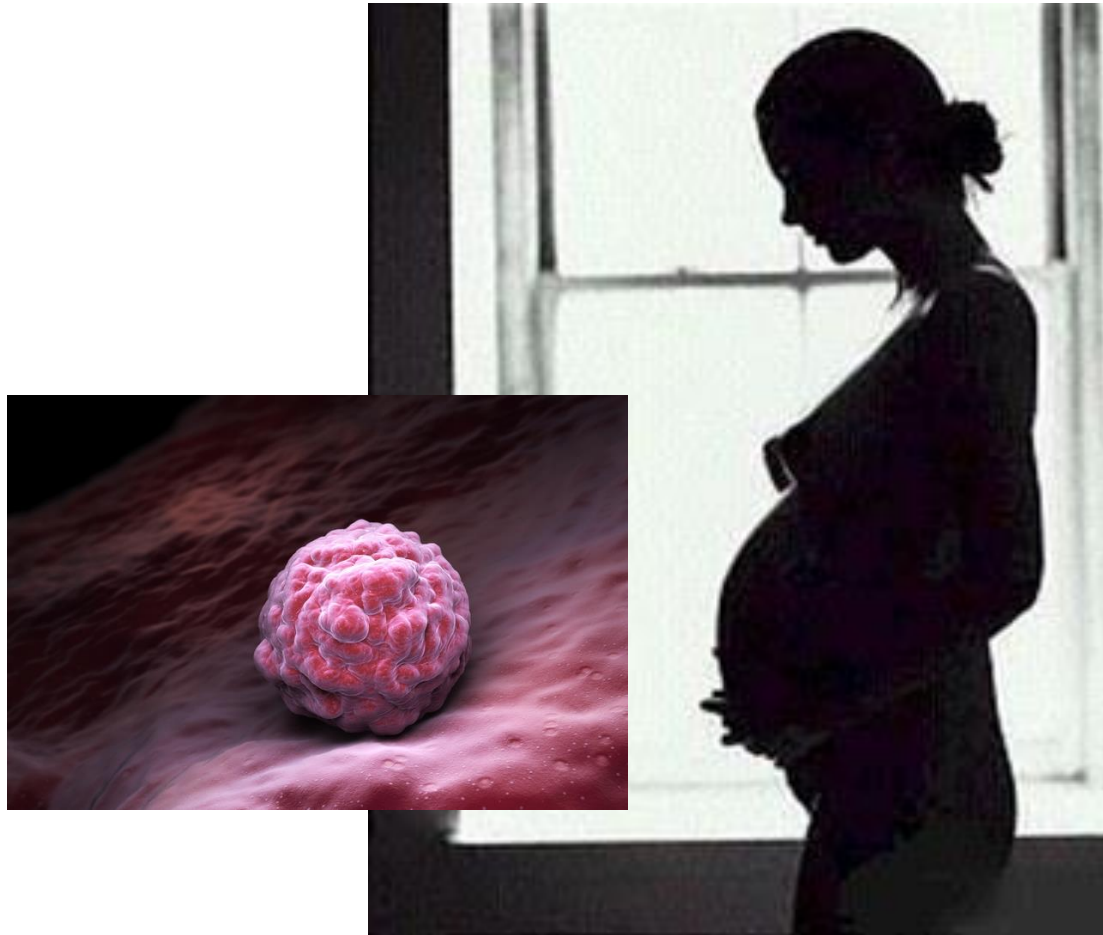
Cas clínic

O. és un nen de 8 anys gran i obès, fill únic. Menjador compulsiu i amb importants dificultats d'atenció i aprenentatge, ha estat en el punt de mira i de burla dels companys a l'escola, tot i que ara l'eviten perquè li tenen por. De sempre havia mostrat respostes agressives però recentment perd el control, desplega tota la seva força -que és molta- i crida que els arrencarà el cap i els matarà, sense cap mena de sentiment de culpa ni de posterior penediment. Sempre està sol. Només l'interessen els videojocs, als que juga sense límit. Els seus personatges, lluites i aventures omplen tot el seu contingut mental, els dibuixos a l'escola i els seus somnis a la nit, sovint malsons que el desperten amb alts nivells d'angoixa.

Els pares són immigrants. El pare, alcohòlic, malviu de fer tatuatges.

La mare, dona abnegada, treballa netejant cases moltes hores al dia. Refereix haver patit sempre maltractaments per part del marit, també durant l'embaràs. Està molt deprimida, té insomni i sempre que pot dorm al sofà. Confessa que quan el nen va néixer estava sobrepassada, no el va saber alletar i el deixava plorar fins que queia adormit d'esgotament.

O. viu al costat de l'escola i ja fa un temps que va i ve sol. Quan a les tardes arriba a casa no hi ha ningú. Menja i juga a videojocs. El pitjor moment és quan sent que el pare arriba a casa: crits, amenaces, cops... Però pitjor encara és quan la mare li demana que vagi a buscar-lo als bars del voltant. L'altre dia, al baixar al carrer, se'l va trobar inconscient a la porteria, envoltat de vòmit.



Vilella et al., 2015: “el meu úter està preparat per acollir-te”

Estrès prenatal per depressió materna

[Epigenetics 3:2, 97-106; March/April 2008]; ©2008 Landes Bioscience

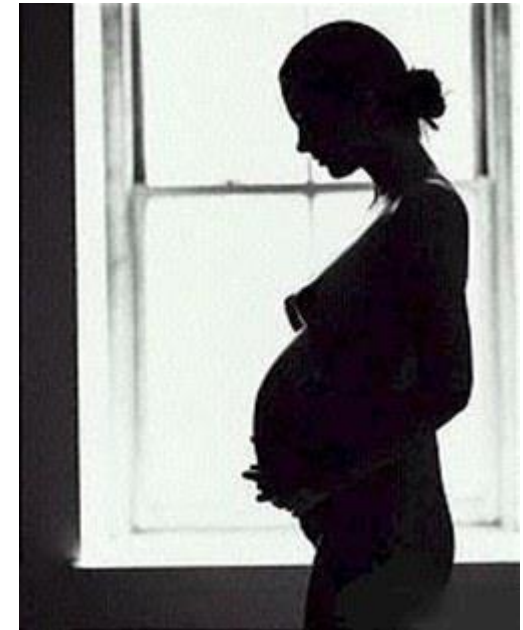
Research Paper **2008**

Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*) and infant cortisol stress responses

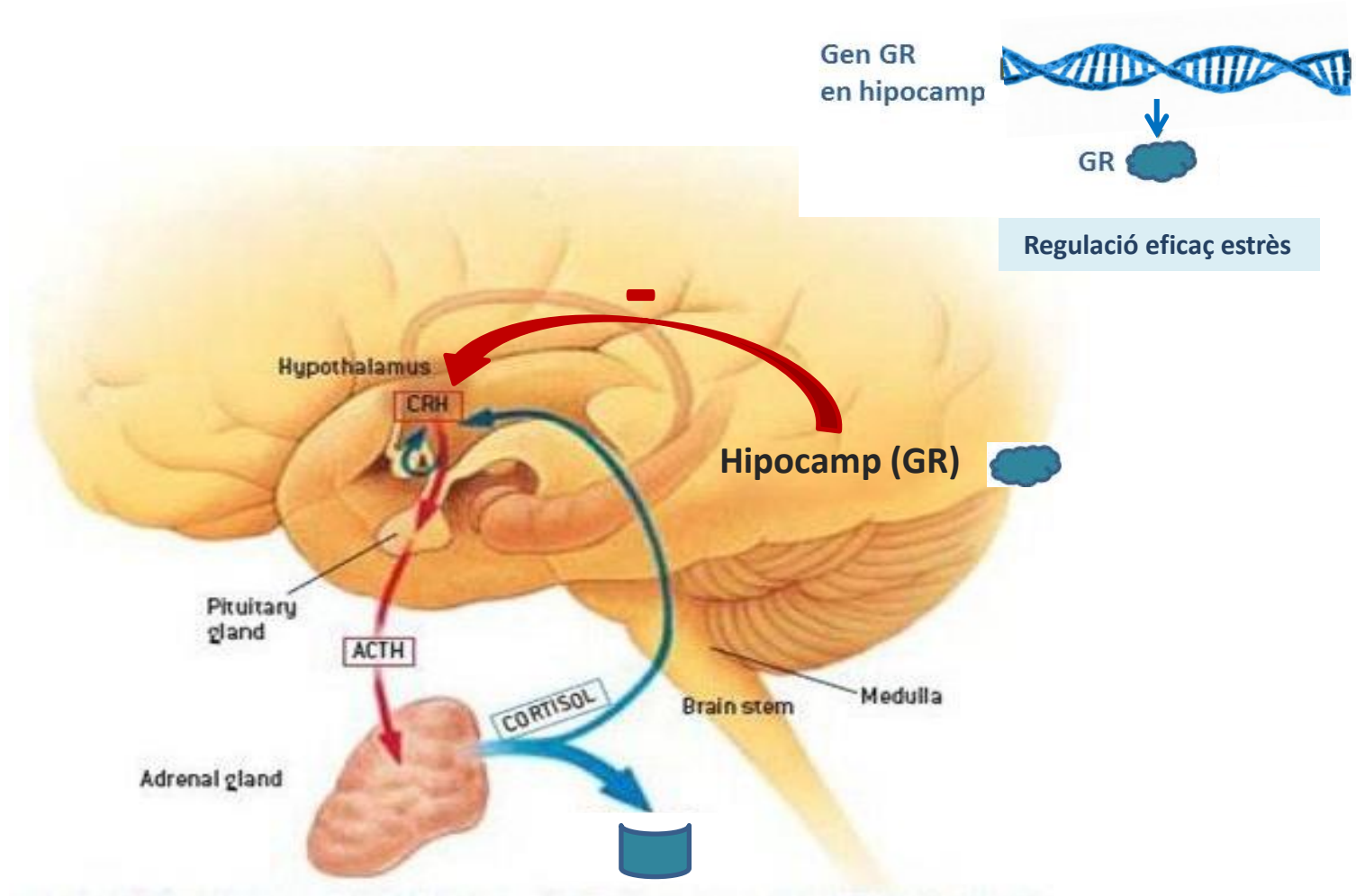
Tim F. Oberlander,^{1,2,*} Joanne Weinberg,^{2,3} Michael Papsdorf,¹ Ruth Grunau,^{1,2} Shaila Misri⁴ and Angela M. Devlin^{1,2}

