



ORIGINAL BREVE

La presencia de algún trastorno psiquiátrico podría alterar el reloj epigenético en gemelos monocigóticos



José Jaime Martínez-Magaña^a, Alma Delia Genis-Mendoza^{a,b}, Daniel Santana^c, Carlos Alfonso Tóvill-Zárate^d, Nuria Lanzagorta^e y Humberto Nicolini^{a,e,*}

^a Laboratorio de Genómica de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México, México

^b Servicios de Atención Psiquiátrica, Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro, Ciudad de México, México

^c Clínica de Trastornos del Sueño, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

^d División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Comalcalco, Tabasco, México

^e División de Investigación, Departamento de Psiquiatría, Grupo de Estudios Médicos y Familiares Carracci, Ciudad de México, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de febrero de 2021

Aceptado el 5 de julio de 2021

On-line el 25 de septiembre de 2021

Palabras clave:

Gemelos monocigóticos

Trastornos psiquiátricos

Reloj epigenético

Población mexicana

RESUMEN

Antecedentes: La aceleración del reloj epigenético se ha asociado con una reducción en la esperanza de vida. Los individuos con diagnóstico de algún trastorno psiquiátrico presentan una reducción en la esperanza de vida, y algunos estudios la han correlacionado con un envejecimiento acelerado.

Objetivo: El presente estudio tiene el objetivo de explorar si la presencia de algún trastorno psiquiátrico podría acelerar el reloj epigenético en gemelos monocigóticos.

Métodos: Se incluyeron un total de 15 pares de gemelos monocigóticos. La edad epigenética en células de sangre periférica fue estimada mediante algoritmos publicados previamente, utilizando el microarreglo 450K Beadchip.

Resultados: Encontramos que en los gemelos con diagnóstico de algún trastorno psiquiátrico podría aumentar el reloj epigenético en comparación con su gemelo sin trastorno psiquiátrico.

Discusión y conclusión: La presencia de algún trastorno psiquiátrico podría acelerar el reloj epigenético en gemelos homocigóticos, pero se requieren estudios con muestras de mayor tamaño para aclarar esta relación.

© 2021 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

The presence of a psychiatric diagnosis could alter the epigenetic clock in monozygotic twins

ABSTRACT

Keywords:

Monozygotic twins

Psychiatric disorders

Epigenetic clock

Mexican population

Background: The acceleration of the epigenetic clock has been associated with a reduction in life expectancy. Individuals diagnosed with a psychiatric disorder have a reduction in life expectancy, and some studies have correlated it with accelerated aging.

Objective: The present study aims to explore whether the presence of any psychiatric disorder could accelerate the epigenetic clock in monozygotic twins.

Methods: A total of 15 pairs of monozygotic twins were included. Epigenetic age in peripheral blood cells was estimated by previously published algorithms, using the 450K Beadchip microarray.

Results: We found that in twins with a diagnosis of a psychiatric disorder, the epigenetic clock could increase compared to their twin without a psychiatric disorder.

Discussion and conclusion: The presence of some psychiatric disorder could accelerate the epigenetic clock in homozygous twins, but studies with larger samples are required to clarify this relationship.

© 2021 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: hnicolini@inmegen.gob.mx (H. Nicolini).

Introducción

Algunos estudios han mostrado que los individuos con diagnóstico de algún trastorno psiquiátrico podrían disminuir la esperanza de vida¹. Estudios recientes proponen que la aceleración en la edad biológica podría ser la hipótesis subyacente a la disminución en la esperanza de vida². La aceleración en la edad biológica establece que la presencia de algún trastorno psiquiátrico podría incrementar el envejecimiento celular. En este sentido, se establece la necesidad de contar con biomarcadores que permitan estimar la edad biológica celular^{3,4}, siendo el reloj epigenético uno de ellos⁴. El reloj epigenético es una marca de metilación a nivel de ADN en sitios particulares que permite estimar la edad biológica celular. La aceleración del reloj epigenético se asocia con una disminución en la esperanza de vida y mortalidad⁵. Sin embargo, la aceleración del reloj biológico también se asocia a la variabilidad genética^{6,7}, por lo que explorar el efecto que tendrían los trastornos psiquiátricos en la aceleración del reloj biológico en un ambiente con homogeneidad de genética sería importante para conocer el efecto del trastorno. Los estudios genéticos en individuos genéticamente similares, como los estudios en gemelos monocigóticos, son un modelo con alto valor para evaluar los factores epigenéticos asociados a los trastornos psiquiátricos, como la aceleración de la edad⁸. El presente trabajo tiene el objetivo de explorar si la presencia de algún trastorno psiquiátrico podría promover una aceleración del reloj epigenético en una muestra de gemelos monocigóticos de la Ciudad de México.

