

## La función epigenética en la salud mental y las enfermedades neurodegenerativas

Epigenetic function in mental health and neurodegenerative diseases

Santiago Esteban Ulloa Moreno<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0009-0000-8205-9919>

Andrea Gabriela Suárez López<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6151-5006>

María Belén Porras Enriquez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0378-4966>

<sup>1</sup> Universidad Autónoma Regional de los Andes (UNIANDES), Ecuador.

\*Autor para la correspondencia: [santiagoum64@uniandes.edu.ec](mailto:santiagoum64@uniandes.edu.ec)

### RESUMEN

**Introducción:** La epigenética se define como el estudio de los cambios estables y heredables en la expresión del genoma, sin representar ello una alteración en la secuencia de nucleótidos.

**Objetivo:** Analizar la función epigenética en la salud mental y las enfermedades neurodegenerativas.

**Métodos:** Fue un estudio correspondiente al nivel exploratorio que utilizó la hermenéutica para la interpretación la revisión bibliográfica efectuada en las bases de datos: *Google Academic, Redalyc, SCIELO, Dialnet, PubMed y Science Direct*, intentando responder cinco preguntas científicas formuladas previamente.

**Resultados:** Se evidenció que la epigenética desempeña un papel fundamental en la regulación de la expresión génica y en diversos procesos biológicos, demostrándose su importancia en la plasticidad neuronal, la respuesta inmune y la

progresión tumoral. Se halló que comprender los mecanismos epigenéticos puede tener implicaciones significativas en el desarrollo de nuevas terapias y en la mejora de la salud humana. Los estudios científicos consultados indicaron que existe la posibilidad de herencia epigenética a través de mecanismos como la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas. Además, que el factor ambiental puede generar cambios epigenéticos.

**Conclusiones:** Se reconoció que la epigenética desempeña un papel importante en la comprensión de los trastornos mentales y puede brindar nuevas perspectivas sobre su etiología, diagnóstico y tratamiento.

**Palabras clave:** epigenética; genética; salud mental; función epigenética; enfermedades neurodegenerativas.

## ABSTRACT

**Introduction:** Epigenetics is defined as the study of stable and heritable changes in genome expression, without representing an alteration in nucleotide sequence.

**Objective:** To analyze the epigenetic role in mental health and neurodegenerative diseases.

**Methods:** It was a study corresponding to the exploratory level that used hermeneutics for the interpretation of the literature review carried out in the following databases: Google Academic, Redalyc, SCIELO, Dialnet, PubMed and Science Direct, trying to answer five scientific questions previously formulated.

**Results:** It was shown that epigenetics plays a fundamental role in the regulation of gene expression and in several biological processes, demonstrating its importance in neuronal plasticity, immune response and tumor progression. It was found that understanding epigenetic mechanisms may have significant implications in the development of new therapies and in the improvement of human health. The scientific studies consulted indicated that there is the possibility of epigenetic inheritance through mechanisms such as DNA methylation and histone

modifications. In addition, that environmental factor can generate epigenetic changes.

**Conclusions:** It was recognized that epigenetics plays an important role in the understanding of mental disorders and may provide new insights into their etiology, diagnosis and treatment.

**Keywords:** epigenetics; genetics; mental health; epigenetic function; neurodegenerative diseases.

Recibido: 23/05/2023

Aceptado: 22/06/2023

## Introducción

Durante la última década, la epigenética surge como un campo de investigación científica prometedor pero controvertido. Se define como el estudio de los cambios hereditarios mitóticos o meióticos en la función de los genes que no pueden explicarse mediante cambios en la secuencia del ADN.<sup>(1)</sup> Conrad H. Waddington acuñó el término "epigenética" en 1942 para describir los "mecanismos que explican cómo los genes del genotipo influyen en los rasgos fenotípicos".<sup>(2)</sup>

En los últimos tiempos, los progresos científicos en el campo de la epigenética despiertan el interés de diversos investigadores y actores involucrados. Se plantean interpretaciones acerca de la relevancia de esta disciplina y su potencial impacto en la sociedad en diferentes ámbitos, incluyendo el contorno médico.<sup>(3,4)</sup>

Por su parte, la salud mental es un tema de gran importancia en la actualidad y se refiere al estado de bienestar emocional, psicológico y social de una persona. Es un

componente fundamental del bienestar general y abarca varios aspectos de la vida, como la capacidad para tomar decisiones, establecer relaciones saludables y adaptarse a los desafíos de la vida diaria. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que la salud mental es un derecho humano fundamental y trabaja en colaboración con los Estados Miembros y otros asociados para mejorar la salud mental de las personas y la sociedad en su conjunto.

La salud mental juega un papel crucial en el bienestar tanto a nivel individual como colectivo. Sin embargo, diversos factores como las condiciones de vida desafiantes, el estrés laboral o económico, las desigualdades sociales, la violencia y los conflictos pueden amenazarla. La pandemia COVID-19, considerada como un cisne negro por su elevado impacto negativo, tener una predictibilidad retrospectiva y encontrarse fuera de las expectativas patrón,<sup>(5)</sup> ha puesto de manifiesto la vulnerabilidad de la salud mental, convirtiéndose en una de las principales causas de sufrimiento y discapacidad en la sociedad humana.<sup>(6)</sup>

Por otra parte, las enfermedades neurodegenerativas son un grupo de trastornos crónicos que afectan progresivamente las células del sistema nervioso, resultando en la disfunción y eventualmente la muerte de estas células. Estas enfermedades incluyen el mal de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la enfermedad de Huntington, entre otras. Estas patologías se caracterizan por síntomas como deterioro cognitivo, pérdida de la memoria, problemas motores y alteraciones en la función neuronal.

