**Psicoterapia y neurociencia genética: un diálogo emergente**

*Jiménez, J.P.; Botto, A; Herrera, L.; Leighton, C; Rossi J.L.; Quevedo, Y.; Silva, J.R.; Martínez, F.; Assar, R.; Salazar, L.A.; Ortiz, M.; Ríos,U.; Barros, P.; Jaramillo, K. & Luyten, P. (2018)*

***Abstract***

Investigaciones recientes en genética psiquiátrica han llevado a moverse de los modelos simples diátesis-estrés a modelos más complejos de psicopatología, incorporando un foco de atención en las interacciones gen-ambiente y la epigenética. Nuestra aumentada comprensión de la forma en que la biología codifica el impacto de eventos vitales en los organismos, ha generado también modelos teóricos más sofisticados sobre los procesos moleculares, en la interfaz entre “nature” (naturaleza) y “nurture” (crianza). Hay también un creciente consenso de que la psicoterapia implica un tipo específico de aprendizaje en el contexto de una relación emocional (la relación terapéutica), que podría también conllevar a modificaciones epigenéticas a lo largo de diferentes modalidades de tratamiento terapéutico. Este artículo provee una revisión sistemática de este emergente cuerpo de investigación. Se concluye que, aunque la evidencia aún es limitada en esta etapa, extensa investigación, en efecto, sugiere que la psicoterapia podría estar asociada con cambios epigenéticos. Además, se argumenta que los estudios epigenéticos pueden jugar un rol central en la identificación de biomarcadores implicados en la vulnerabilidad para psicopatología, y así podría mejorar el diagnóstico y abrir nuevas oportunidades de investigación respecto al mecanismo de acción de las drogas psicotrópicas, así como también de la psicoterapia. Revisamos evidencia que sugería que podría haber diferencias individuales importantes en la susceptibilidad a la influencia ambiental, incluyendo la psicoterapia. En adición, dado que hay una creciente evidencia para la transmisión transgeneracional de modificaciones epigenéticas en animales y humanos expuestos al trauma y la adversidad, los cambios epigenéticos producidos por la psicoterapia podrían potencialmente también ser pasados a la siguiente generación, lo que abre una nueva perspectiva para la ciencia de la prevención. Concluimos este artículo recalcando las limitaciones de la investigación actual y proponiendo un conjunto de recomendaciones para la futura investigación en el área.

***Introducción: Un nuevo marco intelectual para la comprensión de los trastornos mentales y los mecanismos de cambio en psicoterapia.***

A partir de la segunda mitad del siglo XX, la psiquiatría ha sido fuertemente influenciada por la idea de que la genética determina el comportamiento humano. Sin embargo, en las últimas décadas, la investigación neurobiológica ha revelado que lo opuesto es también es cierto: el comportamiento humano puede modificar la expresión de los genes. La expresión genética de nuestro genoma no es tan estable e invariable como se pensaba tradicionalmente. Estudios de genómica funcional han demostrado que el genoma no siempre produce las proteínas que afectan al comportamiento humano de la misma manera; más bien, se ha observado que muchos genes pueden ser finamente regulados en respuesta a ciertas condiciones ambientales. Además, varios estudios han mostrado que las experiencias subjetivas, como las percepciones de aislamiento y rechazo social, pueden mediar la influencia del medio ambiente en los procesos más profundos y biológicos, es decir, en la expresión de nuestros genes (Slavich y Cole, 2013). Por lo tanto, nuevas pruebas apoyan la idea que la interacción genética-ambiente da forma a cada cerebro individual (Kandel, 1998; Cappas y otros, 2005; Kendler, 2005). Estos hallazgos permiten ampliar las explicaciones basadas en evidencia de los mecanismos de cambio en respuesta a la psicoterapia más allá de la psicología, hacia el reino de la biología.

Generalmente, mientras que la intersección de la neurobiología y la investigación de la psicoterapia es fértil y creciente (Gerber, 2012), el diálogo entre la neurogenética y la psicoterapia está todavía en su infancia. De hecho, la última edición del manual estándar de psicoterapia (Lambert, 2013a) no incluye ninguna referencia a la genética.

El objetivo de esta revisión es explorar cómo la neurociencia genética puede contribuir a comprender mejor los mecanismos de cambio en la psicoterapia. Empezamos este artículo centrándonos en los hallazgos de más de seis décadas de investigación de psicoterapia, adelantando la idea de que la investigación debe ir más allá de la psicología y hacía la biología, si queremos superar la llamada paradoja de equivalencia entre los modelos psicoterapéuticos existentes y comprender los mecanismos específicos que sostienen la psicopatología de cada trastorno, lo cual impulsaría el desarrollo de tratamientos basados en tales mecanismos. Luego revisamos la compleja relación entre el medio ambiente y la expresión del gen, que sugiere que la psicoterapia puede modificar el cerebro y el comportamiento a través de la modificación de la expresión de los genes. Un enfoque integrador de múltiples niveles, incluyendo un enfoque en la interacción genético-ambiental, regulación epigenética, y la experiencia subjetiva, se discute en relación con la susceptibilidad a los trastornos mentales y a los presuntos mecanismos de cambio en la psicoterapia. Concluimos este trabajo proponiendo recomendaciones para futuras investigaciones y aplicaciones clínicas.

***Cambio psicoterapéutico: la “paradoja de la equivalencia” y el paradigma de investigación emergente en psiquiatría***

Básicamente, la psicoterapia es un proceso interpersonal cuyo objetivo es modificar los sentimientos, comportamientos, actitudes y cogniciones que han sido problemáticos para una persona (el paciente) que busca ayuda de un profesional capacitado (el terapeuta) (Strupp y Binder, 1984). Esta definición considera tres aspectos fundamentales: en primer lugar, que la psicoterapia es un tipo particular de relación cuyo curso está determinado por una serie de transacciones interpersonales; en segundo lugar, que este tipo de relación se produce entre una persona que busca ayuda para algún tipo de angustia emocional (el paciente); y, por último, que el proveedor de esta ayuda (el terapeuta) es un profesional que ha recibido una formación específica (a través de supervisiones, seminarios y terapia personal).

Junto con el alivio del sufrimiento psíquico, uno de los objetivos más importantes de la psicoterapia es el restablecimiento del funcionamiento social del paciente, es decir, la capacidad de mantener relaciones interpersonales estables y productivas que promuevan la salud física y emocional dentro del entorno social en el que se desarrolla el individuo. A ese respecto, el cambio más importante probablemente no se produzca dentro de la terapia, sino en la capacidad de la persona para utilizar y modificar su propio entorno social (Fonagy y otros, 2015).

Aunque se han descrito más de 400 tipos de psicoterapia, la mayoría de ellos son subtipos de orientaciones principales: psicodinámica, conductual, cognitivo-conductual, interpersonal, sistémica o estratégica (Roth y Fonagy, 2005). Después de más de cinco décadas de investigación en psicoterapia, hoy sabemos que la psicoterapia es eficaz, que, en general, no hay diferencias significativas de eficacia entre los distintos tipos de psicoterapia, que la técnica específica utilizada explica sólo el 8% de la varianza de los resultados, y que el factor genérico de cambio más importante es la llamada "alianza terapéutica" (Wampold e Imel, 2015). Se acepta en general que el tamaño del efecto del tratamiento psicoterapéutico, en comparación con la ausencia de tratamiento, es de alrededor de 0,80 (Lambert, 2013a; Wampold e Imel, 2015). Un tamaño del efecto de 0,8 significa que casi el 75% de los pacientes que reciben psicoterapia se sienten mejor al final de la terapia en comparación con los que no la recibieron y mejoraron por sí mismos. La psicoterapia es más eficaz que muchas intervenciones médicas comunes, tiene menos efectos secundarios y es más rentable. En los trastornos mentales más frecuentes, la psicoterapia es comparable en eficacia a la medicación y tiene menos efectos secundarios. Además, la psicoterapia tiene un efecto profiláctico del que carecen los medicamentos (es decir, las tasas de recaída son menores cuando se interrumpe el tratamiento) (Wampold e Imel, 2015). No obstante, todavía hay mucho margen de mejora: en general, alrededor de la mitad de los pacientes no logran la remisión, alrededor de un tercio abandona el tratamiento antes de tiempo, y no se ha producido un aumento del tamaño de los efectos en los seis decenios durante los cuales se han estudiado esos efectos (Weisz y otros, 2017).

Pero, junto con estos datos generales prometedores, durante las últimas décadas hemos sido testigos de la "batalla de los paradigmas" (Kendler, 2005) entre los diferentes enfoques psicoterapéuticos, donde cada uno intentaba mostrar superioridad sobre el resto. Sin embargo, las investigaciones sobre los procesos y resultados de la psicoterapia sólo han mostrado diferencias marginales entre las psicoterapias de distinta persuasión (Wampold e Imel, 2015). La búsqueda de la especificidad del tratamiento en la psicoterapia ha tenido los mismos resultados que en la psiquiatría. En la psiquiatría, los tratamientos farmacológicos no son muy específicos. Por ejemplo, los medicamentos antidepresivos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, se utilizan para tratar no sólo la depresión, sino también una amplia variedad de trastornos de ansiedad; además, se prescriben para disminuir la desregulación emocional en los trastornos graves de la personalidad. Los medicamentos antipsicóticos también se utilizan no sólo en la psicosis, sino también en el trastorno bipolar y para disminuir la ideación paranoica en los trastornos límite de la personalidad (BPD). Lo mismo ocurre con los tratamientos psicoterapéuticos. Es casi una regla que las terapias que se desarrollan como tratamientos específicos, por ejemplo, para la depresión o el BPD, se demuestren posteriormente como eficaces en un amplio espectro de trastornos (Cuthbert e Insel, 2013).

Una de las razones de ello es que las investigaciones se han centrado en los trastornos mentales definidos según los criterios del DSM y/o el ICD. En las últimas décadas, han aumentado las críticas a estos sistemas de diagnóstico, en particular al sistema DSM. La crítica central apunta al hecho de que el DSM es un sistema de diagnóstico basado en la presentación clínica de signos y síntomas, con una fiabilidad razonable pero una validez dudosa.

