

Iñaki Lorea-Conde<sup>1,2</sup>  
Patricio Molero<sup>3,4</sup>

# Implicaciones de los mecanismos epigenéticos en el desarrollo y tratamiento de los trastornos de la personalidad

<sup>1</sup>Fundación Argibide, Pamplona  
<sup>2</sup>Universidad Pública de Navarra  
<sup>3</sup>Clinica Universidad de Navarra  
<sup>4</sup>IDISNA (Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra)

La epigenética estudia los procesos de expresión génica que no requieren de la modificación de la secuencia de ADN, es decir, se ocupa de las diferentes trayectorias que un genotipo puede tomar a lo largo del desarrollo del organismo. Estos mecanismos están implicados en procesos biológicos básicos como la diferenciación celular o la selección sexual, en el desarrollo de enfermedades complejas como el síndrome de Rett y en trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia y la depresión, entre otros. Los estudios epigenéticos están proporcionando evidencias de que los eventos ambientales y los factores psicosociales pueden modificar el epigenoma. En este trabajo se revisan los estudios que analizan la influencia de eventos ambientales implicados en la patogénesis de rasgos de conducta y en la expresión fenotípica de dominios sintomáticos propios de los trastornos de la personalidad, como la sintomatología afectiva diferida tras acontecimientos adversos en la infancia y las alteraciones en la modulación del estrés. Además, el conocimiento de estos mecanismos epigenéticos puede contribuir a la identificación de nuevas dianas terapéuticas, tanto farmacológicas como psicoterapéuticas, en el tratamiento de los trastornos de personalidad.

**Palabras clave:** Epigenética, Metilación, Histonas, Trastornos de la personalidad, Estrés

*Actas Esp Psiquiatr* 2015;43(2):42-50

## Implications of Epigenetic Mechanisms in the Development and Treatment of Personality Disorders

Epigenetics deals with the genic expression processes that do not involve modifications of the DNA sequence, that is, focuses on the different trajectories of a given genotype throughout the organism's lifespan. These processes are involved in basic biological functions such as the cellular differentiation or sexual selection, in the development of complex diseases such as Rett's syndrome and in psychiatric disorders such as schizophrenia and depression among others. Epigenetic studies are yielding evidence that environmental events and psychosocial factors can modify the epigenome. This work reviews studies analyzing the influence of environmental factors involved in the pathogenesis of behavioral features and phenotypic expression of personality disorder's symptomatic domains, such as late onset affective symptoms related with early adverse events in childhood and dysfunction of stress modulation mechanisms. In addition, the knowledge of these epigenetic mechanisms may contribute to the identification of novel both psychotherapeutic and pharmacological therapeutic targets for the treatment of personality disorders.

**Keywords:** Epigenetics, Methylation, Histones, Personality disorders, Stress

---

Correspondencia:  
Iñaki Lorea Conde  
C/ Iturrama 7, entrepl.  
31015 Pamplona-Iruña  
Correo electrónico: i.lorea@fundacionargibide.org

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad y desde un punto de vista neurocientífico, se acepta que la conducta humana es resultado de la interacción entre tres factores: a) la dotación genética del organismo, b) las experiencias acumuladas por el organismo, es decir, la influencia de los eventos ambientales sobre el acervo genético y c) la percepción del sujeto de una situación dada. Esta visión se ha visto impulsada por las aportaciones de la genética al estudio de la personalidad<sup>1</sup>. Además, los conocimientos derivados de la teoría de la evolución han afianzado la idea de que la estructura del cerebro se modifica a través de procesos de selección natural y de que la variación genómica está unida a diferentes niveles de riesgo de psicopatología. Sin embargo, en la última década, la investigación genética ha dado un nuevo salto al aportar una visión más dinámica y modificable del genoma, que se encuentra permanentemente regulado por estímulos ambientales; este control se denomina regulación epigenética y determina cómo el ambiente físico y social puede provocar cambios en estructuras moleculares que intermedian en la expresión de los genes y cómo estos cambios pueden incluso ser transmitidos intergeneracionalmente<sup>2</sup>.

En este trabajo se examinan diversos estudios que analizan la influencia de los acontecimientos ambientales sobre los mecanismos de regulación génica, con particular atención a las consecuencias de esta interacción en la conformación del sistema nervioso, de rasgos de personalidad y de alteraciones en la personalidad.

### Epigenética y mecanismos epigenéticos

El término epigenética fue acuñado por el genetista Conrad Waddington<sup>3</sup> para definir el estudio de las interacciones entre el genotipo y el fenotipo, es decir, entre la información codificada en los genes y aquella que efectivamente se expresa. La epigenética estudia los procesos de expresión génica que no requieren de la modificación de la secuencia de ADN, en otras palabras, sin alterar la lectura de las bases nitrogenadas adenina, citosina, guanina y timina. El orden secuencial de estas moléculas en las regiones codificantes del genoma determina la naturaleza química de las proteínas que son codificadas por los genes y en consecuencia, su función. Estos procesos pueden actuar a lo largo de toda la vida del organismo. Desde un punto de vista neuronal, propuestas recientes han definido la epigenética como "la adaptación estructural de regiones cromosómicas para registrar, marcar o perpetuar estados de actividad modificados"<sup>4</sup>. En definitiva, la epigenética representa las diferentes trayectorias que un genotipo puede tomar a lo largo del desarrollo del organismo<sup>5</sup>. En la actualidad se han identificado dos mecanismos principales de regulación epigenética (Figura 1)<sup>6,7</sup>:

