

**EPIGENÉTICA Y EL FIN DEL DEBATE NATURA
VS NURTURA: IMPLICACIONES PARA LA
PSICOLOGÍA CLÍNICA.**



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

Rocío Torres Caldera

Tutor: Francisco Giner Abati

Fecha de exposición: 06 – 07 – 2016

Trabajo de Fin de Grado. Grado en Psicología. Facultad de Psicología.

Universidad de Salamanca.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Declaro que he redactado el trabajo *Epigenética y el fin del debate natura vs nurtura: implicaciones para la Psicología clínica*, para la asignatura de Trabajo Fin de Grado, en el curso académico 2015-2016 de forma autónoma, con la ayuda de las fuentes bibliográficas citadas en la bibliografía, y que he identificado como tales todas las partes tomadas de las fuentes indicadas, textualmente o conforme a su sentido.

Rocío Torres Caldera

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'R' followed by a horizontal line and a final flourish.

ÍNDICE

1. Resumen.....	1
2. Objetivos del presente trabajo.....	1
3. Introducción	2
3.1 Justificación del trabajo	2
3.2 Fundamentación teórica.....	2
3.2.1 Definición y procesos básicos de la epigenética.....	2
3.2.2 Contribuciones teóricas de la epigenética a la psicología evolucionaria del desarrollo.....	6
3.2.3 La epigenética como parte de las “interacciones GxE” y su papel en las neurociencias	8
4. Metodología.....	11
5. Resultados.....	12
6. Discusión	15
6.1 Análisis en los resultados de los distintos estudios.....	15
6.2 Limitaciones metodológicas y/o teóricas de los estudios actuales	16
6.3 Análisis crítico de las aportaciones de la epigenética a la Psicología clínica y de las propuestas sugeridas	18
7. Conclusiones.....	20
8. Anexos	22
8.1 Tabla 1. Mecanismos epigenéticos más estudiados y sus principales roles	
9. Referencias bibliográficas.....	23

RESUMEN

Desde hace unas décadas, la epigenética se ha convertido en un campo emergente y prometedor a la hora de unificar las aportaciones de las distintas disciplinas de la salud. En el presente trabajo se expondrá una revisión de la creciente importancia de los mecanismos epigenéticos en las interacciones entre genes y ambiente implicadas en la etiología de diversos trastornos mentales, dentro del marco teórico de la psicología evolucionaria del desarrollo; así como sus potenciales usos para la mejora en la precisión de los estudios epidemiológicos y en la eficacia de las intervenciones psicoterapéuticas.

Palabras clave: *epigenética, trastornos mentales, mecanismos epigenéticos, psicología evolucionaria del desarrollo, genes x ambiente.*

OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es la realización de una revisión crítica de una muestra representativa del cuerpo teórico existente sobre la epigenética y los trastornos mentales, desde la perspectiva de la Psicología. Todo ello con el fin de analizar los datos y las propuestas relevantes para nuestra profesión – tanto a nivel teórico como clínico - , así como las limitaciones teóricas y metodológicas aún existentes en este campo tan incipiente y el posible papel que los psicólogos podríamos desempeñar en equipos multidisciplinarios, con la finalidad de superar dichas limitaciones y ampliar los conocimientos actuales sobre la etiología, el curso y las implicaciones psicosociales de los trastornos mentales.

INTRODUCCIÓN

1. Justificación del trabajo

Durante el último siglo y medio, el eterno debate entre natura y nurtura – o lo que es igual, el debate sobre qué posee un papel causal más relevante en los procesos psicológicos tanto normales como patológicos, si la biología o la cultura – ha provocado acaloradas discusiones en los círculos académicos de distintas disciplinas. Paralelamente, y a pesar de los esfuerzos económicos e intelectuales invertidos en programas psicosociales e investigaciones genéticas, seguimos sin saber suficiente sobre la etiología y la patogenia de los trastornos mentales, restando calidad y eficacia a las intervenciones terapéuticas. El emergente campo de la epigenética ha supuesto un punto de inflexión – y quizás un punto final – a este debate, al ofrecernos mecanismos biológicos que permiten explicar y cuantificar la interacción entre ambiente y genes en los distintos procesos psicológicos, así como apuntar nuevas perspectivas teóricas al respecto dentro del marco de la biología evolutiva y la psicología evolucionaria, dando lugar a las denominadas biología evolutiva del desarrollo y psicología evolucionaria del desarrollo. Por tanto, la justificación de esta revisión se basa en las importantes repercusiones que los avances en epigenética tendrán sobre el futuro de la ciencia psicológica – tanto a nivel teórico, clínico y docente -, al dotar de un conocimiento mayor sobre las causas y consecuencias de los trastornos mentales y, consecuentemente, posibilitando un conocimiento teórico más profundo sobre la existencia de los mismos, así como herramientas para intervenciones preventivas y paliativas más eficaces y sólidas.

2. Fundamentación teórica

2.1. Definición y procesos básicos de la epigenética.

El término *epigenética* fue acuñado por primera vez en 1942 por el biólogo evolutivo Conrad Waddington, quien lo definió como el estudio del conjunto de cambios heredables en la funcionalidad de los genes (Choudhuri, 2011). Mediante la metáfora del paisaje epigenético, Waddington postuló la existencia de distintos caminos ontogenéticos durante el desarrollo embrionario, cada uno de ellos produciendo un fenotipo distinto. Una vez tomado un camino, era imposible volver

atrás en el desarrollo, concepto conocido como canalización epigenética. Los distintos caminos eran fruto de la interacción entre genes, por un lado, y entre genes y el ambiente, por otro. De esta forma, la misma arquitectura genética podía producir fenotipos resultantes diversos, hablando así de plasticidad fenotípica. A su vez, el ambiente podía producir cambios biológicos en el individuo que se mantendrían a lo largo de la vida y podrían transmitirse a generaciones futuras. Las alteraciones en el desarrollo vendrían dadas por elementos disruptivos latentes, que, ante determinados estímulos ambientales, producirían “baches” en ese camino ontogenético, alterando el resultado fenotípico.

Sin embargo, y a pesar de lo novedoso de las ideas de Waddington, la falta de mecanismos que sustentasen la idea teórica, el aire a lamarckismo que desprendía el concepto de heredabilidad, y el descubrimiento, poco después, de la estructura molecular del ADN, relegaron la epigenética a la categoría de metafísica, apelándose como comodín ante la falta de explicaciones genéticas para un determinado fenómeno. Hasta que, en los años setenta, se descubrió el proceso de la metilación de ADN, y posteriormente las modificaciones en las colas de las histonas, iniciándose la investigación de los mecanismos epigenéticos que regulan la expresión genética (Choudhuri, 2011). El empuje final a favor de la epigenética vino dado con la finalización del Proyecto Genoma Humano en el año 2003 y el descubrimiento de aproximadamente 20.000 genes distintos en el ADN humano, lo que apuntaba claramente a más factores causales del desarrollo de un individuo, debido a la enorme complejidad del mismo y el carácter de sistema abierto que es propio de los organismos vivos. La epigenética planteaba una causalidad bidireccional en el desarrollo y funcionamiento de los organismos complejos, tanto hacia arriba – de genes a ambiente, mediante la síntesis de proteínas – como hacia abajo – señales físico-químicas provenientes del ambiente intra y extracelular que influyen en los procesos genéticos (Davies, 2012). Actualmente, la epigenética se define como “*la disciplina biológica que estudia las interacciones causales entre los genes y sus productos que dan vida a un fenotipo*” (Jablonka & Lamb, 2002), encargándose de estudiar por tanto los cambios en la expresión genética, heredables mitóticamente y meióticamente, que no alteran la secuencia del ADN, así como los mecanismos que producen dichos cambios.

Los principales mecanismos epigenéticos han sido sintetizados en una tabla, para mayor comodidad del lector (ver el apartado Anexos). Sin embargo, daremos aquí

una breve explicación de los tres mecanismos fundamentales, de cara a entender los resultados de los artículos revisados.