Este estudio se justifica, dado que la función epigenética desempeña un papel crucial en la salud mental y las enfermedades neurodegenerativas, lo que la convierte en un área de estudio importante para los investigadores. Además, en relación con la salud mental, comprender la función epigenética puede arrojar luz sobre cómo los factores ambientales y las experiencias de vida pueden influir en el desarrollo y la manifestación de trastornos mentales.

En este contexto, el objetivo del estudio fue interpretar la función epigenética en la salud mental y las enfermedades neurodegenerativas mediante revisión sistemática.

## Métodos

Fue un estudio correspondiente al nivel exploratorio que utilizó la hermenéutica para la interpretación de los resultados de la revisión bibliográfica, siendo de tipo observacional, descriptivo, y retrospectivo.<sup>(7,8)</sup>

Los autores emplearon diversos métodos del nivel teórico del conocimiento, como el Analítico-Sintético, el Histórico-Lógico, el enfoque sistémico, y el Inductivo-Deductivo.<sup>(9,10)</sup> Además, se utilizó la técnica de síntesis de evidencia, la cual consistió en un enfoque metódico y transparente para recopilar y evaluar de manera crítica la evidencia científica existente sobre el papel de la función epigenética en la salud mental y las enfermedades neurodegenerativas. Se implementó un proceso riguroso que permitió obtener una visión completa y confiable de esta área de investigación.

Se realizó una revisión bibliográfica rigurosa y completa con el enfoque de crear un material de estudio adecuado para la educación universitaria y de esta forma hacer un aporte a la educación superior en su campo específico, cumpliendo así una de las funciones sociales de las investigaciones.<sup>(11,12)</sup> La búsqueda comprendió el período 2015-2023.

Los estudios que se revisaron fueron registrados en un archivo de Word 365 y posteriormente fueron analizados en una matriz de Microsoft Excel 365.

Para el desarrollo de esta revisión sistemática se empleó un enfoque de investigación basado en cinco fases:

1. Preguntas de investigación que marcan las pautas de la búsqueda.

2. Obtención de la literature que se considera relevante para el cumplimiento del objetivo.
3. Selección de los reportes o literatira científica.
4. Análisis y sístesis de los registros seleccionados.
5. Elaboración de un informe conclusivo de la revision y empleo de los resultados finales

Todo ello se hizo para mediante la indagación, recolección, organización y análisis de interpretación de la información respecto a la función epigenética en la salud mental y las enfermedades, con el auxilio de la hermenéutica. De esta forma se recopiló y sintetizó información relevante a partir de la revisión de artículos científicos en diferentes bases de datos, como *Google Academic, Redalyc, SciELO, Dialnet, PubMed y Science Direct*.

La revisión bibliográfica se enfocó en responder las preguntas científicas siguientes:

1. ¿Cuál es el origen y la función de la epigenética?
2. ¿Es posible la herencia epigenética?
3. ¿El factor ambiental puede generar cambios epigenéticos?
4. ¿Existe relación entre la epigenética y los trastornos mentales?
5. ¿La adversidad temprana puede dejar marcas epigenéticas y expresarse por medio del estrés y otros trastornos en etapas posteriores de la vida?

Con el fin de mitigar los sesgos y asegurar la calidad y validez de los resultados, se implementó un protocolo meticuloso que incluyó una búsqueda exhaustiva de la literatura, una revisión y consenso entre todos los autores, y la aplicación de criterios de inclusión y exclusión bien definidos.

## Resultados

A continuación, se hace referencia a algunos de los resultados más relevantes que se encontraron en la revisión bibliográfica, en correspondencia con cada una de las preguntas científicas que se intentó responder en este estudio.

## **¿Cuál es el origen y la función de la epigenética?**

Entre los artículos revisados que abordan el origen y la función de la epigenética, resalta el de Schübeler (2015) en el que se revisa la función y el significado de la metilación del ADN, uno de los mecanismos epigenéticos más estudiados. Se destaca cómo la metilación del ADN está asociada con la regulación de la expresión génica y cómo los patrones de metilación pueden transmitir información epigenética a lo largo de las generaciones.<sup>(13)</sup>

Destaca también un artículo de revisión, donde se explora la importancia de la epigenética en la prevención y mitigación de enfermedades humanas. Se resaltan los vínculos entre las modificaciones epigenéticas y enfermedades como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y los trastornos neuropsiquiátricos. Además, se discuten las implicaciones clínicas y terapéuticas de comprender y dirigirse a los mecanismos epigenéticos en el contexto de la medicina personalizada.<sup>(14)</sup>

### **1. ¿Es posible la herencia epigenética?**

En un estudio profundo acerca del tejido sanguíneo, particularizando en la deriva epigenética, se evidenció el predominio de la deriva asociada a la edad, verificándose su independencia respecto al incremento en la proporción de granulocitos a linfocitos que acompaña al proceso de envejecimiento y que las islas CpG hipermetiladas se enriquecen producto de la edad, que se incrementa debido al ajuste de la composición celular. Igualmente se halló que la deriva tuvo un único impacto mínimo en la expresión génica in-cis, interviniendo especialmente para la estabilización de los niveles de expresión basales precursores.<sup>(15)</sup>