- a) **Metilación del ADN:** este fenómeno se produce al añadir un grupo metilo al par de bases citosina-guanina en la región promotora del gen. En la mayoría de los casos, la consecuencia de la metilación del ADN es una menor expresión del gen o "silenciamiento génico", a la vez que una menor metilación suele asociarse a una mayor activación en la transcripción del gen.
- b) **Modificación de histonas.** Las histonas son unas proteínas globulares alrededor de las que el ADN se enrolla de manera recurrente. El complejo ADN+histona se denomina *nucleosoma* y la agrupación de nucleosomas se denomina *cromatina*, que a su vez conforma los cromosomas. Una serie de fenómenos químicos (denominados acetilación, metilación, ubiquitinación, o fosfoacetilación, y llevados a cabo por proteínas modificadoras de las histonas como las enzimas acetiltransferasas, deacetilasas o metiltransferasas) que inciden en el posicionamiento de las histonas son capaces de alterar la estructura de la cromatina, haciéndola accesible o inaccesible a los factores de transcripción y en consecuencia, modificando la expresión del gen. Por ejemplo y de manera general, la acetilación de histonas abre la cromatina a los factores de transcripción y promueve la activación de la función génica, y la desacetilación determina la compactación de la cromatina y el silenciamiento de la actividad del gen.

### Epigenética, procesos biológicos básicos y enfermedad

Los mecanismos epigenéticos desempeñan un papel fundamental en múltiples procesos biológicos básicos para el desarrollo del organismo como por ejemplo, en los procesos de diferenciación celular: todas las células del cuerpo tienen el mismo genoma aunque desempeñan funciones diferentes y presentan estructuras diversas. Las marcas epigenéticas determinan qué genes se activan y silencian en cada célula, dotándola así de su naturaleza concreta y diferenciada (dando lugar a una neurona o a una célula hepática, por ejemplo). Asimismo, el silenciamiento del cromosoma X en los varones es también de naturaleza epigenética. También se ha demostrado que las diferencias que se observan a través del desarrollo ontogenético en el fenotipo de gemelos monocigóticos, que en principio comparten el mismo genotipo, se deben a diferentes patrones de metilación del ADN y de acetilación de histonas que ocurren durante el desarrollo<sup>8</sup>. Respecto a la función neuronal, la epigenética desempeña un papel destacado en la diferenciación celular en el neurodesarrollo, en el mantenimiento de los ritmos circadianos, en la mediación de cambios celulares inducidos por actividad sináptica en la terapia electroconvulsiva de la depresión, en la formación de contenidos mnésicos y en la plasticidad sináptica<sup>9</sup>. También se ha observado que la capacidad para el aprendizaje y la formación de la memoria experiencial se asocia con cambios rápidos y transitorios de

la metilación del ADN en el hipocampo (en el caso del aprendizaje asociativo y memoria del miedo) y con la modificación de histonas en el córtex prefrontal (en el caso de la extinción del miedo condicionado)<sup>10</sup>.

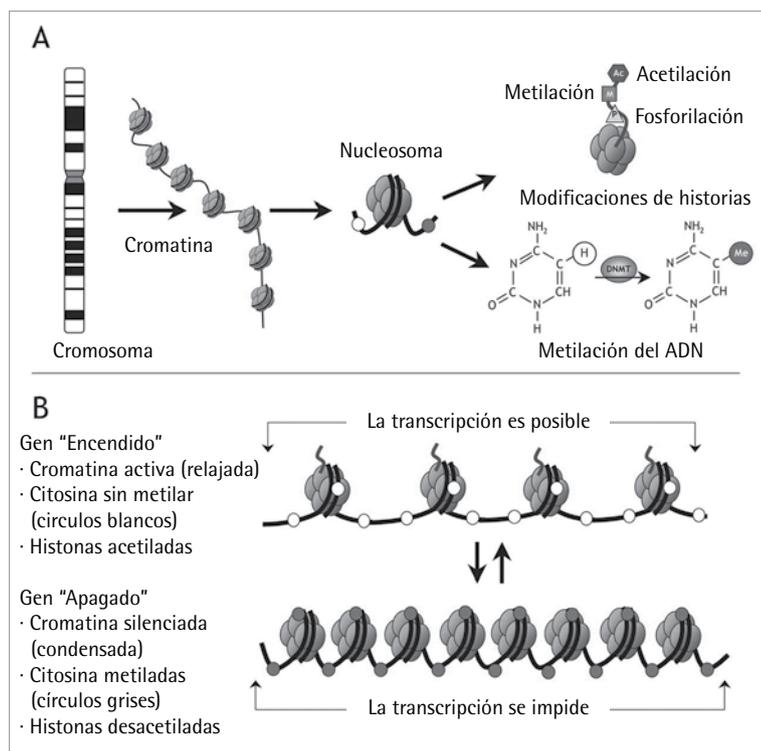
Por otra parte, estudios recientes están aportando evidencias de la implicación de procesos epigenéticos en el desarrollo de fenotipos conductuales en diversos trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia, depresión, adicción a drogas y trastornos de ansiedad<sup>11-14</sup>. Asimismo, se ha encontrado una contribución epigenética significativa en otros trastornos complejos como el síndrome de Rubinstein-Taybi, síndrome de Rett, síndrome del X frágil y la enfermedad de Alzheimer<sup>9</sup>. En el caso de la depresión, se ha planteado que existe una relación modulada por mecanismos epigenéticos, entre la disminución en la expresión del gen BDNF y la fisiopatología de la depresión. En concreto, se ha encontrado que acontecimientos adversos precoces se asocian a cambios estables en la transcripción del BDNF y éstos a su vez conducen a una menor expresión de RNAm y proteínas en la corteza prefrontal, amígdala e hipocampo<sup>15</sup>. Estos resultados se han observado asociados a mayor depresión, ansiedad y reactividad al estrés en la adolescencia y en la vida adulta.

