

Más allá del determinismo: epigenética, libertad y responsabilidad social

Beyond Determinism: Epigenetics, Freedom, and Social Responsibility

Ana Julia Ticchi¹

UBA

Resumen

La epigenética ha transformado la comprensión de cómo los factores ambientales y sociales influyen en la biología humana sin alterar la secuencia del ADN. Este trabajo revisa la evolución histórica del concepto, los mecanismos epigenéticos centrales, metilación del ADN, modificaciones de histonas y ARN no codificante, y su papel en la regulación génica, la plasticidad neuronal y el desarrollo. Se destaca cómo las experiencias tempranas adversas (ELA) pueden modificar de forma duradera los sistemas de estrés, la función inmunitaria y los circuitos neuronales a través de mecanismos epigenéticos, aumentando la vulnerabilidad a trastornos neuropsiquiátricos. Al mismo tiempo, se analizan los procesos de resiliencia, la plasticidad epigenética y la posibilidad de reversión parcial de estas marcas mediante ambientes protectores e intervenciones psicosociales. El artículo integra perspectivas de la epigenética social, resaltando la influencia de los determinantes sociales de la salud en el envejecimiento, la enfermedad y las desigualdades intergeneracionales. Finalmente, se discuten las implicancias éticas y conceptuales del determinismo epigenético y la necesidad de enfoques interdisciplinarios para interpretar y comunicar estos hallazgos de manera responsable.

Palabras clave (español): epigenética, adversidad temprana, plasticidad neuronal, determinantes sociales, resiliencia.

Abstract (English)

Epigenetics has reshaped the understanding of how environmental and social factors influence human biology without altering DNA sequence. This article reviews the historical development of the concept and the main epigenetic mechanisms, DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNAs, highlighting their roles in

¹ Ana Julia Ticchi, Bióloga (UNMDP) y Doctora en Ciencias Biológicas por la Universidad de Buenos Aires. Mi tesis doctoral, realizada en el Laboratorio de Neuroendocrinoinmunología (CEFyBO – UBA/CONICET), se centró en estudiar los mecanismos neuroepigenéticos que median los efectos de la activación inmune materna (MIA) durante la gestación y la acción neuroprotectora de compuestos bioactivos, particularmente el resveratrol. Mi formación integra enfoques de neuroinmunología, epigenética, biología molecular y desarrollo temprano, utilizando modelos celulares, animales y metodologías de análisis de vías de señalización. Mi producción científica incluye publicaciones en revistas internacionales y participación en congresos nacionales e internacionales. Actualmente me desempeño en docencia universitaria en la Facultad de Odontología de la UBA, en la Cátedra de Biofísica, donde participo de actividades de enseñanza y formación académica de grado. Mi interés profesional continúa orientado a comprender cómo la interacción entre inflamación, citocinas y plasticidad epigenética influye en el desarrollo y la programación neurobiológica. Correo de contacto: julia.ticchi@gmail.com

gene regulation, neuronal plasticity, and development. Early Life Adversity (ELA) is examined as a key factor capable of producing long-lasting epigenetic changes affecting stress-response systems, immune function, and neural circuits, thereby increasing vulnerability to neuropsychiatric disorders. At the same time, the review discusses resilience processes, epigenetic plasticity, and the potential reversibility of these marks through supportive environments and psychosocial interventions. Integrating the field of social epigenetics, the article emphasizes how social determinants of health shape epigenetic aging, disease risk, and intergenerational inequalities. Finally, it addresses the ethical and conceptual implications of epigenetic determinism and underscores the importance of interdisciplinary approaches for responsible interpretation and communication of epigenetic findings.

Keywords: epigenetics, early life adversity, neuronal plasticity, social determinants, resilience.

La paradoja del genoma: poca codificación, mucha complejidad

El Proyecto Genoma Humano, iniciado en 1990, generó una de las mayores expectativas científicas del siglo XX. Se creyó que descifrar la secuencia completa del ADN desvelaría los secretos de la vida, biología y medicina. Sin embargo, cuando en el 2003 se anunció su finalización se derrumbó la idea de que la secuencia genética por sí sola bastaba para explicar la complejidad de la vida, es decir, la idea de que la complejidad biológica dependía directamente del número de genes. Dos hallazgos fueron clave para limitar la visión puramente genética. En primer lugar, la mínima codificación proteica: se descubrió que alrededor del 2% del genoma humano codifica proteínas, dejando sin funciones definidas a la mayor parte del ADN. Además, se vio que el nivel percibido de complejidad de los humanos no estaba acompañado de un aumento en el número de genes en comparación con las "especies inferiores", eliminando la idea de que la complejidad biológica se debía únicamente a la cantidad de genes. Se descubrió que el ser humano posee alrededor de 25.000 genes, apenas unos pocos miles más que un gusano o una mosca. Este descubrimiento tuvo un impacto importante en la biología alejándola de una visión puramente genética y determinista reconociendo que los factores ambientales, las experiencias de vida y el contexto celular desempeñan un papel crucial en la

configuración de la actividad génica y los fenotipos individuales. Sin embargo, si todos compartimos una dotación genética similar, ¿de dónde proviene la diversidad de formas, funciones, comportamientos y respuestas frente al ambiente?