Por ejemplo, la validez del diagnóstico del DSM-IV de depresión mayor, un trastorno altamente prevalente, ha sido criticado de muchas maneras (Maj, 2012). Para algunos, el umbral de diagnóstico de la depresión establecido por el DSM-IV es demasiado alto, lo que excluye muchos estados depresivos que no difieren de la depresión mayor actualmente definida en otras variables; para otros, es demasiado bajo, de modo que los casos más leves diagnosticados no responden mejor a los antidepresivos que al placebo. También se ha criticado el umbral del número de síntomas para el diagnóstico. Los sujetos con antecedentes de depresión leve (es decir, de 2 a 4 síntomas depresivos sin antecedentes de depresión, trastorno bipolar o distimia) no se distinguen de los MDD con 5 o más síntomas con respecto al pronóstico u otras variables (Feighner y otros, 1972; Kendler y Gardner, 1998). Además, se ha criticado la capacidad del diagnóstico operativizado para distinguir la depresión de las situaciones de duelo y de adaptación a la vida. Sobre la base de los criterios de diagnóstico del DSM, se pueden utilizar más de 200 combinaciones de posibles síntomas para definir un episodio de depresión. Así pues, para algunos investigadores, los estudios realizados hasta la fecha no aportan pruebas concluyentes de la existencia de dimensiones de los síntomas depresivos o subtipos sintomáticos (van Loo y otros, 2012). En cambio, el análisis psicopatológico de los síntomas depresivos pone de relieve la necesidad de considerar perfiles clínicos específicos que pueden ser consecuencia de una etiopatogénesis diversa y, por lo tanto, requieren tratamientos diferenciados (Ghaemi et al., 2012). Así pues, la investigación en psiquiatría se enfrenta al gran reto que supone este enorme pleomorfismo clínico (Mann, 2010). Es muy probable que los síndromes heterogéneos agrupados en un solo trastorno incluyan varios mecanismos fisiopatológicos. Teniendo en cuenta esta situación, el Instituto Nacional de Salud Mental ha puesto en marcha la Iniciativa de Criterios de Dominio de Investigación (RDoC), cuyo objetivo es "desarrollar, con fines de investigación, nuevas formas de clasificar los trastornos mentales basado en dimensiones de comportamiento observable y medidas neurobiológicas" (Cuthbert e Insel, 2013, p. 4). El proyecto RDoC propone que la futura investigación psiquiátrica y psicoterapéutica se centre en los sistemas que subyacen a las capacidades psicológicas básicas (como el neurocircuito de recompensa y los sistemas neuronales implicados en la autorrepresentación, la teoría de la mente, el miedo al apego/separación y los sistemas de valencia positivos y negativos), en lugar de en los trastornos discretos del DSM. La DdC propone que el proceso de investigación se centre primero en las funciones psicobiológicas y luego pase a los síntomas; no al revés, como se ha hecho tradicionalmente. Desde esta perspectiva, los trastornos se consideran casos extremos de disfunción de estos sistemas, lo que orienta la nosología en una dirección más dimensional que categórica, a diferencia del enfoque del DSM (Cuthbert e Insel, 2013). Por lo tanto, el DSM es un enfoque transdiagnóstico. A primera vista, la DRC parece ser una iniciativa reduccionista en la medida en que parece considerar las enfermedades mentales como enfermedades del cerebro. Sin embargo, una mirada cuidadosa muestra una visión más sofisticada. En realidad, la DDR reconoce los desarrollos actuales en salud mental que sugieren que las causas de los trastornos mentales pueden operar en diferentes niveles, como los contextos genéticos, neurales, psicológicos, familiares y sociales. Estos niveles etiopatógenos interactúan entre sí de forma compleja y afectan a la aparición, el curso y el pronóstico de los trastornos mentales (Bolton, 2013; Cuthbert y Kozak, 2013). Así pues, la DdC es un enfoque dimensional, transdiagnóstico y multinivel que reconoce tanto la causalidad "ascendente" como la causalidad "descendente".

Sin embargo, la RDoC no está libre de críticas (Weinberger et al., 2015). Se han formulado dos críticas principales contra la DdC: (1) La limitada aplicabilidad clínica (Maj, 2014). Los pacientes buscan ayuda debido a los síntomas y no tienen en cuenta los dominios funcionales. El objeto de la psiquiatría es la experiencia personal alterada asociada con el propio sufrimiento o el de otros. El estudio de esta experiencia alterada es el campo de la psicopatología como disciplina. Los hallazgos neurocientíficos sólo son de interés en la medida en que pueden ayudar a explicar y tratar este sufrimiento. En este sentido, la RDoC niega los fundamentos psicopatológicos de la psiquiatría (Parnas, 2014). Los clínicos deben decidir si el paciente está enfermo o no; para ello, evalúan los síntomas y deciden si un determinado nivel de gravedad sintomática es el punto de corte entre la salud y la enfermedad mental. Un enfoque puramente dimensional no permite esta decisión. Así pues, el clínico seguirá necesitando un sistema de clasificación basado en la fenomenología. (2) La falta de pruebas que apoyen muchos de los constructos de la RDoC. En la actualidad, existe una enorme brecha explicativa en la investigación genética entre (a) las asociaciones estadísticas de las variantes genómicas y (b) los síntomas mentales, rasgos o trastornos específicos. La pleiotropía genética, los múltiples genes implicados y el diminuto tamaño del efecto de las asociaciones existentes dificultan la demostración de la causalidad (Jablensky y Waters, 2014).

En cualquier caso, la iniciativa de la RDoC representa una oportunidad para la investigación en el estudio de los factores de vulnerabilidad implicados en los trastornos mentales y, por lo tanto, en una psicoterapia basada en mecanismos (Hershenberg y Goldfried, 2015; Luyten y Fonagy, 2017). El punto de vista de la iniciativa RDoC puede arrojar nueva luz sobre la "paradoja de la equivalencia" en la investigación de la psicoterapia (Stiles et al., 1986): el llamado "veredicto del pájaro dodo" (Luborsky et al., 1975), según el cual "todas las psicoterapias han ganado, todas son mejores que ningún tratamiento, pero ninguna ha demostrado superioridad sobre otra". Wampold e Imel (2015) sostienen que el modelo médico en la psicoterapia, definido como la suposición de que la eficacia de la psicoterapia se debe a métodos específicos para el tratamiento de problemas concretos, no ha logrado explicar la evidencia que la investigación ha acumulado durante más de medio siglo. Sin embargo, se pueden formular al menos dos objeciones a esta afirmación: 1) El modelo médico considera que los ensayos controlados aleatorios (ECA) son el patrón oro para sacar conclusiones sobre las pruebas de investigación, pero los ECA utilizan los diagnósticos del DSM para seleccionar a los pacientes; por lo tanto, las pruebas obtenidas por los ECA pueden ser erróneas, como sugieren los fundamentos de la iniciativa de la DDR (las disfunciones específicas a las que se dirigen las intervenciones concretas no se revelan en el diagnóstico del DSM en la medida en que las categorías del DSM probablemente incluyen grupos de pacientes con diferentes mecanismos fisiopatológicos); y 2) aunque aceptemos que el modelo contextual de Wampold es correcto, es decir que la relación entre el terapeuta y el cliente que se produce en el contexto de un tratamiento es fundamental para el éxito de la terapia- hay una falta de comprensión de cómo funcionan realmente los ingredientes contextuales de la relación terapéutica; siendo estos ingredientes "la relación real, la creación de expectativas a través de la explicación y el acuerdo sobre las tareas y objetivos de la psicoterapia, y la facilitación de procesos psicológicamente beneficiosos de algún tipo" (Wampold e Imel, 2015, pág. 256). Aunque décadas de investigación sobre los procesos terapéuticos han identificado muchas características del cliente, el terapeuta, su interacción y las actividades de tratamiento que predicen los resultados terapéuticos, como la relación terapéutica, la catarsis, la calidez del terapeuta, el aprendizaje, las expectativas cambiantes, el dominio y los factores comunes entre las diferentes terapias, entre otros, "hay pocas investigaciones empíricas que proporcionen una explicación basada en pruebas de por qué precisamente el tratamiento funciona y cómo se producen los cambios" (Kazdin, 2009, pág. 419). Si aceptamos la unidad mente/cerebro y los principios del nuevo paradigma de investigación propuesto por la DdC, la investigación en psicoterapia tiene una agenda compartida con las neurociencias.

Los estudios de neuroimagen en la psicoterapia que examinan los patrones de la actividad cerebral asociados con la respuesta al tratamiento y los que examinan los cambios en la actividad cerebral que se producen durante el tratamiento permiten actualmente delinear los modelos neurales de la acción psicoterapéutica (Fournier y Price, 2014). Sin embargo, en la actualidad no existen pruebas de los mecanismos neurogenéticos que subyacen a estos modelos neurales. Aunque tenemos algunas ideas de lo que ocurre en el cerebro durante la psicoterapia, se sabe poco sobre la biología molecular de estos procesos o el "diálogo entre los genes y las sinapsis" (Kandel, 2001). Es muy probable que el mecanismo por el cual la psicoterapia logra su efecto sea muy diferente para los grupos de individuos genéticamente distinguibles. La investigación sobre la neurogenética de la psicoterapia se ajusta a la iniciativa de la DdC y permite ir más allá del simple reordenamiento de las constelaciones sintomáticas estableciendo cómo pueden reensamblarse los hechos conocidos en los dominios genómico, ambiental, endofenómico y fenómico para identificar grupos de entidades etiopatológicamente significativas y empíricamente verificables, permaneciendo agnósticas a las fronteras fenotípicas tradicionales (Cuthbert, 2014).

Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es revisar lo que sabemos acerca de cómo estos dominios se relacionan con la psicoterapia. Sin embargo, para comprender el desafío interdisciplinario que plantea el diálogo entre la genética y la psicoterapia, debemos introducir primero algunos conceptos y hallazgos centrales de la neurociencia genética moderna.

***Relación genes-medio ambiente: interacción y correlación***

Los trastornos psiquiátricos (PD) son trastornos complejos de múltiples genes, probablemente con cientos de genes de susceptibilidad que interactúan con factores ambientales como las experiencias estresantes (Gelernter, 2015). Por lo tanto, existe una creciente necesidad de identificar genes y redes y comprender los mecanismos y factores externos relacionados con el comportamiento normal y patológico.

La complejidad del genoma humano es enorme. El genoma humano (3.2 gigabases, Gb) alberga alrededor de 25,000 genes codificadores de proteínas. Estos genes se encuentran en 23 pares de cromosomas en el núcleo de la célula y en una molécula corta de ADN (1,6 kilobases, kb) ubicada en las mitocondrias. El genoma humano exhibe varios tipos de variantes de secuencia en poblaciones. Se estiman en aproximadamente 84,000,000 de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), 3,000,000 de inserciones / deleciones cortas (indels) y 60,000 variantes estructurales (1000 Genomes Project CONVERGE consortium, 2015). Por lo tanto, la diversidad genética en las poblaciones permite predecir una inmensa variedad de posibles interacciones gen-gen (GxG) en los individuos.

Las nuevas tecnologías de secuenciación de ADN (secuenciación de próxima generación, NGS) han permitido secuenciar miles de exomas (secuencias de codificación de ADN de un individuo), genomas (secuencia completa de ADN de un individuo) y transcriptomos (colección de todas las moléculas de ARN presentes en un tipo de célula o población de células). La información resultante ha revelado que la relación genotipo-fenotipo es mucho más compleja de lo esperado. Por lo tanto, un gen puede estar asociado con múltiples fenotipos (multifinalidad) mientras que un fenotipo específico puede ser causado por mutaciones en múltiples genes (equifinalidad) (Cicchetti y Rogosch, 1996). En consecuencia, una mutación específica puede tener diferentes efectos en diferentes individuos, lo que podría explicarse por diferentes perfiles de variaciones genéticas en diferentes individuos y bajo la influencia de una variedad de factores ambientales.

Se han descrito dos formas principales en que los genes se relacionan con el medio ambiente (Caspi y Moffitt, 2006; Kendler, 2011): (1) interacción gen-ambiente (GxE) y (2) correlación gen-ambiente (rGE).

La interacción gen-ambiente ocurre cuando el efecto de la exposición a un ambiente dado está condicionado por el genotipo de la persona y viceversa. En los modelos de interacción, la premisa fundamental que subyace a la hipótesis de la interacción gen-ambiente es el papel moderador de los genes en el efecto del ambiente sobre el fenotipo y, de la misma manera, el papel moderador de la exposición a diferentes ambientes en el efecto de los genes sobre un fenotipo. GxE explica por qué las personas responden de manera diferente a los factores ambientales (por ejemplo, por qué ciertas personas son más propensas a la depresión después de la exposición a eventos negativos de la vida o por qué ciertas personas con riesgo genético son menos susceptibles a la depresión si han estado expuestas a ambientes positivos).