Método

Población de estudio

La población de estudio incluyó un total de 15 pares de gemelos monocigóticos (n = 30 individuos) de la Ciudad de México, a partir de una población previamente estudiada⁹. La evaluación de los individuos se realizó en el Grupo de Estudios Médicos y Familiares Carracci. La presencia de algún trastorno psiquiátrico a lo largo de la vida fue evaluada con ayuda de la *Mini Neuropsychiatric International Interview* (MINI)¹⁰ basándose en los criterios del DSM-IVR. La dependencia y uso de tabaco o alcohol se evaluó con el *Fagerstrom Dependence Test*¹¹ y el *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT)¹². Los datos sociodemográficos se recolectaron con un cuestionario estructurado. La edad cronológica presentó una media de 29,53 años con una desviación estándar (DE) de 8,06 (tabla 1). En la prevalencia de trastornos psiquiátricos alguna vez en la vida, el trastorno depresivo mayor fue el más prevalente, con 15 individuos (50,0%). La concordancia del diagnóstico de algún trastorno psiquiátrico entre los pares de gemelos fue: 20 individuos presentaron una concordancia (mismo diagnóstico) y 10 fueron discordantes para

Tabla 1
Datos sociodemográficos

	Gemelos (n = 30)
Edad, años	29,53 (± 8,06)
Escolaridad, años	15,00 (± 2,55)
Género	
Hombre	18 (60,00%)
Mujer	12 (40,00%)
Religión	
Católica	23 (76,67%)
Otra	7 (23,33%)
Estado civil	
Casado	8 (26,67%)
Separado	1 (3,33%)
Divorciado	1 (3,33%)
Otro	20 (66,67%)

el diagnóstico (diferente diagnóstico psiquiátrico). En los gemelos con diagnóstico discordante encontramos que 5 individuos no presentaban ningún trastorno psiquiátrico, mientras que su gemelo sí lo presentaba. Antes de su inclusión en el protocolo los objetivos del estudio fueron expuestos a los individuos, y después se firmó un consentimiento informado. El protocolo fue desarrollado de acuerdo a la declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Grupo de Estudios Médicos y Familiares de Carracci.

Procedimientos

Análisis de metilación de ADN

Una vez que se firmó el consentimiento informado, se recolectó una muestra de sangre periférica en un tubo de 6 ml con EDTA como anticoagulante (Vacutainer, México). La extracción de ADN, a partir de todas las células sanguíneas, se realizó con un procedimiento modificado de *salting-out* implementado en el kit comercial Gentra Puregene extraction kit (Quiagen, EE.UU.), siguiendo las instrucciones del proveedor. La conversión con bisulfito se realizó con el kit comercial EZ DNA Methylation kit (Zymo research, EE.UU.). El ADN genómico convertido se analizó con el microarreglo comercial Infinium Human Methylation 450K Beadchip (Illumina, EE.UU.). La intensidad de las señales de fluorescencia fue medida con el iScan, y las señales fueron transformadas a *idat* con el programa GenomeStudio (Illumina, EE.UU.). Los archivos *idat* fueron importados al ambiente *minfi* para su control de calidad y normalización.

Reloj epigenético

El reloj epigenético se calculó en línea (<https://dnamage.genetics.ucla.edu>), con un algoritmo publicado previamente por Horvath⁴. También calculamos la aceleración de la edad, como el residuo de la regresión de la edad biológica con la edad cronológica, la cual se ajustó por las diferentes proporciones de las células sanguíneas (células NK, CD8, CD4, células B, neutrófilos y monocitos)¹³.