¹Department of Pediatrics; Early Human Experience Unit; ²Child and Family Research Institute; ³Department of Cellular and Physiological Sciences; ⁴Department of Psychiatry, University of British Columbia; Vancouver, British Columbia Canada

Key words: *NR3C1* methylation, prenatal maternal depression, hypothalamic pituitary adrenal, (HPA), infant stress response



Eix HPA: síntesi de cortisol (actiu setmana 22 gestació)



Estrès prenatal per depressió materna

[Epigenetics 3:2, 97-106; March/April 2008]; ©2008 Landes Bioscience

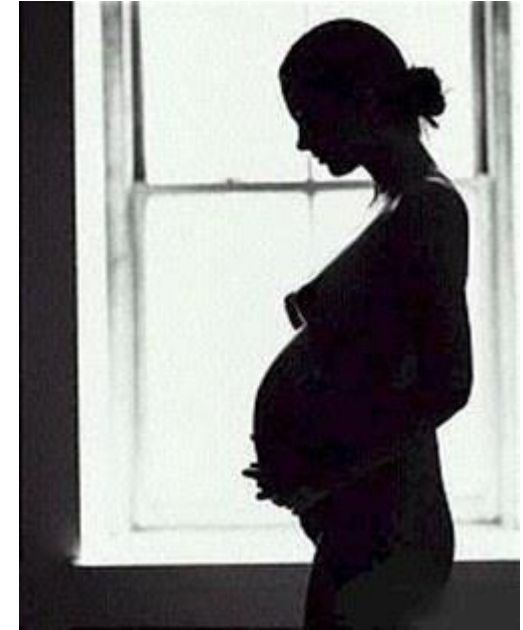
Research Paper **2008**

Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*) and infant cortisol stress responses

Tim F. Oberlander,^{1,2,*} Joanne Weinberg,^{2,3} Michael Papsdorf,¹ Ruth Grunau,^{1,2} Shaila Misri⁴ and Angela M. Devlin^{1,2}

¹Department of Pediatrics; Early Human Experience Unit; ²Child and Family Research Institute; ³Department of Cellular and Physiological Sciences; ⁴Department of Psychiatry, University of British Columbia; Vancouver, British Columbia Canada

Key words: *NR3C1* methylation, prenatal maternal depression, hypothalamic pituitary adrenal, (HPA), infant stress response



Nounat

**Gen GR
sang cordó**



Bebè 3 mesos: alts nivells cortisol en saliva i alta resposta a l'estrès

L'estrès matern deixa empremta epigenètica en el fetus

Estrès prenatal per maltractament

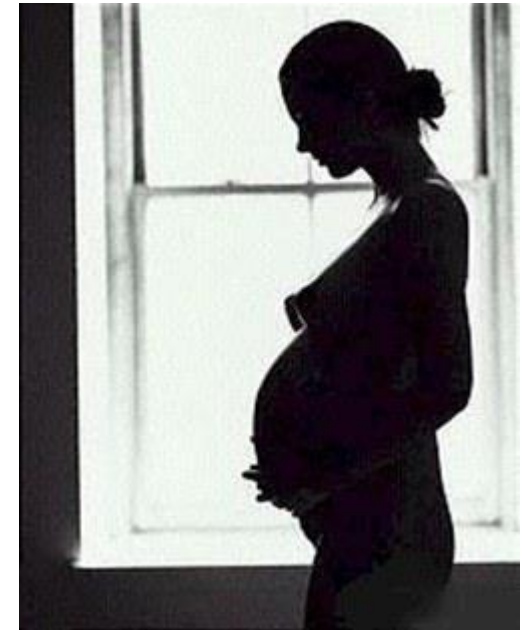
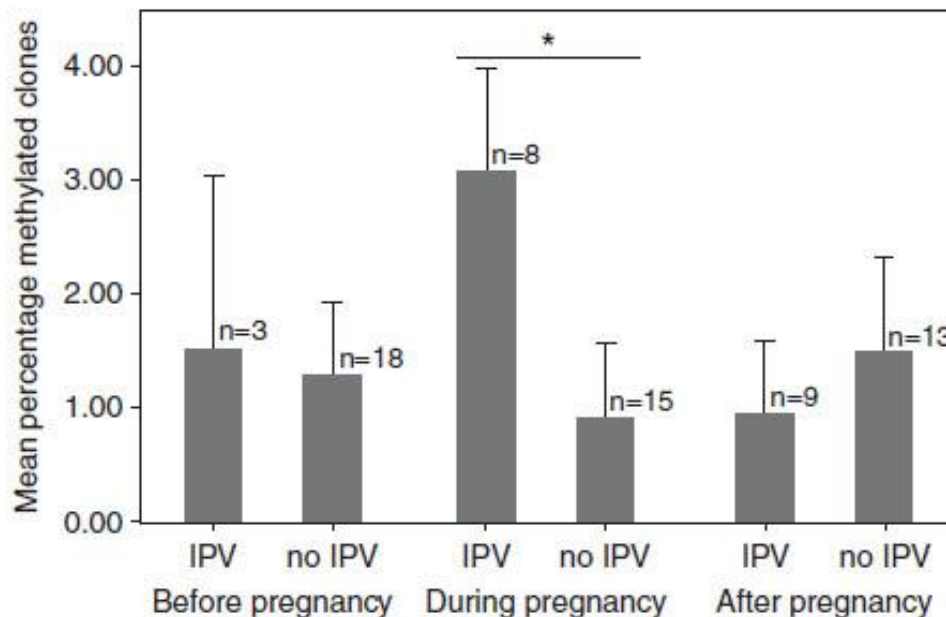
Efectes a llarg termini

Citation: *Transl Psychiatry* (2011) 1, e21, doi:10.1038/tp.2011.21
© 2011 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 2158-3188/11
www.nature.com/tp



Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor

KM Radtke^{1,2,4}, M Ruf^{1,4}, HM Gunter^{2,3,4}, K Dohrmann¹, M Schauer¹, A Meyer² and T Elbert¹



La violència de gènere durant l'embaràs
deixa marques que perduren
en els fills adolescents
El gen GR mantén la metilació