En resumen, una de las aportaciones más relevantes de la epigenética es la afirmación de que las proteínas que modifican la cromatina son sensibles a señales del entorno, de tal manera que el ADN y las histonas pueden quedar marcadas en función de eventos ambientales. De esta manera se ha observado que el epigenoma puede cambiar en función de la alimentación<sup>16</sup>, el consumo de drogas<sup>17</sup>, el ejercicio<sup>18</sup> y el aprendizaje<sup>19</sup>.

## EPIGENÉTICA, CONDUCTA Y PERSONALIDAD

### Mecanismos epigenéticos en la conformación de rasgos de conducta

La investigación epigenética de la conducta está acumulando un creciente número de evidencias que señalan la relevancia de la interacción gen-ambiente en la conformación de los rasgos de conducta. En contextos de investigación animal, se ha observado que el tipo de cuidados maternos durante el período postnatal modifica el epigenoma del receptor glucocorticoide en el hipocampo de crías de rata y que estos cambios se asocian a diferentes niveles de respuesta al estrés<sup>20</sup>. En un trabajo que ha marcado un hito



Reproducida con permiso de Rodenhiser D, Mann M. *Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. CMAJ. January 31, 2006;174(3):341-8.*<sup>7</sup>

Figura 1

Representación esquemática de los principales mecanismos epigenéticos: (A) modificación de histonas y metilación de ADN y (B) cambios en la posición de la cromatina que determinan la transcripción del gen

en la investigación de la epigenética de la conducta animal, Weaver y su equipo observaron que las crías que recibían mejores cuidados maternos (limpieza y acicalamiento por parte de la madre) mostraban una menor metilación del gen receptor glucocorticoide en el hipocampo, de una manera independiente al genotipo heredado. Esta menor metilación produce una mayor expresión del receptor glucocorticoide, que atenúa la respuesta al estrés del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA). Por lo tanto, las ratas que reciben mejores cuidados en la infancia muestran una menor respuesta al estrés y menor propensión a la ansiedad.

La respuesta al estrés del eje HHA se ha estudiado también en muestras de humanos, relacionándose con eventos ambientales en la infancia. Así por ejemplo, en sujetos con historia de maltrato en la infancia, se ha encontrado que el haber sufrido abuso sexual se asocia con una mayor metilación del promotor del gen receptor glucocorticoide, y que la severidad del abuso correlaciona positivamente con el grado de metilación del gen<sup>21</sup>. Otros estudios han encontrado resultados similares, aunque sin analizar los mediadores epigenéticos: por ejemplo se ha encontrado que adultos sanos que refieren haber tenido unos peores cuidados maternos en su infancia presentan una mayor concentración de cortisol en saliva y una mayor liberación de dopamina en el estriado ante estímulos provocadores de estrés<sup>22</sup>. Estos datos concuerdan con evidencias de cambios epigenéticos (reducción de la metilación de citosinas específicas de la región reguladora del gen CRF en el hipotálamo y la amígdala, con incremento de la expresión del gen) que intermedian entre el estrés prenatal y la depresión y sensibilidad a los eventos estresantes en la vida adulta<sup>10</sup>.

Respecto a la duración de los efectos epigenéticos, se ha encontrado que las marcas epigenéticas pueden persistir hasta la edad adulta e influir en la vulnerabilidad a la psicopatología. En concreto, se ha hallado una mayor metilación del receptor glucocorticoide en cerebros de víctimas de suicidio que además presentaban historia de abuso en la infancia, en comparación con suicidas sin abuso en la infancia y con sujetos control<sup>23</sup>. Estos hallazgos sugieren que ciertos suicidios se podrían asociar al abuso infantil a través de mecanismos epigenéticos y que las marcas epigenéticas establecidas en la infancia pueden perdurar a largo plazo.

Sin embargo, también se ha observado que a pesar de la estabilidad de las marcas epigenómicas, éstas son reversibles a lo largo de la vida a través del empleo de fármacos y de la exposición a diferentes eventos ambientales. En un estudio que utilizó ratas adultas de baja respuesta al estrés y que recibieron adecuados cuidados maternos, se observó que la infusión de metionina (sustancia donante de metilo) revertía el patrón de metilación del receptor glucocorticoide en el hipocampo asociado a la baja respuesta al estrés y aumentaba la reactividad del eje HHA a los estímulos estresantes<sup>24</sup>. Asimismo, la administración de inhibidores de la DNA

metiltransferasa como la zebularina, 5-aza-deoxicitidina o RG-108 produce un efecto de inhibición del aprendizaje de la respuesta de congelamiento condicionado<sup>4</sup>. También se ha encontrado que el ácido valproico, ampliamente utilizado como anticonvulsivante y estabilizador del humor, consolida el aprendizaje de la extinción del miedo condicionado a través de su efecto inhibitorio de deacetilación de histonas en el BDNF de la corteza prefrontal<sup>25</sup>.