La respuesta llegó con el resurgimiento de la Epigenética introduciendo un nuevo nivel de regulación y revelando que la regulación de genes es un proceso dinámico y flexible mediado por ciertas marcas químicas.

De Aristóteles a Waddington: un concepto con historia

Aunque la epigenética es un tema de gran actualidad, el término es antiguo; ha cambiado drásticamente su significado con el tiempo, particularmente después del año 2000. El adjetivo «epigenético» existía muchos siglos antes del sustantivo «*epigenética*»; sin embargo, estaba relacionado con «*epigénesis*». El término génesis (griego) se traduce como “origen”, y epi como “en” o “después”. Fue Aristóteles quien propuso la idea de epigénesis, en la que describía que el macho aporta la "forma" o principio activo, mientras que la hembra aporta la "materia" para la formación de un organismo que se desarrolla a partir de un estado inicial indiferenciado mediante una serie de etapas graduales en *Historia Animalium* y *Generatione Animalium* (IV a.C.). Sin embargo, el término como tal fue acuñado mucho más tarde. Más adelante, el médico y fisiólogo William Harvey revivió y amplió esta idea en su tratado *Exercitationes de Generatione Animalium* (1651) enfatizando el desarrollo como un proceso gradual de creciente complejidad a partir de material homogéneo en el óvulo. Esta postura contrastaba con la teoría de la preformación, que sostenía que el embrión ya estaba formado desde el origen y solo crecían en tamaño. El enfoque de Harvey fue neoaristotélico, combinando las ideas de Aristóteles con nuevas observaciones empíricas y un rechazo más firme al preformacionismo. Finalmente, sería el anatomista Caspar Friedrich Wolff quien acuñaría

por primera vez el término “epigénesis” en *Theoria Generationis* (1759), formalizando el concepto y aportando una base microscópica que consolidó la visión epigenética del desarrollo.

En 1942, el embriólogo Conrad Waddington introdujo el término epigenética, retomando la tradición de la epigénesis y definiéndola como el conjunto de procesos que conectan el genotipo con el fenotipo. Su concepto de epigenotipo describía una red de interacciones del desarrollo donde alteraciones tempranas pueden generar anomalías progresivas. Su modelo del “paisaje epigenético” ilustró las posibles trayectorias que sigue una célula durante la diferenciación, anticipando ideas modernas sobre regulación de la expresión génica. Así, los orígenes de la epigenética se basaron principalmente en consideraciones conceptuales sobre cómo las influencias genéticas y ambientales moldean la formación de tipos celulares y tejidos durante el desarrollo embrionario. El modelo conceptual de Waddington sentó las bases de la epigenética, pero la disciplina moderna no vería su verdadero auge hasta que la biología molecular de finales del siglo XX y principios del XXI lograra descifrar la maquinaria molecular de ese 'paisaje': la cromatina y sus modificaciones químicas. Aunque la organización general del ADN se comprendió a mediados del siglo XX, el gran impulso de la epigenética llegó recién en las décadas de 1990 y 2000, gracias a técnicas de clonación y métodos bioquímicos que permitieron identificar enzimas que “escriben” y “borran” marcas epigenéticas.

La epigenética moderna

En la actualidad, la epigenética se reconoce ampliamente como el estudio de las alteraciones estructurales y bioquímicas hereditarias de la cromatina que modifica la actividad génica sin alterar la secuencia de ADN. Las definiciones modernas enfatizan los mecanismos moleculares claves, como la metilación del ADN (ADNm), las

modificaciones de histonas, las modificaciones del ARN, la remodelación de la cromatina y la regulación del ARN no codificante (ARNnc), que regulan la expresión genética y pueden ser estables a través de las divisiones celulares, a veces incluso a través de generaciones. Los mecanismos epigenéticos regulan la expresión génica y participan en numerosos procesos fisiológicos y patológicos, principalmente al modificar el acceso de la maquinaria celular a la cromatina. En términos generales, estas modificaciones determinan si un gen se activa o se desactiva.

Tras un estímulo ambiental, los mecanismos epigenéticos pueden silenciar o activar selectivamente genes dentro del genoma. Esto puede lograrse mediante la incorporación de señales químicas al ADN o a las histonas (como la metilación o la acetilación), o bien modificando el modo en que el ADN está empaquetado, haciéndolo más o menos accesible para su “lectura”. El proceso mediante el cual se lee un gen y se produce la respectiva proteína que codifica se conoce como "expresión génica". A través del silenciamiento o la activación de esta expresión surgen nuevos patrones funcionales celulares y tisulares. Al nivel del organismo, estos cambios se traducen en capacidad dinámica para responder y adaptarse al entorno, tanto de forma temporal como prolongada en el tiempo. En consecuencia, aunque heredamos un genoma fijo de nuestros progenitores biológicos, los organismos poseen mecanismos epigenéticos que regulan el funcionamiento génico para responder y adaptarse a distintos entornos. En términos evolutivos, los cambios epigenéticos representan la base de la plasticidad del desarrollo. Es decir, el “proceso intermedio” por el cual un “genoma fijo” puede responder de manera dinámica a las necesidades de un entorno cambiante y producir diferentes fenotipos a partir de un solo genoma. Estas modificaciones epigenéticas pueden ocurrir a lo largo de toda la vida, incluso desde el entorno intrauterino, y acumularse en tejidos y células con

el tiempo, contribuyendo a la diversidad de los fenotipos observados en cada individuo. Comprender los cambios epigenéticos es esencial para esclarecer cómo factores ambientales y estilos de vida influyen en la salud, la enfermedad y la transmisión intergeneracional de rasgos.