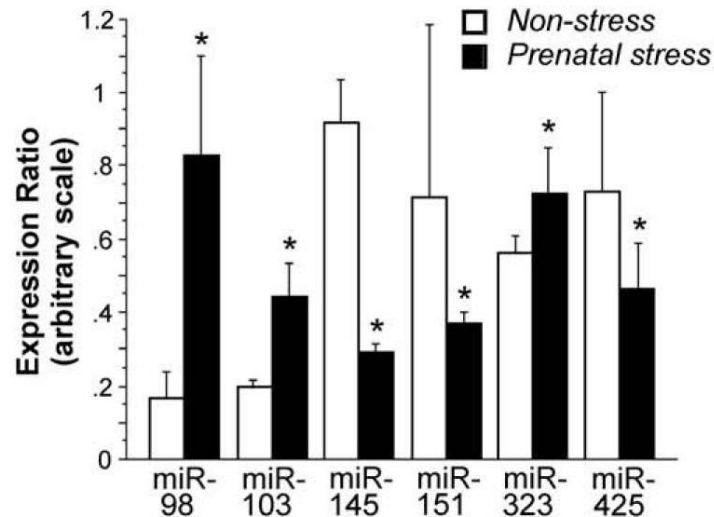
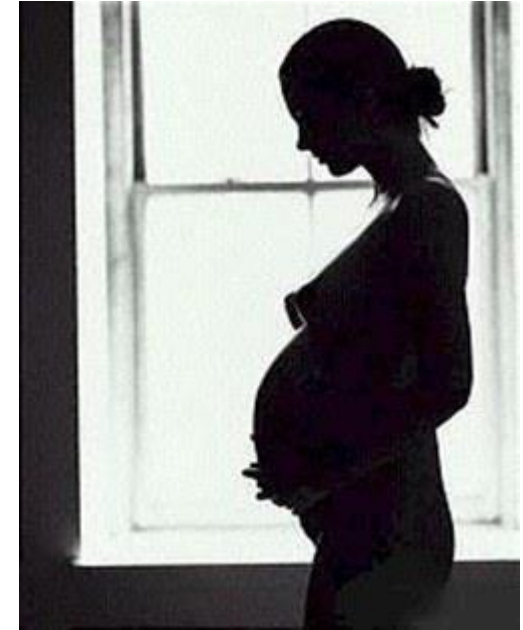
Estrès prenatal

Efectes a llarg termini

Maternal Stress Induces Epigenetic Signatures of Psychiatric and Neurological Diseases in the Offspring

Fabiola C. R. Zucchi^{1,2}, Youli Yao^{1,3}, Isaac D. Ward¹, Yaroslav Ilnytsky³, David M. Olson⁴, Karen Benzie⁵, Igor Kovalchuk³, Olga Kovalchuk³, Gerlinde A. S. Metz^{1*}

L'estrès matern indueix marques epigenètiques de malalties psiquiàtriques i neurològiques en els fills



microARNs afectats

miRNA	Regulation	Target genes	Implications
miR-103	Down	DICER1, PDCD10, ALS2CR13, GABRG2, NF1, NEDD9, DCLK1, AMMECR1, NARG1, NOVA1, GLUD1, ESR1, SYDE2, BDNF, NAV2, PACSIN1, GRID1, HIATL1, BAI3	miRNA biogenesis Apoptosis Brain pathologies Neurotransmission Neurodevelopment Hormonal regulation Neurotrophic factors Brain angiogenesis
miR-151	Down	NTRK2, CASZ1, BDNF, IL1RAPL1, RIMBP2	Neurotrophic factors Cell signaling
miR-219-2-3p	Up	SERP1, NUFIP2, DCX, BCL2	Stress response Brain pathologies Cell signaling Metabolism

microARNs afectats

Estrès prenatal

Estrès matern durant el 3er trimestre

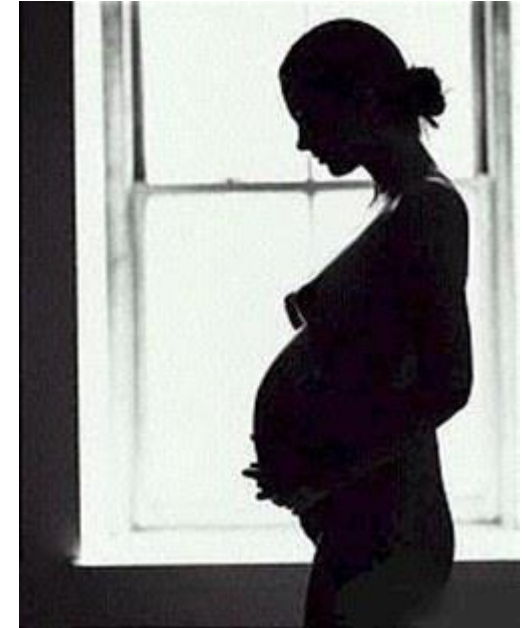
The Journal of Neuroscience, August 10, 2011 • 31(32):11505–11514 • 11505

Neurobiology of Disease

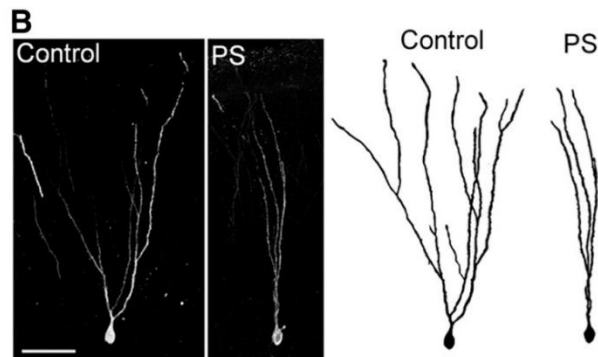
Prenatal Stress Inhibits Neuronal Maturation through Downregulation of Mineralocorticoid Receptors

Makoto Tamura,^{1*} Mari Sajo,^{1*} Akiyoshi Kakita,² Norio Matsuki,¹ and Ryuta Koyama¹

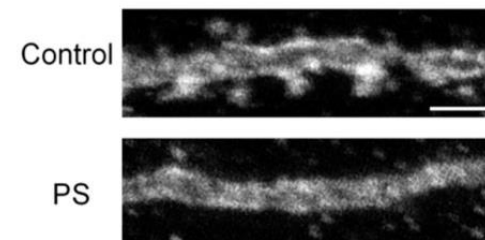
¹Laboratory of Chemical Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Tokyo 113-0033, Japan, and ²Brain Science Branch Center for Bioresources, Brain Research Institute, University of Niigata, Niigata, 950-2181, Japan



L'estrès prenatal inhibeix la maduració neuronal per la inhibició del gen GR



Menor arborització dendrítica



Menor nombre de sinapsis

Estrès prenatal

Efectes a llarg termini

Published in final edited form as:

J Comp Neurol. 2013 June 1; 521(8): 1828–1843. doi:10.1002/cne.23262.

Peri-adolescent Maturation of the Prefrontal Cortex is Sex-Specific and Disrupted by Prenatal Stress

Julie A. Markham^{1,2,*}, Sylvina E. Mullins², and James I. Koenig^{1,2}

¹Department of Psychiatry, Maryland Psychiatric Research Center, University of Maryland-Baltimore School of Medicine, Baltimore, MD, 21228, USA

²Program in Neuroscience, University of Maryland - Baltimore School of Medicine, Baltimore, MD, 21201, USA



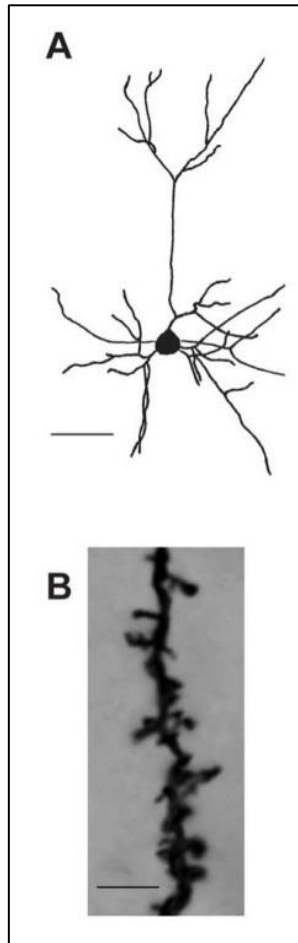
L'estrès prenatal té efectes sobre la maduració del CPF durant l'adolescència

Adolescència: Finestra de màxim desenvolupament del CFP
Finestra de vulnerabilitat a la patologia psiquiàtrica
Dimorfisme sexual

CPF mascles:

Adolescència:

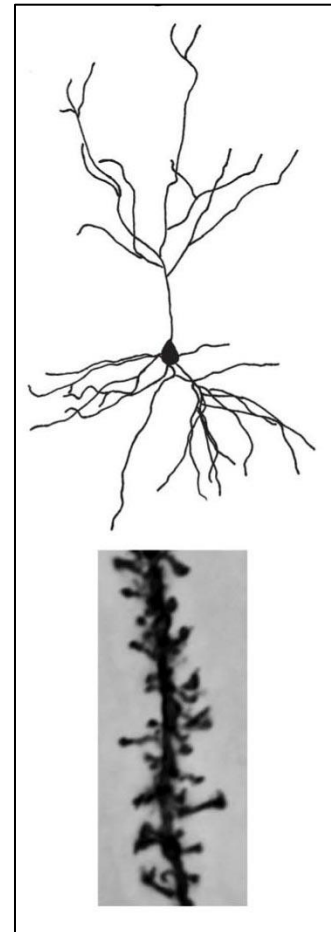
- ↓ arborització
- ↓ sinapsis
- ↓ pes cerebral



CPF femelles:

Adolescència:
patró normal

Alteracions
posteriors



Estrès prenatal

L'estrès matern deixa marques epigenètiques a llarg termini

Pertorbacions:

- Retard del desenvolupament i del creixement fetal.
- Retard del desenvolupament neuronal: hipotàlem, amígdala, hipocamp, cos callós, CPF.
- Risc incrementat de patologia psiquiàtrica i trastorns del neurodesenvolupament:
 - autisme
 - esquizofrènia
 - abús de substàncies
 - trastorns depressius
 - dèficits cognitius

Empremta permanent en la neuroanatomia i neurofisiologia

Cas clínic

O. és un nen de 8 anys gran i obès, fill únic. Menjador compulsiu i amb importants dificultats d'atenció i aprenentatge, ha estat en el punt de mira i de burla dels companys a l'escola, tot i que ara l'eviten perquè li tenen por. De sempre havia mostrat respostes agressives però recentment perd el control, desplega tota la seva força -que és molta- i crida que els arrencarà el cap i els matarà, sense cap mena de sentiment de culpa ni de posterior penediment. Sempre està sol. Només l'interessen els videojocs, als que juga sense límit. Els seus personatges, lluites i aventures omplen tot el seu contingut mental, els dibuixos i els seus somnis a la nit, sovint malsons que el desperten amb alts nivells d'angoixa.