- **Metilación del ADN.** Proceso bioquímico consistente en la adición de un grupo metilo a la base nitrogenada citosina. La citosina, perteneciente a la familia de las pirimidinas, tiene una estructura pentagonal, uniéndose el grupo metilo mediante un enlace covalente a la posición 5'. Se produce fundamentalmente en aquellas citosinas que se encuentran unidas por un fosfato a una base guanina, formando dinucleótidos CpG. Los procesos de metilación se dan principalmente en las denominadas islas CpG, es decir, regiones del genoma donde hay una cantidad especialmente alta de dichos dinucleótidos y que suelen ubicarse cerca de las zonas promotoras – reguladoras - de los genes. De esta forma, controlan el grado de expresión génica. Si bien no es siempre así, normalmente un estado de hipermetilación se relaciona con el silenciamiento génico, mientras que un estado de hipometilación favorece la expresión.

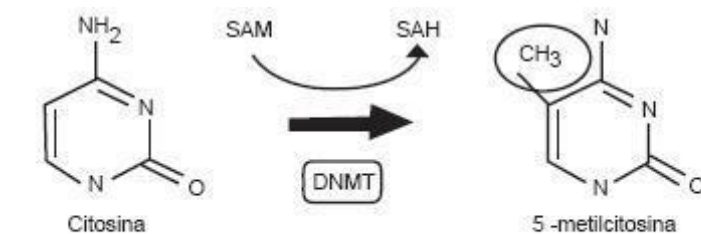


Figura 1. La metilación del ADN ocurre sobre el carbono 5 de la citosina. (SAM: S-adenosil-metionina, donador del grupo metilo; SAH: S-adenosil-homocisteína; DNMT: ADN metiltransferasa).¹⁴

Imagen tomada de Google (todosigueigual.wordpress.com)

- **Modificación en las colas de las histonas.** El ADN se encuentra enrollado y compactado en torno a unas proteínas globulares denominadas histonas, formando así los nucleosomas. El conjunto de nucleosomas configura a su vez la cromatina, material del que están compuestos los cromosomas. De esta forma, es físicamente posible el almacenamiento del ADN en el núcleo celular. Las histonas tienen una especie de colas formadas por aminoácidos, muy susceptibles de ser químicamente modificadas mediante procesos de acetilación, fosforilación, metilación y ubiquitinación. Los cambios en todas las colas de las histonas forman una suerte de código de histonas que emite señales para obstaculizar o facilitar la transcripción genética. La acetilación de las

histonas favorece el acceso de los factores de transcripción y la expresión genética, mientras que la deacetilación suele reprimirla.

The core histone tails are extensively modified

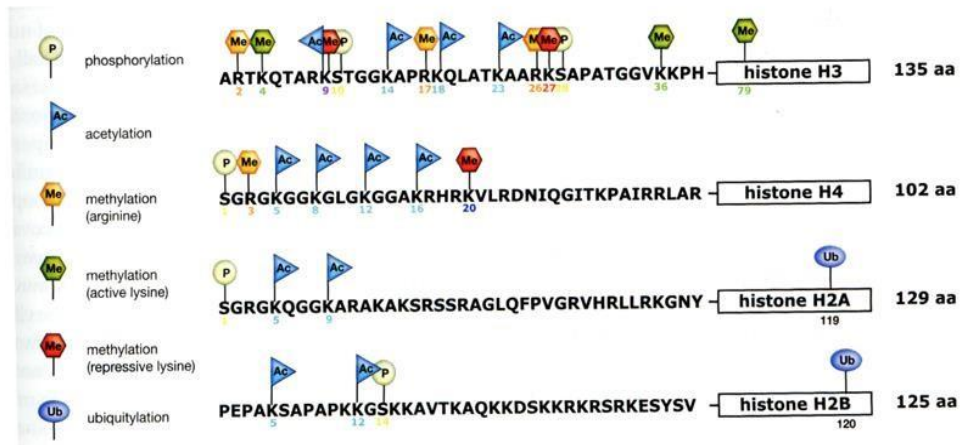


Imagen tomada de Google. (www.cenizadeestrellas.com)

- **ARN no codificantes.** Son ARN encargados de actividades regulatorias muy específicas. Pueden interferir en la síntesis de proteínas mediante la alteración de la secuencia o degradación del ARN mensajero, con un efecto silenciador.

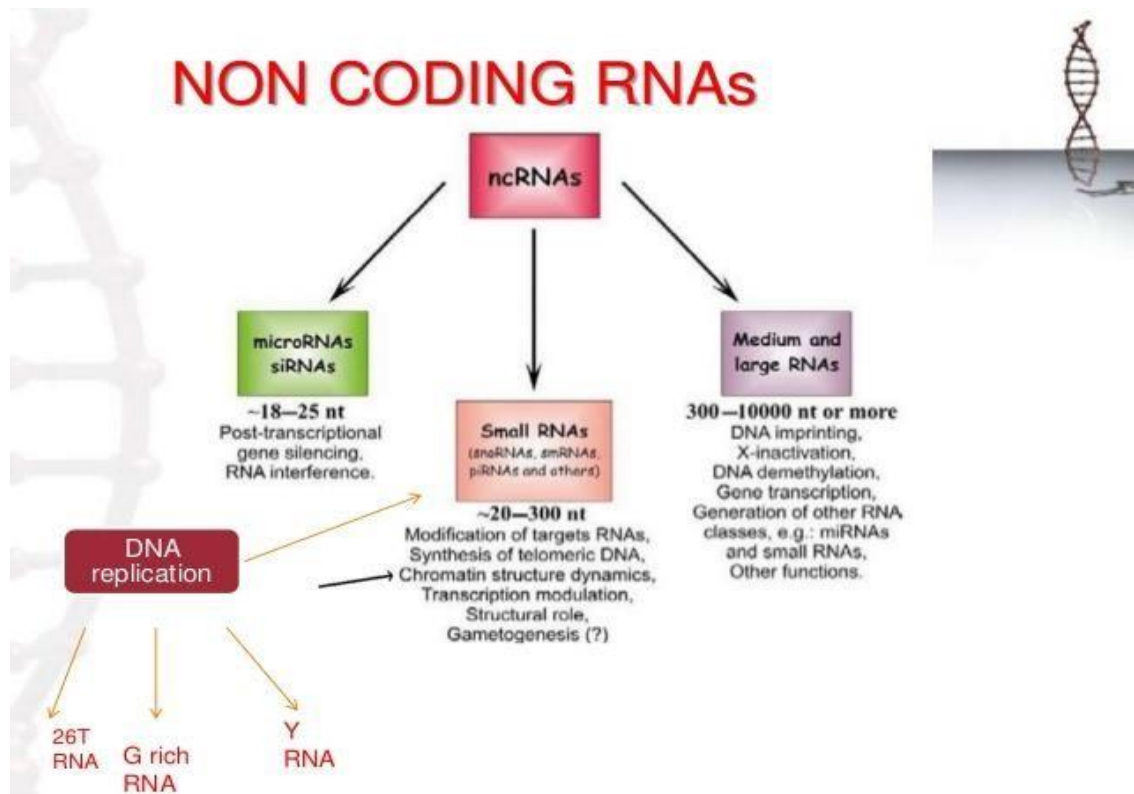


Imagen tomada de Google. (www.slideshare.net)

Estos mecanismos cumplen un papel importante en procesos normativos del desarrollo, como la diferenciación celular y tisular, el silenciamiento de genes en uno de los cromosomas X de la mujer o la impronta genética (Masterpasqua, 2009). Sin embargo, también parecen jugar un papel fundamental en procesos anómalos, como los implicados en la etiología y curso de los trastornos mentales, como se analizará en posteriores apartados.