Las marcas epigenéticas (y la alteración fenotípica que resulta de ellos) tienen dos propiedades de gran importancia a la hora de repensar el nexo entre la biología y los factores sociales: 1) algunas modificaciones epigenéticas, como la ADN_m, pueden mantenerse a lo largo de la vida, pero pueden ser reversibles; y 2) ciertos estados epigenéticos pueden transmitirse de generación en generación. Las principales marcas epigenéticas son la ADN_m, las modificaciones de histonas y los ARN_{nc}, que, aunque interactúan entre sí, suelen estudiarse por separado. La ADN_m, consiste en añadir un grupo metilo que puede silenciar genes y se considera la “prima donna” de la epigenética. Las modificaciones de histonas regulan la expresión génica mediante cambios químicos, como acetilación y metilación, en aminoácidos específicos. Aunque la ADN_m también puede modificarse, muchas marcas de histonas confieren al nucleosoma² una identidad particularmente dinámica, regulando de forma rápida la accesibilidad de la cromatina, actuando como señales que indican qué genes pueden “leerse”. Una forma de visualizar este proceso es imaginarse la cromatina como una biblioteca cuyo contenido (los genes) está organizado en estanterías de distinto grado de apertura o compactación. Las modificaciones de la cromatina, como las marcas químicas en histonas, actúan como señaladores que indican si un libro debe estar accesible para ser leído o guardado en un

² El nucleosoma es la unidad fundamental de la cromatina, formado por ADN enrollado alrededor de un octámero de histonas.

estante más cerrado. De este modo, estas modificaciones regulan la accesibilidad del ADN.

Por último, **los ARNnc** representan un grupo de transcritos de ARN que no codifican proteínas como los ARNm. Antes vistos como subproductos sin función, se reconocen hoy como reguladores epigenéticos clave que participan en numerosos procesos fisiológicos y patológicos.

Epigenética social una rama interdisciplinaria

En los últimos años ha surgido un creciente interés en la investigación epigenética entre los científicos sociales debido a su capacidad para responder a las exposiciones ambientales y modular la expresión génica. Así nació la epigenética social, un campo emergente que fusiona la biología y las ciencias sociales para explorar cómo los factores sociales se traducen en desigualdades en salud observables a nivel molecular.

El término "epigenética social" describe cómo el entorno social podría influir en las personas a nivel molecular a través de la modulación de la expresión génica. Específicamente, estudia cómo entornos y experiencias sociales (como el estrés, el cuidado materno y las interacciones sociales) pueden inducir cambios epigenéticos que influyen en la expresión génica relacionada con la salud, el desarrollo cerebral, la respuesta al estrés, la cognición y el comportamiento. Evidencia en modelos animales demuestra que las marcas epigenéticas durante períodos críticos del desarrollo, pueden tener consecuencias duraderas sobre la salud y la conducta. Se considera que los factores sociales "se infiltran" a través de la respuesta al estrés, ejerciendo una variedad de impactos en los sistemas corporales, como la inmunidad, las vías neuronales y la secreción endocrina. Desde esta perspectiva, la epigenética social busca identificar los mecanismos de las desigualdades en salud a nivel molecular. En este contexto, el estudio

de las adversidades tempranas en la vida (ELA, del inglés *Early Life Adversities*) se ha convertido en un eje central de esta disciplina, pues, desde los trabajos pioneros de Weaver y Meaney (2001, 2004), ha quedado claro que los cambios en el panorama epigenético general, la ADNm y la transcripción génica contribuyen al mantenimiento del fenotipo asociado a ELA.

Los cambios epigenéticos, especialmente en la ADNm y las modificaciones de histonas, se reconocen hoy como marcadores y posibles mediadores del envejecimiento diferencial y de la esperanza de vida. Estos patrones epigenéticos no solo se han propuesto como marcadores biológicos del envejecimiento, sino también como huellas de experiencias adversas de gran magnitud. En este sentido, diferentes estudios han mostrado alteraciones persistentes en descendientes de personas expuestas a traumas colectivos, como sobrevivientes del Holocausto, sugiriendo que ciertos cambios epigenéticos pueden reflejar tanto el estrés vital acumulado como eventos traumáticos extremos. Este tipo de hallazgos abre nuevas perspectivas sobre cómo los fenómenos sociales generan consecuencias intergeneracionales, ampliando la comprensión de la reproducción de inequidades en salud y planteando debates éticos sobre responsabilidad social.