En un artículo del 2022 se indica que la evidencia actual sugiere que la información epigenética, independiente de las secuencias de ADN, puede ser heredada a lo largo de múltiples generaciones en diversos organismos, incluyendo plantas, levaduras, y

humanos. Esto plantea la posibilidad de que las "epimutaciones" hereditarias contribuyan a la variación fenotípica y, por consiguiente, a la evolución. Investigaciones recientes han arrojado luz sobre las señales que respaldan estas epimutaciones, como la metilación del ADN, modificaciones de histonas y ARN no codificantes, así como los mecanismos moleculares mediante los cuales se transmiten de generación en generación.<sup>(16)</sup>

Estos mecanismos pueden variar significativamente entre especies y tienen un impacto más limitado en mamíferos en comparación con plantas y otras especies animales. Sin embargo, se están identificando principios comunes, donde la transmisión ocurre ya sea a través de mecanismos de replicación directa o mediante la reconstrucción indirecta de la señal en generaciones posteriores. A medida que se comprenden mejor estos procesos, se mejora el entendimiento de las características distintivas y la contribución relativa de las secuencias de ADN y las variaciones epigenéticas en las diferencias hereditarias en el fenotipo.

En otro estudio del 2019, se investiga la información heredada no codificada en la secuencia de ADN, la cual puede regular una variedad de fenotipos complejos. Sin embargo, aún no está claro cómo esta información epigenética escapa al borrado epigenético típico que ocurre después de la fertilización y cómo regula el comportamiento. Aquí se ilustra con ejemplos de herencia epigenética transgeneracional relacionada con el cerebro y se delinean posibles mecanismos moleculares que podrían regular cómo se podría transmitir la información no genética.<sup>(17)</sup>

Estos estudios representan contribuciones significativas al campo de la herencia epigenética. Cada artículo aborda diferentes aspectos relacionados con la herencia epigenética, como la metilación del ADN, los mecanismos de transmisión y los efectos de los factores ambientales.

## 2. ¿El factor ambiental puede generar cambios epigenéticos?

En un estudio del 2018 de la revista *International Journal of Molecular Sciences*, se expone que la epigenética ambiental se refiere al impacto de los factores



ambientales en la epigenética celular y, por ende, en la salud humana. Las marcas epigenéticas tienen la capacidad de modificar la estructura tridimensional de la cromatina para regular la expresión de los genes.

Entre los factores ambientales que pueden tener efectos epigenéticos se encuentran los comportamientos, la nutrición y los productos químicos y contaminantes industriales. Durante el desarrollo prenatal y a nivel celular, los mecanismos epigenéticos también desempeñan un papel crucial, lo que implica que las exposiciones ambientales pueden causar daños al feto al afectar el epigenoma del organismo en desarrollo y modificar el riesgo de enfermedades más adelante en la vida. No obstante, es importante destacar que los componentes bioactivos presentes en los alimentos pueden desencadenar modificaciones epigenéticas protectoras a lo largo de toda la vida, siendo especialmente relevantes en los primeros años de vida la influencia nutricional.<sup>(18)</sup>

En otro estudio correspondiente al año 2021 divulgado por la revista *Ageing Research Review* se afirma que el envejecimiento es un proceso complejo que implica una serie de cambios biológicos que se acumulan con el tiempo, lo que aumenta el riesgo de enfermedad y mortalidad. Actualmente, los relojes epigenéticos se utilizan ampliamente para medir el envejecimiento biológico y permiten investigar los factores que pueden modificar la velocidad de envejecimiento y predecir los resultados relacionados con la edad. Se han estudiado diversos factores biológicos, sociales y ambientales en relación con la aceleración o desaceleración del reloj epigenético.<sup>(19)</sup>

Con el objetivo de sintetizar las tendencias generales en cuanto a las asociaciones entre los relojes epigenéticos humanos y estos factores investigados, se llevó a cabo una exhaustiva revisión sistemática de la literatura disponible. Se analizaron 156 publicaciones provenientes de 4 bases de datos de recursos. A través de este análisis, se buscó identificar y comprender mejor los determinantes que influyen en la velocidad del envejecimiento epigenético.

La revisión reveló una amplia gama de factores que pueden influir en la aceleración o desaceleración del reloj epigenético. Estos factores abarcan desde aspectos biológicos, como la genética y la salud metabólica, hasta factores sociales, como el estatus socioeconómico y el apoyo social. Además, los factores ambientales, como la exposición a contaminantes y el estilo de vida, también se han asociado con cambios en el reloj epigenético.

Estos hallazgos subrayan la importancia de múltiples factores en el proceso de envejecimiento y sugieren que intervenciones dirigidas a modificar los factores asociados con una aceleración del envejecimiento epigenético podrían tener un impacto positivo en la salud y el bienestar a medida que se avanza en edad. Sin embargo, se necesita continuar investigando y profundizando en estos factores para comprender mejor su influencia en el envejecimiento y desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas más eficaces.