Por otro lado, rGE se refiere a la influencia recíproca que puede ocurrir entre los genes y el medio ambiente; es decir, los genes pueden influir en las características del medio ambiente y viceversa, lo que no implica que exista una interacción. Más específicamente, se refiere a las diferencias genéticas determinadas por la exposición a entornos particulares. Según este modelo, ampliamente utilizado en biología evolutiva, los animales modifican su entorno a través de la programación genética con el objetivo de favorecer los fenómenos adaptativos. Sin embargo, de forma recursiva, dicha modificación ambiental también puede aumentar el riesgo de psicopatología. Esto sucede cuando un rasgo de personalidad con un fuerte componente genético (como la impulsividad) favorece la participación en entornos adversos que pueden causar problemas de salud mental. Se han descrito tres tipos de rGE en la literatura: (a) pasivo, (b) reactivo, provocativo o evocador, y (c) activo o selectivo (Kendler y Eaves, 1986). La rGE pasiva se refiere a situaciones en las que los niños heredan no solo una constitución genética de sus padres, sino también el entorno en el que fueron criados (Plomin et al., 1997) (por ejemplo, heredan una constitución atlética y hábitos deportivos familiares). La asociación entre individuos genéticamente relacionados es un requisito previo para la rGE pasiva.

Los términos evocador, provocativo o reactivo rGE se refieren a la tendencia de ciertos comportamientos temperamentales influenciados genéticamente a provocar tipos específicos de respuestas de personas dentro de su entorno (por ejemplo, un niño con temperamento difícil tiene más probabilidades de provocar comportamientos negativos de crianza). La rGE activa o selectiva se define como la generación activa de ciertos entornos basada en tendencias de comportamiento determinadas genéticamente. Se refiere a la asociación entre las características genéticas del individuo y los nichos ambientales que el individuo selecciona o genera (por ejemplo, un niño intelectualmente curioso tenderá a encontrar entornos intelectualmente ricos, mientras que un niño con un trastorno del comportamiento buscará compañeros con comportamientos similares) (Plomin et al., 1997).

Los modelos de correlación e interacción no son mutuamente excluyentes. Un polimorfismo genético puede correlacionarse con algunos rasgos que generan cambios en el entorno e interactúan con el entorno para determinar un fenotipo. Un ejemplo de dicho modelo mediacional es el hallazgo de que el alelo polimórfico corto en la región promotora vinculada al gen transportador de serotonina (5HTTLPR) se correlaciona con el neuroticismo (Greenberg et al., 2000; Sen et al., 2004), que a su vez se ha demostrado que está asociado con una tendencia a interpretar los eventos de la vida de manera negativa (John y Gross, 2004) y, por lo tanto, con tasas más altas de depresión. Un modelo de moderación, por ejemplo, se ejemplifica en un estudio temprano de GxE que informó que el riesgo de desarrollar depresión se ve incrementado por la interacción entre el genotipo 5-HTTLPR con el número de eventos vitales estresantes experimentados (Caspi et al., 2003). Este polimorfismo, ubicado en el promotor del gen 5-HTT, está relacionado con su actividad transcripcional (Heils et al., 1996).

Es importante tener en cuenta que en los últimos años la investigación en este campo ha pasado de los estudios de asociación genética de bajo rendimiento, en los que uno o algunos loci genéticos se genotipan a la vez (genes candidatos), a los estudios de asociación de alto rendimiento del genoma completo (GWAS) que incluyen miles de variantes genéticas (CONVERGE consortium, 2015; Hou et al., 2016; Yu et al., 2016; Power et al., 2017). Un reciente metanálisis de GWAS del trastorno depresivo mayor (MDD) (Wray et al., 2018) reveló que: (1) la mayoría de los loci asociados son variantes genéticas comunes ubicadas en regiones no codificantes altamente conservadas en mamíferos; (2) varias variantes se superponen entre diferentes PD, por ejemplo MDD y esquizofrenia; (3) las variantes identificadas están asociadas con síntomas depresivos leves en la población general; (4) muchas de estas variantes se asignan a genes relacionados con la corteza cingulada prefrontal y anterior, que son áreas importantes en la depresión; y (5) el mapa de variantes a genes expresados en neuronas pero no a oligodendrocitos o astrocitos.

***Cambios de expresión genética: actividad transcripcional***

La plasticidad estructural de la arquitectura neuronal del cerebro se explica molecularmente por los cambios en la expresión génica relacionados con el desarrollo / diferenciación normal y la respuesta a las alteraciones ambientales. En consecuencia, los cambios en la función cerebral causados por la EP se han relacionado con alteraciones en la expresión de varios genes en varias áreas del cerebro (Aston et al., 2005; Kang et al., 2007, 2012; Tochigi et al., 2008; Chandley et al., 2014; Barde et al., 2016) incluyendo el hipocampo (Klok et al., 2011; Medina et al., 2013). Por lo tanto, se han realizado varios esfuerzos para caracterizar los perfiles de expresión génica normales y anormales de manera específica de la célula en múltiples niveles, incluido el epigenético / epigenómico, los perfiles de expresión de ARN mensajero (transcriptomas), los perfiles de expresión de proteínas (proteomas) y los conjuntos de metabolitos producidos durante el metabolismo (metabolomas), entre otros. La mayoría de los estudios se han centrado en el transcriptoma y los niveles epigenéticos / epigenómicos (Bakulski et al., 2016).

Los métodos realizados para analizar la expresión de la transcripción han evolucionado desde la expresión de un solo gen a análisis de transcriptoma completo (microarrays y secuenciación de ARN). Por ejemplo, la alta exposición al estrés ambiental puede conducir a enfermedades mentales como el trastorno bipolar (TLP), el MDD y el trastorno de estrés postraumático (TEPT) (McEwen, 2004). Los pacientes con estos trastornos mentales exhiben perfiles transcripcionales alterados en algunas áreas del cerebro (Ramaker et al., 2017). El estrés afecta la expresión génica a través de la acción de los glucocorticoides (GC), moléculas lipofílicas liberadas por la glándula suprarrenal después de la exposición al estrés. Los GC en tejidos diana como el hipocampo y el hipotálamo atraviesan las membranas y se unen y activan los receptores de GC (GR) en el citoplasma. GR es un tipo de factor de transcripción que una vez activado se transloca al núcleo y se une a las secuencias de ADN conocidas como elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE), activando así la transcripción de los genes diana. La intensidad y la duración de los estresores determinan si la respuesta es adaptativa o desadaptativa (McEwen, 2007). Por lo tanto, la exposición a un estresor agudo activa varios efectos, incluida la memoria mejorada del peligro, la inmunidad adaptativa y los cambios metabólicos que adaptan al organismo para hacer frente a la amenaza (Rubin et al., 2014). Por otro lado, los casos de estrés más intensos y / o más prolongados tienen efectos negativos, como deterioro de la memoria, enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico (McEwen, 2007).

El estudio de la transcriptómica aún no ha producido resultados concluyentes con respecto a la etiología de los rasgos psiquiátricos, trastornos y / o respuesta a medicamentos y tratamientos psicoterapéuticos. Esto se explica en parte por la complejidad de los estudios de este tipo dada la diversidad de poblaciones de células neuronales, sus microambientes, los innumerables entornos externos a los que pueden estar expuestos, el tiempo y la intensidad de la exposición a un estresante, los antecedentes genéticos y los varios fenotipos conductuales que pueden analizarse (Rubin et al., 2014).

En relación con los genes individuales, algunos hallazgos son prometedores. Por ejemplo, un gen que se ha estudiado en relación con la respuesta al estrés y los rasgos psiquiátricos es el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Después de la exposición al estrés, ciertos genes están regulados a nivel transcripcional: el BDNF (Fumagalli et al., 2004) y el receptor de tropomiosina quinasa B (TrkB), entre otros (Begni et al., 2017). El estrés prenatal en ratas o el estrés de la derrota social en ratones redujeron los niveles de BDNF en el hipocampo y la corteza prefrontal (PFC) (Tsankova et al., 2006; Luoni et al., 2014), y redujeron los niveles de TrkB del hipocampo (Dwivedi, 2009). En consecuencia, las citocinas que inducen un comportamiento depresivo en los animales también causan una reducción significativa en la expresión de BDNF (Guan y Fang, 2006; Song et al., 2013). Se han observado niveles séricos y plasmáticos disminuidos de BDNF en personas deprimidas y también en el hipocampo en estudios post mortem (Dwivedi et al., 2003; Karege et al., 2005; Dunham et al., 2009; Lee y Kim, 2010), mientras que el polimorfismo Val66Met se ha asociado con PD (Sen et al., 2003). Por lo tanto, se ha sugerido que el BDNF podría estar involucrado en la adaptabilidad a las condiciones ambientales.

Como los rasgos psiquiátricos son complejos, esto implica que muchos genes están involucrados; por lo tanto, la investigación debería centrarse en redes en lugar de genes individuales. El estudio de la transcriptómica es posible mediante el uso de microarrays y tecnologías NGS (RNAseq), ya que permiten analizar miles de ARNm simultáneamente.

Los estudios transcriptómicos en modelos animales han demostrado que los estresores agudos y crónicos inducen cambios en los comportamientos similares a la ansiedad, la función del hipocampo y los cambios en la expresión génica, aunque estos efectos son diferentes dependiendo del tipo de estresante. Por ejemplo, el perfil transcripcional del hipocampo en respuesta al estrés agudo difiere dependiendo de si el animal estuvo previamente expuesto al estrés crónico, incluso si hubo un período de recuperación (Sen et al., 2003; Verhagen et al., 2010, p. 3574. Por lo tanto, cada situación estresante que ocurre puede alterar la línea de base, que también depende de la etapa de desarrollo en la que ocurre cada experiencia.

Como se mencionó anteriormente, la diversidad de las poblaciones de células neurales y su variación continua en la expresión génica dificultan la comprensión de la complejidad de la expresión génica en el cerebro. Se han realizado muchos esfuerzos para diseccionar diferentes células específicas, incluida la microdisección por captura con láser de subpoblaciones de células de tejidos fijos, clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) para aislar poblaciones de células puras, expresión de etiqueta EGFP para aislar subtipos de células individuales usando afinidad ribosómica traductora purificación (TRAP) y una etiqueta de análisis de transcriptoma in vivo (TIVA) que permite evaluar in vivo el perfil de transcriptoma de células individuales (revisado por Rubin et al., 2014). Por lo tanto, se ha generado una cantidad creciente de datos de expresión génica de todo el genoma utilizando tecnologías diferenciales; sin embargo, los resultados no se han replicado bien. La falta de reproducibilidad podría explicarse por factores biológicos y técnicos, como tamaños de muestra pequeños, heterogeneidad clínica, comorbilidades, diferencias en plataformas de microarrays o RNAseq, y disparidades entre los análisis estadísticos utilizados, entre otros. Por lo tanto, los hallazgos biológicos deben ser replicados en varios estudios antes de ser aceptado. En un artículo reciente, los autores recopilaron y compararon información de 25 publicaciones en las que se evaluaron datos de expresión de todo el genoma en personas deprimidas (Ciobanu et al., 2016). Se centraron en 16 áreas diferentes del cerebro y 15 tipos de células periféricas. La razón era identificar alteraciones reproducibles en diferentes informes. En el cerebro, encontraron 582 genes expresados diferencialmente entre sujetos deprimidos y de control, aunque solo 57 fueron replicados. Las enfermedades y funciones con las que estos genes se han asociado previamente son enfermedades neurológicas, trastornos del tejido conectivo, trastorno del desarrollo, trastorno psicológico, señalización e interacción de célula a célula, desarrollo y función del sistema cardiovascular, ensamblaje y organización celular, desarrollo y función del sistema nervioso, desarrollo celular, metabolismo de carbohidratos, transporte molecular y bioquímica de moléculas pequeñas. En tejidos periféricos, se replicaron 21 genes expresados diferencialmente.