En la misma línea de investigación, se ha evaluado el efecto que el enriquecimiento ambiental, entendido como la exposición a nuevos ambientes, interacciones sociales más complejas o la realización voluntaria de ejercicio físico, produce sobre el epigenoma y el comportamiento. Se ha observado que el ejercicio físico induce la activación de fosfoacetilación de histonas H3 en el hipocampo y del gen C-Fos, lo cual permite una mejor estrategia de afrontamiento del estrés en animales de laboratorio<sup>26</sup>. Podría hipotetizarse la intervención de mecanismos epigenéticos similares en otros estudios realizados con humanos, donde se ha encontrado que el ejercicio físico aeróbico regular induce plasticidad en el hipocampo con un aumento de su volumen tanto en sujetos sanos como en afectados por esquizofrenia<sup>27</sup>. Además se ha observado que crías de ratas que recibieron bajos cuidados maternos modificaron su conducta hacia la de altos cuidados tras ser expuestas a un ambiente enriquecido<sup>28</sup> y crías que fueron sometidas a separación materna y que desarrollaron una alta reactividad del eje HHA al estrés, compensaron esta respuesta posteriormente a través de unas condiciones de crianza más favorables (cajas más grandes, más juguetes en diferentes lugares y más relaciones con iguales)<sup>29</sup>.

Estos resultados son concordantes con otros estudios que, si bien no han analizado mediadores epigenéticos, han encontrado que en humanos el enriquecimiento ambiental entre los 3 y 5 años se asocia con una mayor respuesta de activación psicofisiológica en medidas relacionadas con la maduración de regiones corticales y el procesamiento de la información<sup>30</sup>. En la misma dirección, modelos animales han propuesto algunos mecanismos epigenéticos como mediadores de los efectos beneficiosos del enriquecimiento ambiental: por ejemplo se ha encontrado un incremento global de la acetilación de histonas H3 y H4 en el córtex prefrontal y en el hipocampo asociado a mejoras en el aprendizaje<sup>31</sup>, un aumento de fosfoacetilación de histonas H3 del hipocampo relacionado con una menor respuesta de estrés y un mejor rendimiento cognitivo<sup>26</sup>, y una inducción de trimetilación de histonas H3 en el BDNF del hipocampo<sup>32</sup>.

Dado que uno de los factores de riesgo biológico para el trastorno antisocial es la hipoactivación autonómica, estos resultados sugieren que el enriquecimiento ambiental en la infancia podría tener un efecto beneficioso en la prevención del desarrollo de rasgos antisociales de la personalidad<sup>33</sup>. Por lo tanto, estas evidencias plantean que la crianza y el estilo educativo impactan no sólo en la conducta y en las emo-

ciones del niño, sino que también afectan al desarrollo de los sistemas de respuesta hormonal, neurofisiológicos y a la expresión del genotipo<sup>34</sup>.

En resumen, parece que los mecanismos epigenéticos son buenos candidatos para comprender la interacción entre genes y ambiente, es decir, el proceso por el cual el ambiente interacciona con el genoma y produce diferencias individuales en la expresión de rasgos específicos.

### Integración de epigenética y personalidad: el modelo de Depue

Por otra parte, se han realizado algunos intentos por desarrollar modelos de explicación de la personalidad que integran variables epigenéticas. Uno de los enfoques más elaborados es el de Depue<sup>35</sup>, que abarca además un enfoque genético, ambiental y de la psicología del rasgo. Dada su extensión, vamos a señalar de manera muy resumida sus aspectos principales, con especial atención a las variables epigenéticas. En este modelo, Richard A. Depue propone un enfoque dimensional de alteraciones de la personalidad que concibe como la expresión de valores extremos de rasgos básicos de personalidad normal. El desarrollo de estos valores extremos del rasgo es resultado de la interacción de tres factores: en primer lugar, los sistemas biológicos que subyacen al rasgo, en segundo lugar, las variaciones individuales de dichos sistemas biológicos determinadas por polimorfismos genéticos y finalmente, la influencia de los eventos ambientales sobre los sistemas neurobiológicos a través de la acción de mecanismos epigenéticos.

El primer rasgo y uno de los mejor estudiados es el neuroticismo, asociado al funcionamiento de tres sistemas biológicos: el sistema de liberación de corticotropina, el sistema serotoninérgico y sus polimorfismos en el transportador de serotonina, y el sistema glucocorticoide. Estos sistemas tienen como función regular la conducta de miedo ante estímulos amenazantes y la de ansiedad ante potenciales amenazas. Todos ellos ven modificada su funcionalidad a través de la influencia de los eventos adversos en la infancia. En este sentido, paradigmas de investigación animal<sup>36,37</sup> han observado que crías de ratas que reciben altos cuidados de sus madres presentan una serie de cambios neurobiológicos en cascada en el hipocampo que incluyen: a) mayor transmisión de serotonina, b) aumento de acetilación de histonas, c) aumento de expresión del gen receptor glucocorticoide y d) activación de factores neurotróficos (BDNF) que promueven la sinaptogénesis en el hipocampo. Asimismo, se ha hallado que la administración de un inhibidor de la deacetilación de histonas a ratas con elevada respuesta al estrés disminuye dicha respuesta, transformando su reacción como si hubieran sido criadas por madres que proporcionan altos cuidados.

Un aspecto crítico de estos hallazgos es el momento de desarrollo evolutivo en el que los eventos ambientales ocu-

rren, ya que los procesos epigenéticos podrían estar "abiertos" sólo en las primeras semanas de vida del roedor (quizás los primeros meses en primates). Por lo tanto, parecen existir periodos críticos en los que la experiencia interacciona con el desarrollo de regiones prosencefálicas que intervienen de manera significativa en la respuesta de ansiedad ante señales del ambiente<sup>38</sup>.