2.2 Contribuciones de la epigenética a la psicología evolucionaria del desarrollo

La psicología evolucionaria es la rama de la Psicología que estudia el carácter filogenético e innato de determinados comportamientos y mecanismos psicológicos, seleccionados en etapas evolutivas anteriores por su carácter adaptativo para la supervivencia y reproducción de nuestros ancestros (Lickliter & Honeycutt, 2013). Los avances en las ciencias de la vida contemporáneas (neurociencias, epigenética, biología evolutiva, ecología...) han llevado a muchos autores a hacerse eco de la necesidad de una nueva síntesis en la biología moderna, que contemple los hechos que superan las ideas clásicas originadas de la combinación de teorías darwinistas y mendelianas – lo que se conoce como neodarwinismo (Schwägerl, 2010). Así, en lo que a epigenética se refiere, las epimutaciones aumentarían enormemente la variabilidad total dentro de una población, y explicarían adaptaciones evolutivas aceleradas que la teoría de la evolución clásica no puede, debido a la baja probabilidad de ocurrencia de una mutación genética adaptativa que posteriormente pudiera ser seleccionada por las fuerzas de la evolución (Skinner, 2014). Debido a esto, algunos autores han planteado que los ambientes donde la ocurrencia de eventos potencialmente adversos es alta, pero impredecible, favorecen un mayor número de cambios epigenéticos (Jablonka & Lamb, 2002) Estos avances postulan que el fenotipo no sería resultado ya solamente de unas unidades discretas e inmutables que conocemos por genes, sino que dependería también de factores externos a los mismos, con poder para activarlos y desactivarlos en momentos críticos del periodo. Este hecho apuntaría una sensibilidad de los genes al ambiente que antes no se creía posible en Biología. Por tanto, el desarrollo fenotípico es consecuencia de un

complejo sistema de procesos regulatorios que operarían a distintos niveles – genético, celular, tisular, a nivel de organismo y ambiental. La comprensión de la variabilidad y estabilidad de los mismos durante la vida y a través de las generaciones requiere de factores tanto biológicos como ambientales (Lickliter & Honeycutt, 2003).

La búsqueda de nuevas síntesis, que tuvieran en cuenta esta interacción entre el ambiente y los genes, golpeó con fuerza los cimientos de las ciencias biomédicas. En el ámbito de la Psicología, la respuesta surgió en forma de una reformulación teórica de la psicología evolucionaria, denominada “psicología evolucionaria del desarrollo”, y a imagen y semejanza de la nueva biología evolucionaria del desarrollo.

“Los objetivos de la psicología evolucionaria del desarrollo, disciplina hermana de la biología evolutiva del desarrollo, son identificar los fenotipos social, fisiológico, cognitivo y neural comunes a todos los seres humanos, y a otras especies, e identificar los mecanismos genéticos y ecológicos que moldean el desarrollo de estos fenotipos y aseguran su adaptación a las condiciones locales”. (Geary & Bjorklund, 2000, p. 57)

Por tanto, dicha reformulación no solamente contempla las adaptaciones filogenéticas a nivel psicológico, sino que también busca explicar, mediante la epigenética, cómo estos rasgos se desarrollan y mantienen a lo largo de la vida de una persona, cómo se adaptan a los distintos ambientes locales – produciendo diferencias culturales en dichos procesos innatos, susceptibles de ser transmitidas intergeneracionalmente – y dando lugar a fenotipos psicológicos diversos, entre ellos, los propios de los trastornos mentales (Petronis et al., 2000). Dicho de otra forma, pretende contextualizar la Psicología dentro de un marco que aúne causas próximas u ontogenéticas y causas evolutivas o filogenéticas, lo que permitiría una comprensión mayor de los fenómenos psicológicos (Lickliter & Honeycutt, 2003). Las principales líneas de trabajo de esta disciplina se centran en identificar los rasgos universales e innatos en los fenotipos sociocognitivos, basándose en las teorías modulares que establecen que nuestras habilidades cognitivas se sustentan en redes neuronales específicas e independientes, especializadas en el procesamiento de un tipo de información en concreto. Estas redes, aunque genéticamente predeterminadas, requieren de la estimulación ambiental para su

correcto desarrollo, especialmente durante los primeros años de vida. Las primeras relaciones sociales, los vínculos paterno-filiales, la exploración del entorno y la manipulación de objetos son algunas de las experiencias que se han estudiado desde este enfoque, analizándose los cambios epigenéticos que producen y que regulan la expresión y maduración de nuestros módulos cognitivos. Esto permitirá entender y modificar conductas problemáticas con posibles orígenes evolutivos, como la agresividad y las conductas de riesgo durante la adolescencia, o algunos rasgos de los trastornos psiquiátricos posteriormente analizados (Geary & Bjorklund, 2000). Finalmente, si bien las aportaciones de la epigenética al contexto de la psicología evolucionaria poseen un valor manifiesto, también es importante subrayar el papel que los psicólogos evolucionarios pueden desempeñar en los equipos multidisciplinares, contribuyendo a una mayor comprensión de la influencia ambiental sobre los procesos biológicos (King & Bjorklund, 2010; Lickliter & Honeycutt, 2013).

2.3 La epigenética como parte de las interacciones “GxE” y su papel en las neurociencias

El siglo XX fue el siglo de oro de la biología molecular y la genética. Los rápidos y potentes avances en estos campos llevaron a los psiquiatras y psicólogos a contagiarse del entusiasmo científico generalizado, priorizando el papel de la genética en la aparición y desarrollo de las enfermedades mentales, lo que modificaba radicalmente el concepto que profesionales, familias y pacientes tenían de las mismas. En los últimos años, se han hecho considerables esfuerzos desde el ámbito médico para determinar las bases genéticas de los principales trastornos mentales mediante diversas metodologías: estudios de epidemiología genética, estudios de asociación genética entre genes y la presencia de síntomas o trastornos, y los estudios de asociación del genoma completo. Sin embargo, los resultados han sido exiguos, identificándose tan solo algunos polimorfismos individuales en zonas muy dispersas del genoma (González-Pardo & others, 2013; Masterpasqua, 2009; Petronis et al., 2000; Stuffrein-Roberts, Joyce, & Kennedy, 2008; Toyokawa, Uddin, Koenen, & Galea, 2012). La irrupción de la epigenética en los modelos explicativos biomédicos supuso una revolución en las neurociencias, y el avance en el estudio de la implicación de la misma en la impronta genética y las diferencias

entre sexos llevó a la discusión del papel de las aberraciones epigenéticas en los trastornos psiquiátricos durante el Séptimo Congreso Nacional de Psiquiatría en 1999 (Boyce & Kobor, 2015; Petronis et al., 2000). Actualmente, se habla de una rama de la epigenética poco explorada pero prometedora, la denominada epigenética del comportamiento o neuroepigenética. La neuroepigenética estudia cómo determinados ambientes – la nutrición, la exposición a sustancias tóxicas, las hormonas secretadas, el entorno social y la educación, entre otros – provocan cambios moleculares en las neuronas. El mantenimiento de las marcas epigenéticas en las neuronas se produce gracias a procesos de regeneración, pues este tipo de célula no se divide por mitosis, mientras que el principal mecanismo epigenético implicado es la metilación del ADN, encargado de la reversibilidad y duración de los cambios (Spuch & Agis-Balboa, 2014). Recientes hallazgos han puesto de manifiesto que los mecanismos epigenéticos juegan un papel clave en la mayoría de los procesos psicológicos normales, como la formación de memorias a largo plazo en el hipocampo y los aprendizajes por condicionamiento. Así, diversos estudios han encontrado correlación entre el proceso de recordar y cambios en los patrones de metilación y acetilación del ADN y las histonas, respectivamente, de las neuronas hipocámpicas. Otros estudios del mismo equipo han encontrado que la metilación en los genes de las neuronas del córtex prefrontal es necesaria para la consolidación de la memoria y el aprendizaje a largo plazo. (Sweatt, Meaney & Nestler, 2009). La existencia de una especie de memoria epigenética en las neuronas, gracias al proceso de regeneración, explicaría los cambios neurológicos que se producen a raíz tanto de las experiencias normales a lo largo de la vida – aprendizaje, memoria, adaptación – como a consecuencia de determinados trastornos psiquiátricos o neurodegenerativos (González-Pardo & others, 2013). De hecho, la plasticidad neuronal y los periodos críticos de aprendizaje se encuentran controlados por una serie de moléculas, fundamentalmente proteínas, cuyo rol activador o desactivador depende de procesos epigenéticos (Boyce & Kobor, 2015). En estadios más avanzados de investigación, esto podría tener repercusiones transcendentales para el tratamiento de alteraciones en el neurodesarrollo y la adquisición de habilidades en la infancia. Finalmente, el correcto desarrollo neurológico parece implicar la participación de diversos genes improntados, alternando su activación en el tiempo en función del progenitor de origen. La impronta genética es el proceso por el que uno de los dos alelos de un gen, bien el

del padre o bien el de la madre, es silenciado por mecanismos epigenéticos, de tal forma que solamente se expresaría el otro alelo. A pesar de ser diploides, funcionalmente las células con genes improntados serían haploides, y muchos de estos genes improntados se encuentran en las neuronas, por lo que se presupone su implicación en diversas funciones del cerebro sano. (Powledge, 2011).