Finalmente, debe considerarse que la actividad transcripcional no es un indicador directo de la síntesis de proteínas. La síntesis de proteínas también depende de los mecanismos de regulación postranscripcionales y traduccionales (Decker y Parker, 2012). Por ejemplo, el nivel de complejos de ribonucleoproteína conocidos como cuerpos P (que participan en mecanismos de expresión génica como la degradación de ARNm, la represión de la traducción y el secuestro) está regulado por el BDNF en las neuronas (Schratt et al., 2004).

***La relación naturaleza-crianza revisitada: de vulnerabilidad genética a sensibilidad diferencial***

El modelo de diátesis-estrés ha sido considerado generalmente como el paradigma etiopatogénico de la mayoría de los trastornos mentales. Según este modelo (Monroe y Simons, 1991; Patten, 2013), la psicopatología se origina debido a la interacción de la vulnerabilidad constitucional premórbida (diátesis) y las agresiones ambientales (estrés). No obstante, en los últimos años se ha sugerido que, en lugar de la diátesis (entendida como una predisposición orgánica), los individuos tienen una susceptibilidad diferencial a las influencias ambientales (Belsky y Pluess, 2009); esto significa que algunos individuos no sólo serían más vulnerables a los efectos negativos de un entorno adverso, sino también extremadamente sensibles a los efectos beneficiosos de un entorno positivo y nutritivo, o incluso a la ausencia de adversidad. Según los modelos evolucionistas de "sensibilidad biológica al contexto" (Boyce y Ellis, 2005; Ellis y otros, 2005) y "susceptibilidad diferenciada" (Belsky y otros, 2007), puede considerarse que el efecto diferencial de cualquier polimorfismo dado apoya la noción de plasticidad más que la de vulnerabilidad a las tensiones ambientales (Brune, 2012). Este modelo propone que la misma variación alélica que causa una predisposición a una PD cuando se vincula a un entorno adverso podría dar lugar a una respuesta mejor que la media en el mismo dominio cuando se enfrenta a condiciones ambientales favorables. Por lo tanto, aunque es probable que los individuos más "sensibles" a los estímulos ambientales sean los más afectados por los factores estresantes, también es probable que estén mejor preparados para responder a los estímulos positivos (Belsky y otros, 2007). Además, teniendo en cuenta que el polimorfismo genético hace a los individuos "susceptibles a la plasticidad" de manera diferencial en relación con los estímulos ambientales (Brune, 2012), se puede argumentar que, desde una perspectiva evolutiva, la variación alélica otorga una ventaja selectiva si las contingencias externas han sido beneficiosas (Wurzman y Giordano, 2012).

En los últimos decenios se ha producido un claro cambio en el estudio de la psicopatología, que ha pasado de los modelos que hacen hincapié en los factores genéticos (Hong y Tsai, 2003) o ambientales (Brown y Harris, 1978) a los modelos que incorporan diversas relaciones entre el genoma y el medio ambiente (Rutter, 2007; Uher, 2008; Dick, 2011), incluidas variables culturales como el individualismo/colectivismo y la coevolución de la cultura génica (Chiao y Blizinsky, 2010; Way y Lieberman, 2010). Por ejemplo, con respecto a la depresión, gran parte de las investigaciones se han centrado en las interacciones entre los factores ambientales y el polimorfismo de la región promotora del gen transportador de serotonina (5-HTT), tras el estudio mencionado de Caspi y otros (2003), en el que se demostró que los individuos con una o dos copias del alelo corto del polimorfismo promotor de 5-HTT exhibían más síntomas depresivos, depresión diagnosticable y suicidios en relación con acontecimientos estresantes de la vida que los individuos homocigotos para el alelo largo. Aunque estas conclusiones dieron lugar a un renovado interés por el papel del medio ambiente y el estrés (Hammen, 2005) y la adversidad temprana y tardía, en particular cuando se buscaban explicaciones a la vulnerabilidad a la depresión, especialmente entre los individuos genéticamente predispuestos (Heim y Nemeroff, 2001; Heim y otros, 2008; Risch y otros, 2009), siguen existiendo considerables limitaciones metodológicas (Leighton y otros, 2017). Además, ha sido difícil reproducir una interacción entre el 5-HTTT y el estrés, y un reciente meta-análisis informó de que los tamaños de los efectos eran muy modestos (Bleys et al., 2018).

La importancia de explicar la patogénesis de la psicopatología basada en el modelo de susceptibilidad diferencial es que la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos cambian. Este modelo permite formular la hipótesis de que los pacientes portadores de alelos prosociales responderán mejor a un tratamiento que implique la interacción social y el aprendizaje, como la psicoterapia. De manera consistente, los portadores del alelo corto responden menos bien a la farmacoterapia que los pacientes portadores del alelo largo (Serretti y otros, 2007). De hecho, si una variante genética potencialmente desventajosa se mantiene con una prevalencia alta, esto podría implicar que la selección natural no ha podido eliminar la variante porque sus efectos sobre el fenotipo se expresan sólo en determinadas condiciones ambientales y/o tal vez incluso porque confiere una ventaja en determinadas condiciones ambientales. La importancia de incluir los acontecimientos recientes y positivos en los estudios de GxE es que la transformación del medio ambiente en positivo, ya sea a nivel personal (es decir, fomentando las conductas prosociales y las intervenciones de psicoterapia) o a nivel sociocultural (es decir, ejerciendo presión para conseguir un entorno más amplio y positivo para las poblaciones), podría tener resultados positivos, especialmente para los individuos más sensibles.

En este sentido, algunos estudios se han centrado en la cuestión de si ser portador de "alelos de plasticidad" tiene un impacto en la respuesta psicoterapéutica con algunos resultados contradictorios. Brody y otros (2009) evaluaron los efectos de una intervención familiar diseñada para reducir los comportamientos de riesgo entre los niños vulnerables. Los resultados mostraron que aquellos clasificados como de "riesgo genético" por ser portadores de alelos cortos eran los que más se beneficiaban del programa. Estos participantes participaron en actividades de riesgo como el consumo de alcohol, el uso de drogas y la actividad sexual temprana con una frecuencia sustancialmente menor que los homocigotos de alelos largos y los sujetos de control. Bryant y otros (2010) estudiaron pacientes diagnosticados con TEPT y demostraron, contrariamente a lo esperado, que los individuos portadores del alelo corto mostraron una peor respuesta a la terapia cognitivo-conductual (TCC) que los pacientes homocigotos del alelo largo. Otro estudio (Kohen y otros, 2011) evaluó la respuesta a las intervenciones psicosociales en pacientes deprimidos después de un accidente cerebrovascular y determinó que, entre los pacientes portadores del alelo corto de 5HTTPLR, el tratamiento psicosocial tenía un gran efecto que no era evidente para los pacientes homocigotos del alelo largo. Eley y otros (2012), comunicaron resultados preliminares que mostraban que los niños con un trastorno de ansiedad portadores del genotipo corto-corto (SS) tenían una probabilidad significativamente mayor de responder a la TCC que los portadores del alelo largo (SL/LL). Faltaba un grupo de control que no recibiera la TCC y la asociación sólo surgió en el seguimiento. Bockting y otros (2013), no pudieron corroborar el hallazgo preliminar de que el 5HTTLPR está asociado con la respuesta a la TCC. Asignaron al azar 187 pacientes adultos con depresión recurrente en los Países Bajos a un módulo breve de TCC diseñado para prevenir la recurrencia o al tratamiento habitual. El resultado primario fue el tiempo de recurrencia, evaluado prospectivamente en 5,5 años. En este estudio, el 5HTTLPR no se asoció significativamente con la respuesta al tratamiento. Recientemente, la asociación reportada entre el genotipo del 5HTTLPR y el resultado después de la TCC no se pudo replicar en el trastorno de ansiedad infantil (Lester et al., 2016). Los autores informaron de que los niños homocigotos para el alelo corto mostraron resultados más positivos del tratamiento, pero con efectos pequeños y no significativos. En resumen, diferentes configuraciones de alelos pueden explicar diferentes respuestas de los pacientes a las mismas intervenciones terapéuticas.

En resumen, las pruebas relativas a la compleja relación entre los genes y el medio ambiente han llevado al desarrollo de modelos etiopatógenos más allá del paradigma clásico de la vulnerabilidad al estrés. Además, en la interfaz entre el medio ambiente y los genes se producen diversos procesos que pueden entenderse como una forma biológica de codificar el impacto de los acontecimientos de la vida en un organismo (Isles y Wilkinson, 2008), sirviendo de puente molecular entre la "naturaleza" y la "crianza" (Tammen y otros, 2013). Estos procesos son de naturaleza epigenética.

***Regulación Epigenética y Salud Mental***

El término epigenética fue utilizado por primera vez por Conrad Waddington en la década de 1950 para referirse a los mecanismos mediante los cuales el genotipo resultó en un fenotipo particular durante el desarrollo embrionario (Jamniczky et al., 2010). Aunque desde entonces se han realizado múltiples intentos para alcanzar una definición acordada (Bird, 2007), actualmente se considera que un rasgo epigenético es un fenotipo estable y heredable que resulta de cambios cromosómicos sin alteraciones en la secuencia de nucleótidos (Berger et al., 2009).

Por lo tanto, la epigenética se refiere a todos los mecanismos que regulan el genoma a través de modificaciones que no implican una alteración en la secuencia de ADN, incluida la metilación e hidroximetilación del ADN (Suzuki y Bird, 2008), una serie de modificaciones de histonas (Kouzarides, 2007), y regulación de la expresión génica por ARN no codificantes [ncRNAs, por ejemplo, ARN largos no codificantes (lncRNAs) y microRNA microRNAs (miRNAs)] (Wei et al., 2017). Estos mecanismos permiten condensar el genoma en un minuto en un espacio tridimensional (3D) (el núcleo), pero conservando la capacidad de interacción con la maquinaria que regula la expresión génica. Los cambios epigenéticos tienen tres características clave: (1) dependen del entorno (Zhang y Meaney, 2010), (2) son heredables, es decir, pueden transmitirse a la descendencia (Daxinger y Whitelaw, 2012), al menos a las primeras tres generaciones, y (3) son dinámicas durante toda la vida y potencialmente reversibles (Szyf et al., 2008).