Els pares són immigrants. El pare, alcohòlic, malviu de fer tatuatges.

La mare, dona abnegada, treballa netejant cases moltes hores al dia. Refereix haver patit sempre maltractaments per part del marit, també durant l'embaràs. Està molt deprimida, té insomni i sempre que pot dorm al sofà. Confessa que quan el nen va néixer estava sobrepassada, no el va saber alletar i el deixava plorar fins que queia adormit d'esgotament.

O. viu al costat de l'escola i ja fa un temps que va i ve sol. Quan a les tardes arriba a casa no hi ha ningú. Menja i juga a videojocs. El pitjor moment és quan sent que el pare arriba a casa: crits, amenaces, cops... Però pitjor encara és quan la mare li demana que vagi a buscar-lo als bars del voltant. L'altre dia, al baixar al carrer, se'l va trobar inconscient a la porteria, envoltat de vòmit.

Cas clínic

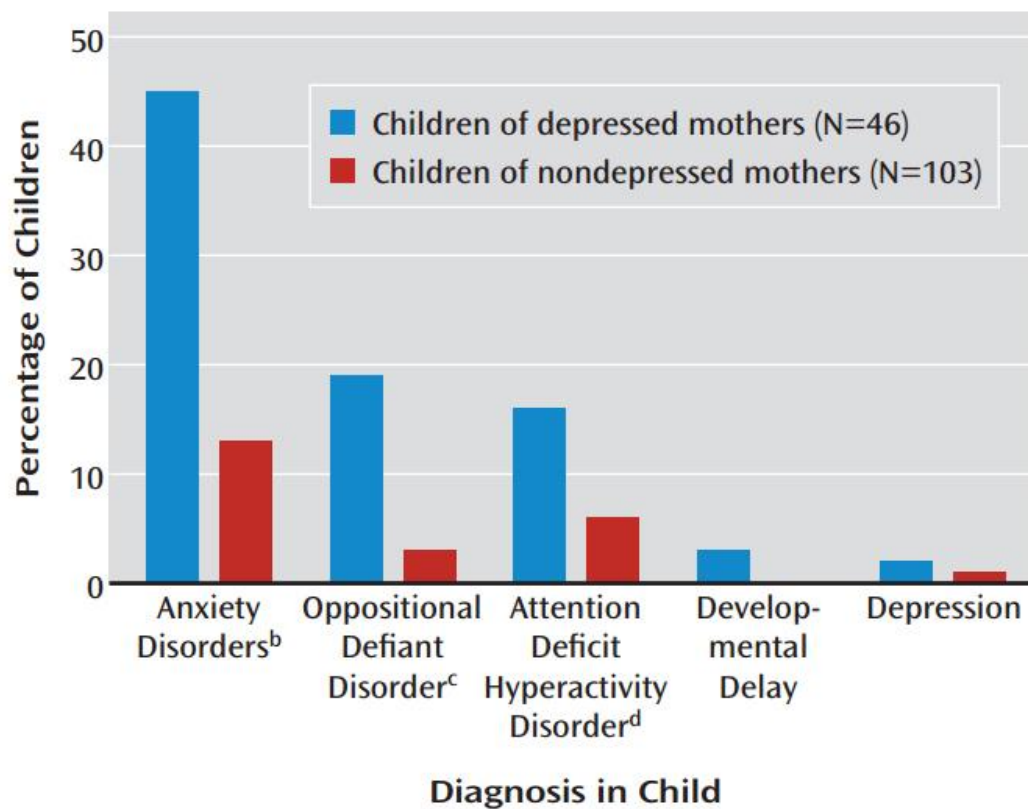
O. és un nen de 8 anys gran i obès, fill únic. Menjador compulsiu i amb importants dificultats d'atenció i aprenentatge, ha estat en el punt de mira i de burla dels companys a l'escola, tot i que ara l'eviten perquè li tenen por. De sempre havia mostrat respostes agressives però recentment perd el control, desplega tota la seva força -que és molta- i crida que els arrencarà el cap i els matarà, sense cap mena de sentiment de culpa ni de posterior penediment. Sempre està sol. Només l'interessen els videojocs, als que juga sense límit. Els seus personatges, lluites i aventures omplen tot el seu contingut mental, els dibuixos i els seus somnis a la nit, sovint malsons que el desperten amb alts nivells d'angoixa.

Els pares són immigrants. El pare, alcohòlic, malviu de fer tatuatges.

La mare, dona abnegada, treballa netejant cases moltes hores al dia. Refereix haver patit sempre maltractaments per part del marit, també durant l'embaràs. Està molt deprimida, té insomni i sempre que pot dorm al sofà. Confessa que quan el nen va néixer estava sobrepassada, no el va saber alletar i el deixava plorar fins que queia adormit d'esgotament.

O. viu al costat de l'escola i ja fa un temps que va i ve sol. Quan a les tardes arriba a casa no hi ha ningú. Menja i juga a videojocs. El pitjor moment és quan sent que el pare arriba a casa: crits, amenaces, cops... Però pitjor encara és quan la mare li demana que vagi a buscar-lo als bars del voltant. L'altre dia, al baixar al carrer, se'l va trobar inconscient a la porteria, envoltat de vòmit.

Depressió materna i psicopatologia en el nen (als 6 anys)



2004: la criança s'incrusta en l'ADN

nature
neuroscience

VOLUME 7 | NUMBER 8 | AUGUST 2004

Epigenetic programming by maternal behavior

Ian C G Weaver^{1,2}, Nadia Cervoni³, Frances A Champagne^{1,2}, Ana C D'Alessio³, Shakti Sharma¹, Jonathan R Seckl⁴, Sergiy Dymov³, Moshe Szyf^{2,3} & Michael J Meaney^{1,2}

Good Mothering

A good rat mother licks and grooms her pups. She gives them extra space to suckle against her underside.



Bad Mothering

A bad rat mother barely licks her pups and provides almost no tactile stimulation.



Madres nutritivas



Madres negligentes

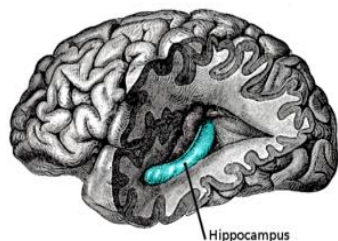
1ª semana
(3 años)