Los procesos epigenéticos explicarían también fenómenos implicados en las funciones cognitivas alteradas, como las diferencias de sexo encontradas en trastornos mentales como la depresión, además de dar cuenta de las diferencias encontradas en gemelos monocigóticos, genéticamente iguales, donde uno de ellos presenta una enfermedad y el otro no. De hecho, varios síndromes genéticos que cursan con importantes alteraciones psicológicas tienen un marcado origen epigenético: el síndrome de Prader-Willi, el síndrome de Angelman, el síndrome del X frágil y el síndrome de Rett, entre otros (Reichenberg, Mill, & MacCabe, 2009).

Si bien los estudios epigenéticos están ampliando nuestro conocimiento sobre cómo interactúan los genes y el ambiente para modificar y adaptar nuestra biología, lo cierto es que la Psicología no es ajena a la idea de que ambos ostentan una responsabilidad compartida en nuestra forma de procesar, entender y responder al mundo, como señalamos en el punto dedicado a la psicología evolucionaria del desarrollo. En las últimas décadas, los estudios denominados “interacciones GxE” (del término anglosajón *gene x environment interactions*) han arrojado luz sobre la etiología de algunos trastornos mentales, como los trastornos del ánimo o las distintas formas patológicas de la ansiedad. Hablar de interacción implica hablar de efectos sinérgicos y no simplemente aditivos, de cómo los genes y el ambiente producen de forma conjunta resultados en nuestro cuerpo y nuestra mente que no podrían por sí solos. La epigenética es sólo una de las posibles formas que puede tomar esta interacción, donde los sucesos tanto positivos como negativos que acontecen en nuestra vida modulan los procesos genéticos, desencadenando una cascada de reacciones cuyo fin es maximizar nuestra adaptación. La epigenética, por tanto, explicaría una parte de las interacciones GxE implicadas en la salud mental, y no toda (Boyce & Kobor, 2015). Su novedad consiste en dotarnos de mecanismos tangibles con los que describir y explicar esta interacción, así como la posibilidad de ponderar la importancia de cada uno de estos dos factores en los distintos trastornos mentales. Es interesante añadir además que uno de los

problemas metodológicos a los que se enfrentaban los estudios sobre interacciones GxE puede beneficiarse de los avances epigenéticos. La complejidad de las interacciones entre ambiente y genes daba lugar a distintos resultados contradictorios, donde un polimorfismo concreto podía estar relacionado tanto con mayores niveles de resiliencia como con mayores niveles de vulnerabilidad ante el mismo problema psicológico. Esto ha llevado a todo un cuerpo teórico que plantea sustituir o complementar el concepto de *susceptibilidad al estrés* por el de *susceptibilidad al ambiente*, donde la misma arquitectura genética podría producir resultados tanto especialmente positivos como particularmente negativos en función de la valencia emocional del ambiente (Boyce, Chesney, Alkon-Leonard, Tschann, Adams et al., 1995; Belsky, 2005; Boyce & Ellis, 2005; Ellis, Boyce, Belsky, Bakermans-Kranenburg & van Ijzendoorn, 2011). Esta susceptibilidad al ambiente vendría pues dada por una plasticidad genotípica ante los eventos vitales que requiere de marcas epigenéticas en los alelos implicados, y que explicaría los datos contradictorios hallados en este tipo de estudios, permitiendo avanzar en la estancada comprensión de la aparición y curso de distintas psicopatologías (Boyce & Kobor, 2015).

Resumidamente, la aportación de la epigenética a las neurociencias abarca desde una mayor comprensión de las bases moleculares de procesos cognitivos como la memoria y el aprendizaje hasta la ampliación del conocimiento sobre los procesos de diferenciación, plasticidad y arborización neurológicas, pasando por una serie de datos que han abierto nuevas posibilidades en el estudio de las interacciones gen-ambiente en los trastornos mentales. Sobre este último punto tratarán los artículos analizados en el apartado de Resultados.

METODOLOGÍA

La presente revisión bibliográfica se ha basado en 57 documentos distintos: 37 artículos de revisión, 12 artículos de investigación, 5 artículos de divulgación científica, 1 meta-análisis y 2 capítulos de libros. 3 artículos fueron publicados en español, los restantes 54 estaban escritos en inglés. Las bases de datos empleadas para buscar información han sido PsycInfo, PubMed y Psychology and Behavioural Science Collection. Para realizar la búsqueda de artículos sobre el estado actual de

la epigenética conductual, se emplearon las palabras clave *behavioral epigenetics* y *epigenetics & neurosciences*. Para buscar artículos con respecto a la epigenética dentro del marco de la psicología evolucionaria, se emplearon los términos de búsqueda *epigenetics & evolutionary psychology*. Finalmente, para encontrar artículos sobre los avances epigenéticos en la investigación en trastornos mentales, y sus posibles implicaciones terapéuticas, se emplearon los términos *epigenetics & psychiatric illnesses*, *epigenetics & psychiatric disorders* y *epigenetics & mental disorders*. Un criterio de búsqueda adicional fue el intervalo temporal, buscándose artículos publicados entre los años 2000 – 2015, para realizar una revisión basada en información actualizada; la búsqueda se realizó en los meses de noviembre y diciembre del año 2015. Salvo un artículo publicado en colaboración con la Universidad de Tokyo, todos los artículos pertenecen a grupos de investigación norteamericanos (EE.UU y Canadá) y distintos puntos de Europa. Se excluyeron artículos muy técnicos de psiquiatría genética, por no formar parte de los objetivos de esta revisión, así como aquellos artículos de carácter altamente específico, debido al objetivo de revisión general de este trabajo. La lectura y análisis de los artículos se realizó por orden de temática: primero aquellos que ofrecían un panorama general de la epigenética y su aportación a las ciencias de la salud, luego aquellos centrados en el papel de la epigenética en el marco de la psicología evolucionaria y sus posibilidades terapéuticas para la psicología clínica, y finalmente la revisión sobre la contribución de mecanismos epigenéticos a determinados cuadros psicopatológicos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS

En la siguiente tabla, se exponen los principales factores psicosociales elicitadores de cambios epigenéticos en distintos cuadros psicopatológicos, así como los genes implicados.