Además, en un artículo del 2022 se resalta que el aumento constante de la prevalencia del sobrepeso y la obesidad en todas las edades, causado por el sedentarismo y el consumo de alimentos ricos en calorías, es una preocupante epidemia. Esta condición se encuentra estrechamente relacionada con el síndrome metabólico y diversas comorbilidades, lo cual demanda soluciones urgentes. A pesar de los esfuerzos actuales en terapias y campañas de prevención, su efectividad se ha visto limitada, lo que ha llevado a investigaciones que exploran la obesidad genética y los perfiles epigenéticos heredables.<sup>(20)</sup>

Estos estudios de investigación han revelado aspectos relevantes de la obesidad, tanto en términos genéticos como epigenéticos, que resultan extremadamente valiosos. Estos descubrimientos pueden ser una herramienta adicional para los médicos en su objetivo de lograr metas preventivas que aún no han sido alcanzadas. Comprender los factores genéticos y epigenéticos relacionados con la obesidad proporciona información clave para abordar esta enfermedad desde una perspectiva más personalizada y precisa.

### **3. ¿Existe relación entre la epigenética y los trastornos mentales?**

Una investigación del 2019 expone que el síndrome de Tourette (ST) es un trastorno complejo caracterizado por la presencia de movimientos o vocalizaciones repetitivas e involuntarias conocidas como tics. Estos tics suelen manifestarse en la infancia y su gravedad puede variar con el tiempo. Además de los tics frecuentes, las personas con ST también pueden presentar otros problemas asociados, como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), la ansiedad, la depresión y dificultades para conciliar el sueño.<sup>(21)</sup>

Respecto al TDAH, este guarda relación con el Índice de Masa Corporal (IMC), como se evidencia en un estudio del 2020 en el que se concluyó que en el caso de estos dos indicadores para niños y niñas tienen una correlación positiva débil, así como que, es necesario instaurar estrategias educativas para atenuar la obesidad y malnutrición infantil. Esta es una evidencia de que las preguntas 3 y 4 de este estudio tiene relación.<sup>(22)</sup>

El ST afecta a diversas poblaciones y grupos étnicos alrededor del mundo, siendo más común en hombres que en mujeres. Estudios previos en familias y gemelos han revelado que la mayoría de los casos de ST tienen un componente hereditario. Anteriormente se creía que el ST seguía un patrón de herencia autosómico dominante, sin embargo, investigaciones realizadas a lo largo de varias décadas han sugerido que este no es el caso. En cambio, se cree que el ST resulta de una combinación de factores genéticos y ambientales, en lugar de cambios en un solo gen.

En los últimos diez años, ha habido avances significativos en tecnologías y metodologías genéticas, así como en estudios genéticos de trastornos psiquiátricos. Estos avances han permitido un rápido desarrollo en la comprensión del ST y otros trastornos relacionados. A medida que se continúa investigando, se espera que se identifiquen nuevos genes y factores ambientales que contribuyen al desarrollo del ST, lo que proporcionará una base más sólida para el diagnóstico y tratamiento de este trastorno.<sup>(21)</sup>

En concordancia con otro estudio del 2022, existe un sólido cuerpo de evidencia que respalda la influencia de la susceptibilidad genética en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Sin embargo, a pesar de esta influencia genética, persiste una variabilidad significativa que no puede atribuirse únicamente a factores genéticos. En este sentido, el campo emergente de la epigenética ha comenzado a revelar cómo la expresión del genotipo puede estar mediada por una serie de variables, incluyendo la exposición ambiental externa, la variación en el desarrollo individual y las características propias del genoma.<sup>(23)</sup>

La epigenética se refiere a los cambios en la expresión génica que no implican modificaciones en la secuencia del ADN, sino más bien alteraciones en la estructura y función de la cromatina. Estos cambios epigenéticos pueden ser influenciados por factores ambientales, como la exposición a sustancias químicas, el estrés o la dieta, y pueden tener un impacto duradero en la regulación de la expresión génica a lo largo del tiempo.

#### **4. ¿La adversidad temprana puede dejar marcas epigenéticas y expresarse por medio del estrés y otros trastornos en etapas posteriores de la vida?**

En general, los hallazgos encontrados sugieren que la adversidad temprana puede dejar marcas epigenéticas que pueden predisponer a los individuos a una variedad de trastornos psicológicos y médicos en etapas posteriores de la vida. La exposición temprana al estrés y el trauma pueden provocar cambios epigenéticos que afectan la respuesta al estrés, la regulación del sistema inmunológico y la expresión génica en regiones cerebrales asociadas con el procesamiento emocional. Por lo tanto, es importante considerar el impacto de las experiencias tempranas en la salud mental y física a lo largo de la vida.

Se han publicado varios estudios que intentan establecer una conexión entre los biomarcadores y diferentes problemas relacionados con el estrés, así como temas afines. Aunque los resultados son prometedores, el campo enfrenta importantes desafíos, como encontrar un consenso en la definición de las mejores prácticas para el uso de biomarcadores.