Un segundo rasgo analizado en este modelo es el de extraversión, entendido como predisposición al acercamiento a los estímulos positivos del ambiente, que producen motivación de incentivo. La base biológica de este sistema es el conjunto de proyecciones dopaminérgicas entre núcleo accumbens y área tegmental ventral, un circuito neuronal fundamental para la conducta motivada y para la sensación subjetiva de placer por la recompensa. Se ha observado que el estrés temprano inducido en roedores y en monos conlleva<sup>39</sup>: a) una sensibilización de las vías dopaminérgicas en el núcleo accumbens hacia la presencia de estresores en periodos posteriores de la vida, b) mayor facilidad para instaurar autoadministración de drogas y c) disminución significativa del transportador de dopamina en el accumbens. Si bien aún no se han identificado los mediadores epigenéticos de estos cambios, se ha propuesto que estos fenómenos pueden provocar una posición más extrema en el rasgo de extraversión que favorezca la emisión de conductas impulsivas e histriónicas, y cuyas consecuencias pueden conllevar un deterioro de la adaptación social del sujeto.

Depue propone que un tercer rasgo básico es la cercanía o intimidad social (*social closeness*), que orienta al sujeto a mantener relaciones sociales de apego estables a largo plazo y que está relacionado con la funcionalidad del sistema opioide endógeno, más en concreto con el receptor  $\mu$ . Sin embargo, señala la ausencia de investigaciones sobre influencias ambientales en la funcionalidad de este sistema de neurotransmisión, aunque es un hecho aceptado que la conducta de apego se modula a través de experiencias de interacción social en el periodo postnatal.

El rasgo de sensibilidad al rechazo social empuja al sujeto a evitar el malestar producido por la separación y se suscita por la exclusión grupal o por la amenaza de un daño o pérdida de las relaciones. La respuesta emocional a estos estados de pérdida es el dolor emocional, que está controlado, al menos en parte, por la región dorsal del córtex cingulado anterior. En situaciones de rechazo social, se ha observado una intensa activación del cingulado dorsal, que en coordinación con la amígdala genera una sensación corporal displacentera de dolor emocional. Valores extremos de este rasgo aparecen en personalidades de tipo dependiente, límite y evitativa. En este rasgo no hay trabajos de investigación que analicen efectos epigenéticos de las experiencias tempranas sobre la función del cingulado dorsal, aunque se reconoce que dichas experiencias influyen en la configuración de la confianza y relación de apego.

Finalmente, el último rasgo propuesto por Depue se denomina "restricción" (*constraint*) y refleja una dimensión

general de autorregulación de la conducta impulsiva en la que se establece un determinado nivel de umbral para la provocación de una respuesta emocional, motora o cognitiva. Este rasgo no afecta a ningún sistema emocional o motivacional en concreto sino que influye en los sistemas de conducta motivada, de cercanía social o de tendencia a la ansiedad, modulando unos determinados umbrales de respuesta ante los estímulos apropiados a cada sistema. Si bien no se explicitan los mediadores epigenéticos de esta influencia, se sabe que el asiento biológico principal de este rasgo es la función serotoninérgica, que presenta notables influencias sobre la conducta emocional, motivación, cognición, ingesta de alimentos, conducta sexual, etc.

En resumen, estos datos acentúan el valor biológico de las experiencias a las que un sujeto es expuesto en la infancia y a las que se expone a lo largo de la vida, al señalar que el ambiente puede modelar la activación de genes que determinan desde unos determinados rasgos de carácter hasta un fenotipo psicopatológico concreto. Según este modelo, la presencia de eventos ambientales puede interactuar con la dotación genética del individuo para modelar una expresión fenotípica con mayor inestabilidad afectiva y emocionalidad negativa, que pueden verse acompañadas de un mayor deterioro en las relaciones interpersonales. Estudios de metaanálisis han señalado estos tres aspectos como características comunes de los trastornos de la personalidad<sup>40</sup> y también se han hallado variables genéticas que contribuyen de manera independiente a cada factor<sup>41</sup>.

## Alteraciones epigenéticas en trastornos de la personalidad

Los estudios sobre epigenética en trastornos de la personalidad (TP) se encuentran en la actualidad en fase de desarrollo inicial. A la falta de apoyo empírico de la clasificación de los TP como entidades discretas, se añade la consideración actual de que la mayor parte de los trastornos mentales emergen a partir de una vulnerabilidad genética conferida por múltiples genes de pequeño tamaño del efecto, sobre la que interactúan factores ambientales<sup>42</sup>. Sin embargo, este planteamiento presenta aún importantes limitaciones<sup>43</sup>. En primer lugar, la causalidad puede ser bidireccional, en el sentido de que los factores causales pueden ser tanto biológicos como ambientales, es decir, el ambiente puede modelar la biología tanto como la biología puede influir en el ambiente. En segundo lugar, ningún trastorno mental dispone de marcadores biológicos específicos que lo identifiquen. Tercero, el peso de la heredabilidad es muy relativo, al no sobrepasar el 50% de la variabilidad en cualquier rasgo o síntoma. Finalmente, las categorías actuales de los trastornos mentales no están asociadas con una respuesta esperable a un tratamiento. Además, el estudio de la personalidad resulta un ejemplo paradigmático de la complejidad de la relación cerebro-mente: mientras la mente no se puede entender sin el cerebro, los procesos mentales presentan

propiedades emergentes que no pueden ser explicadas sólo a nivel celular.