 Existen varios mecanismos de regulación epigenética; sin embargo, en el sistema nervioso central, los más estudiados son (Graff et al., 2011): (1) metilación del ADN, (2) modificación de histonas, (3) conformación de cromatina y (4) regulación de microARN (miARN). La metilación es la incorporación de un grupo metilo (CH3) en el ADN y ocurre en el genoma de organismos procariotas y eucariotas (Jaenisch y Bird, 2003). En eucariotas multicelulares, la metilación de bases de citosina evita que la unión de algunos factores de transcripción afecte el estado de las proteínas de la cromatina al reclutar MBP (proteínas de unión a metil-CpG), lo que provoca una inhibición de la expresión génica y promueve el estado reprimido de la cromatina (Klose y Bird, 2006). La metilación del ADN desempeña un papel en la diferenciación celular y proporciona un mecanismo a través del cual el genoma puede expresar múltiples fenotipos en un organismo multicelular; sin embargo, también puede servir como una forma de adaptación biológica a un entorno en constante cambio, especialmente durante los primeros años de vida (Szyf, 2012). Las histonas son proteínas que empaquetan y organizan el ADN que también participan en la regulación de la compactación de la cromatina. Las modificaciones a las que están sometidas las histonas son acetilación, metilación, fosforilación y ubiquitinación, entre otras, que afectan la condensación de cromatina y la conformación 3D (Sterner y Berger, 2000).

 Los mecanismos epigenéticos a través de los cuales los ncRNA regulan la expresión génica involucran varios tipos de ARN, como lncRNA y microRNA (Wei et al., 2017). Los lncRNA son moléculas de más de 200 nucleótidos de longitud que regulan la condensación de la cromatina, mientras que los microRNA son secuencias cortas (21–25 nucleótidos) de ARN que modulan el silenciamiento del ARN y la regulación postranscripcional de la expresión génica. Los microARN están ampliamente activados en las neuronas y están asociados con procesos de neurogénesis y neuroplasticidad; Además, pueden desempeñar un papel en la patogénesis de la depresión, permitiendo así que se desarrollen nuevos tratamientos (Dwivedi, 2014).

La disposición 3D de la cromatina se controla mediante una combinación de factores, incluidas varias proteínas reguladoras, como factores de transcripción o represores, ARN largos no codificantes (lncRNA), modificaciones de histonas y la acción de los complejos de remodelación.

La posición de los genes dentro del contexto nuclear es muy importante para la expresión génica. Por ejemplo, grandes regiones del genoma conocidas como dominios asociados a la lámina (LAD) se asocian con la lámina nuclear en la periferia del núcleo. Los LAD representan hasta el 35% del genoma nuclear identificado como cromatina silenciosa (Guelen et al., 2008). Otras regiones del genoma conocidas como dominios de cromatina asociados a Nucleolo (NAD) comprenden varias megabases de cromatina silenciosa asociada con el nucleolo (Nemeth et al., 2010; van Koningsbruggen et al., 2010). La disposición 3D también incluye una arquitectura de bucle dinámico que facilita el ajuste fino de la expresión génica mediante el control de los contactos entre los elementos cis-reguladores, a veces ubicados en partes distantes del genoma. Por lo tanto, la disposición tridimensional de la cromatina es muy dinámica y sufre cambios importantes relacionados con las actividades celulares, como la expresión génica. Sin embargo, un tratamiento más detallado de la disposición de cromatina 3D está más allá del alcance de esta revisión.

La mayoría de las modificaciones de ADN epigenético se reprograman durante la gametogénesis y en el embrión previo a la implantación. Estos eventos aseguran la eliminación de la metilación en todo el genoma en las células germinales primordiales y el establecimiento de patrones de metilación específicos del sexo en los espermatozoides y los ovocitos. Después de la fertilización, la mayor parte del epigenoma se borra, con la excepción de las regiones impresas diferencialmente metiladas (DMR), lo que da como resultado la generación del perfil epigenético necesario para garantizar la pluripotencia del embrión. Se cree que los factores de acción trans podrían discriminar las DMR impresas de otras regiones metiladas en genomas paternos y maternos. Sin embargo, a través de mecanismos aún no entendidos, algunos cambios epigenéticos diferentes a los DMR pueden transmitirse de una generación a otra, por ejemplo, mediante la replicación de patrones de metilación en la síntesis de nuevas histonas (Martin y Zhang, 2007). En modelos animales, se ha observado que la separación materna crónica e impredecible indujo un comportamiento depresivo en la descendencia durante la edad adulta, cambiando el perfil de metilación del ADN, que se transmite a la próxima generación con la consiguiente alteración en la expresión génica (Franklin et al., 2010). Por ejemplo, el maltrato temprano en ratas produce cambios persistentes en el perfil de metilación del gen BDNF y, en consecuencia, en su expresión en el PFC, un efecto también encontrado en su descendencia (Roth et al., 2009). Por lo tanto, la regulación adecuada de estos mecanismos complejos es necesaria para lograr un fenotipo normal que garantice una salud física y mental adecuada.

 Varios factores del entorno social, especialmente los relacionados con el cuidado parental durante la infancia y el estrés, pueden causar efectos significativos en el desarrollo neurobiológico al alterar la programación epigenética, generando consecuencias a largo plazo en la salud mental (McGowan y Szyf, 2010; Thayer y Kuzawa, 2011; Sasaki et al., 2013). Se sabe que la calidad de la atención parental puede determinar la activación de ciertos genes en la progenie asociados con el desarrollo de áreas cerebrales específicas como el hipocampo, que están involucradas en la regulación de la respuesta al estrés (Meaney, 2001).

 En modelos animales, se ha demostrado que el comportamiento materno puede desencadenar una cascada de señales neurobiológicas capaces de activar ciertos factores de transcripción como la proteína A inducible por factor de crecimiento (NGFI-A), involucrada en el reclutamiento de histona acetiltransferasa que actúa sobre la cromatina, facilitando desmetilación y finalmente causando una reprogramación epigenética en la descendencia (Szyf et al., 2007). A nivel experimental, el modelo de atención materna se ha utilizado ampliamente en ratas, porque los comportamientos de atención como lamer / arreglarse (LG) y la enfermería arqueada (ABN) son fácilmente medibles (Lutz y Turecki, 2014). Hay evidencia de un aumento de la metilación (por lo tanto, más cromatina inactiva y, por lo tanto, una transcripción más baja) en las regiones promotoras del gen del receptor de glucocorticoides (GR) en el hipocampo de ratas adultas criadas por madres con bajos niveles de LG-ABN. Por el contrario, la descendencia de madres con LG-ABN alta muestra una mayor expresión hipocampal de GR y, por lo tanto, la posibilidad de una mayor retroalimentación negativa en el eje HPA y una menor reactividad al estrés (Weaver et al., 2004). Curiosamente, los cambios en los patrones de metilación inducidos por el tipo de cuidado materno en ratas pueden revertirse en la vida adulta. Esto se puede lograr experimentalmente a través de un modelo de crianza cruzada en el que las crías biológicas de ratas con LG bajo son criadas por madres adoptivas con LG alto, lo que hace que los recién nacidos se vuelvan indistinguibles de las crías biológicas de ratas LG altas en el patrón de metilación del exón 17 GR promotor (Weaver et al., 2004). Estos hallazgos son relevantes porque apuntan al potencial de reversibilidad de los entornos de programación temprana inducidos en la maquinaria molecular y sus efectos en el fenotipo.

 Otra molécula reguladora del eje HPA es la arginina vasopresina (AVP). Actúa mejorando la acción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) en situaciones de estrés sostenido. En ratas expuestas a estrés temprano (separación periódica de la madre y la pantorrilla), se observa un aumento de la secreción de corticosterona acompañado de un aumento persistente en las neuronas AVP del núcleo paraventricular del hipocampo. Esto a su vez está asociado con la hipometilación en la región reguladora CGI3 (Murgatroyd et al., 2009).

 En los humanos, la exposición prenatal a un estado de ánimo materno deprimido / ansioso se ha relacionado con un aumento en la metilación del gen GR (NR3C1), que a su vez se ha asociado con una mayor respuesta de cortisol salival al estrés a los 3 meses después del nacimiento (Oberlander et al., 2008). Además, en pacientes suicidas con antecedentes de abuso sexual, los investigadores han observado un aumento en la metilación del exón 1F NR3C1 y una disminución en su expresión del hipocampo (McGowan et al., 2009). Esto sugiere que la transmisión intergeneracional de la vulnerabilidad a la psicopatología en la edad adulta puede estar mediada por modificaciones epigenéticas tempranas (debido a un entorno adverso) relacionadas con la regulación de la respuesta al estrés. Además, también se han informado modificaciones epigenéticas como resultado del estrés psicosocial agudo. Por ejemplo, un estudio (Unternaehrer et al., 2012) demostró la presencia de cambios dinámicos a corto plazo en el patrón de metilación del ADN del receptor de oxitocina (OXTR) en las células sanguíneas después de la administración de la Prueba de estrés social de Trier (TSST).

En los sujetos que informan varios eventos adversos durante su infancia, incluido el abuso físico, emocional y sexual, se ha encontrado una correlación entre el número de eventos adversos informados y la metilación de un sitio específico del exón 17 del gen GR. Además, este patrón se correlaciona con la presencia de síntomas límite (Radtke et al., 2015).

Un bajo nivel de atención materna en la infancia, medido con el Instrumento de vinculación parental (PBI), se asocia con una mayor metilación de los genes OXTR y BDNF en la vida adulta (Unternaehrer et al., 2015).

En una muestra de sujetos adoptados, se evaluó la presencia de trauma o pérdida no resuelta a través de una entrevista semiestructurada, la Entrevista de apego adulto (AAI) y se determinaron los niveles de genotipo y metilación del locus 5HTTLPR. Los niveles más altos de metilación en la región promotora están asociados con un mayor riesgo de trauma no resuelto en los portadores del fenotipo I / I ("alelos largos", generalmente considerados como "protectores"). Por otro lado, es probable que los sujetos homocigotos para los "alelos cortos" s / s muestren un mayor nivel de trauma no resuelto si la metilación presenta niveles más bajos. Este hallazgo sugiere que el efecto del genotipo sobre el trauma no resuelto se modifica por los patrones de metilación inducidos por el medio ambiente (van Ijzendoorn et al., 2010).

La comparación de sujetos con MDD que informaron niveles bajos de maltrato y sujetos con TLP con altos niveles de adversidad infantil (abuso sexual y negligencia emocional o física) a través del CTQ (Child Trauma Questionnaire), utilizando el análisis de metilación de todo el genoma, reveló diferencias en los patrones de metilación de varios genes cuando se considera ya sea diagnósticos o niveles de abuso. Un resultado importante desde un punto de vista biológico fue la mayor metilación de la región cg04927004 del gen MicroRNA, MiR124-3. Como se señaló anteriormente, el micro ARN son regiones cortas de ARN que regulan la síntesis de proteínas, se expresan ampliamente en las neuronas y están asociadas con procesos de neurogénesis y neuroplasticidad. Además, el micro ARN podría regular la expresión de genes relacionados con el eje HPA, como NR3C1, cuyo estado de metilación se ha correlacionado con BPD (Perroud et al., 2011).

Un estudio con una muestra de 24 pacientes con TLP y 11 sujetos de control, usando pirosecuenciación de regiones promotoras de 14 genes neuropsiquiátricos, encontró que la metilación promedio fue 1.7% mayor en los sujetos con TLP. Además, se encontró un aumento en la metilación en los sitios CpG de 5 genes asociados con la neurotransmisión y la respuesta al estrés (HTR2A, MAOA, MAOB, NR3C1 y S-COMT) (Dammann et al., 2011). Investigaciones recientes han permitido explorar el estado o la metilación en todo el genoma: los llamados estudios de asociación de todo el epigenoma (EWAS). Este método ha revelado, por ejemplo, una asociación entre la sintomatología depresiva y la metilación de genes relacionados con la vía de señalización del receptor acoplado a la proteína G (Shimada et al., 2018) y una asociación entre el estrés materno y 95 sitios CpG incluyendo poli (ADP-ribosa) polimerasa I, una enzima relacionada con la señalización de estrés (Wright et al., 2017).