Numerosas investigaciones demuestran que las exposiciones sociales adversas, como el maltrato, la delincuencia, el racismo, la discriminación y la pobreza, alteran los patrones de ADNm, especialmente durante las primeras etapas de la vida, cuando el cerebro y otros sistemas biológicos aún se encuentran en desarrollo. Desde los primeros trabajos de David Barker³ que relacionaron el bajo peso al nacer con un mayor riesgo de

³ Epidemiólogo británico que formuló la “hipótesis de Barker” o “orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad” (DOHaD), proponiendo que las condiciones intrauterinas, como la nutrición materna, programan el riesgo de enfermedades crónicas en la vida adulta.

enfermedades cardiovasculares en la adultez, se ha ampliado la evidencia que vincula las exposiciones ambientales en los primeros 1000 días con psicopatologías, enfermedades inmunitarias y con trastornos metabólicos como la diabetes y la obesidad. A su vez, estudios epidemiológicos indican que la adversidad en la vida temprana (ELA) se relaciona negativamente con la esperanza de vida. Se ha propuesto que las modificaciones en el ADNm inducidas por estas experiencias se relacionan con mecanismos biológicos centrales, como los sistemas inmune y endocrino, incluyendo las vías mediadas por glucocorticoides, con importantes implicaciones para la salud a largo plazo. Cambios epigenéticos similares aparecen en la adultez y se han vinculado con la aparición temprana de enfermedades crónicas, particularmente en poblaciones racialmente minorizadas.

En esta línea, las desigualdades sociales pueden “inscribirse” en el cuerpo a través de marcas epigenéticas. Una amplia evidencia en distintos contextos (p. ej., geográficas, poblacionales), coinciden en que experimentar circunstancias sociales adversas resulta en una peor salud y un mayor riesgo de enfermedad. Los determinantes sociales de la salud incluyen factores sociales, económicos, políticos, culturales y ambientales, que influyen sobre el bienestar. Esta perspectiva pone el foco en los lugares y las condiciones en los que las personas nacen, crecen, trabajan, viven y se desarrollan, influyendo en la salud y la enfermedad. Estas condiciones de la vida cotidiana están, a su vez, moldeadas por fuerzas estructurales más amplias, como políticas, sistemas sociales y económicos, y estructuras de poder (OMS, 2018) . Dada la complejidad de los sistemas sociales y biológicos, se destaca la necesidad que los estudios sean transdisciplinarios, que sean rigurosos, relevantes y responsables, para contribuir a la equidad y trasladar el conocimiento a políticas públicas.

Hasta el momento, la investigación en epigenética social ha reforzado la idea de que los factores sociales afectan de manera significativa las trayectorias de salud. Por lo tanto, las recomendaciones políticas siguen siendo consistentes: abogan por la igualdad racial y de género, la mejora de las políticas sociales, reducción de la pobreza y redistribución de recursos. De este modo, si bien la investigación sobre epigenética social puede aportar perspectivas interesantes a nuestra comprensión de los impactos socioambientales en la salud, no reforma sustancialmente los objetivos finales de la línea de investigación predominante. El potencial del campo reside en vincular condiciones de vida con procesos moleculares, fortaleciendo el discurso científico y abriendo posibilidades de intervención. Diversos estudios han demostrado que políticas de equidad, apoyo comunitario y mejoras en estilos de vida pueden mitigar estas marcas epigenéticas.

La epigenética social, por lo tanto, proporciona un marco valioso para investigar la bidireccionalidad entre las personas y los entornos. Este enfoque está en línea con perspectivas de la geografía de la salud que subrayan la interacción dinámica entre espacio, cuerpo y bienestar. En este marco, los cambios epigenéticos, especialmente en la ADN_m, se usan para medir la edad biológica y la salud mediante los "relojes epigenéticos", herramientas moleculares que reflejan la acumulación de cambios a lo largo del tiempo debido a factores genéticos y ambientales, sirviendo como un indicador robusto del envejecimiento celular y el riesgo de enfermedades relacionadas con la edad. Un envejecimiento epigenético acelerado, donde la edad biológica supera la cronológica, se asocia con mayor riesgo de mortalidad, déficits funcionales y enfermedades crónicas.

Numerosos estudios han demostrado que experiencias sociales adversas, como estrés psicosocial, discriminación y racismo, están vinculadas con un envejecimiento

epigenético acelerado y modificaciones en el ADNm en genes involucrados en vías de estrés e inflamación. Por el contrario, un entorno familiar con apoyo social fuerte puede contrarrestar parcialmente estos efectos negativos

La posición socioeconómica (SEP), entendida como nivel educativo, ingresos y situación laboral, durante la infancia, adultez y a lo largo de la vida impacta significativamente en la ADNm: una SEP baja acelera el envejecimiento biológico y deja huellas epigenéticas duraderas en genes vinculados a la respuesta al estrés, la inflamación y la regulación del cortisol. A la vez, se observa que la trayectoria socioeconómica a lo largo de la vida influye de manera acumulativa sobre las marcas epigenéticas vinculadas al estrés, reforzando desigualdades biológicas que reflejan desigualdades sociales. La falta de movilidad social, especialmente en grupos racialmente minorizados, perpetúa estas desigualdades biológicas y de salud. También, el entorno social vecinal influye sobre la ADNm y el envejecimiento epigenético, con evidencia de que aspectos sociales positivos pueden mitigar el impacto del estrés vecinal.

En conjunto, el envejecimiento epigenético acelerado y los patrones modificados de ADNm en genes relacionados con estrés e inflamación constituyen un mecanismo biológico clave que explica cómo las desigualdades sociales se "inscriben" en el cuerpo, generando disparidades de salud persistentes. Esta perspectiva subraya la necesidad de abordajes integrados que consideren tanto los determinantes sociales como los mecanismos biológicos para promover la equidad en salud.