Crias ↑TE

Adultos ↑TE
sociables

Crias ↓TE

Adultos ↓TE
↑ neuroticismo



Hippocampus

Gen GR
en hipocampo



GR Gen activo

Regulación eficaz eje estrés



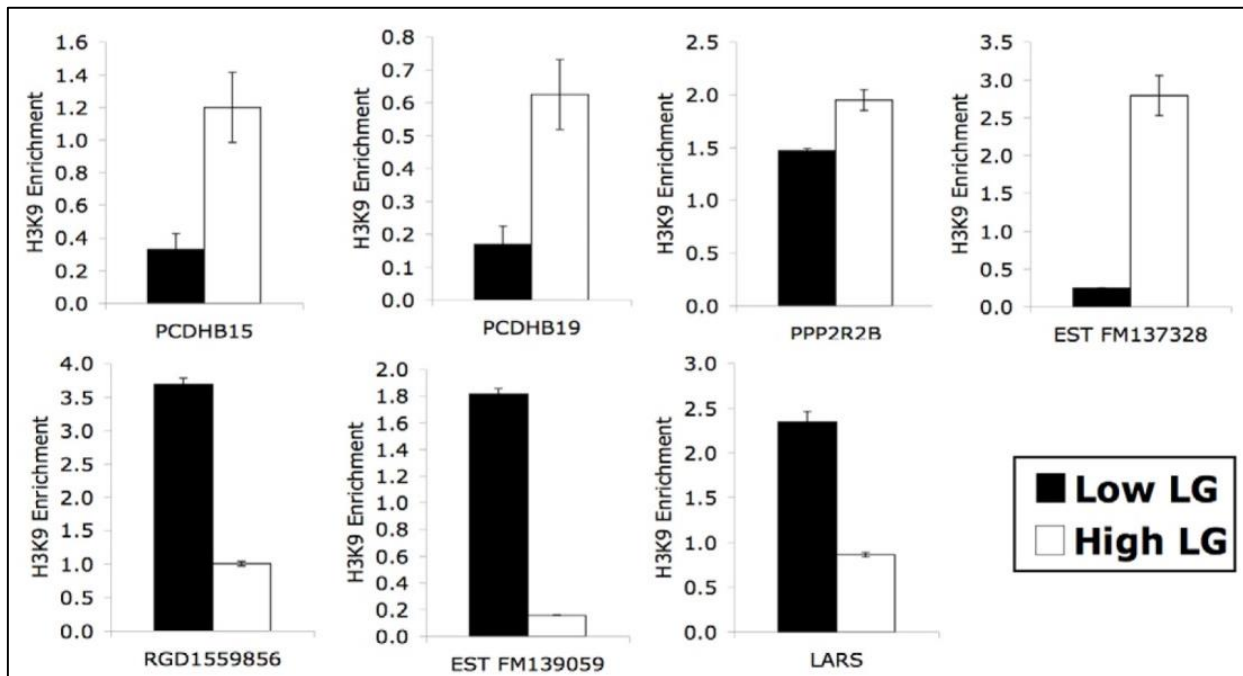
Gen metilado, inactivo

No regulación eje estrés

La qualitat de la criança deixa empremtes epigenètiques en el cervell de les cries i condiona la seva emocionalitat i conducta

Epigenètica de la criança

Programació epigenètica de l'hipocamp



Canvis en la metilació





Madres nutritivas



Madres negligentes

1ª semana
(3 años)

Crias ↑TE

Adultos ↑TE
sociables

Crias ↓TE

Adultos ↓TE
↑ neuroticismo

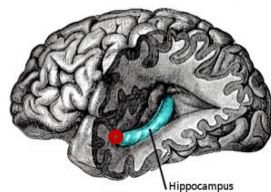
Gen Receptor GABA
en amígdala



Gen activo



Gen metilado, inactivo



La amígdala és la reina de l'alerta i la por.
Contén elevats nivells de GABA: inhibidor.
Estrès primerenc: l'amígdala no pot calmar-se.

Good Mothering

A good rat mother licks and grooms her pups. She gives them extra space to suckle against her underside.



Bad Mothering

A bad rat mother barely licks her pups and provides almost no tactile stimulation.

CONCLUSIONS:

La qualitat de la cura materna
marca l'ADN del cervell de les cries
i deixa marques per tota la vida.

Els resultats són extrapolables a l'ésser humà.

El paisatge epigenètic del cervell es pinta durant el desenvolupament primerenc

Firma epigenètica i cura materna.

Com entra el medi social en la ment? L'epigenètica en la intersecció.

Com la adversitat penetra sota la pell.

Epigenètica i adversitat en el desenvolupament primerenc.

Epigenètica i abús en la infància.

L'abús en la infància deixa cicatrius en l'ADN.

Interacció gen-ambient en psiquiatria.



Estrès i trauma primerenc

Conseqüències a llarg termini

Nat Neurosci. 2009 March ; 12(3): 342–348. doi:10.1038/nn.2270.

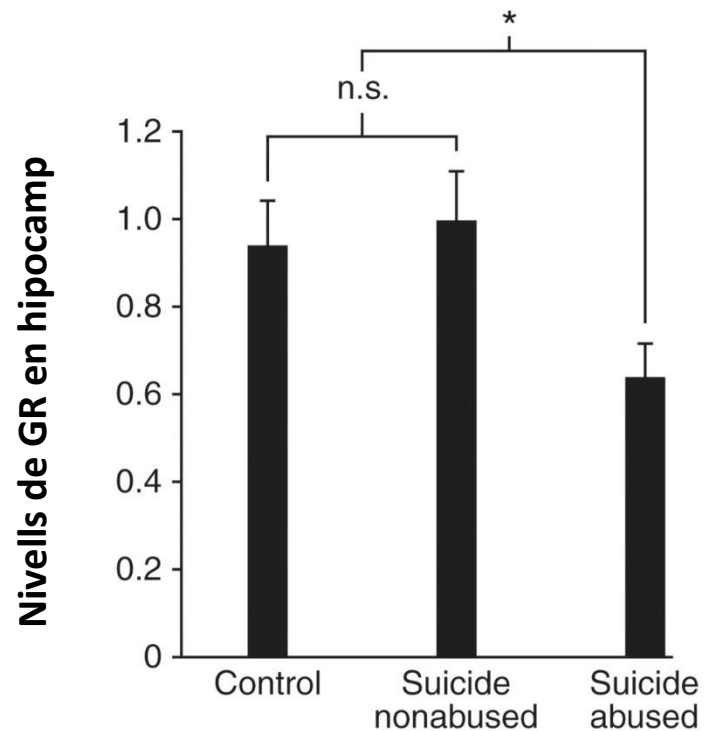
Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse (sexual, físic, negligència severa)

Demographic characteristics and psychiatric diagnoses **Quebec**

	Abused suicide	Nonabused suicide	Control
Male/female	12/0	12/0	12/0
Age (years)	34.2 ± 10	33.8 ± 11	35.8 ± 12
PMI (h)	24.6 ± 5.8	39.0 ± 25.7	23.5 ± 6.0
pH	6.3 ± 0.24	6.5 ± 0.29	6.5 ± 0.22
Childhood abuse/neglect	12/0 (100%)	0/12 (0%)	0/12 (0%)
Mood disorder	8/12 (67%)	8/12 (67%)	0/12 (0%)
Alcohol/drug abuse disorder	9/12 (75%)	6/12 (50%)	5/12 (42%)

Estrès i trauma primerenc

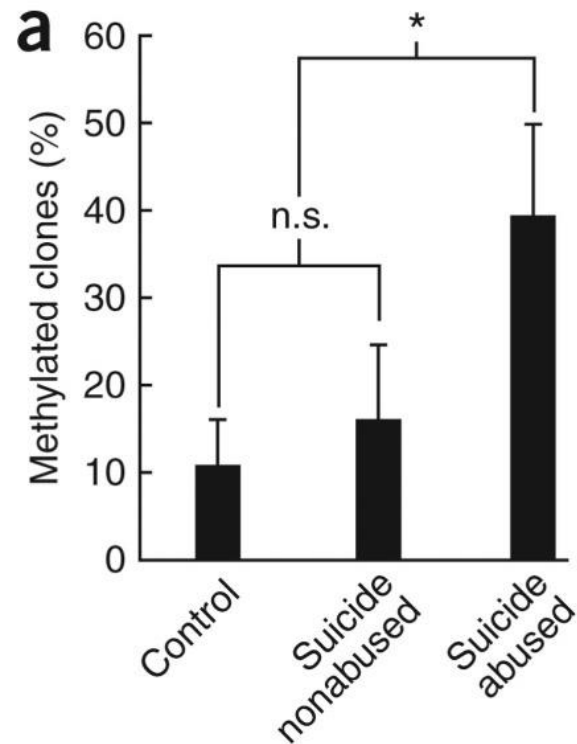
Conseqüències a llarg termini



Els nivells de GR depenen del trauma primerenc, no d'altres successos vitals

Estrès i trauma primerenc

Conseqüències a llarg termini



És el trauma primerenc el que deixa marques epigenètiques perdurables en el GR

Estrès i trauma primerenc

Conseqüències a llarg termini

El paisatge epigenètic de la depressió

State of the art

Unraveling the epigenetic landscape of depression: focus on early life stress

Angélica Torres-Berrío, PhD; Orna Issler, PhD; Eric M. Parise, PhD;
Eric J. Nestler, MD, PhD