Autor y año	Trastorno psiquiátrico	Factores psicosociales	Genes implicados	Resultados
<p>Kilpatrick et al (2007); Smoller et al (2008); Hettema et al (2008); Xie et al (2009); Kolassa et al (2010); Zimmermann et al (2011); Perroud et al (2011); Holman et al. (2011); Ressler et al (2011); Wang et al (2011); Mercer et al (2012); Chang et al (2012); Appel et al. (2013), entre otros.</p>	<p>Trastorno de estrés postraumático</p>	<p>Exposición a eventos traumáticos: abuso sexual infantil reiterado, estatus socioeconómico bajo, marginalidad, eventos traumáticos agudos no especificados.</p>	<p>Gen transportador de la serotonina 5-HTTLPR, genes FKBP5, Rgs2, PPARGCIA, NR3C1 y ADCYAPI, genes asociados al metabolismo del triptófano y la neurogénesis.</p>	<p>El gen 5-HTTLPR incrementa la vulnerabilidad en personas homocigóticas. El gen FKBP5 produce alteraciones en la vía de señalización de glucocorticoides, y el gen Rgs2, hiperreactividad amigdalare en el procesamiento del trauma. La metilación en los otros genes modularía la aparición de síntomas a largo plazo.</p>
<p>Kaufman et al (2006); Dwivedi et al (2006); Gatt et al (2009); Roth et al (2009); Nederhof et al (2010); Chen et al (2012). Weaver et al (2004), Meaney et al (2006), McGowan et al (2009). Tsankova et al (2006), Elliott et al (2010), Niwa et al (2013), entre otros.</p>	<p>Trastornos de la ansiedad</p>	<p>Abuso sexual en la infancia, separación maternal, cuidado maternal negligente, maltrato infantil, situaciones socioeconómicas marginales, aislamiento psicosocial</p>	<p>Gen del factor neurotrófico del cerebro (BDNF), gen receptor de glucocorticoides, gen promotor de la hormona CRH, genes receptores de la hormona CRH 1 y 2, gen transportador de serotonina SCLA64, gen NR3C1</p>	<p>Alteraciones en las vías de señalización de glucocorticoides y hormona CRH, aumentando la concentración plasmática. Disminución de receptores de glucocorticoides en el hipocampo, disminución en su tamaño y en la amígdala, y peor memoria de trabajo.</p>
<p>Paykel et al (2003); Wang et al (2004); Schumacher et al (2005); Strauss et al (2005); Massat et al (2005); Arias et al; (2005) Kilpatrick et al</p>		<p>Situaciones de abuso infantil, pérdida de las figuras de apego, aislamiento social, marginalidad socioeconómica, episodios reiterados traumáticos, estrés maternal prenatal, vivencia en entornos urbanos, pérdida del</p>	<p>Gen transportador de serotonina 5-HTTLPR, gen promotor de la hormona CRH, gen receptor de la hormona CRH, gen tirosina hidroxilasa, gen SLC6A4, gen NR3C1, gen BDNF, gen del receptor de</p>	<p>Disminución de receptores de glucocorticoides en áreas funcionalmente relacionadas al estrés (área preóptica hipotalámica, hipófisis anterior, hipocampo). Mayor</p>

<p>(2007); Koenen et al (2008); Roozendaal et al (2008); Oberlander et al (2008); Grabe et al (2009); Polanczyk et al (2009); Ressler et al (2010), Caspi et al (2010), entre otros.</p>	<p>Trastornos del estado de ánimo (especialmente trastorno depresivo mayor)</p>	<p>cónyuge, aislamiento social, enfermedades crónicas, negligencia maternal.</p>	<p>serotonina A1, gen catecol-o-metiltransferasa.</p>	<p>vulnerabilidad en personas homocigóticas para el gen 5-HTLLPR. Hiperreactividad ante el estrés y alteraciones en la consolidación de memorias emocionales.</p>
<p>Nestler et al., (2001); Sharma et al., (2005); Wong et al., (2011) Wong et al. (2011) Wong et al (2011)</p>	<p>Trastorno por abuso de sustancias</p>	<p>Consumo reiterado de una sustancia psicoactiva. Los estudios se han centrado sobre todo en el consumo de alcohol, tabaco y opiáceos.</p>	<p>Genes REELIN, BDNF, MAO-A, MAO-B, OPRM1.</p>	<p>El consumo de drogas se autopropaga mediante los cambios que induce en la plasticidad sináptica (neuroadaptación), produciendo cambios especialmente serotoninérgicos y dopaminérgicos, gracias a la hipermetilación de estos genes.</p>
<p>Voruganti et al (2001); Caspi et al (2002); Zink et al (2008); Rutten & Mill (2009); Bobetsis et al (2010) Stokes et al (2010); Meyer-Lindenberg (2010); Dempster et al (2011); Yang et al (2012) De Jong et al (2012); Nishioka et al (2013)</p>	<p>Esquizofrenia</p>	<p>Migración materna, vivencia en núcleos urbanos, infección materna en el primer trimestre de embarazo, estresores psicosociales durante el embarazo, marginación socioeconómica, ingesta insuficiente de nutrientes ricos en S-adenosilmetionina y homocisteína: ácido fólico, vitamina B12, colina.</p>	<p>Genes SYT10 (sinaptogamina X), gen sintetizador del péptido galanina GAL, gen COMT, DNMT1 (codifica enzimas para la metilación del ADN), genes transportadores de serotonina SLC6A4 y dopamina SLC6A3, genes FKBP1, FKBP5, NR3C1</p>	<p>Las personas homocigóticas para el alelo Val del gen COMT, más vulnerables. Los cambios epigenéticos que afectan a los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico subyacerían a la sintomatología positiva de la esquizofrenia. Los otros genes, asociados a procesos de desarrollo cerebral, producirían un SNC prodrómico que, en interacción con estresores psicosociales, configuraría el cuadro.</p>

<p>Hultman et al., (2011); Martin et al (2012); Ladd-Acosta et al (2014); Kumsta et al (2015)</p>	<p>Trastornos del espectro autista</p>	<p>Genes PRRT1, TSPAN32, ZFP57, SDHAP3, gen productor de oxitocina, gen transportador de serotonina SLC6A4</p>	<p>Institucionalización durante los primeros años de vida, en entornos de privación psicosocial aguda; edad paterna avanzada en el momento de gestación, orden de nacimiento.</p>	<p>Las alteraciones en el gen SLC6A4 en niños institucionalizados produjo rasgos cuasi-autistas (menos severos y más reversibles), distinto a los síntomas en otros tipos de trauma infantil. Las alteraciones en los otros genes afectan a estructuras y funciones comprometidas en el autismo: (1) hipocampo, (2) funciones inmunológicas, (3) mantenimiento de las marcas epigenéticas y (4) metabolismo celular.</p>
---	--	--	---	--

DISCUSIÓN

6.1 Análisis de los resultados en los distintos estudios

A la hora de valorar los resultados previamente descritos, es importante tener en cuenta que son estudios muy recientes y que, si bien abren líneas de investigación muy prometedoras, todavía requieren de replicación, así como dilucidar la forma en que los distintos factores psicosociales producen cambios en los patrones de metilación de distintos genes.

En los estudios sobre *trastorno por estrés postraumático*, los distintos autores han enfatizado en que los cambios en la metilación de los genes mediaban entre la situación de trauma y la aparición de los síntomas, no teniendo efectos principales por sí mismos. En los casos de los *trastornos de la ansiedad*, vemos la alteración del funcionamiento del eje hipotálamo – hipófisis – adrenal y por tanto la dificultad en una correcta adaptación a los estresores del entorno. En ambos cuadros, podemos entender los cambios en los patrones de metilación como intentos del cerebro de responder adecuadamente a situaciones especialmente estresantes, configurando un modo de respuesta temporalmente adaptativo, pero, posteriormente, patológico. En

ambos casos, los datos sugieren la importancia de tener en cuenta diferencias culturales a la hora de entender y afrontar ciertas situaciones, y, en el caso de la ansiedad, la importancia de los vínculos de apego en el desarrollo saludable del eje HHA hace vital la prevención en poblaciones infantiles (sobre la importancia de la prevención “epigenética” en la población infantil hablaremos más adelante). En el caso de los *trastornos del ánimo*, podemos encontrar que el impacto de la situación psicosocial adversa modifica los patrones de metilación de gran cantidad de genes, que explicaría no sólo la sintomatología depresiva sino también la persistencia de la misma a través del tiempo, debido a cambios en genes encargados de la sinapsis, la plasticidad neuronal y la potenciación a largo plazo. Algo similar sucede con los cuadros de *abusos de sustancia*, donde los cambios epigenéticos parecen ser causa fundamental de la neuroadaptación y perpetuación de la conducta adictiva. En la *esquizofrenia* se han analizado los patrones de metilación de muy diversos genes, implicados en estructuras y funciones claves alterados en la esquizofrenia (plasticidad, metabolismo celular, mielinización) debido a lo heterogéneo y florido de este síndrome. La misma situación encontramos en los estudios con pacientes con *trastornos del espectro autista* (fundamentalmente trastorno autista). En este último caso es importante añadir que la acumulación de las marcas epigenéticas aberrantes a lo largo de los años puede estar relacionado con dos factores de riesgo estudiados en autismo, como son la edad paterna en el momento de gestación y el orden de nacimiento de los niños, donde los hermanos más pequeños suelen presentar sintomatología más grave que sus hermanos mayores.