La activación de procesos epigenéticos permite que las experiencias sociales y ambientales, tanto positivas como negativas, produzcan cambios de comportamiento persistentes y se asocien con el riesgo de EP (Slavich y Cole, 2013). Sin embargo, ¿es posible postular una relación entre estos mecanismos moleculares y nuestra vida psíquica? Si es así, ¿juega un papel la psicoterapia?

Respecto a los mecanismos que regulan el genoma y sus cambios, es **FALSO** afirmar que:

1. La activación de procesos epigenéticos permite que experiencias sociales y ambientales produzcan cambios persistentes.
2. Los cambios epigenéticos dependen del entorno, siendo intransmisibles a la descendencia e irreversibles en sus manifestaciones.
3. La mayoría de las modificaciones de ADN epigenético se reprograman durante la gametogénesis y en el embrión previo a la implantación.
4. La metilación del ADN, modificación de histonas, conformación de cromatina y la regulación de microARN son mecanismos de regulación epigenética.
5. El cuidado parental en la infancia y la exposición al estrés pueden causar efectos significativos en el desarrollo neurobiológico al alterar el genoma.

***Los procesos subjetivos afectan a los mecanismos moleculares***

La psicoterapia está estrechamente relacionada con el mundo mental. En nuestro trabajo clínico estamos permanentemente evaluando e interpretando los relatos en primera persona que traen nuestros pacientes (Kendler, 2005). La neuropsiquiatría ha demostrado que los cambios en el cerebro producen cambios mentales, pero lo contrario, es decir, que los cambios en la mente producen cambios en el cerebro, es un descubrimiento reciente. Kandel (1999, p. 519) afirmó que "en la medida en que [la psicoterapia] tiene éxito en producir cambios persistentes en las actitudes, los hábitos y el comportamiento consciente e inconsciente, lo hace produciendo alteraciones en la expresión genética que producen cambios estructurales en el cerebro". Si los genes y el medio ambiente interactúan en el cerebro formando cada cerebro individual, entonces la mente (es decir, la experiencia subjetiva) juega un papel ineludible en esta interacción. A los efectos de nuestro examen, es importante abordar la cuestión de si los procesos subjetivos, como mediadores/moderadores de los cambios ambientales, modifican la maquinaria molecular y determinan las adaptaciones fenotípicas al medio ambiente, y de qué manera.

Kendler (2005) propone que las experiencias subjetivas o "en primera persona" tienen una eficacia causal en el cuerpo y pueden entenderse como formas muy elaboradas de procesos intencionales que finalmente conducen a la acción y dan lugar a logros como el idioma, las costumbres, la tecnología y la cultura. Los trastornos mentales surgen del fracaso de estos estados intencionales para ejercer una acción eficaz en el mundo (Spence, 1996). A este respecto, Fonagy (2003, pág. 108) sostiene que "los procesos de representación intrapsíquica no son sólo consecuencias de los efectos ambientales y genéticos, sino que pueden ser moderadores críticos1. La función evolutiva primaria del apego puede ser la contribución que hace a la creación en el individuo de un mecanismo mental que podría servir para moderar las experiencias psicosociales pertinentes a la expresión de los genes". En otras palabras, afirma que la interpretación del entorno social y no el mero entorno físico actúa sobre la expresión genética.

La percepción subjetiva del entorno social (por ejemplo, la percepción del aislamiento o la ansiedad social) puede generar cambios en varios niveles de los sistemas de respuesta del cuerpo, como el sistema nervioso central, el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, las señales intracelulares y, por último, los factores de transcripción y la expresión genética. Esta trayectoria causal se conoce como "Transducción de Señales Sociales" (Slavich y Cole, 2013). Un ejemplo de ello es que el rechazo social percibido en los adolescentes predice aumentos en las moléculas inflamatorias (NF-κB y I-κB). Ante una amenaza a su posición en la jerarquía social, se activan los mecanismos moleculares de respuesta a una posible agresión física; esta respuesta inicialmente adaptativa provoca un aumento colateral del riesgo de trastornos cardiovasculares y afectivos (Murphy et al., 2013).

La transmisión del aprendizaje de una generación a otra constituye otro mecanismo de transmisión de información relevante para la supervivencia, en paralelo con la transmisión de material genético (Fonagy y Allison, 2014). Al mismo tiempo, las modificaciones epigenéticas pueden ser un mecanismo de articulación entre ambas formas. La "red social del cerebro" (PFC dorsal medial, unión temporoparietal, surco temporal superior posterior y corteza temporal anterior) está asociada con procesos socio-conciliatorios como la mentalización, la emoción social y la evaluación por pares, y permanece en desarrollo hasta la edad adulta temprana (Blakemore y Mills, 2014). Los mecanismos epigenéticos son permeables a las influencias ambientales y pueden ser estables a lo largo del tiempo. Además, los estudios sobre la variabilidad de la metilación del ADN en todo el genoma de los gemelos monocigóticos adolescentes sugieren que "el metiloma sigue siendo dinámico en la adolescencia" (Levesque y otros, 2014), por lo que es posible argumentar que pueden ser un mecanismo de efectos a largo plazo tanto de las experiencias tempranas como de las experiencias emocionales significativas, como la psicoterapia, en períodos sensibles de la vida. Todo esto es muy pertinente si queremos entender cómo la psicoterapia impacta a nivel molecular y, construir una explicación basada en la evidencia de los mecanismos responsables del cambio, y determinar cómo estos mecanismos operan para producir una mejora de los síntomas.

***Cambios epigenéticos y psicoterapia: ¿Cuál es la evidencia?***

Sabemos que los orígenes de las enfermedades mentales están vinculados a la interacción ambiente-genoma y que esta interacción depende de mecanismos epigenéticos (Heim y Binder, 2012). Teniendo en cuenta que la psicoterapia es un tipo de tratamiento que implica aprender del entorno (determinado por la relación terapéutica), es posible argumentar que estos cambios dependen de modificaciones epigenéticas.

Incluso se ha sugerido que la psicoterapia podría considerarse como una "droga epigenética" (Stahl, 2012). Sin embargo, solo unos pocos estudios han abordado el posible vínculo entre los cambios epigenéticos y el efecto de la psicoterapia y, hasta ahora, ninguna revisión sistemática ha examinado la relación entre la psicoterapia y la epigenética. Nuestra hipótesis es que, dado que el ambiente produce cambios biológicos que resultan en modificaciones epigenéticas, las intervenciones psicosociales pueden tener un efecto similar.

Para probar la plausibilidad de nuestra hipótesis, realizamos una revisión seleccionando estudios empíricos publicados en revistas revisadas por pares en inglés hasta septiembre de 2017, utilizando varias bases de datos (PubMed, ScienceDirect y Medline PsycInfo) más una búsqueda manual utilizando los siguientes términos: epigenética, acetilación de histonas, metilación del ADN, modificación de la cromatina, psicosocial y psicoterapia. Las revistas se seleccionaron utilizando los siguientes criterios: (1) estudios empíricos en humanos; (2) los estudios incluyeron al menos una medida epigenética; (3) los estudios incluyeron cualquier intervención psicoterapéutica o psicosocial.

Solo cinco estudios cumplieron los criterios de selección. Perroud y col. (2013) examinaron 115 pacientes ambulatorios (y 52 controles) diagnosticados con TLP que exhibían comportamiento suicida o impulsos para-suicidas y hostilidad incontrolada. Todos recibieron terapia conductual dialéctica intensiva (4 semanas) más tratamiento farmacológico, que permaneció sin cambios durante el período de aplicación de la psicoterapia en la mayoría de los sujetos y se controló en el análisis estadístico. Además de la evaluación de la personalidad a través de la Entrevista de detección para el trastorno del eje II (SCID-II), la sintomatología depresiva se midió utilizando el Inventario de depresión de Beck-II (BDI-II), la versión francesa de la Entrevista de diagnóstico para estudios genéticos (DIGS) utilizado para evaluar los trastornos del Eje I, la Escala de desesperanza de Beck (BHS) se empleó para evaluar el negativismo y el pesimismo sobre el futuro, la Escala de impulsividad de Barratt (BIS-10) se utilizó para analizar la impulsividad, y las historias de trauma infantil se estimaron con la Infancia Cuestionario de trauma (CTQ). La extracción de ADN se realizó en leucocitos sanguíneos. Antes y después de la intervención psicoterapéutica, se midió el porcentaje de metilación CpG de los exones I y IV del gen de la proteína del gen del factor neurotófico derivado del cerebro (BDNF). El estudio mostró que, en comparación con los controles, los sujetos diagnosticados con DBP tienen un estado significativamente mayor de metilación (directamente proporcional al número de eventos traumáticos en la infancia) en ambas regiones del BDNF. Además, se encontró una asociación positiva entre el estado de metilación de BDNF y el nivel de depresión, desesperanza e impulsividad. En pacientes con TLP, la metilación de BDNF aumentó significativamente después de la intervención psicoterapéutica, especialmente en aquellos que no respondieron al tratamiento. Los que respondieron al tratamiento mostraron una disminución en el porcentaje de metilación. Los cambios en el estado de metilación se relacionaron significativamente con los cambios en los síntomas depresivos, la desesperanza y la impulsividad. No se encontró asociación entre los niveles plasmáticos de la proteína BDNF y el estado de metilación. Para analizar el tamaño del efecto, considerando que en este estudio se utilizaron porcentajes (proporciones), calculamos el índice h de Cohen. El tamaño del efecto del porcentaje de metilación (media de BDNF CpG exón I y BDNF CpG exón IV regiones IV) para> 75% de respondedores BDI es h = 0.77 ("Grande") y para> 50 a <75% de respondedores es h = 0.53 ("Medio"). El mismo comportamiento se observa para la desesperanza. Los que no responden (<25%) mantienen los niveles de BDI y desesperanza.

Un segundo estudio (Yehuda et al., 2013) evaluó a 16 veteranos con trastorno de estrés postraumático (TEPT) para determinar si la metilación de la citosina en la región promotora del gen GR NR3C1 y el gen de la proteína de unión 5 FK506 (FKBP5) (que codifica para una proteína co-chaperona del GR) predice la respuesta a la exposición prolongada a la psicoterapia (12 semanas). El nivel de metilación del ADN extraído de los linfocitos sanguíneos antes del tratamiento al final de la psicoterapia y a los 3 meses se midió el seguimiento. El grupo se dividió en respondedores y no respondedores de acuerdo con la presencia o ausencia de criterios de TEPT medidos a través de la Entrevista Clínica Estructurada para DSM-IV (SCID), la Escala de TEPT administrada por el médico (CAPS) y la Escala de síntomas del TEPT . La metilación del gen NR3C1 predijo la respuesta al tratamiento, pero no cambió significativamente con el tiempo. Los pacientes que tenían una mayor metilación antes del tratamiento tuvieron una mejor respuesta a la intervención. El resultado de una discriminación significativa entre respondedores y no respondedores en el pretratamiento para la metilación del promotor del exón 1F del gen GR (NR3C1) (calculamos el valor de Cohen d = 3.2 para el% de metilación y 3.3 para el número de sitios metilados) tiene un alto poder estadístico . De hecho, para Sawilowsky (2009), estos valores (superiores a 2) se clasifican como "enormes". La metilación del gen FKBP51 no predijo la respuesta al tratamiento, aunque tendió a disminuir en los pacientes que respondieron al tratamiento. En este estudio, los autores proponen que la psicoterapia es una forma de "regulador ambiental" que afecta los estados epigenéticos.