Según un estudio del 2021 la respuesta al estrés en el cerebro es un fenómeno complejo que aún no se comprende completamente, a pesar de que el estrés se ha identificado como uno de los factores de riesgo para el desarrollo de trastornos mentales. Por otro lado, se ha observado que la estimulación del sistema olfativo puede influir en los niveles de estrés, y existe evidencia empírica de que ciertos olores tienen un efecto supresor sobre el estrés.<sup>(24)</sup>

En esta revisión, se aborda en primer lugar la naturaleza del estrés y se examinan estudios previos que han investigado los biomarcadores sensibles al estrés, es decir, aquellos marcadores que reflejan la respuesta del cerebro al estrés. A continuación, se centra en el sistema olfativo y se revisan investigaciones previas que exploran la relación entre el sentido del olfato y la respuesta al estrés en diferentes especies, como seres humanos, ratas y ratones.<sup>(24)</sup>

La investigación en epigenética refuerza aquel postulado que la psicología, y particularmente el psicoanálisis han sostenido con firmeza desde hace algo más de un siglo: las etapas tempranas del desarrollo resultarían determinantes en la salud mental en la adultez. Sucede justamente que durante el período prenatal y posnatal inmediato se generan “marcas” epigenéticas capaces de programar el funcionamiento del organismo desde allí en adelante. Esto se conoce con el nombre de programación epigenética o “*programming*”.

## Discusión

Los autores de la presente revisión sistemática interpretan de la misma que la epigenética se refiere al estudio de cambios heredables en la expresión génica que no implican alteraciones en la secuencia de ADN. Estos cambios son resultado de modificaciones químicas en el ADN y en las proteínas asociadas a él, y juegan un papel fundamental en el control de la actividad génica y en la regulación de los procesos biológicos.

Los autores, respecto a la pregunta 1 consideran que la función epigenética es un mecanismo esencial en la regulación de la expresión génica y en la diferenciación celular. La revisión bibliográfica que se efectúa en este estudio evidencia la importancia de la epigenética en enfermedades humanas como el cáncer, enfermedades cardiovasculares y trastornos neurológicos.

Además, de evidenciarse que el origen de la epigenética se remonta a la década de 1940, cuando se propone por primera vez que existen factores hereditarios que no se determinan exclusivamente por la secuencia de ADN. Desde entonces, se acumula una amplia evidencia científica que respalda la importancia de la epigenética en diversos procesos biológicos y su relevancia en el desarrollo humano y las enfermedades.

Respecto a la pregunta 2, se interpreta que la herencia epigenética se refiere a la transmisión de cambios en la expresión génica o en la estructura de la cromatina que no involucran alteraciones en la secuencia de ADN, pero que pueden ser heredados de una generación a otra. Varios estudios investigan la posibilidad y los mecanismos de la herencia epigenética.

En relación con la pregunta 3 se interpreta que el factor ambiental es ampliamente estudiado en relación con su capacidad para generar cambios epigenéticos. Numerosos estudios investigan cómo diferentes estímulos ambientales pueden influir en las modificaciones epigenéticas y en la expresión génica.

El ambiente repercute en la expresión fenotípica de los genes. Ello constituye una afirmación ampliamente aceptada y hasta en algún punto poco novedosa. Sin embargo, recientemente la epigenética contribuye a una comprensión mucho más sofisticada de la interacción entre los factores ambientales y el genoma. En tal sentido, el estilo de vida, la actividad física, la alimentación, el estrés psicosocial, la crianza, los cuidados tempranos, los factores toxicológicos y el nivel socioeconómico, entre otros fenómenos tradicionalmente catalogados como ambientales, podrían ser responsables de “poner en movimiento” o “gatillar” a los “interruptores” de la expresión génica.

En correspondencia con la pregunta 4, los estudios que se revisan indican que la epigenética desempeña un papel crucial en la regulación de la expresión génica relacionada con los trastornos mentales. Los factores ambientales, como el trauma temprano, pueden inducir cambios epigenéticos duraderos que pueden aumentar el riesgo de trastornos mentales. Además, se ha identificado una relación entre los patrones de metilación del ADN y la depresión.

La relación entre la epigenética y los trastornos mentales es objeto de investigación y existen numerosos estudios que exploran esta conexión. La epigenética, que abarca modificaciones en la expresión génica sin cambios en la secuencia del ADN, se asocia con la susceptibilidad y la manifestación de varios trastornos mentales, como la depresión, el trastorno bipolar y la esquizofrenia.

Los estudios demuestran que las modificaciones epigenéticas, como la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas, pueden influir en la expresión génica y desempeñar un papel en la regulación de procesos biológicos clave en el cerebro, incluida la plasticidad neuronal, la respuesta al estrés y la neurotransmisión. Estas modificaciones epigenéticas pueden ser influenciadas por diversos factores ambientales y genéticos.

De la pregunta 5 se interpreta que la adversidad temprana puede dejar marcas epigenéticas que se expresan en etapas posteriores de la vida, lo que puede predisponer a los individuos a una variedad de trastornos psicológicos y médicos.

Retomando recientes avances en epigenética, se advierte que una crianza caracterizada por pobreza afectiva, abuso u otras adversidades ambientales tempranas, podrían configurar niveles elevados de metilación en el gen promotor de un receptor que es blanco de la acción de los glucocorticoides y clave para la regulación del eje HPA ante situaciones de estrés (denominado receptor de glucocorticoides o GR). La metilación implica el silenciamiento en la expresión del gen. Es por lo que, la excesiva metilación del gen promotor del receptor GR, se asocia a una menor síntesis y número de receptores GR cerebrales, interfiriendo en la retroalimentación negativa del eje HPA.

En definitiva, las “marcas” epigenéticas (hipermetilación) en el gen promotor del receptor GR, vinculado a un ambiente temprano adverso, conlleva a una reactividad mayor del eje HPA (valores elevados de cortisol) y conducen a una respuesta exacerbada de estrés en otras etapas de la vida.