Teniendo en cuenta estas limitaciones, los estudios epigenéticos se han realizado hasta ahora principalmente en sujetos diagnosticados de trastorno límite de la personalidad (TLP) y confirman las alteraciones en procesos de metilación de DNA y de modificación de histonas. En un trabajo publicado recientemente<sup>44</sup> se ha encontrado que sujetos TLP presentaban una asociación entre el maltrato en la infancia y una mayor metilación del BDNF. Además, los pacientes que no respondieron al tratamiento psicoterapéutico incrementaron la metilación en este gen, mientras que los que mejoraron disminuyeron el grado de metilación en el BDNF. Este mismo grupo observó que en sujetos TLP la severidad del abuso sexual en la infancia correlacionaba con una mayor metilación del receptor glucocorticoide<sup>21</sup>. Estos resultados significan un menor efecto de regulación negativa del receptor glucocorticoide sobre la función del HHA, y la hiperfunción HHA se ha propuesto como un mecanismo relevante que impacta en la psicopatología del adulto y más en concreto, puede favorecer el desarrollo de TLP<sup>45</sup>. Resultados similares han asociado en una muestra comunitaria de mujeres, el abuso sexual en la infancia con una mayor metilación del gen transportador de serotonina, y el grado de metilación de este gen con los síntomas del trastorno antisocial<sup>46</sup>. Además, la relación entre la metilación del transportador de serotonina y los síntomas del trastorno antisocial fue más intensa en los portadores del alelo "s" del transportador de serotonina.

Finalmente otro trabajo observó una mayor metilación en 5 genes implicados en el desarrollo de trastornos neuropsiquiátricos: HTR2A (receptor de serotonina), NR3C1 (receptor glucocorticoide), MAOA (enzima monoaminoxidasa), MAOB (enzima monoaminoxidasa), S-COMT (enzima Catecol-O-Metil-Transferasa) en un grupo de pacientes TLP<sup>47</sup>, con una mayor metilación en el subgrupo de mujeres. Estas alteraciones en la metilación pueden disminuir la función de los genes implicados y contribuir así al desarrollo del TLP. También se ha observado que la depresión de la madre durante el embarazo influye en la respuesta al estrés de los hijos en la infancia<sup>48</sup>, y se ha propuesto que el estrés en la infancia puede modular epigenéticamente la expresión de genotipos que influyan en la configuración de tipos de apego con mayor riesgo de desarrollar un TLP<sup>45</sup>.

## CONCLUSIONES

La investigación sobre la influencia de factores epigenéticos en la expresión de psicopatología y de la personalidad es muy prometedora aunque se encuentra en un estado preliminar. La dirección de este conocimiento nos orienta hacia el estudio del tipo de experiencias que son capaces de modificar el epigenoma que subyace a la

psicopatología. Un mayor conocimiento de estos factores redundará en una mejor detección y evitación de experiencias tempranas patógenas<sup>5</sup>. Asimismo, la epigenética acentúa el valor biológico de las experiencias a las que un sujeto es expuesto en la infancia y a las que se expone a lo largo de la vida, al señalar que el ambiente puede modelar la activación de genes que determinan un fenotipo psicopatológico determinado. Por ejemplo, se ha comprobado que la adversidad ambiental en la infancia activa mecanismos epigenéticos que aumentan la respuesta del eje HHA a estímulos estresantes, fenotipo hallado en diversos trastornos de la personalidad, como el TLP o los trastornos del clúster C (ansioso). Este conocimiento puede ayudar a los clínicos implicados en el tratamiento de pacientes con TP a entender mejor cómo pueden haberse desarrollado los rasgos más desadaptativos de sus pacientes, desarrollando hipótesis basadas en la interacción genes-ambiente. Asimismo, estos resultados pueden resultar de particular importancia en el diseño de programas de prevención, que han de enriquecerse con la integración de la perspectiva genómica, puesto que la crianza no sólo influye en la conducta y emociones del niño, sino también en la función neurohormonal y en la expresión del genotipo<sup>34,49</sup>.

Por otra parte, la investigación epigenética ha mostrado que algunas expresiones fenotípicas pueden ser alteradas mediante cambios epigenéticos provocados por tratamientos farmacológicos. Estos resultados son muy esperanzadores aunque en la actualidad aún son demasiado inespecíficos. Estudios futuros podrían focalizarse en sustancias que compensen patrones epigenéticos patológicos. Por ejemplo, líneas de estudio actuales plantean que la disminución de BDNF está directamente implicada en la fisiopatología de la depresión, y que la restauración del BDNF mediada por el tratamiento antidepresivo contribuye a la mejoría del estado depresivo al revertir modificaciones epigenéticas inducidas por eventos traumáticos y estrés<sup>50</sup>.

También se han revisado investigaciones que señalan el valor de las experiencias para modificar patrones epigenéticos. Esto sugiere que la psicoterapia, en la medida en que promueve la emisión de nuevas conductas y la exposición a nuevos ambientes, puede ser eficaz para modificar no sólo la conducta y la personalidad, sino la expresión de los genes que subyacen a conductas y rasgos disfuncionales<sup>51</sup>. En concreto, se ha señalado que las intervenciones terapéuticas que utilizan el enriquecimiento ambiental para mejorar la red de apoyo del sujeto (promover el cuidado maternal, el ambiente familiar satisfactorio, el apoyo de amistades cercanas) poseen capacidad de atenuar la influencia del abuso en la infancia sobre el riesgo de padecer depresión<sup>29,52</sup>. En la misma dirección, trabajos recientes han encontrado que pacientes TLP que responden a la psicoterapia disminuyen la metilación en el gen BDNF<sup>44</sup>. Es interesante observar que en este estudio la psicoterapia empleada tiene un carácter intensivo, con terapia grupal e individual de frecuencia diaria.