Del estrés temprano a la salud adulta: una mirada neuroepigenética al desarrollo del cerebro y la inmunidad

Al nacer, el desarrollo del cerebro humano no está completo y continúa durante los primeros años de vida. Esta inmadurez confiere al sistema nervioso, y al inmunitario, un alto grado de plasticidad, haciéndolos especialmente sensibles al entorno externo y a los estresores ambientales. Las perturbaciones durante este período pueden dejar efectos duraderos que se manifiestan a lo largo de la vida, incluso décadas después de la exposición.

El desarrollo cerebral es un proceso complejo orquestado por gradientes moleculares y vías de señalización que dan lugar a patrones regionales, diversidad de tipos celulares, maduración celular y formación de circuitos. Tras la diferenciación, las neuronas pasan por etapas de maduración que dependen de programas moleculares específicos que son activados y desactivados mediante cambios coordinados en la expresión génica regulados por el epigenoma. A su vez, lejos de estar completo al nacer, tanto el sistema nervioso como el epigenoma continúan madurando en la etapa posnatal, facilitando el refinamiento sináptico, la maduración celular y la regulación de los períodos crítico. Estudios recientes sugieren que esta maduración epigenética, específica del tipo celular, se completa en gran medida en la etapa peri adolescente.

El epigenoma⁴ actúa como una interfaz entre el desarrollo cerebral y el entorno, ajustando la expresión génica en respuesta a las necesidades fisiológicas. La maduración posnatal prolongada deja al epigenoma particularmente vulnerables a las adversidades tempranas en la vida (ELA) y otras perturbaciones, que puede interferir con múltiples procesos madurativos, incluido el establecimiento y la estabilidad del epigenoma. Durante estos períodos sensibles, las señales de estrés pueden modular la organización de

⁴ **Epigenoma:** conjunto completo de marcas químicas reversibles, como la ADN_m y las modificaciones postraduccionales de las histonas, que regulan la expresión génica sin alterar la secuencia de nucleótidos.

la cromatina, la ADNm y otras marcas epigenéticas, generando duraderos que influyen en la fisiología y la conducta a largo plazo. Es decir, los factores ambientales, las experiencias de vida y el contexto celular desempeñan un papel crucial en la configuración de la actividad génica y los fenotipos individuales.

Se considera que la ELA que ocurre durante los períodos prenatal, perinatal y posnatal, ejerce un impacto particularmente profundo en los sistemas neurobiológicos, aumentando la vulnerabilidad a problemas posteriores. Sin embargo, muchos estudios pasaron por alto sus efectos únicos junto con la adversidad posterior. La hipótesis de sensibilización al estrés sugiere, además, que la ELA puede aumentar la sensibilidad a futuros estresores a través de cambios neurobiológicos duraderos.

La ELA puede generar cambios duraderos en la salud física y mental al alterar los sistemas de respuesta al estrés, especialmente el sistema nervioso autónomo (SNA) y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA). Los niños expuestos a ELA muestran patrones alterados de actividad del eje HPA tanto en reposo como ante el estrés, lo que se asocia con mayor riesgo de depresión y esquizofrenia, cambios estructurales cerebrales, alteraciones del SNA y diferencias en funciones como la emoción y la atención.

Los efectos de la ELA involucran mecanismos biológicos complejos: modifica genes vinculados al estrés, la plasticidad neuronal y la regulación epigenética. La evidencia indica que las alteraciones epigenéticas, especialmente la ADNm, median la relación entre ELA, función del eje HPA y salud posterior. Estudios en humanos y modelos animales confirman que la ELA puede modificar la regulación epigenética de genes importantes para la respuesta al estrés y la plasticidad neuronal. Estos cambios epigenéticos muestran cómo las experiencias tempranas pueden dejar “huellas biológicas” duraderas. Estas huellas influyen en la forma en que el sistema de estrés

funciona a lo largo de la vida y pueden aumentar la vulnerabilidad a trastornos neuropsiquiátricos.

Como se mencionó previamente, los efectos de la ELA también alcanzan al sistema inmunitario. Produce un envejecimiento acelerado tanto del sistema innato como del adaptativo, haciendo que sistema inmunitario sea significativamente menos capaz de reaccionar funcionalmente (p. ej., citotoxicidad, de granulación, proliferación) a los patógenos, y que sea más senescente y proinflamatorio. Los cambios en el cerebro y el sistema inmunitario no ocurren de forma aislada, ambos son una parte interdependiente del fenotipo ELA general.

Aunque la mayoría de los programas genéticos se mantienen relativamente estables en la adultez, las neuronas conservan una notable capacidad de adaptación y pueden responder de manera dinámica a las señales del entorno durante toda la vida. Esta plasticidad depende de mecanismos epigenéticos que regulan la expresión de genes involucrados en la comunicación sináptica, la señalización entre células y la construcción de circuitos neuronales. Si bien antes se creía que algunas modificaciones epigenéticas eran más estables o dinámicas que otras, hoy se sabe que tanto ADN_m como las modificaciones de histonas pueden modificarse con rapidez en respuesta a estímulos, pero también pueden mantenerse relativamente estables según el gen, la etapa de desarrollo y las condiciones ambientales. Por ejemplo, el aprendizaje de nuevas habilidades induce cambios epigenéticos rápidos, algunos de los cuales se desvanecen cuando la habilidad deja de practicarse, mientras que otros se estabilizan y sostienen el aprendizaje a largo plazo. La actividad neuronal no solo requiere, sino que impulsa estos cambios epigenéticos, esenciales para la remodelación sináptica y funciones cognitivas.