Es importante destacar que los todavía escasos estudios sobre epigenética y trastornos mentales se han centrado en cuadros relevantes por su incidencia, como los trastornos del ánimo y de la ansiedad, o por su dramática interferencia en la vida de quienes los sufren, como la esquizofrenia y los trastornos del espectro autista. Por tanto, es necesario ampliar el enfoque a otro tipo de trastornos.

En la mayoría de los estudios analizados, podemos observar el papel fundamental que tiene el estrés psicosocial durante la primera infancia para generar vulnerabilidad a diversos trastornos mentales. Si bien es un hecho claramente conocido en Psicología clínica, desde esta perspectiva esta vulnerabilidad se entiende como la permanencia de los patrones de metilación adquiridos durante la experiencia con el mundo en esos primeros años de vida. Estos patrones configuran una respuesta anómala al estrés psicosocial, primigeniamente adaptativa ante el

estresor inicial que produjo los cambios, pero, posteriormente, muy inadaptativa. Esta inadaptación al estrés y los cambios de metilación interactuarían con situaciones adversas posteriores, produciendo distintos fenotipos psiquiátricos.

6.2 Limitaciones metodológicas y/o teóricas de los estudios actuales

Hay que tener en cuenta una serie de limitaciones metodológicas, propias de una ciencia que aún se encuentra en su infancia. Así, se requiere de una mayor estandarización de las variables ambientales empleadas en los estudios epigenéticos, para posibilitar la comparación entre resultados, pues la mayoría de los grupos de investigación tomaba medidas o correlatos distintos sobre la misma variable ambiental. También es necesario el desarrollo de técnicas estadísticas más potentes que contemplen las múltiples y complejas interacciones entre distintos ambientes y distintos genes (y todas sus posibles combinaciones). Dentro de las diversas metodologías empleadas, sería interesante potenciar los estudios centrados en gemelos monocigóticos, pues son la forma más clara y menos intrusiva de estudiar cómo los cambios epigenéticos subyacen a las diferencias fenotípicas, patológicas o saludables, que diferencian a las personas.

Específicamente en el caso de las neurociencias, es importante tener en cuenta que los patrones de metilación son propios de cada tejido y esto puede complicar la extrapolación de los resultados en psiquiatría y psicología, cuyos estudios emplean tejidos periféricos, como la sangre. Igualmente, los estudios deben contemplar los efectos de los ambientes positivos y no solamente los negativos, especialmente ante la existencia de genes con marcada susceptibilidad al ambiente. De esta forma, no sólo estudiaremos la etiología de trastornos psicopatológicos, sino también las interacciones ambiente – genes que ayudarían a obtener el mejor desarrollo de personas especialmente vulnerables, algo con importantes repercusiones terapéuticas. Finalmente, y de especial relevancia, es el hecho de que aún desconocemos cómo es el epigenoma “normal”, debido a su naturaleza altamente cambiante, y por tanto es adecuado incluir marcas epigenéticas en los estudios epidemiológicos para poder establecer patrones epigenéticos normales y compararlos con los de poblaciones psiquiátricas. De esta forma, no solamente tendríamos un criterio de comparación, sino que podríamos diferenciar marcas epigenéticas causantes o consecuencia de diversos trastornos psicopatológicos, así

como identificar ambientes especialmente capaces de producir cambios epigenéticos tanto positivos como negativos a nivel de salud pública - ambientes de riesgo y ambientes de protección.

6.3. Análisis crítico de las aportaciones de la epigenética a la Psicología clínica y de las propuestas sugeridas.

La alta plasticidad genética ante diversos ambientes ofrece, teóricamente, una gran cantidad de oportunidades para la psicoterapia. Los psicólogos podemos beneficiarnos del conocimiento de los estudios epigenéticos, que pueden dotar de explicaciones bioquímicas y medibles acerca de cómo la psicoterapia modifica la fuerza de las conexiones sinápticas y la estructura anatómica de diversas áreas cerebrales, hechos sobre los cuales existe numerosa evidencia empírica. Es decir, la epigenética puede indicarnos cómo funciona una psicoterapia concreta, qué mecanismos moviliza para aliviar la sintomatología de un cuadro determinado.

Diversos estudios, algunos citados en la presente revisión, ponen de manifiesto la influencia duradera sobre el epigenoma de aspectos tradicionalmente tratados en Psicología clínica, como las situaciones de privación, el tipo de apego o el consumo de sustancias. Por tanto, la psicoterapia puede funcionar como un ambiente positivo, siendo un factor de protección para poblaciones especialmente vulnerables y en momentos críticos del desarrollo, modificando o creando patrones epigenéticos estables que aumenten la resiliencia de las personas. La medición de cambios epigenéticos podría ser, además, un indicador biológico de la efectividad psicoterapéutica. De esta forma, la psicoterapia podría ser un “mecanismo de justicia social, que cambiaría el curso funesto de las vidas en comunidades especialmente marginales” (Simon-Dack & Marmarosh, 2014).

El avance en la comprensión de los mecanismos moleculares epigenéticos de cada trastorno y las variables psicosociales implicadas permitiría realizar psicoterapias más afinadas, que funcionasen como un factor psicosocial protector que activaría determinados genes, desactivaría otros, y modificaría conexiones sinápticas que producen aprendizajes y condicionamientos desadaptativos. Además, este conocimiento permitiría definir poblaciones de riesgo en base tanto a su ambiente como a su perfil genético, creando programas preventivos que, por su especificidad, podrían ser bastante efectivos. Pero también, como hemos dicho, permitiría

establecer ambientes de protección que beneficiarían a aquellas personas más vulnerables.

Sobre esta idea es importante destacar que los estudios avalan la estabilidad e impacto de los cambios epigenéticos durante los primeros años de vida, así como la importancia que tiene una inadecuada regulación de los genes asociados a la respuesta al estrés, la plasticidad sináptica y la liberación de neurotrofinas durante la primera infancia a la hora de desarrollar cuadros psicopatológicos posteriormente. Por tanto, es de vital importancia la puesta en marcha de programas de prevención que trabajen con poblaciones infantiles y de mujeres embarazadas sometidas a diversos ambientes negativos con el fin de aumentar su calidad de vida y romper el bucle de la transmisión epigenética transgeneracional, que explicaría en parte las tasas de heredabilidad de algunos trastornos. La existencia de distintos alelos que producen fenotipos psiquiátricos ante ambientes negativos, pero también producen los mejores resultados de adaptación ante ambientes positivos, ofrece un panorama prometedor para el empleo de la psicoterapia como arma epigenética ante estos casos. Todo ello en función del trastorno diagnosticado, las características personales del paciente y su historia de vida.

Sin embargo, hay muy poca literatura sobre epigenética y salud mental orientada hacia la psicoterapia, y la mayoría ha tomado enfoques como el counselling y el psicoanálisis, siendo necesario la inclusión de estudios epigenéticos que tomen otras psicoterapias empíricamente respaldadas como la cognitivo – conductual (Feinstein & Church, 2010; Gregurek, 2012; Peedicayil, 2012; Plakun, 2015; Stahl, 2012). También es importante investigar cuestiones como la forma en que la psicoterapia “se mete bajo la piel”, produciendo dichos cambios, y cuán estables son los mismos. De esta forma, si entendemos mejor los mecanismos bioquímicos por los que las distintas psicoterapias muestran su eficacia ante distintos trastornos, sabremos también mejor cómo y cuándo emplear dichas técnicas, así como posibles denominadores comunes a las distintas escuelas.