Otros trabajos que han mostrado mejoras clínicas significativas acompañadas de cambios en el metabolismo cerebral de la glucosa en pacientes obsesivo-compulsivos también utilizaban protocolos de tratamiento de elevada intensidad, con psicoterapia diaria y realización diaria de varias horas de tareas de exposición con prevención de respuesta<sup>53</sup>. Estos datos parecen congruentes con algunas observaciones<sup>54</sup> que señalan que la elevada intensidad del factor ambiental es un aspecto crítico en la producción de efectos epigenéticos.

Finalmente se ha señalado la influencia del enriquecimiento ambiental sobre la epigenética de la respuesta al estrés. Es interesante observar cómo los programas psicoterapéuticos incorporan casi de manera universal estas orientaciones de tratamiento en forma de recomendaciones de ejercicio físico, mejora del uso del tiempo libre, frecuentación de relaciones sociales y participación en actividades lúdicas. En conjunto, estos hallazgos parecen refrendar las palabras del premio Nobel Erik Kandel<sup>55</sup> cuando afirmó que "la psicoterapia es eficaz y produce cambios a largo plazo en el comportamiento; presumiblemente lo hace mediante el aprendizaje, que produce cambios en la expresión de genes que alteran el patrón anatómico de interacciones entre neuronas".

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bagot RC, Meaney MJ. Epigenetics and the biological basis of gene x environment interactions. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2010;49(8):752-71.
2. Harper LV. Epigenetic inheritance and the intergenerational transfer of experience. *Psychological Bulletin*. 2005;131(3):340-60.
3. Waddington CH. Epigenetics and Evolution. *Symposia of the Society for Experimental Biology*. 1953;7:186-99.
4. Day JJ, Sweatt JD. Epigenetic Treatments for Cognitive Impairments. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(1):247-60.
5. Masterpasqua F. Psychology and Epigenetics. *Review of General Psychology*. 2009;13(3):194-201.
6. Toyokawa S, Uddin M, Koenen KC, Galea S. How does the social environment 'get into the mind'? Epigenetics at the intersection of social and psychiatric epidemiology. *Social Science and Medicine*. 2012;74(1):67-74.
7. Rodenhiser D, Mann M. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. *Canadian Medical Association Journal*. 2006;174(3):341-8.
8. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(30):10604-9.
9. Levenson JM, Sweatt JD. Epigenetic mechanisms in memory formation. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005;6(2):108-18.
10. Roth TL. Epigenetics of neurobiology and behavior during development and adulthood. *Developmental Psychobiology*. 2012;54(6):590-7.
11. Muschler MAN, Hillemecher T, Kraus C, Kornhuber J, Bleich S, Frieling H. DNA methylation of the POMC gene promoter is associated with craving in alcohol dependence. *Journal of Neural Transmission*. 2010;117(4):513-9.