DIALOGUES IN CLINICAL NEUROSCIENCE • Vol 21 • No. 4 • 2019 • 341

GENE	GENE REGION	SPECIES	SEX	AGE OF STRESS	STRESS PARADIGM	BRAIN REGION	DIRECTION	REF
<i>Nr3c1</i>	Exon 1, <i>Nr3c1</i> promoter	Long-Evans rats	Male	Postnatal	Low versus high MC	HPC	↑ in low MC	41
<i>Nr3c1</i>	<i>Nr3c1</i> promoter	C57BL/6N mice	Male	PND1 to PND14	MS (2 h/day)	HPC	↑	78
<i>Fkbp5</i>	GRE binding site	<i>Disc1</i> dominant-negative transgenic mice in C57BL6 background	Male & Female	PND 35 to PND 56	SI	VTA	↓	76
<i>Th</i>	2435–2421 from the transcription start site	<i>Disc1</i> dominant-negative transgenic mice in C57BL6 background	Male & Female	PND 35 to PND 56	SI	VTA	↑	75
<i>Avp</i>	~0.5 kb downstream of the <i>Avp</i> gene	C57BL/6N mice	Male	PND1 to PND 10	MS (3 h/day)	PVN	↓	63
<i>Ntsr1</i>	Promoter region of <i>Ntsr1</i>	Sprague–Dawley rats	Male	PND 2 to PND 14.	MS (3 h/day)	AMY	↑	82
<i>Esr1</i>	Promoter region of <i>Esr1</i>	Long-Evans rats	Female	Postnatal	Low versus high MC	MPOA	↓ in high MC	94
<i>Reelin</i>	Reelin promoter	Long-Evans rats	Male & Female	PND 1 to PND 7	30 min of maltreatment	PFC	↓ infant females	84
<i>Bdnf</i>	GRE binding site	<i>Disc1</i> dominant-negative transgenic mice in C57BL6 background	Male & Female	PND 35 to PND 56	SI	VTA	↑	76
	<i>Bdnf</i> I exon	Long-Evans rats	Male & Female	PND 1 to PND 7	30 min of maltreatment	PFC	↓	84
	<i>Bdnf</i> IV exon	Long-Evans rats	Male & Female	PND 1 to PND 7	30 min of maltreatment	PFC	↑ adult females	84
	<i>Bdnf</i> IV exon	Long-Evans rats	Male & Female	PND 1 to PND 7	30 min of maltreatment	AMY vHPC	↑ adolescent females	79
	<i>Bdnf</i> IV exon	Long-Evans rats	Male & Female	PND 1 to PND 7	30 min of maltreatment	dHPC	↓ adolescent females	79
	<i>Bdnf</i> IX exon	Long-Evans rats	Male & Female	PND 1 to PND 7	30 min of maltreatment	PFC	↑	78
	<i>Bdnf</i> IX exon	Balb/c mice	Male & Female	PND1 to PND14	MS (2 h/day)	HPC	↑	68
<i>Gdnf</i>	<i>Gdnf</i> promoter	Sprague-Dawley rats	Male	PND 1 to PND 14	MS (6 h/day)	VTA	↑	83

Table II. Alterations in DNA methylation in rodent models of early life stress.

Metilació

Obertura/tancament ADN

EPIGENETIC MARK	SPECIES	SEX	AGE OF STRESS	STRESS PARADIGM	BRAIN REGION	DIRECTION	SPECIFIC GENES REGULATED	REF
H3Ac	C57BL/6 mice	Male & Female	PND 14 to PND 16	MS + SI (3 h/day)	HPC	↑In both sexes	N/A	35
	C57BL/6 mice	Male	PND 14 to PND 16	MS (3 h/day)	HPC	↑In males	↑ Binding at promoter region of DARPP-32	38
	Sprague-Dawley rats	Male & Female	PND3 to PND21	MS (3 h/day)	mPFC	↑In both sexes	Myelin-associated genes	44
H3K9ac	Long-Evans rats	Male & Female	PND1 to PND7	30 min of maltreatment	mPFC	↑In females	<i>Bdnf</i> - Exon IV	37
	Long-Evans rats	Male	Postnatal	Low versus high MC	HPC	↑In high MC	<i>Nr3c1</i> , <i>Pcdh-α</i> , <i>-β</i> , <i>-γ</i> , and <i>Grm1</i>	40,41
	Sprague-Dawley rats	Male	PND9	24 h MS	VTA	↑In males	<i>AKAP79/150</i> and <i>Bdnf</i>	42,43
H3K14ac	Long-Evans rats	Male & Female	PND1 to PND 7	30 min of maltreatment	mPFC	↑In females	<i>Bdnf</i> - Exon IV	37
	Wistar rats	Male	PND5 to PND10	MS (3 h/day) + stranger	AMY	↑In males	<i>Bdnf</i>	54
	Sprague-Dawley rats	Males	PND2 to PND10	MS (3 h/day)	CeA & BNST	↑In both males	OTR	36
H4Ac	C57BL/6 mice	Male & Female	PND14 to PND16	MS + SI (3 h/day)	HPC	↑In both sexes	↑ Binding at Arc and Egr1 promoters	35
H4K5ac H4K8ac H4K12ac	BALB/CJ	Male	PND2 to PND15	MS (3 h/day)	Fore-brain	↑In adult males	N/A	48
HDACs 1, 3, 7, 8, and 10	BALB/CJ	Male	PND2 to PND15	MS (3 h/day)	Fore-brain	↑In adult males	N/A	48
HDAC1/2	Sprague-Dawley rats	Male & Female	PND3 to PND21	MS (3 h/day)	mPFC	↑In both sexes	Myelin-associated genes	44
HDAC2	Sprague-Dawley rats	Male	PND9	24 h MS	VTA	↑In males	<i>AKAP79/150</i> and <i>Bdnf</i>	42,43
H3me2	BALB/CJ	Male	PND2 to PND15	MS (3 h/day)	Fore-brain	↑In adult males	N/A	48
H3K4me2	Wistar rats	Male	PND5 to PND10	MS (3 h/day) + stranger	AMY	↑In males	N/A	54
	C57BL/6 mice	Male & Female	PND1 to PND14	MS (3 h/day) + Dams exposed to stress	HPC	↑In both sexes	Mineralocorticoid receptor	56

Table I (continued overleaf). Alterations in histone post-translational modifications and associated enzymes in rodent models of early life stress.

Estrès i trauma primerenc

L'adversitat primerenca té efectes aguts i irreversibles sobre l'estructura i funcions més arcaïques del cervell
-hipocamp, amígdala, hipotàlem, sistemes de l'estrès-
També sobre el cos callós i el CPF
per causes epigenètiques:

menor arborització i complexitat sinàptica

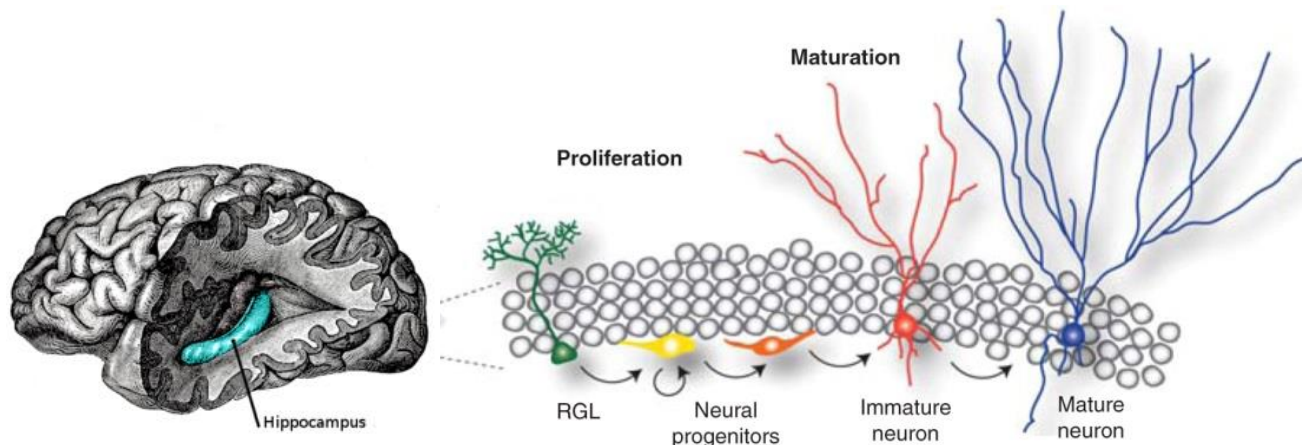
reducció hipocamp, hipertròfia amígdala:

menor capacitat de regulació emocional i resiliència

neurogènesi disminuïda

Alteracions neurotransmissors bàsics: oxitocina, dopamina, serotonina

Major risc de patologia mental



La diada

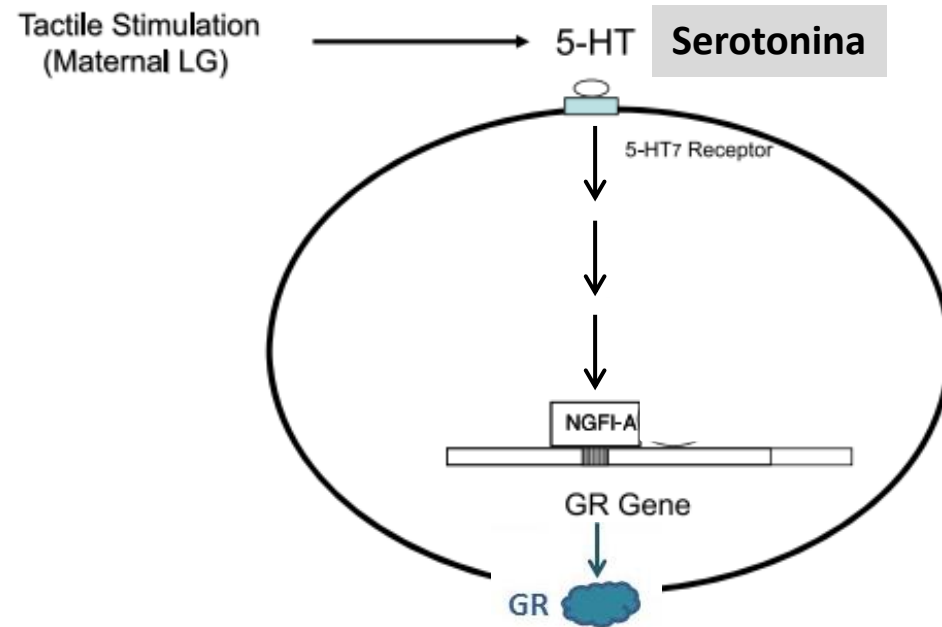
Espai transicional de coneixement mutu on es gesta el nostre psiquisme
La resonància afectiva es tradueix en resonància neuroquímica