Finalmente, se interpreta que la epigenética es un tema relevante para establecer relaciones entre la genética y la salud mental, lo que demuestra una profunda vinculación entre la biología y la psicología, así como con las ciencias sociales en general. En la actualidad, el desarrollo se considera como la interacción entre el genoma y el ambiente, lo que incluye factores biológicos y socioculturales.

Los sucesos que vive una persona durante su vida, como la gestación, la falta de cuidado materno o el maltrato durante la infancia, pueden dejar “marcas” en su organismo que contribuyen a la manifestación de trastornos en otras etapas de la vida. La relación entre epigenética y salud representa una proporcionalidad y es parte de las dimensiones de la evolución biológica. En este sentido, la epigenética es una dimensión que afecta el surgimiento de la salud, más no es un factor determinista. La perspectiva del pensamiento complejo afirma que la salud va más allá de la determinación y es la expresión de la vida per se y un problema no polinomial. En consecuencia, la epigenética es una dimensión que afecta el surgimiento de la salud, pero no es un factor determinista.

Se interpreta que la identificación de perfiles epigenéticos heredables en la obesidad brinda nuevas oportunidades para el desarrollo de enfoques terapéuticos y preventivos más efectivos. Estos hallazgos sugieren que la obesidad no solo se limita a la interacción entre los genes y el ambiente, sino que también se ve influenciada por cambios en la expresión génica mediados por mecanismos epigenéticos. Esta comprensión más profunda de los mecanismos subyacentes de la obesidad puede ayudar a diseñar estrategias más específicas y personalizadas para prevenir y tratar esta enfermedad.<sup>(20)</sup>

El sedentarismo y la ingesta de alimentos altos en calorías desencadenan una epidemia de sobrepeso y obesidad en la sociedad actual. La investigación en



obesidad genética y perfiles epigenéticos heredables revela información valiosa que puede ser aprovechada para mejorar las estrategias preventivas y terapéuticas en el abordaje de esta enfermedad. Es esencial seguir profundizando en estos hallazgos para encontrar nuevas formas de combatir la obesidad y sus consecuencias asociadas.<sup>(20)</sup>

También se interpreta que el síndrome de Tourette es un trastorno complejo que se caracteriza por tics involuntarios. Además de los tics, las personas con ST pueden presentar otros problemas de salud. Aunque hay evidencias de una predisposición genética en el ST, se cree que múltiples factores genéticos y ambientales contribuyen al desarrollo de este trastorno. Los avances en la investigación genética brindan nuevas oportunidades para comprender mejor el ST y mejorar su diagnóstico y tratamiento en el futuro.<sup>(21)</sup>

En el caso del TDAH, se ha observado que ciertos factores epigenéticos pueden estar implicados en su desarrollo y manifestación clínica. Estos factores pueden incluir cambios en la metilación del ADN, modificaciones de las histonas y la participación de pequeños ARN no codificantes. Estas alteraciones epigenéticas pueden actuar como un puente entre los factores genéticos y ambientales, modulando la expresión de los genes relacionados con el TDAH y contribuyendo a la variabilidad en la presentación clínica de este trastorno.

Los autores de esta revisión interpretan que es importante destacar que la epigenética ofrece una perspectiva dinámica y moldeable de la relación entre los factores genéticos y ambientales en el desarrollo del TDAH. A medida que se profundiza en esta área de investigación, se espera que se identifiquen marcadores epigenéticos específicos asociados con el TDAH, lo que podría conducir a una mejor comprensión de la heterogeneidad clínica de este trastorno y, potencialmente, a enfoques más precisos en su diagnóstico y tratamiento (23).

Los autores interpretan que el estrés se define como una respuesta fisiológica y psicológica ante estímulos estresantes o desafiantes, que puede desencadenar una serie de cambios en el cerebro y en otros sistemas del organismo. Para comprender

mejor estos procesos, se realizan estudios con el objetivo de identificar biomarcadores que reflejen la respuesta del cerebro al estrés. Estos biomarcadores pueden incluir cambios en la actividad cerebral, en la expresión génica, en los niveles de neurotransmisores y en la estructura neuronal.

Por otro lado, hay evidencias que el sistema olfativo, a través de la percepción de diferentes olores, puede modular la respuesta al estrés. Estudios en diferentes especies, como humanos, ratas y ratones, demuestran que ciertos olores específicos pueden tener un efecto supresor sobre el estrés, reduciendo la respuesta fisiológica y emocional asociada a él. Estos efectos pueden deberse a la interacción entre los estímulos olfativos y las regiones cerebrales implicadas en la respuesta al estrés, como el sistema límbico y la amígdala.

Esencialmente, aunque la respuesta al estrés en el cerebro sigue siendo objeto de investigación, se observa que el sistema olfativo puede desempeñar un papel importante en la modulación de los niveles de estrés. Los estudios previos demuestran que ciertos olores pueden tener un efecto supresor sobre la respuesta al estrés en diferentes especies. Estos hallazgos sugieren la existencia de una relación compleja entre el sentido del olfato y la respuesta al estrés, que podría tener implicaciones tanto en la comprensión de los trastornos mentales como en el desarrollo de intervenciones terapéuticas basadas en estímulos olfativos. Sin embargo, se requiere más investigación para profundizar en los mecanismos subyacentes y determinar el potencial terapéutico de la estimulación olfativa en el manejo del estrés.