12. Bredy TW, Barad M. The histone deacetylase inhibitor valproic acid enhances acquisition, extinction, and reconsolidation of conditioned fear. *Learning & Memory*. 2008;15(1):39-45.
13. Tremolizzo L, Carboni G, Ruzicka WB, Mitchell CP, Sugaya I, Tueting P, et al. An epigenetic mouse model for molecular and behavioral neuropathologies related to schizophrenia vulnerability. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(26):17095-100.
14. Tsankova NM, Bertoni O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nature Neuroscience*. 2006;9(4):519-25.
15. Roth TL, Sweatt JD. Epigenetic marking of the BDNF gene by early-life adverse experiences. *Hormones and Behavior*. 2011;59(3):315-20.
16. Brasacchio D, Okabe J, Tikellis C, Balcerczyk A, George P, Baker EK, et al. Hyperglycemia Induces a Dynamic Cooperativity of Histone Methylase and Demethylase Enzymes Associated With Gene-Activating Epigenetic Marks That Coexist on the Lysine Tail. *Diabetes*. 2009;58(5):1229-36.
17. Maze I, Nestler EJ. The epigenetic landscape of addiction. *Addiction Reviews*. 2011;1216:99-113.
18. Levin BE. Epigenetic Influences on Food Intake and Physical Activity Level: Review of Animal Studies. *Obesity*. 2008;16:S51-S4.
19. Day JJ, Sweatt JD. Epigenetic Mechanisms in Cognition. *Neuron*. 2011;70(5):813-29.
20. Weaver ICG, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*. 2004;7(8):847-54.
21. Perroud N, Paoloni-Giacobino A, Prada P, Olié E, Salzmann A, Nicastro R, et al. Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: A link with the severity and type of trauma. *Translational Psychiatry*. 2011;1.
22. Pruessner JC, Champagne F, Meaney MJ, Dagher A. Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using [<sup>11</sup>C]-raclopride. *Journal of Neuroscience*. 2004;24(11):2825-31.
23. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonte B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*. 2009;12(3):342-8.
24. Weaver ICG, Champagne FA, Brown SE, Dymov S, Sharma S, Meaney MJ, et al. Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: Altering epigenetic marking later in life. *Journal of Neuroscience*. 2005;25(47):11045-54.
25. Bredy TW, Wu H, Crego C, Zellhoefer J, Sun YE, Barad M. Histone modifications around individual BDNF gene promoters in prefrontal cortex are associated with extinction of conditioned fear. *Learning & Memory*. 2007;14(4):268-76.
26. Collins A, Hill LE, Chandramohan Y, Whitcomb D, Droste SK, Reul JMHM. Exercise Improves Cognitive Responses to Psychological Stress through Enhancement of Epigenetic Mechanisms and Gene Expression in the Dentate Gyrus. *Plos One*. 2009;4(1).
27. Pajonk F-G, Wobrock T, Gruber O, Scherk H, Berner D, Kaizl I, et al. Hippocampal Plasticity in Response to Exercise in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 2010;67(2):133-43.
28. Champagne FA, Meaney MJ. Trans generational effects of social environment on variations in maternal care and behavioral response to novelty. *Behavioral Neuroscience*. 2007;121(6):1353-63.
29. Francis DD, Diorio J, Plotsky PM, Meaney MJ. Environmental enrichment reverses the effects of maternal separation on stress reactivity. *Journal of Neuroscience*. 2002;22(18):7840-3.
30. Raine A, Venables PH, Dalais C, Mellington K, Reynolds C, Mednick SA. Early educational and health enrichment at age 3-5 years is associated with increased autonomic and central nervous system arousal and orienting at age 11 years: Evidence from the Mauritius Child Health Project. *Psychophysiology*. 2001;38(2):254-66.
31. Fischer A, Sananbenesi F, Wang X, Dobbin M, Tsai L-H. Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling. *Nature*. 2007;447(7141):178-U2.
32. Kuzumaki N, Ikegami D, Tamura R, Sasaki T, Niikura K, Narita M, et al. Hippocampal Epigenetic Modification at the Doublecortin Gene is Involved in the Impairment of Neurogenesis With Aging. *Synapse*. 2010;64(8):611-6.
33. Vloet TD, Konrad K, Huebner T, Herpertz S, Herpertz-Dahlmann B. Structural and functional MRI-findings in children and adolescents with antisocial behavior. *Behavioral Sciences and the Law*. 2008;26(1):99-111.
34. Scott S. Parenting quality and children's mental health: biological mechanisms and psychological interventions. *Current Opinion in Psychiatry*. 2012;25(4):301-6.
35. Depue RA. Genetic, environmental, and epigenetic factors in the development of personality disturbance. *Development and Psychopathology*. 2009;21(4):1031-63.
36. Sapolsky RM. Mothering style and methylation. *Nature Neuroscience*. 2004;7(8):791-2.
37. Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. 2007;8(5):355-67.
38. Champagne DL, Bagot RC, van Hasselt F, Ramakers G, Meaney MJ, de Kloet ER, et al. Maternal care and hippocampal plasticity: Evidence for experience-dependent structural plasticity, altered synaptic functioning, and differential responsiveness to glucocorticoids and stress. *Journal of Neuroscience*. 2008;28(23):6037-45.
39. Meaney MJ, Brake W, Gratton A. Environmental regulation of the development of mesolimbic dopamine systems: a neurobiological mechanism for vulnerability to drug abuse? *Psychoneuroendocrinology*. 2002;27(1-2):127-38.
40. Saulsman LM, Page AC. The five-factor model and personality disorder empirical literature: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*. 2004;23(8):1055-85.
41. Kendler KS, Aggen SH, Czajkowski N, Roysamb E, Tambs K, Torgersen S, et al. The Structure of Genetic and Environmental Risk Factors for DSM-IV Personality Disorders A Multivariate Twin Study. *Archives of General Psychiatry*. 2008;65(12):1438-46.
42. Gabbard GO. Mind, brain, and personality disorders. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(4):648-55.
43. Paris J. Endophenotypes and the Diagnosis of Personality Disorders. *Journal of Personality Disorders*. 2011;25(2):260-8.
44. Perroud N, Salzmann A, Prada P, Nicastro R, Hoeppli ME, Furrer S, et al. Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene. *Translational Psychiatry*. 2013;3.
45. Steele H, Siever L. An attachment perspective on borderline personality disorder: Advances in gene-environment considerations. *Current Psychiatry Reports*. 2010;12(1):61-7.

46. Beach SRH, Brody GH, Todorov AA, Gunter TD, Philibert RA. Methylation at 5HTT mediates the impact of child sex abuse on women's antisocial behavior: An examination of the iowa adoptee sample. *Psychosomatic Medicine*. 2011;73(1):83-7.
47. Dammann G, Teschler S, Haag T, Altmüller F, Tuczek F, Dammann RH. Increased DNA methylation of neuropsychiatric genes occurs in borderline personality disorder. *Epigenetics*. 2011;6(12):1454-62.
48. Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M, Grunau R, Misri S, Devlin AM. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*. 2008;3(2):97-106.
49. Meaney MJ. Epigenetics and the Biological Definition of Gene x Environment Interactions. *Child Development*. 2010;81(1):41-79.
50. Kimpton J. The Brain Derived Neurotrophic Factor and Influences of Stress in Depression. *Psychiatria Danubina*. 2012;24:S169-S71.
51. Kaplan GB, Heinrichs SC, Carey RJ. Treatment of addiction and anxiety using extinction approaches: Neural mechanisms and their treatment implications. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2011;97(3):619-25.
52. Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of Depression: Genetic and Environmental Factors. *Psychiatric Clinics of North America*. 2012;35(1):51-+.
53. Saxena S, Gorbis E, O'Neill J, Baker SK, Mandelkern MA, Maidment KM, et al. Rapid effects of brief intensive cognitive-behavioral therapy on brain glucose metabolism in obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*. 2009;14(2):197-205.
54. Dudley KJ, Li X, Kobor MS, Kippin TE, Bredy TW. Epigenetic mechanisms mediating vulnerability and resilience to psychiatric disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2011;35(7):1544-51.
55. Kandel ER. A new intellectual framework for psychiatry. *American Journal of Psychiatry*. 1998;155(4):457-69