Análisis estadístico

La aceleración de la edad entre los gemelos fue comparada con una prueba pareada de Wilcoxon. Un valor de p menor a 0,05 fue considerado como estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos se realizaron en R.

Resultados

En la población de estudio, el reloj epigenético correlacionó con la edad cronológica ($r^2 = 0,38$, $p = 0,04$). Del total de individuos, 19 (63,33%) presentaron una aceleración de la edad, con una media de 3,36 años ($DE \pm 8,72$). Los gemelos que no presentaron un trastorno psiquiátrico presentaron una disminución en la aceleración de la edad (media = $-0,57$, $DE \pm 10,09$) comparado con su gemelo sin un trastorno psiquiátrico (media = $6,88$, $DE \pm 6,36$; $p = 0,03$) (fig. 1, tabla 2). En contraste, en gemelos concordantes para el trastorno psiquiátrico la aceleración de la edad no presentó diferencia significativa ($p = 0,22$). De forma interesante, los dos gemelos con diagnóstico de trastorno de Asperger presentaron la aceleración en la edad más grande de toda la población analizada (gemelo 1 = 24,09, gemelo 2 = 13,96).

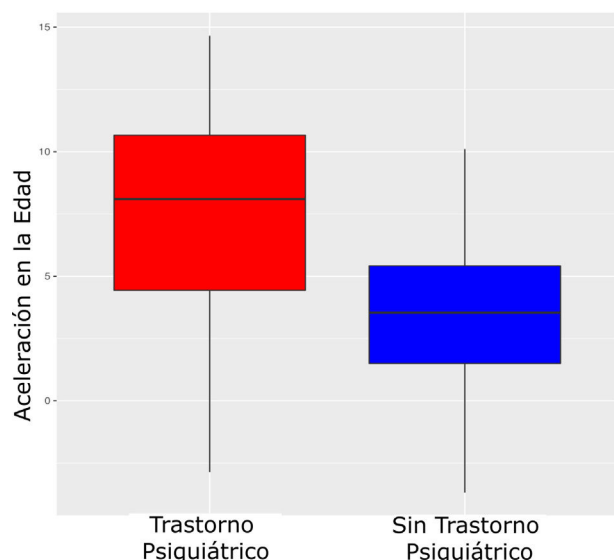
Discusión

Los individuos con algún diagnóstico psiquiátrico presentan una reducción en la esperanza de vida, siendo esta reducción un posible efecto de la aceleración en la edad. El presente estudio exploró

Tabla 2

Comparación de los indicadores de edad en gemelos discordantes

	Trastorno psiquiátrico	Sin trastorno psiquiátrico	Valor de t (p)
Edad, años	28,75 (5,5)	28,75 (5,5)	0,00 (1,00)
Edad epigenética, años	44,08 (9,66)	35,68 (11,14)	2,21 (0,05)
Aceleración de la edad	6,89 (6,36)	−0,57 (10,09)	2,42 (0,03)

**Figura 1.** Comparación de la aceleración de la edad entre los gemelos discordantes (n=10). Los gemelos con algún trastorno psiquiátrico presentan una mayor aceleración de la edad (valor de p=0,03). El gráfico muestra la media y la distancia intercuartílica de cada grupo.

el reloj epigenético y la aceleración en la edad en una muestra de gemelos monogigóticos mexicanos, discordantes y concordantes para algún trastorno psiquiátrico. Nuestros resultados sugieren que los gemelos con algún trastorno psiquiátrico presentan una aceleración de la edad. En trabajos recientes que exploraban la aceleración de la edad en individuos con algún trastorno psiquiátrico se han obtenido resultados contradictorios: algunos reportan un incremento y otros ningún cambio¹⁴. El proceso de envejecimiento es complejo, y en él se encuentran involucrados múltiples factores que dependen del estilo de vida, los cuales pueden impactar directamente en el reloj epigenético. Sin embargo, aún continuamos sin conocer cómo estos factores pueden acelerar o desacelerar el proceso de envejecimiento. Por ello, la evaluación de la aceleración de la edad biológica por efecto de los trastornos psiquiátricos aún debe ser explorada.