A partir de la interpretación de los resultados de la presente revisión bibliográfica, los autores que, considerando los avances ya alcanzados en estudios sobre la función epigenética en la salud mental y las enfermedades neurodegenerativas, se recomienda que los estudios futuros se centren en investigar los mecanismos moleculares precisos que subyacen a los cambios epigenéticos en estas enfermedades. Específicamente, se necesitan estudios más detallados sobre cómo los factores de estrés ambiental y los cambios en el estilo de vida pueden afectar la

metilación del ADN y la modificación de histonas en el cerebro, y cómo estos cambios pueden alterar la expresión génica y contribuir a la patología neuronal.

Además, se requieren más investigaciones para identificar biomarcadores epigenéticos que puedan utilizarse como herramientas diagnósticas y pronósticas para las enfermedades neurodegenerativas. Estos biomarcadores pueden ser útiles para identificar pacientes en riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas, así como para monitorear la progresión de la enfermedad y evaluar la eficacia de las intervenciones terapéuticas.

Otro tema importante para futuras investigaciones es el desarrollo de terapias epigenéticas que puedan prevenir, retrasar o incluso revertir las enfermedades neurodegenerativas. Se necesitan más estudios preclínicos y clínicos para evaluar la seguridad y eficacia de estas terapias, y para identificar los pacientes que podrían beneficiarse más de ellas.

## Conclusiones

En el presente estudio se interpretó la función epigenética en la salud mental y las enfermedades neurodegenerativas mediante revisión sistemática, concluyéndose que la epigenética desempeña un papel fundamental en la regulación de la expresión génica y en diversos procesos biológicos. Estudios recientes han demostrado su importancia en la plasticidad neuronal, la respuesta inmune y la progresión tumoral. Comprender los mecanismos epigenéticos puede tener implicaciones significativas en el desarrollo de nuevas terapias y en la mejora de la salud humana.

Los estudios científicos indican que existe la posibilidad de herencia epigenética a través de mecanismos como la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas. Sin embargo, la comprensión de los mecanismos precisos y las implicaciones de la herencia epigenética sigue siendo un área de investigación activa.

Los estudios científicos indican que el factor ambiental puede generar cambios epigenéticos. La exposición a diferentes estímulos ambientales, como el humo del tabaco, la dieta materna y los contaminantes químicos, se asocian con modificaciones epigenéticas en diferentes sistemas biológicos. Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar el entorno ambiental en el estudio de la epigenética y su impacto en la expresión génica y la salud humana.

Se reconoce que la epigenética desempeña un papel importante en la comprensión de los trastornos mentales y puede brindar nuevas perspectivas sobre su etiología, diagnóstico y tratamiento.

Finalmente, los autores consideran que se necesitan más investigaciones detalladas sobre los mecanismos moleculares de los cambios epigenéticos en enfermedades neurodegenerativas, la identificación de biomarcadores epigenéticos y el desarrollo de terapias epigenéticas para prevenir o tratar estas enfermedades.

## Referencias bibliográficas

1. Dupras C, Saulnier KM, Joly Y. Epigenetics, ethics, law and society: A multidisciplinary review of descriptive, instrumental, dialectical and reflexive analyses. *Soc Stud Sci.* 2019 Oct;49(5):785-810. [https://doi: 10.1177/0306312719866007](https://doi.org/10.1177/0306312719866007). Epub 2019 Aug 1. PMID: 31366289; PMCID: PMC6801799.
2. Waddington CH. The epigenotype. 1942. *Int J Epidemiol.* 2012 Feb;41(1):10-3. [https://doi: 10.1093/ije/dyr184](https://doi.org/10.1093/ije/dyr184). Epub 2011 Dec 20. PMID: 22186258.
3. Dada O, Qian J, Al-Chalabi N, Kolla NJ, Graff A, Zai C, Gerretsen P, De Luca V. Epigenetic studies in suicidal ideation and behavior. *Psychiatr Genet.* 2021 Dec 1;31(6):205-215. [https://doi: 10.1097/YPG.000000000000298](https://doi.org/10.1097/YPG.000000000000298). PMID: 34694247.

4. Hogg SJ, Beavis PA, Dawson MA, Johnstone RW. Targeting the epigenetic regulation of antitumour immunity. *Nat Rev Drug Discov.* 2020 Nov;19(11):776-800. <https://doi:10.1038/s41573-020-0077-5>. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32929243.
5. Vega V, Sánchez B. El cisne negro de la Covid-19 y la figura del Controller en la gestión empresarial. *Rev Univ y Soc.* 2021;13(S3):196-202. Disponible en: <https://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus/article/view/2466>
6. Tornero-Costa R, Martínez-Millana A, Azzopardi-Muscat N, Lazeri L, Traver V, Novillo-Ortiz D. Methodological and Quality Flaws in the Use of Artificial Intelligence in Mental Health Research: Systematic Review. *JMIR Ment Health.* 2023 Feb 2;10:e42045. <https://doi:10.2196/42045>. PMID: 36729567; PMCID: PMC9936371.
7. Vega Falcón V, Leyva Vázquez MY, Sánchez Martínez B. Análisis FODA-PAJ: una alternativa esencial para realizar el estudio de la empresa avícola Matanzas. *Rev Universidad y Sociedad.* 2022;14(Supl.5):34-46.
8. Vega Falcón V, Navarro MC, Abril Flores J, Colcha Ortiz R. Capital Intelectual en el ámbito jurídico y en el sector hotelero cubano. *Jurídicas* [Internet]. 14 de diciembre de 2022 [citado 20 de mayo de 2023];19(1):93–124. Disponible en: <https://revistascientificas.cuc.edu.co/juridicascuc/article/view/4148>
9. Romero KV, Murillo AFM, Salvent TA, Vega FV. Evaluación del uso de antibióticos en mujeres embarazadas con infección urinaria en el Centro de Salud Juan Eulogio Pazymiño del Distrito de Salud 23D02. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2019 Jun [citado 2023 Mar 30];84(3):169-178. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262019000300169&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262019000300169&lng=es). doi: 10.4067/S0717-75262019000300169. Spanish.
10. Romero-Viamonte K, Vega-Falcón V, Salvent-Tames A, Sánchez-Martínez B, Bolaños-Vaca K. Factores de riesgo materno que retrasan el crecimiento intrauterino en gestantes adolescentes del Hospital General Docente Ambato,