En una muestra de 56 sujetos, los pacientes con un diagnóstico de trastorno de pánico exhibieron una menor metilación en comparación con los controles en el gen de la monoaminooxidasa A (MAOA), que codifica una enzima que cataliza la desaminación oxidativa de aminas como la dopamina, la noradrenalina y la serotonina. Después de 6 semanas de TCC, un aumento en la metilación de MAOA se correlaciona con la reducción de los síntomas de agorafobia (Ziegler et al., 2016). Debido a que utilizaron el análisis ANOVA, el tamaño del efecto se estimó usando eta cuadrado cuadrado (η2p). Al inicio del estudio, informaron 11 de 13 islas CpG. Por lo tanto, para la isla más significativa, CpG13 con valor p <0.001 y η2p = 0.369 (d de Cohen = 6.28 "Enorme"), mientras que para las islas significativas que muestran el valor p más alto, CpG4, el valor p es 0.049 , η2p = 0.108 yd = 3.32 “Enorme”. Después de la intervención terapéutica, en comparación con la línea de base, informaron como 8 significativos de 13 islas CpG y destaca que CpG3 mantiene una alta significancia (valor p = 0.001, η2p = 0.446 , d = 2.9 "Enorme"), CpG4 aumenta (valor p = 0.003, η2p = 0.365, d = 3 "Enorme"), mientras que CpG13 y CpG12 se vuelven no significativos (d = 0.19 "Pequeño").

Otro estudio con 98 niños con trastornos de ansiedad que completaron 12 semanas de TCC encontró que los pacientes con la mayor reducción de la ansiedad, incluso aquellos que portan el genotipo de riesgo, mostraron niveles disminuidos de metilación de CpG IV de FKBP5 (Roberts et al., 2015). El porcentaje de metilación del ADN en las regiones promotoras FKBP5 y GR se midió antes y después de la TCC. El análisis estadístico consideró un modelo lineal mixto e informó que el cambio en la metilación del ADN del sitio CpG4 de FKBP5 se asoció significativamente con una respuesta al tratamiento "buena" (β = 0.04, P = 0.0069), que no permiten calcular el tamaño del efecto.

A pesar de no ser un estudio que explore exclusivamente la psicoterapia como tratamiento (Kahl et al., 2016), se encontró un aumento en la metilación de GLUT 1, un gen que codifica el transportador de glucosa independiente de insulina 1, que está involucrado en el metabolismo cerebral. una muestra de 52 pacientes deprimidos en comparación con 18 sujetos sanos. Además, los sujetos deprimidos cuya sintomatología depresiva estaba en remisión después del tratamiento (6 semanas de tratamiento hospitalario, TCC y antidepresivos) mostraron una metilación de GLUT 1 significativamente menor en comparación con los no remitentes. Este resultado sugiere el papel de la disfunción del metabolismo de la glucosa cerebral en el desarrollo y mantenimiento de la depresión. Utilizaron un modelo mixto con variables de metilación; factores fijos: posición de CpG; grupo de depresión; interacción entre la posición CpG y el grupo de depresión para evaluar. Como resultado, obtuvieron el estadístico F y el valor p para cada efecto, deduciendo como significativa la diferencia entre los grupos deprimidos y de control para la metilación basal del promotor GLUT1 [F (1,540) = 4,72; Valor de p = 0,030]. A partir de estos valores, calculamos el tamaño del efecto por η2p = 0.008 (considerado "Pequeño"). La comparación entre remitentes y no remitentes para la metilación de GLUT1 produce un efecto significativo de la remisión [F (1,268) = 15,73; P <0,001; entonces η2p = 0.06 "Medio"] y de los niveles basales de metilación de GLUT1 [F (1,268) = 15.70; P <0,001; entonces η2p = 0.06 "Medio"]. Los emisores disminuyen la metilación de GLUT1 a niveles similares a los controles.

Con pocas excepciones, los tamaños del efecto son altos, por lo que se fortaleció la importancia de los descubrimientos sobre la asociación entre las respuestas al tratamiento y los resultados epigenéticos.

La exploración de los mecanismos epigenéticos que pueden ser la base de los cambios psicoterapéuticos es un área de investigación en ciernes. Se deben refinar múltiples aspectos y se deben superar las limitaciones, como aumentar el tamaño de la muestra, homogeneizar tanto el fenotipo como el tipo de psicoterapia, incluidos controles sanos para evaluar si las variaciones en la metilación se deben al mero paso del tiempo y controlar factores ambientales confusos como como el uso de tabaco y drogas psiquiátricas. Otro aspecto a considerar es la duración de las psicoterapias; en general, en los estudios presentados no han excedido las 12 semanas, lo que puede ser insuficiente para causar cambios persistentes, por ejemplo, en el funcionamiento de la personalidad (Lindfors et al., 2015). Finalmente, los estudios en esta área deben comenzar a utilizar tejidos periféricos como un proxy para evaluar los cambios moleculares a nivel cerebral.

No es posible utilizar tejido cerebral in vivo para la investigación epigenética. Por otro lado, los estudios post mortem que usan tejido cerebral son útiles, pero también tienen limitaciones, como la discordancia temporal entre el desarrollo del fenotipo y el tiempo de análisis, los cambios en los patrones de metilación debido a las causas de muerte y los tamaños de muestra pequeños (Bakulski et al. , 2016). Esto hace que la sangre periférica y las células bucales sean los tipos de tejido preferidos para la investigación en psiquiatría, dada la facilidad de recolección de muestras no invasivas y la posibilidad de obtener muestras más grandes. A pesar de estas ventajas, su uso implica una serie de consideraciones y limitaciones (para revisiones exhaustivas del tema, ver Bakulski et al., 2016). El análisis del componente principal reveló que el componente más importante para explicar la variación en los niveles de metilación es precisamente el tipo de tejido (Farre et al., 2015). Otro aspecto a considerar es la existencia de un tipo diferente de modificación del ADN llamada hidroximetilación, un proceso muy activo en el cerebro, pero poco frecuente en la sangre. Los métodos habituales para determinar los niveles de metilación no logran distinguir entre los dos (Wen et al., 2014). El uso de sangre completa tiene la desventaja de la heterogeneidad celular. Los algoritmos para estimar los tipos de células y crear paneles de referencia de células sanguíneas para diferentes poblaciones pueden ayudar a superar estas limitaciones (Bakulski et al., 2016).

En apoyo del uso de tejidos distintos del cerebro, existe evidencia preliminar de correlación entre el tejido cerebral y sangre periférica. Por ejemplo, en un estudio de muestras de biopsias del lóbulo temporal de pacientes con epilepsia y sangre periférica de sujetos sanos y pacientes esquizofrénicos, el análisis de metilación del ADN mostró una correlación del 7,9% entre sangre y cerebro, un porcentaje relativamente bajo, pero significativamente mayor de lo esperado por casualidad (Walton et al., 2016). Otros estudios muestran evidencia de una correlación entre los patrones de metilación del tejido muscular BDNF y los del tejido PFC en un estudio post mortem en humanos (Stenz et al., 2015); También, experimentalmente, se encontró concordancia entre el cerebro y la sangre de los ratones y la sangre del cordón umbilical humano (Kundakovic et al., 2015). En relación con FKBP5, los ratones expuestos a corticosteroides exhiben cambios en la metilación tanto en el hipocampo como en la sangre (Ewald et al., 2014). Estos hallazgos, aunque muy limitados, sugieren que los patrones de metilación del ADN de las células sanguíneas podrían usarse como biomarcadores de las respuestas del sistema nervioso central inducidas por el estrés.

***Discusión: Hacia un tratamiento psicoterapéutico basado en el mecanismo de enfermedad***

Desde que Freud (2001) se propuso construir una "ciencia natural de la psicología", basado en el estudio de la psicología cuantificable, el sorprendente avance del conocimiento científico ha hecho posible revelar no sólo la neurobiología de mecanismos subyacentes al funcionamiento mental, sino también las intrincadas relaciones que existen entre los genes y el medio ambiente, donde los procesos de regulación epigenética juegan un papel fundamental.

Aunque el problema de la causalidad múltiple en la psiquiatría no es nuevo (Jiménez, 1979) es ahora evidente que la comprensión de fenómenos psicológicos complejos, tales como la enfermedad mental, requiere una perspectiva que incluya múltiples niveles de análisis (Kendler, 2012), desde los genes hasta el comportamiento, incluyendo la estructura cerebral, el funcionamiento de áreas específicas como la amígdala, el procesamiento cognitivo, y los estados emocionales como la angustia (distress) o la depresión. Sugerimos que el mismo tipo de análisis multinivel propuesto para la psiquiatría debe aplicarse al estudio del cambio en psicoterapia. El análisis multinivel se aleja del reduccionismo biológico o psicológico para acoger un pluralismo epistemológico. Durante décadas, las teorías explicativas de la psicopatología han pasado por alto el hecho de que los seres humanos son unidades mente-cerebro. La construcción de una psicología científica propuesta por Freud, ha encontrado el "difícil problema" de que el mundo de los significados no puede ser reducido a los mecanismos moleculares. Sin embargo, un enfoque pluralista nos permitirá mejorar nuestra comprensión de los mecanismos biológicos involucrados en el cambio psicoterapéutico, más allá de la esfera psicológica.

Sabemos que los orígenes de la enfermedad mental están vinculados a la interacción ambiente-genoma y que esta interacción depende de los mecanismos epigenéticos (Heim y Binder, 2012). Por otro lado, también sabemos que la psicoterapia es efectiva (Lambert, 2013b), que sus resultados dependen en gran medida de factores no específicos (Wampold e Imel, 2015) relacionados con los procesos interpersonales (Mitchell, 1988; Stolorow, 2004), y que produce cambios biológicos en el sistema nervioso central (Barsaglini et al, 2014).

**Tabla 1**| Recomendaciones para investigación futura

1) Es necesario considerar que las modificaciones epigenéticas están influidas por múltiples variables ambientales (como el ejercicio, la dieta o el consumo de drogas) que pueden interferir con la evaluación de los cambios producidos por la psicoterapia.

(2) Porque los cambios epigenéticos pueden variar a lo largo de la vida e incluso revertirse, sería útil realizar estudios a largo plazo que incorporaran un enfoque desde un ciclo de vida.

3) Además, sería interesante determinar la especificidad del cambio epigenético en la psicoterapia. Para ello, será necesario definir y justificar con precisión tanto los cambios epigenéticos esperados, como la factores ambientales que se estudiarán, describiendo los factores psicobiológicos modelo en el que se incluyen.

4) Puede ser útil estudiar fenotipos o endofenotipos intermedios tales como ciertos atributos cognitivos, rasgos de personalidad, o el funcionamiento de sistemas neurobiológicos diferenciados.

5) También es necesario realizar estudios con un poder explicativo adecuado, con el registro anticipado de los genes diana y las estrategias de análisis, y con un enfoque en los dominios de funcionamiento transdiagnósticos.