La actividad neuronal no solo requiere, sino que induce cambios moleculares necesarios para la remodelación sináptica y otras funciones esenciales. Por lo tanto, la adecuada maduración y dinámica de estos mecanismos epigenéticos es fundamental para un desarrollo neurológico saludable y para la adaptación continua del cerebro a lo largo de la vida. Esta capacidad de plasticidad epigenética neuronal permite que el cerebro responda y se ajuste a diferentes experiencias ambientales y estímulos, siendo esencial tanto en períodos críticos de desarrollo como en la vida adulta. En este sentido, la regulación epigenética y la actividad neuronal actúan de forma bidireccional: la actividad modifica el epigenoma, y el epigenoma modula la actividad y la conectividad. Esta combinación de estabilidad y plasticidad abre la puerta a intervenciones preventivas o terapéuticas, orientadas a fortalecer la resiliencia: estrategias tempranas, públicas y comunitarias que reduzcan la exposición a estresores y mejoren apoyos sociales pueden reconfigurar patrones epigenéticos hacia trayectorias más adaptativas. Las modificaciones epigenéticas no solo determinan si un gen está “encendido” o “apagado”, sino que ajustan con precisión el nivel y el momento de su expresión.

En conjunto, los cambios inducidos por la ELA en el epigenoma contribuyen a cambios funcionales duraderos en el cerebro, una mayor sensibilidad al estrés y la vulnerabilidad a los trastornos neuropsiquiátricos. Comprender el desarrollo epigenético normal y cómo la ELA interfiere en esta maduración es fundamental para identificar mecanismos de riesgo y resiliencia, y para orientar intervenciones que mitiguen el impacto del estrés temprano en la vida.

Entre la vulnerabilidad y la resiliencia: cómo el epigenoma integra experiencia y desarrollo

Los conceptos de vulnerabilidad y resiliencia son fundamentales en neuroepigenética para comprender por qué los individuos responden de manera diversa a experiencias adversas, especialmente durante los primeros años de vida.

La vulnerabilidad al estrés se entiende como una mayor susceptibilidad a desarrollar trastornos psiquiátricos o alteraciones fisiológicas en respuesta a adversidades tempranas. Esta susceptibilidad suele originarse en cambios epigenéticos que modifican la expresión génica y la función neuronal. Un ejemplo clave es la metilación aberrante del gen NR3C1, que regula la respuesta al estrés: estas modificaciones pueden alterar la plasticidad sináptica y afectar la función de regiones como el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal, claves para la regulación emocional y cognitiva. Como resultado, los individuos vulnerables tienden a mostrar respuestas neurobiológicas desreguladas, caracterizadas por una hiperactivación del eje hipotálamo–hipófisis–suprarrenal (HPA) y la alteración de neurotransmisores, contribuyendo a la aparición y mantenimiento de trastornos como la depresión o ansiedad.

En contraste, la resiliencia se define como la capacidad de adaptarse y recuperarse frente al estrés o adversidad, manteniendo un desarrollo saludable pese a condiciones desfavorables. Biológicamente, la resiliencia involucra mecanismos neuronales y epigenéticos que favorecen la flexibilidad y compensación funcional. Entre estos mecanismos destacan la neurogénesis compensatoria en el hipocampo, el fortalecimiento de la conectividad funcional y la regulación adaptativa de la señalización glutamatérgica en regiones como el núcleo accumbens (NAc), vinculado a la recompensa y la respuesta al estrés, y la corteza prefrontal (PFC), para la toma de decisiones y la regulación emocional. Asimismo, se han identificado genes, microARNs y vías epigenéticas que actúan como moduladores claves de estos procesos. Estas rutas pueden favorecer la

resiliencia ajustando la expresión génica, reduciendo la excitabilidad neuronal o fortaleciendo la plasticidad sináptica, contribuyendo así a la capacidad del individuo para adaptarse de manera favorable a situaciones adversas.

Estos procesos no son estáticos ni determinados exclusivamente al nacimiento. La plasticidad neuroepigenética implica que la interacción continua con el medio ambiente puede modificar las marcas epigenéticas que subyacen a la vulnerabilidad o resiliencia. Por ejemplo, un niño expuesto a ELA puede presentar marcas epigenéticas que aumentan su vulnerabilidad; sin embargo, si el niño ingresa a un entorno enriquecido, seguro y con cuidado sensible, esas marcas pueden reprogramarse positivamente, favoreciendo la resiliencia. Esta plasticidad es clave porque muestra que la biología puede responder favorablemente a intervenciones psicosociales, terapias y entornos protectores, ampliando las ventanas de oportunidad hasta la adolescencia e incluso más allá.