- Ecuador. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [Internet]. 2020 [citado 5 May 2023];46(1). Disponible en: <https://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/414>.
11. Gómez C, Álvarez G, Fernández A, Castro F, Vega V, Comas R, Ricardo M. *La investigación científica y las formas de titulación. Aspectos conceptuales y prácticos*. Quito: Editorial Jurídica del Ecuador; 2017.
12. Gómez Armijos C, Vega Falcón V, Castro Sánchez F, Ricardo Velázquez M, Font Graupera E, Lascano Herrera C, et al. *La función de la investigación en la universidad. Experiencias en UNIANDES*. Quito: Editorial Jurídica del Ecuador; 2017.
13. Schübeler D. Function and information content of DNA methylation. *Nature*. 2015 Jan 15;517(7534):321-6. <https://doi: 10.1038/nature14192>. PMID: 25592537.
14. Feinberg AP. The key role of epigenetics in human disease prevention and mitigation. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1323-1334. doi: 10.1056/NEJMra1402513.
15. Yuan T, Jiao Y, de Jong S, Ophoff RA, Beck S, Teschendorff AE. An integrative multi-scale analysis of the dynamic DNA methylation landscape in aging. *PLoS Genet*. 2015 Feb 18;11(2):e1004996. <https://doi: 10.1371/journal.pgen.1004996>. PMID: 25692570; PMCID: PMC4334892.
16. Fitz-James MH, Cavalli G. Molecular mechanisms of transgenerational epigenetic inheritance. *Nat Rev Genet*. 2022 Jun;23(6):325-341. <https://doi: 10.1038/s41576-021-00438-5>. Epub 2022 Jan 4. PMID: 34983971.
17. Liberman N, Wang SY, Greer EL. Transgenerational epigenetic inheritance: from phenomena to molecular mechanisms. *Curr Opin Neurobiol*. 2019 Dec;59:189-206. <https://doi: 10.1016/j.conb.2019.09.012>. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31634674; PMCID: PMC6889819.
18. Tiffon C. The Impact of Nutrition and Environmental Epigenetics on Human Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2018 Nov 1;19(11):3425. <https://doi: 10.3390/ijms19113425>. PMID: 30388784; PMCID: PMC6275017.

19. Oblak L, van der Zaag J, Higgins-Chen AT, Levine ME, Boks MP. A systematic review of biological, social and environmental factors associated with epigenetic clock acceleration. *Ageing Res Rev.* 2021 Aug;69:101348. [https://doi: 10.1016/j.arr.2021.101348](https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101348). Epub 2021 Apr 28. PMID: 33930583.
20. Panera N, Mandato C, Crudele A, Bertrando S, Vajro P, Alisi A. Genetics, epigenetics and transgenerational transmission of obesity in children. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Nov 14;13:1006008. [https://doi: 10.3389/fendo.2022.1006008](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1006008). PMID: 36452324; PMCID: PMC9704419.
21. Qi Y, Zheng Y, Li Z, Liu Z, Xiong L. Genetic Studies of Tic Disorders and Tourette Syndrome. *Methods Mol Biol.* 2019;2011:547-571. [https://doi: 10.1007/978-1-4939-9554-7\\_32](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9554-7_32). PMID: 31273721.
22. Vega FV, Villacrés GSC, Sánchez MB. Relación entre índice de masa corporal y trastorno por déficit de atención con hiperactividad en niños. *Rev Cubana Pediatr.* 2020;92(2):1-15.
23. Silk T, Dipnall L, Wong YT, Craig JM. Epigenetics and ADHD. *Curr Top Behav Neurosci.* 2022;57:269-289. [https://doi: 10.1007/7854\\_2022\\_339](https://doi.org/10.1007/7854_2022_339). PMID: 35505060.
24. Masuo Y, Satou T, Takemoto H, Koike K. Smell and Stress Response in the Brain: Review of the Connection *between Chemistry and Neuropharmacology.* *Molecules.* 2021 Apr 28;26(9):2571. [https://doi: 10.3390/molecules26092571](https://doi.org/10.3390/molecules26092571). PMID: 33924992; PMCID: PMC8124235.

### Conflicto de intereses

Los autores afirman no tener conflictos de intereses relacionados con este estudio.