Finalmente hay un aspecto de especial relevancia a tratar. Como profesionales de la psicoterapia, es importante que los psicólogos afiancemos nuestro papel dentro del emergente campo de la epigenética conductual, trabajando de forma interdisciplinar con otros profesionales en la elaboración e investigación de tratamientos donde los procesos epigenéticos serán las nuevas dianas terapéuticas. Podemos aportar nuestros conocimientos sobre los distintos factores de riesgo y

protección que se encuentran implicados en distintos cuadros psicopatológicos, pues este conocimiento ha estado tradicionalmente en nuestras manos, ya que otros profesionales de la salud mental se centraban más en los aspectos bioquímicos y genéticos en psicopatología. La fusión de ambos conocimientos, enlazados mediante mecanismos epigenéticos, por los que “el ambiente se introduce bajo la piel”, es lo que permitirá que avancemos en el tratamiento de diversos trastornos. También este conocimiento permitirá establecer los perfiles de riesgo ambiental-genético necesarios para campañas de promoción y prevención en salud mental, como ya hemos señalado. Por lo tanto, una metodología experimental correcta y una aplicación adecuada de la epigenética en salud mental pasa porque los psicólogos apoyemos con nuestro conocimiento clínico y psicosocial los avances hechos desde otros campos, amalgamados todos ellos de forma coherente e integrada dentro de la neuroepigenética. Como ya se ha dicho, además, el empleo de la psicoterapia como ambiente protector y la medición de los cambios epigenéticos antes y después de una intervención permitirán determinar qué marcas son causa o consecuencia de un trastorno, lo que facilitaría enormemente el paso de correlación a causalidad en los estudios sobre epigenética y trastornos mentales. Nuestro papel en la epigenética sería ayudar y recordar la importancia del ambiente – sean aspectos culturales más abstractos, distintos tipos de aprendizaje, entornos socioeconómicos - en la manifestación de diversas patologías, acabando definitivamente con la visión excesivamente biologicista y determinista en salud mental a favor de un auténtico enfoque biopsicosocial, algo no sólo con implicaciones teóricas y terapéuticas sino en la forma en que las personas entienden la psicopatología y todo aquello que implica.

CONCLUSIONES

La epigenética es una disciplina científica relativamente nueva, pero de prometedoras consecuencias, que ha revolucionado las ciencias biomédicas y ha revalorizado el enfoque biopsicosocial en el entendimiento del ser humano, propio de disciplinas como la Psicología. En nuestro ámbito, permite entender mejor el desarrollo de los fenotipos psicológicos y sus adaptaciones a las circunstancias locales de las personas, dentro del marco de la psicología evolucionaria; igualmente, estos mecanismos están en la base de procesos psicobiológicos como

la memoria, el aprendizaje, la plasticidad sináptica y la maduración cerebral. En la práctica clínica, resulta prometedora para investigar la etiología de trastornos de alta heredabilidad, normalmente asociados a determinados factores sociales y para los que no se han encontrado genes candidatos. Además, el avance de los conocimientos en esta línea permitiría crear intervenciones psicoterapéuticas más ajustadas al perfil genético y social de los individuos, así como entender los mecanismos moleculares por los que las distintas escuelas psicoterapéuticas han resultado efectivas. Todo ello revertiría en una atención más eficiente y específica para los pacientes, además de acabar con la imagen estigmatizante de la enfermedad mental, al echar por tierra los planteamientos deterministas propios del enfoque “bio-bio-bio”. Por tanto, los avances epigenéticos dibujan una perspectiva favorable para la Psicología académica y la labor en salud mental, si bien hay que superar todavía una serie de limitaciones metodológicas propias de un área tan joven. Finalmente, es imprescindible favorecer la participación de los psicólogos en los estudios de neuroepigenética, pues solamente el trabajo multidisciplinar permitirá una mayor comprensión y aplicación de los resultados obtenidos.

ANEXOS

8.1 Tabla 1. Mecanismos epigenéticos.

Término	Definición	Resultado sobre la expresión genética	Momento del proceso
Metilación del ADN	Proceso bioquímico por el que un grupo metilo, mediante un enlace covalente, se une a la posición 5' de la estructura en pentágono (propio de las pirimidinas) de la base nitrogenada citosina. Se produce especialmente en las bases de citosina que se encuentran unidas por un fosfato a una base guanina. Estos dinucleótidos, denominados CpG, suelen agruparse en determinadas zonas del genoma, formando islas CpG cercanas a las regiones promotoras de los genes. La metilación del ADN se produce gracias a la enzima ADN metiltransferasa. Este proceso dificulta la unión de los factores de transcripción al ADN y atrae las proteínas de unión del ADN metilado.	Compactación en forma de heterocromatina. Silenciamiento genético.	Pre-transcripcional
Modificación de las colas de las histonas	Las histonas son las proteínas globulares en torno a las cuales se enrolla la cadena de ADN, formando los nucleosomas. El conjunto de nucleosomas conforma la cromatina, material del que están compuestos los cromosomas. Las histonas poseen colas terminales formadas por distintos aminoácidos y susceptibles de ser químicamente modificadas por procesos de acetilación, metilación, fosforilación y ubiquitinación. Las diferentes modificaciones forman una especie de código de histonas, que facilitará o dificultará el acceso de los factores de transcripción y la ARN polimerasa a la cadena de ADN, impidiendo o facilitando la transcripción.	Dependiente del proceso químico. La acetilación, el más frecuente, favorece el estado de eucromatina y por tanto la expresión genética.	Normalmente post-transcripcional
Remodelación de la cromatina	Proceso por el que determinados genes se desplazan y cambian de lugar en el genoma durante los cambios de estado de la cromatina.	Silenciamiento de los genes desplazados	
ARN no codificantes	ARN reguladores de la expresión genética. Pueden modular también la secuencia del ARNm, de tal forma que impidan la síntesis proteica. Poseen un tamaño pequeño. Son especialmente importantes los microARN, los ARN interferentes pequeños y los ARN interferentes asociados a repetición.	Silenciamiento genético	Post-transcripcional

Tabla 1. Principales mecanismos epigenéticos y sus efectos sobre la expresión genética.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baker-Andresen, D., Ratnu, V. S., & Bredy, T. W. (2013). Dynamic DNA methylation: a prime candidate for genomic metaplasticity and behavioral adaptation. *Trends in Neurosciences*, *36*(1), 3-13.
- Battaglia, M. (2013). Gene-environment interaction in panic disorder and posttraumatic stress disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*, *58*(2), 69.
- Beach, S. R. H., Brody, G. H., Lei, M. K., Gibbons, F. X., Gerrard, M., Simons, R. L., ... Philibert, R. A. (2013). Impact of child sex abuse on adult psychopathology: A genetically and epigenetically informed investigation. *Journal of Family Psychology*, *27*(1), 3-11.
- Bolten, M. (2015). Transgenerational Transmission of Stress Pathology: Contributions of Rodent Models. *Zeitschrift Für Psychologie*, *223*(3), 181-191.
- Bouille, F., Van Den Hove, D. L. A., Jakob, S. B., Rutten, B. P., Hamon, M., Van Os, J., ... Kenis, G. (2012). Epigenetic regulation of the BDNF gene: implications for psychiatric disorders. *Molecular psychiatry*, *17*(6), 584-596.
- Boyce, W. T., & Kobor, M. S. (2015). Development and the epigenome: the 'synapse' of gene-environment interplay. *Developmental Science*, *18*(1), 1-23.
- Choudhuri, S. (2011). From Waddington's epigenetic landscape to small noncoding RNA: some important milestones in the history of epigenetics research. *Toxicology Mechanisms and Methods*, *21*(4), 252-274.
- Davies, P. C. W. (2012). The epigenome and top-down causation. *Interface Focus*, *2*(1), 42-48.
- Day, J. J., & Sweatt, J. D. (2011). Cognitive neuroepigenetics: A role for epigenetic mechanisms in learning and memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, *96*(1), 2-12.
- Diwadkar, V. A., Bustamante, A., Rai, H., & Uddin, M. (2014). Epigenetics, Stress, and Their Potential Impact on Brain Network Function: A Focus on the Schizophrenia Diatheses. *Frontiers in Psychiatry*, *5*.
- Feil, R., & Fraga, M. F. (2012). Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nature Reviews Genetics*.
- Feinstein, D., & Church, D. (2010). Modulating gene expression through psychotherapy: The contribution of noninvasive somatic interventions. *Review of General Psychology*, *14*(4), 283-295.
- Franklin, T. B., & Mansuy, I. M. (2010). The prevalence of epigenetic mechanisms in the regulation of cognitive functions and behaviour. *Current Opinion in Neurobiology*, *20*(4), 441-449.