Aferrament, vincle, seguretat



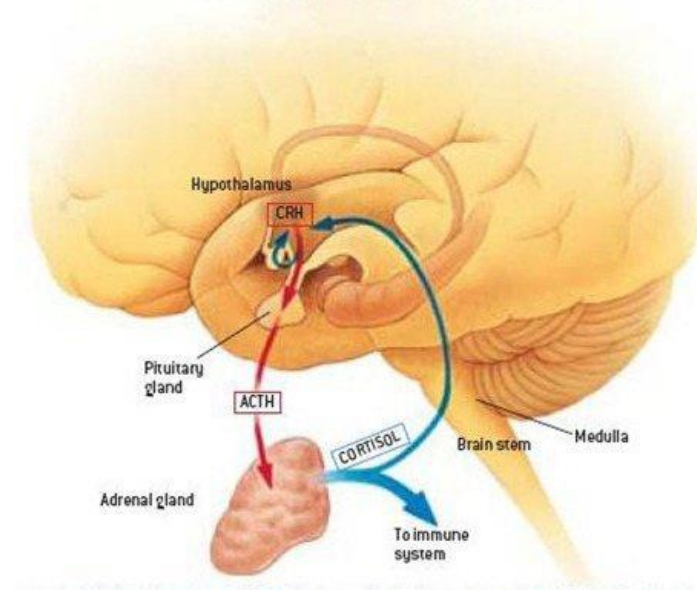
El contacte, la succió, la mirada, el *holding*, el *handling* desencadenen processos epigenètics que posaran en marxa els sistemes hormonals necessaris per al desenvolupament del vincle i la regulació del bebè mitjançant el contacte i la satisfacció sintònica de les seves necessitats





Tactile Stimulation
(Maternal LG)

STRESS RESPONSE SYSTEM



Biol. Psychiatry, 2013



Contacte pell amb pell

Perinatal: ↑ vincle, ↓ ansietat

10 anys: millor resposta a l'estrès
millor regulació del son

0-10 anys: ↑ desenvolupament mental
↑ desenvolupament funcions executives

10 anys: ↑ reciprocitat i sintonia relacional

Aferrament segur, base de la salut mental

Biol. Psychiatry, 2013



Contacte pell amb pell

Perinatal: ↑ vincle, ↓ ansietat

10 anys: millor resposta a l'estrès
millor regulació del son

0-10 anys: ↑ desenvolupament mental
↑ desenvolupament funcions executives

10 anys: ↑ reciprocitat i sintonia relacional

Aferrament segur, base de la salut mental



Hormona del contacte, la confiança, el vincle i l'empatia

Efecte sedant:

Regula el cortisol

Inhibeix l'amígdala

Activa la dopamina: la recompensa de les relacions

Promou el desenvolupament cortical



SCIENCE ADVANCES | RESEARCH ARTICLE

2019

PSYCHOLOGY

Epigenetic dynamics in infancy and the impact of maternal engagement

Kathleen M. Krol^{1,2*}, Robert G. Moulder¹, Travis S. Lillard¹,
Tobias Grossmann^{1,2†}, Jessica J. Connelly^{1†}



Winnicott:

El nen mira para ser vist, per ser mirat i reconegut.

En aquesta mirada,

el bebè aprèn que existeix i va generant el seu self.



2019

Developmental Cognitive Neuroscience 37 (2019) 100648



ELSEVIER

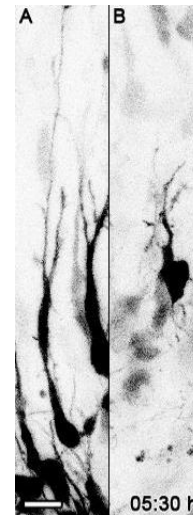
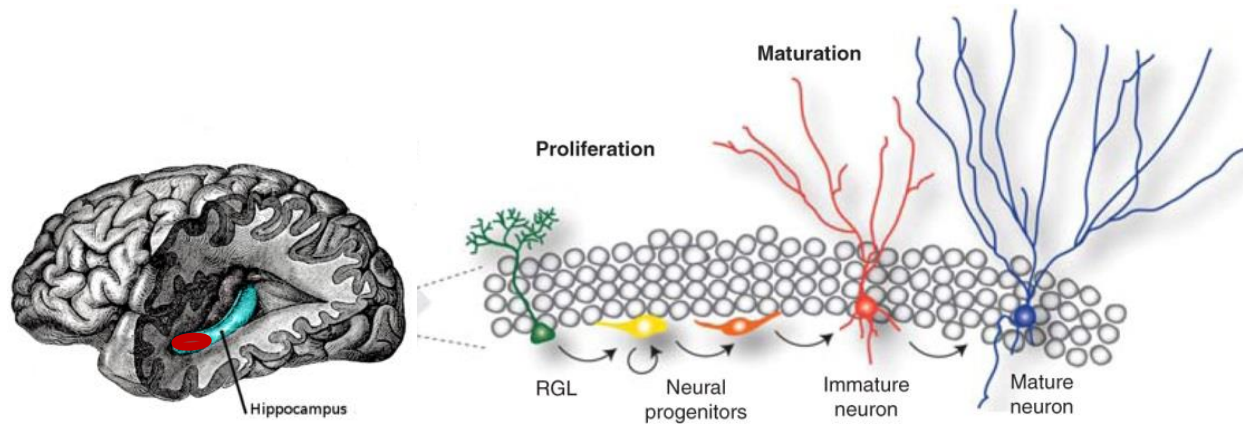
Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Developmental Cognitive Neuroscience

journal homepage: www.elsevier.com/locate/dcn

Epigenetic modification of the oxytocin receptor gene is associated with emotion processing in the infant brain

Kathleen M. Krol^{a,b,*,1}, Meghan H. Puglia^{a,1}, James P. Morris^a, Jessica J. Connelly^{a,2},
Tobias Grossmann^{a,b,2}



el cervell es desenvolupa a través del joc entre gens, sinapsis i experiències

La diada

Aferrament, vincle, seguretat

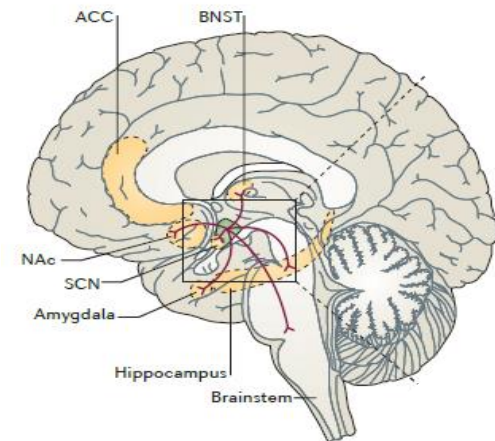
La mirada promou les hormones del vincle

Oxitocina

Dopamina: Neurotransmissor amb múltiples funcions relacionades amb la cognició, l'atenció, la motivació i els circuits de recompensa.

També la motivació i la recompensa proporcionada per les relacions.

Quan hi ha estímuls motivadors connecta el tronc encefàlic amb les àrees de l'escorça prefrontal que controlen l'atenció i les funcions executives.



La diada

Aferrament, vincle, seguretat

La mirada promou les hormones del vincle

Oxitocina

Dopamina: Neurotransmissor amb múltiples funcions relacionades amb la cognició, l'atenció, la motivació i els circuits de recompensa.

També la motivació i la recompensa proporcionada per les relacions.

Effects of maternal care on the development of midbrain dopamine pathways and reward-directed behavior in female offspring

January 2014 · European Journal of Neurology

DOI: [10.1111/ejn.12479](https://doi.org/10.1111/ejn.12479)

Source · [PubMed](#)

 Catherine Jensen Pena · Yael D Neugarten

J Neuroendocrinol. 2011 November ; 23(11): 1054–1065. doi:10.1111/j.1365-2826.2011.02228.x.