Modelos teóricos como la susceptibilidad diferencial sugieren que ciertos individuos presentan “plasticidad aumentada” que los hace más susceptibles tanto a efectos adversos como beneficiosos del ambiente, resultando en trayectorias divergentes basadas en la calidad del entorno posterior. Un ejemplo ilustrativo es el de un niño que nace y crece en un entorno de alta adversidad, marcado por estrés crónico, pobreza o violencia, que desarrolla marcas epigenéticas que potencian respuestas de alerta y estrés elevadas. Estas respuestas pueden haber sido necesarias para sobrevivir y adaptarse a ese entorno hostil. Si ese niño después se traslada a un ambiente más seguro, estable y enriquecido (por ejemplo, es acogido por una familia en un contexto favorable o participa en programas de intervención psicosocial) esas marcas epigenéticas pueden generar una sobre-reacción o desajuste, ya que la biología del niño sigue “preparada” para unas condiciones adversas. En estos casos, la plasticidad epigenética ofrece una oportunidad

valiosa para que, con el apoyo ambiental adecuado, estas marcas se modifiquen o atenúen, favoreciendo una adaptación saludable al nuevo entorno

Ejemplos empíricos de esta dinámica son los niños que provienen de orfanatos con condiciones deficitarias o con antecedentes de maltrato temprano. Estudios muestran que muchos de estos niños presentan alteraciones en marcas epigenéticas relacionadas con la respuesta al estrés. Mediante la intervención temprana, ambientes sensibles y sustentadores, y terapias enfocadas a promover la regulación emocional y el vínculo seguro, parte de estas marcas pueden revertirse o moderarse, mejorando significativamente el desarrollo cognitivo, emocional y la salud mental.

Desde una perspectiva biopsicosocial, la interacción entre genes, epigenoma y ambiente determina la trayectoria individual hacia la vulnerabilidad o la resiliencia. El conocimiento de estos mecanismos abre la puerta a intervenciones más efectivas que incluyen políticas públicas que prioricen ambientes seguros, programas educativos y de apoyo a la familia, así como tratamientos farmacológicos o psicosociales que pueden revertir marcas epigenéticas perjudiciales. Todo esto con el objetivo de "reprogramar" positivamente los circuitos de estrés y plasticidad antes de que las alteraciones se vuelvan demasiado estables. En conclusión, la vulnerabilidad y la resiliencia son dos caras de un proceso dinámico modulable por la neuroepigenética, que tiene profundas implicancias para la salud mental, el desarrollo psicosocial y las políticas de intervención temprana y prevención.

En Argentina, el laboratorio de Neuroepigenética y Adversidades Tempranas dirigido por el Dr. Eduardo Tomás Cánepa, perteneciente a la Universidad de Buenos Aires (UBA) y CONICET, ha realizado contribuciones significativas en este campo, especialmente acerca de cómo las adversidades tempranas afectan el desarrollo cerebral

a través de mecanismos epigenéticos. Su trabajo experimental demuestra que condiciones como la malnutrición proteica perinatal modifican la expresión de microARNs y alteran rutas clave de neuroplasticidad relacionadas con el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el direccionamiento axonal, provocando cambios duraderos en la estructura y función cerebral, manifestados en alteraciones conductuales y cognitivas. Estos estudios subrayan que, aunque las marcas epigenéticas derivadas de un ambiente adverso temprano pueden predisponer a vulnerabilidades, existen ventanas de oportunidad para su reversión o atenuación mediante ambientes enriquecidos, que favorecen procesos como la mielinización y la neuroplasticidad, promoviendo la resiliencia. Este enfoque enfatiza el carácter dinámico y modulable del epigenoma a lo largo de la vida.

Actualmente, el laboratorio trabaja en el desarrollo de un biomarcador que pueda detectar tempranamente evidencias de maltrato infantil mediante análisis epigenéticos en muestras de saliva. Este proyecto busca identificar huellas moleculares tempranas del maltrato que permitan intervenir precozmente, iniciar terapias oportunas y aportar evidencias científicas para procesos jurídicos que protejan a los niños afectados. La innovación radica en detectar modificaciones de ADNm asociadas específicamente con distintas formas y severidades de maltrato. Paralelamente, el laboratorio continúa investigando otros efectos epigenéticos de las adversidades tempranas asociadas a pobreza, malnutrición y estrés crónico, buscando comprender los mecanismos moleculares de vulnerabilidad y resiliencia para diseñar intervenciones sociales y terapéuticas que promuevan la salud mental y el desarrollo neurobiológico en poblaciones vulnerables. Su enfoque subraya que las marcas epigenéticas no solo codifican vulnerabilidades, sino que también representan oportunidades para el soporte y la

reintegración funcional, evidenciando la importancia de políticas públicas y programas de intervención temprana en Argentina y contextos similares

Más allá del determinismo: biología y libertad en diálogo

La investigación en epigenética social ha tendido a centrarse en los efectos fenotípicos duraderos atribuidos a factores ambientales tempranos, con frecuencia utilizando metáforas como la “programación” o las “ventanas críticas”. Aunque útiles para resaltar momentos sensibles del desarrollo, también pueden transmitir una idea excesivamente determinista y rígida de los procesos biológicos. La evidencia actual indica que la mayoría de los sistemas biológicos mantienen grados variables de plasticidad a lo largo de la vida, lo que cuestiona la idea que los individuos son marcados de forma irreversible por experiencias tempranas.