Una limitación clara del presente estudio es el tamaño de muestra reducido. Sin embargo, la evaluación en gemelos monogigóticos (con poca variabilidad genética interindividual) podría apuntar a efectos medioambientales. La prevalencia de gemelos en México es menor comparada con otros países en el mundo, con rangos que van de 1:50.000 a 1:100.000 nacimientos, por lo que la evaluación y el reclutamiento de individuos con este esquema es complicado¹⁵. Sin embargo, se precisan estudios en muestras más grandes para aclarar dicha asociación.

Conclusión

La presencia de algún diagnóstico psiquiátrico aceleró el reloj epigenético, mientras que esa aceleración no se observó en los gemelos concordantes.

Financiación

El trabajo fue financiado por el Instituto de Ciencia y Tecnología del Distrito Federal-CDMX (ICyT).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos al M en C Raúl Mójica y a la Unidad de Microarreglos del INMEGEN por su asistencia técnica durante el procesamiento de los microarreglos.

Bibliografía

1. Chang CK, Hayes RD, Perera G, Broadbent MTM, Fernandes AC, Lee WE, et al. Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS One*. 2011;6: e19590.
2. Wolkowitz OM, Reus VI, Mellon SH. Of sound mind and body: Depression, disease, and accelerated aging. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13:25–39.
3. Hornsby PJ. Telomerase and the aging process. *Exp Gerontol*. 2007;42:575–81.
4. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*. 2013;14:R115.
5. Marioni RE, Shah S, McRae AF, Chen BH, Colicino E, Harris SE, et al. DNA methylation age of blood predicts all-cause mortality in later life. *Genome Biol*. 2015;16:25.
6. Gibson J, Russ TC, Clarke TK, Howard DM, Hillary RF, Evans KL, et al. A meta-analysis of genome-wide association studies of epigenetic age acceleration. *PLoS Genet*. 2019;15: e1008104.
7. Tajuddin SM, Hernandez DG, Chen BH, Noren Hooten N, Mode NA, Nalls MA, et al. Novel age-associated DNA methylation changes and epigenetic age acceleration in middle-aged African Americans and whites. *Clin Epigenetics*. 2019;11:119.
8. Nance WE. Genetic studies of the offspring of identical twins. A model for the analysis of quantitative inheritance in man. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*. 1976;25:103–13.
9. Genis-Mendoza A, Nicolini H, Alfonso Tovilla-Zárate C, Lilia López-Narváez M, Beatriz González-Castro T. Asociación entre los factores de la conducta alimentaria y la expresión del gen DRD2: un estudio en gemelos monogigóticos mexicanos. *Gac Med Mex*. 2016;152:323–9.
10. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 2:22–57.
11. Ebbert JO, Patten CA, Schroeder DR. The Fagerström Test for Nicotine Dependence-Smokeless Tobacco (FTND-ST). *Addict Behav*. 2006;31:1716–21.
12. García Carretero M.A., Novalbos Ruiz JP, Martínez Delgado JM, O'Ferrall González C. Validación del test para la identificación de trastornos por uso de alcohol en población universitaria: AUDIT y AUDIT-C. *Adicciones*. 2016;28:194.
13. Houseman EA, Accomando WP, Koestler DC, Christensen BC, Marsit CJ, Nelson HH, et al. DNA methylation arrays as surrogate measures of cell mixture distribution. *BMC Bioinformatics*. 2012;13:86.
14. Fries GR, Bauer IE, Scaini G, Wu M-J, Kazimi IF, Valvassori SS, et al. Accelerated epigenetic aging and mitochondrial DNA copy number in bipolar disorder. *Transl Psychiatry*. 2017;7:1283.
15. Mutchinick OM, Luna-Muñoz L, Amar E, Bakker MK, Clementi M, Cocchi G, et al. Conjoined twins: A worldwide collaborative epidemiological study of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2011;157:274–87.