Maternal Neglect: Oxytocin, Dopamine and the Neurobiology of Attachment

Lane Strathearn, MBBS FRACP PhD^{1,2,3,4}

La diada

Aferrament, vincle, seguretat

La mirada promou les hormones del vincle

Oxitocina

Dopamina: Neurotransmissor amb múltiples funcions relacionades amb la cognició, l'atenció, la motivació i els circuits de recompensa.

També la motivació i la recompensa proporcionada per les relacions.

Effects of maternal care on the development of midbrain dopamine pathways and reward-directed behavior in female offspring

January 2014 · European Journal of Neurology

DOI: [10.1111/ejn.12479](https://doi.org/10.1111/ejn.12479)

Source · [PubMed](#)

 Catherine Jensen Pena · Yael D Neugarten

J Neuroendocrinol. 2011 November ; 23(11): 1054–1065. doi:10.1111/j.1365-2826.2011.02228.x.

Maternal Neglect: Oxytocin, Dopamine and the Neurobiology of Attachment

Lane Strathearn, MBBS FRACP PhD^{1,2,3,4}

La diada

Aferrament, vincle, seguretat

Naixem amb el cervell immadur
El cervell es construeix en la relació

La mare com a córtex extern del bebè

SINTONIA

Et miro... i **ET VEIG**

Veig **les teves** necessitats i en tinc cura

El diàleg i el to afectiu són sintònics
en el quan, el quant i el com

El bebè aprèn que existeix i que mereix ser cuidat.
Aprèn a regular-se.



La diada

Aferrament, vincle, seguretat

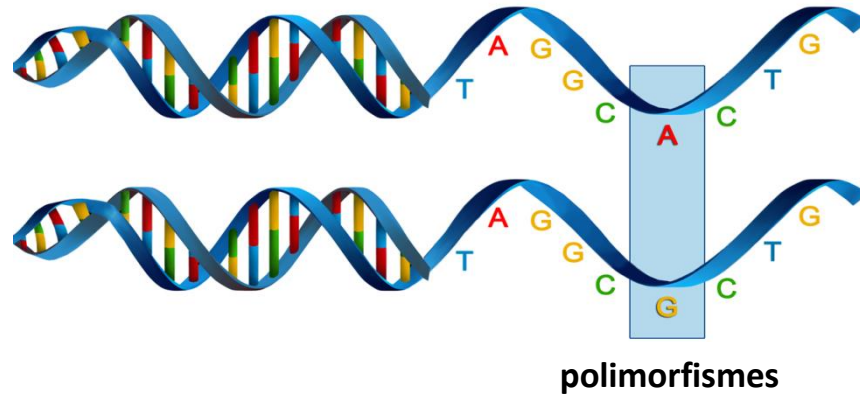
La cura sintònica és la pedra angular de la base segura



AFERRAMENT SEGUR: SALUT MENTAL

La diada: relació mútua

La genètica del bebè



Temperament: reactivitat, emocionalitat

Predisposició: al contacte, interès entorn

Risc patologies psiquiàtriques

El bebè no és subjecte passiu

Estrès primerenc i trauma



En base a allò après:

Què li succeeix a aquest bebè si la mare l'atén i el calma?

Què li succeeix si la mare no hi és?



Neurona i arboritzacions dendrítiques



Mondrian: L'arbre gris

Les experiències primerenques
d'estabilitat, cura i sintonia
són experiències organitzatives
del creixement i la connectivitat
del cervell.

Mitjançant mecanismes
epigenètics promouran
l'equilibri i la salut mental.



Good enough



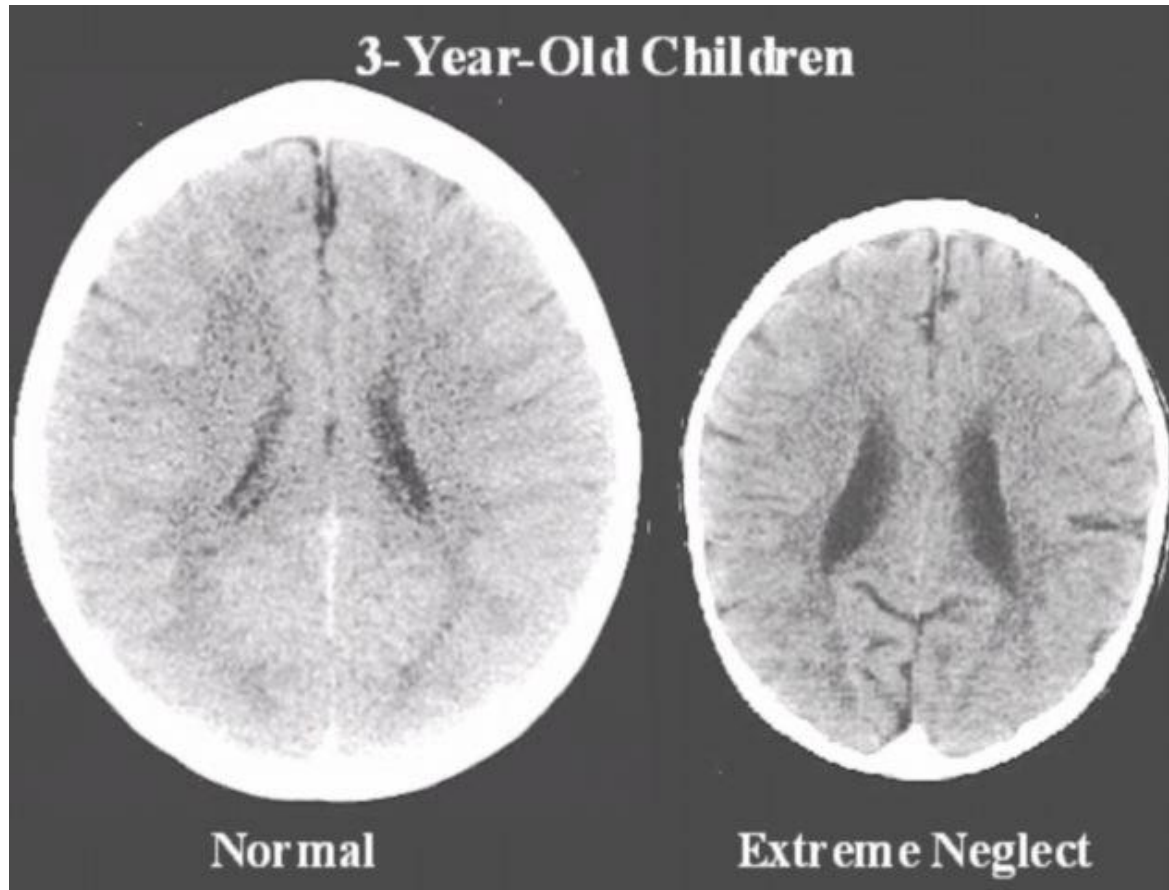
Not good enough Good enough



El cervell es construeix en la relació

Coderch (2010):

*“El cervell no és només l'òrgan que ens permet relacionar-nos,
és un òrgan que necessita de les relacions
per desenvolupar-se fins a la seva configuració madura”.*



Els primers mil dies: trauma primerenc

Conclusions

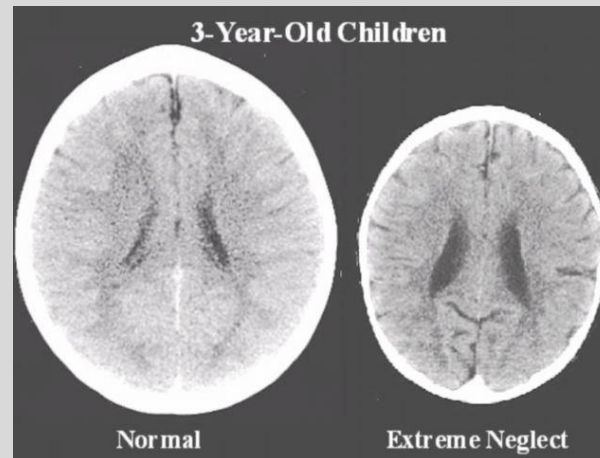
El trauma primerenc altera epigenèticament el desenvolupament del cervell.

Se tradueix en canvis permanents en el SNC:

Arquitectura: menor nº i densitat de dendrites, errors en la migració neuronal

Funció: menor nº sinapsis, menor connectivitat, alteració neurotransmissors

Desregulació congènita del cervell reptilià i límbic



Conduïx a trastorns psicopatològics en el nen i l'adult

La “mirada de la mare”

EPIGENÈTICA



Una experiència relacional amb conseqüències epigenètiques, neurològiques i fisiològiques

La tensió fonamental entre les explicacions biològiques i les psicològiques és creativa.
E. R. Kandel

Gràcies!

Eugènia Monrós
Doctora en Biologia i psicoterapeuta
www.psigen.cat