- Geary, D. C., & Bjorklund, D. F. (2000). Evolutionary developmental psychology. *Child development*, *71*(1), 57–65.
- González-Pardo, H., & others. (2013). Epigenetics and its implications for psychology. *Psicothema*, *25*(1), 3–12.
- Gregurek, R. (2012). Psychotherapy in 21st century. *Psychiatria Danubina*, *24*(3), 345–353.
- Hultman, C. M., Sandin, S., Levine, S. Z., Lichtenstein, P., & Reichenberg, A. (2011). Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Molecular psychiatry*, *16*(12), 1203–1212.
- Hunter, R. G. (2012). Epigenetic effects of stress and corticosteroids in the brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *6*.
- Huybrechts, K. F., Palmsten, K., Avorn, J., Cohen, L. S., Holmes, L. B., Franklin, J. M., ... Hernández-Díaz, S. (2014). Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *The New England Journal of Medicine*, *370*(25), 2397-2407.
- King, A. C., & Bjorklund, D. (2010). Evolutionary developmental psychology. *Psicothema*, *22*(1), 22–27.
- Kumsta, R., Kreppner, J., Kennedy, M., Knights, N., Rutter, M., & Sonuga-Barke, E. (2015). Psychological Consequences of Early Global Deprivation: An Overview of Findings From the English & Romanian Adoptees Study. *European Psychologist*, *20*(2), 138-151.
- Ladd-Acosta, C., Hansen, K. D., Briem, E., Fallin, M. D., Kaufmann, W. E., & Feinberg, A. P. (2014). Common DNA methylation alterations in multiple brain regions in autism. *Molecular Psychiatry*, *19*(8), 862-871.
- Lee, R. S., & Sawa, A. (2014). Environmental Stressors and Epigenetic Control of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Neuroendocrinology*, *100*(4), 278-287.
- Lickliter, R., & Honeycutt, H. (2003). Developmental Dynamics: Toward a Biologically Plausible Evolutionary Psychology. *Psychological Bulletin*, *129*(6), 819-835.
- Lickliter, R., & Honeycutt, H. (2013). A developmental evolutionary framework for psychology. *Review of General Psychology*, *17*(2), 184-189.
- Maric, N., & Svrakic, D. (2012). Why schizophrenia genetics needs epigenetics: a review. *Psychiatria Danubina*, *24*(1.), 2–18.
- Martin, L. A., & Horriat, N. L. (2012). The Effects of Birth Order and Birth Interval on the Phenotypic Expression of Autism Spectrum Disorder. *PLoS ONE*, *7*(11), e51049.
- Masterpasqua, F. (2009). Psychology and epigenetics. *Review of General Psychology*, *13*(3), 194-201.

- Mill, J., & Petronis, A. (2007). Molecular studies of major depressive disorder: The epigenetic perspective. *Molecular Psychiatry*, *12*(9), 799-814.
- Nolte, T., Guiney, J., Fonagy, P., Mayes, L. C., & Luyten, P. (2011). Interpersonal Stress Regulation and the Development of Anxiety Disorders: An Attachment-Based Developmental Framework. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *5*.
- Olkin, R., & Pledger, C. (2003). Can disability studies and psychology join hands? *American Psychologist*, *58*(4), 296-304. <http://doi.org/10.1037/0003-066X.58.4.296>
- Peedicayil, J. (2012). Role of epigenetics in pharmacotherapy, psychotherapy and nutritional management of mental disorders: Epigenetic management in mental disorders. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, *37*(5), 499-501.
- Petronis, A., Gottesman, I. I., Crow, T. J., DeLisi, L. E., Klar, A. J., Macciardi, F., ... Sutherland, G. R. (2000). Psychiatric epigenetics: a new focus for the new century. *Molecular Psychiatry*, *5*(4), 342-346.
- Plakun, E. M. (2015). Psychotherapy and Psychosocial Treatment: Recent Advances and Future Directions. *The Psychiatric Clinics of North America*, *38*(3), 405-418.
- Powlledge, T. M. (2011). Behavioral Epigenetics: How Nurture Shapes Nature: Experience and social environment have a role—probably a key role—in development. *BioScience*, *61*(8), 588-592.
- Reichenberg, A., Mill, J., & MacCabe, J. H. (2009). Epigenetics, genomic mutations and cognitive function. *Cognitive Neuropsychiatry*, *14*(4-5), 377-390.
- Romens, S. E., McDonald, J., Svaren, J., & Pollak, S. D. (2015). Associations Between Early Life Stress and Gene Methylation in Children. *Child Development*, *86*(1), 303-309.
- Roth, T. L., & David Sweatt, J. (2011). Annual Research Review: Epigenetic mechanisms and environmental shaping of the brain during sensitive periods of development: Epigenetic mechanisms and environmental shaping of the brain. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *52*(4), 398-408.
- Sharma, S., Powers, A., Bradley, B., & Ressler, K. J. (2016). Gene × Environment Determinants of Stress- and Anxiety-Related Disorders. *Annual Review of Psychology*, *67*(1), 239-261.
- Simon-Dack, S. L., & Marmarosh, C. L. (2014). Neurosciences and adult health behaviors: Recent findings and implications for counseling psychology. *Journal of Counseling Psychology*, *61*(4), 528-533.
- Skinner, M. K. (2014). A New Kind of Inheritance. *Scientific American*, *311*(2), 44-51.

- Smart, C., Strathdee, G., Watson, S., Murgatroyd, C., & McAllister-Williams, R. H. (2015). Early life trauma, depression and the glucocorticoid receptor gene – an epigenetic perspective. *Psychological Medicine*, 45(16), 3393-3410.
- Stahl, S. M. (2012). Psychotherapy as an epigenetic ‘drug’: psychiatric therapeutics target symptoms linked to malfunctioning brain circuits with psychotherapy as well as with drugs: Psychotherapy as an epigenetic ‘drug’. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 37(3), 249-253.
- Stuffrein-Roberts, S., Joyce, P. R., & Kennedy, M. A. (2008). Role of epigenetics in mental disorders. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 42(2), 97–107.
- Tamura, Y., Kunugi, H., Ohashi, J., & Hohjoh, H. (2007). Epigenetic aberration of the human REELIN gene in psychiatric disorders. *Molecular psychiatry*, 12(6), 593–600.
- Tordjman, S., Somogyi, E., Coulon, N., Kermarrec, S., Cohen, D., Bronsard, G., ... Xavier, J. (2014). Gene–Environment Interactions in Autism Spectrum Disorders: Role of Epigenetic Mechanisms. *Frontiers in Psychiatry*, 5.
- Toyokawa, S., Uddin, M., Koenen, K. C., & Galea, S. (2012). How does the social environment ‘get into the mind’? Epigenetics at the intersection of social and psychiatric epidemiology. *Social Science & Medicine*, 74(1), 67-74.
- Uddin, M., Sipahi, L., Li, J., & Koenen, K. C. (2013). SEX DIFFERENCES IN DNA METHYLATION MAY CONTRIBUTE TO RISK OF PTSD AND DEPRESSION: A REVIEW OF EXISTING EVIDENCE: Sex-specific DNA Methylation, PTSD, and Depression. *Depression and Anxiety*, 30(12), 1151-1160.
- Uher, R. (2014). Gene–environment interactions in common mental disorders: an update and strategy for a genome-wide search. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*,
- Wong, C. C. Y., Mill, J., & Fernandes, C. (2011). Drugs and addiction: an introduction to epigenetics: An introduction to epigenetics in addiction. *Addiction*, 106(3), 480-489.