6) La investigación debería incorporar modelos de "plasticidad" y "diferenciado susceptibilidad" a fin de medir no sólo la presencia/ausencia de enfermedad o vulnerabilidad al medio ambiente, sino también la posible influencia moderadora de factores positivos como el apoyo social o el bienestar subjetivo.

7) Por último, destacamos la necesidad de realizar estudios multiniveles que incluyan las complejas relaciones entre las variables (gen-gen, gen-ambiente, gen-cultura).

Tanto la interacción temprana con los cuidadores, como las experiencias interpersonales posteriores en la vida, permiten a los individuos adquirir nuevas estrategias para procesar el entorno social, de acuerdo con las exigencias del contexto y la etapa de desarrollo del individuo, favoreciendo así la adaptación. Los cambios epigenéticos emergen como un posible mecanismo de transformación de esta nueva información en una reconfiguración más o menos estable de los sistemas neurales y, finalmente, logrando una mejor adaptación fenotípica. Es precisamente en la interfaz entre el medio ambiente y nuestros genes, donde ocurren procesos epigenéticos y pueden ser entendidos como una forma para codificar biológicamente el impacto que los eventos de vida tienen en un organismo (Isles y Wilkinson, 2008), sirviendo como un puente molecular entre la "naturaleza" y la "crianza" (nurture) (Tammen et al., 2013). A ese respecto, podemos pensar que los mecanismos epigenéticos son la forma biológica en que se interioriza el medio ambiente y se convierte en parte de lo que los psicoanalistas llaman la realidad interna del sujeto. Se puede argumentar que esto es posible, ya que los procesos de activación y supresión de la actividad de los genes, como la metilación, tienen la propiedad de ser sensibles a los estímulos ambientales, a la vez de mantenerse estables a lo largo del tiempo. A este respecto, Levesque et al. (2014), estudiando los cambios epigenéticos en el genoma completo en adolescentes, proponen que existen dos grupos de genes: "genes de estado"; cuyos patrones de metilación son altamente variables, siendo capaces de cambiar en meses, y "genes de rasgos", que son permeables a influencias ambientales pero estables a lo largo del tiempo.

Kandel (1998, 1999) conceptualizó la psicoterapia como un tipo de de aprendizaje dependiente de las influencias ambientales, asociando su efecto neurobiológico con la expresión de ciertos genes relacionadas con el funcionamiento y la estructura de las conexiones sinápticas en el cerebro. Si esto es así, desde un punto de vista biológico, los cambios psicoterapéuticos dependen de las modificaciones epigenéticas. No obstante, aunque existe una cantidad significativa de pruebas relativas a los efectos biológicos de la psicoterapia, sólo unos pocos estudios han examinado los mecanismos epigenéticos subyacentes a este efecto. Por otro lado, también es sorprendente que, a pesar de la abundante información sobre el impacto del entorno psicosocial en el genoma, muy pocos estudios han analizado el efecto de la psicoterapia en el genoma.

En nuestra revisión, encontramos sólo cinco estudios sobre la relación entre la epigenética y la psicoterapia. Los estudios informados miraron sólo cinco genes (BDNF, NR3C1, FKBP51, MAOA, y GLUT1) relacionados con el sistema de estrés, la neurotransmisión, la neuroplasticidad y el metabolismo cerebral, y el PTSD, BPD, trastorno de pánico, MDD y ansiedad en los niños como fenotipos. Además, las breves intervenciones psicoterapéuticas hicieron difícil evaluar la estabilidad de los cambios epigenéticos a lo largo del tiempo. Los estudios identificados tienen diferentes objetivos en cuanto a de la relación entre la psicoterapia y la epigenética: mientras que algunos evaluaron las modificaciones epigenéticas que se producen después psicoterapia, otros estudiaron los cambios epigenéticos antes de aplicación del tratamiento.

Con la información disponible hasta ahora, es difícil evaluar el posible impacto clínico del estudio de la epigenética y la psicoterapia; sin embargo, el análisis de los cambios epigenéticos puede ayudar a identificar biomarcadores para mejorar el diagnóstico, abriendo también futuras posibilidades de investigación sobre el mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos (Dalton y otros, 2014) y la psicoterapia. Las experiencias traumáticas tempranas producen modificaciones epigenéticas en los genes del desarrollo neurológico que están relacionados con psicopatología adulta (especialmente el BPD) y pueden ser modificadas por la psicoterapia. Teniendo en cuenta las limitadas pruebas disponibles, algunos PDs como el BPD y el trastorno de pánico, muestran patrones distintivos de metilación de genes asociados con funciones de neurotransmisión o neuroplasticidad. La evidencia preliminar indica que estos perfiles de metilación pueden moderar el efecto de la psicoterapia o el cambio en función de la respuesta del paciente a ella. Incluso el estudio de ciertos cambios epigenéticos (como nivel de metilación) podría utilizarse como predictor e indicador de respuesta a la psicoterapia. Aunque hasta ahora sólo ha sido hipotetizado, la mejora farmacológica del aprendizaje y la memoria a través de modificaciones epigenéticas, podría potenciar el efecto de la psicoterapia y la rehabilitación a largo plazo, en las enfermedades del sistema nervioso central (Gavin et al., 2011).

Los niños heredan no sólo los genes de sus padres, sino también un entorno codificado en ellos. Dado que existen algunas pruebas de la transmisión transgeneracional de las modificaciones epigenéticas en los seres humanos expuestos a situaciones traumáticas (Yehuda et al., 2016), es posible formular la hipótesis de que los cambios epigenéticos producidos por la psicoterapia también podrían ser potencialmente transmitidos a la descendencia. Además, el hecho de que los cambios epigenéticos son reversibles puede ser un argumento para reforzar la indicación de psicoterapia.

Además de los cambios dinámicos del genoma, el reconocimiento de otras fuentes de variabilidad, tales como los polimorfismos genéticos, podrían hacer posible la identificación de los sujetos que, según el modelo de sensibilidad diferenciada, son particularmente receptivos a los estímulos ambientales positivos y pueden responder mejor a las intervenciones psicoterapéuticas. De hecho, las pruebas disponibles apoyan la noción de que el efecto de las intervenciones es mayor en los genotipos considerados susceptibles que en los no susceptibles (Bakermans-Kranenburg y van van IJzendoorn, 2015). Por consiguiente, el análisis de estas variables biológicas podrían ser útiles como indicador de respuesta y, por lo tanto, para el pronóstico en psicoterapia.

Jablonka y Lamb (2005) utilizan el concepto de "aprendizaje socialmente mediado", es decir, el aprendizaje de cómo se comportan los adultos para asegurar la supervivencia y el apareamiento. En el caso de los seres humanos, además de los comportamientos, es posible transmitir información simbólicamente a través del lenguaje, lo que constituye un nuevo sistema de herencia no genética. Los mismos autores sostienen que las diferentes dimensiones de la herencia -genética, epigenética, conductual y simbólica- interactúan entre sí en la configuración del fenotipo. La transmisión de información sobre cómo navegar por el mundo social a partir de aquellos que se perciben como fiables (cuidadores y compañeros/pares), habilita a los individuos cosechar eficientemente los beneficios de la vida comunitaria, es decir, la construcción de la llamada "confianza epistémica" (Fonagy y Allison, 2014). La psicoterapia puede actuar "recalibrando" los sistemas de sensibilidad del entorno social, por ejemplo, aumentando el valor de recompensa de las relaciones interpersonales, mejorando la calidad del vínculo y reduciendo indirectamente la ansiedad y los síntomas depresivos independientemente del trastorno específico (Quevedo, 2016).

Uno de los principales desafíos que plantea la investigación de fenómenos complejos como las PDs o el cambio en la psicoterapia, es cómo incorporar la complejidad inherente a estos fenómenos en sus métodos y en la interpretación de sus hallazgos, sin perder su valor heurístico (Cacioppo y Decety, 2011). Además, dada la creciente evidencia de cómo las condiciones sociales externas y, especialmente, cómo nuestra experiencia subjetiva de ellas pueden influir en una serie de procesos biológicos internos (Slavich y Cole, 2013), el estudio de la relación íntima entre los genes y el contexto ambiental es de particular relevancia. Aunque se ha sugerido que la psicoterapia podría considerarse como una "droga epigenética" (Stahl, 2012), todavía queda mucho camino por recorrer antes de que logremos comprender los mecanismos biológicos en los que se basan las intervenciones. En lo que respecta a la investigación en psicoterapia, este campo puede ser especialmente fértil, sobre todo si consideramos que el cambio resulta no sólo de las técnicas psicoterapéuticas específicas de la sesión, sino también de la capacidad de la relación terapéutica de promover el aprendizaje sobre uno mismo y sobre los demás, fuera del marco de la sesión, es decir, en el entorno social en el que se desarrolla el individuo (Fonagy et al., 2015). Esto se logrará si realizamos estudios que integren las complejas relaciones entre los niveles de análisis, incluyendo variables como la personalidad, la experiencia subjetiva y la cultura.

***Recomendaciones para investigación futura***

 Debemos ser cautelosos al considerar el estado de las investigaciones actuales en materia de epigenética y psicopatología, en particular los estudios de metilación, ya que se trata de un campo en desarrollo que debe hacer frente a una serie de limitaciones. Moffitt y Beckley (2015) enumeran algunas de ellas, a saber: 1) El pequeño tamaño del efecto ambiental que se espera que tenga el patrón de metilación, que está determinado predominantemente por la programación de la diferenciación celular, 2) La especificidad de los patrones de metilación de cada tejido y población celular, 3) Nuestro actual desconocimiento de las regiones más dinámicas y de aquellas con mayor sensibilidad al entorno social, 4) La necesidad de nuevos enfoques estadísticos y técnicas de laboratorio para el procesamiento de datos del epigenoma en su totalidad, (5) La necesidad de aclarar el vínculo entre la metilación y los verdaderos cambios en la expresión de los genes y el fenotipo, y finalmente (6) El riesgo de caer en un pensamiento determinista al interpretar resultados.

Se muestra un resumen de recomendaciones para futuras investigaciones en la Tabla 1.

***Contribuciones de los autores***

JJ y AB desarrollaron, organizaron y escribieron el manuscrito y formularon las conclusiones. CL contribuyó a escribir la sección de la relación naturaleza-crianza. LH y FM contribuyeron a la escritura de la sección de cambios en la expresión de los genes. YQ fue el primero en esbozar la sección de procesos subjetivos y epigenética. JJ, AB, JR, JS, LS, UR, RA, y MO diseñaron y perfilaron la idea inicial del artículo. PB, KJ y PL contribuyeron a la edición final del texto. JJ y PL obtuvieron la financiación (descrita a continuación). Todos los autores contribuyeron a la revisión del manuscrito. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión presentada.

***Financiación***

Este estudio fue apoyado por CONICYT (Fondo Nacional de Investigación y Tecnología), Proyecto FONDECYT N◦ 1150166, y la Beca N◦ PII20150035, con el cofinanciamiento del Fondo para la Innovación y la Competitividad (FIC) del Ministerio de Economía, Fomento y Turismo de Chile, a través de la Iniciativa Científica Milenio, Beca N◦ IS130005. Asimismo, este proyecto recibió financiamiento del Programa de Cooperación Científica con Universidades Latinoamericanas (Universidad de Chile) y KU Leuven, 2012-2013.

**Declaración de Conflicto de Intereses**: Los autores declaran que la investigación se llevó a cabo en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un posible conflicto de intereses.