Este enfoque determinista, similar al determinismo genético, puede generar consecuencias sociales indeseadas, como la estigmatización de personas provenientes de contextos vulnerables o la percepción errónea de que ciertos daños son permanentes, aun cuando se provean ambientes de apoyo. Además, las representaciones simplificadas de hallazgos epigenéticos suelen omitir investigaciones de las ciencias sociales sobre resiliencia, movilidad social o procesos de rehabilitación, lo que limita la comprensión integral de los fenómenos estudiados. Frente a ello, es fundamental promover enfoques interdisciplinarios que integren conocimientos biológicos y sociales. Colaboraciones como las desarrolladas por Richardson y Shattuck-Heidorn, que combinan análisis biológicos con perspectivas de género y contextos socioculturales, destacan la relevancia de entender cómo categorías sociales y mecanismos biológicos interactúan para impactar la salud.

En este contexto, es importante reflexionar críticamente sobre el lenguaje empleado para comunicar los resultados científicos. Metáforas seductoras como “programación” pueden captar atención y facilitar financiamiento, pero también moldean percepciones sociales y políticas. Este enfoque determinista, similar al determinismo genético, puede generar consecuencias sociales indeseadas, como la estigmatización de personas provenientes de contextos vulnerables o la percepción errónea de que ciertos daños son permanentes, aun cuando se provean ambientes de apoyo. Por ello, una comunicación responsable y la promoción de colaboraciones interdisciplinarias son esenciales para que la epigenética social contribuya efectivamente a mejorar la salud pública sin reforzar estigmas ni inequidades. La neuroepigenética y la neurociencia contemporánea, nos invita a replantear conceptos tradicionales como el libre albedrío y la meritocracia desde una perspectiva más crítica y matizada. Aunque la experiencia subjetiva de elección es real, la evidencia científica señala que nuestras decisiones están fuertemente condicionadas por nuestros genes, la historia epigenética y nuestro entorno social y cultural. Autores como el neurocientífico Robert Sapolsky, por ejemplo, sostienen que el libre albedrío en sentido absoluto es una ilusión; nuestras decisiones son en gran parte resultado de predisposiciones biológicas y experiencias previas que modulan la actividad neuronal de forma automática y previa a la conciencia. Esta perspectiva no niega la experiencia subjetiva de elección, sino que enfatiza que la libertad humana opera dentro de un marco biológico y cultural que condiciona sus posibilidades.

Algo similar ocurre con la noción de meritocracia, que sugiere que el éxito depende únicamente del esfuerzo y la voluntad personal. La neuroepigenética muestra que la motivación, la capacidad de esfuerzo y la resiliencia son influenciadas por experiencias tempranas, contextos sociales y estados biológicos. Así, algunas personas

están biológicamente y socialmente en mejores condiciones para “triunfar”, mientras que otras enfrentan mayores desafíos internos y externos, cuestionando la idea de que el éxito dependa exclusivamente de la voluntad individual. Reconocer estas diferencias no implica caer en determinismo fatalista, ya que la plasticidad epigenética abre posibilidades para el cambio y la intervención social, pero sí implica que hay desigualdades profundas y reales que no pueden ignorarse lo que exige abandonar explicaciones simplistas sobre el mérito y el fracaso.

Por otra parte, el hecho de que algunas personas, incluso en entornos privilegiados, puedan tener dificultades para esforzarse o cumplir expectativas resalta que la biología humana es compleja y multifactorial. No basta el entorno favorable; factores individuales genéticos, epigenéticos, emocionales y cognitivos también juegan un papel crucial. Este enfoque más matizado sugiere la necesidad de políticas públicas y prácticas sociales que consideren las limitaciones y potencialidades bio-psico-sociales de cada individuo, promoviendo ambientes que amplíen las oportunidades reales de desarrollo. La integración de la evidencia neuroepigenética en debates éticos, filosóficos y políticos ofrece la posibilidad de construir narrativas y acciones más compasivas, realistas y equitativas.

En síntesis, comprender la epigenética social y la neuroepigenética desde una perspectiva crítica e interdisciplinaria nos permite evitar interpretaciones deterministas y, al mismo tiempo, reconocer la complejidad con la que biología y el ambiente configuran la vida humana. Esta mirada, cuidadosamente comunicada y socialmente consciente, puede contribuir a una ciencia que no solo explique fenómenos, sino que también favorezca sociedades más justas y humanas.

Bibliografía

- Aristizabal, M. J., Anreiter, I., Halldorsdottir, T., Odgers, C. L., McDade, T. W., Goldenberg, A., Mostafavi, S., Kobor, M. S., Binder, E. B., Sokolowski, M. B., & O'Donnell, K. J. (2020). Biological embedding of experience: A primer on epigenetics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(38), 23261–23269. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1820838116>
- Bambra, C., Gibson, M., Sowden, A., Wright, K., Whitehead, M., & Petticrew, M. (2010). Tackling the wider social determinants of health and health inequalities: evidence from systematic reviews. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 64(4), 284–291. <https://doi.org/10.1136/JECH.2008.082743>
- Belluscio, L. M., Alberca, C. D., Pregi, N., & Cánepa, E. T. (2016). Altered gene expression in hippocampus and depressive-like behavior in young adult female mice by early protein malnutrition. *Genes*, 15(8), 741–749. <https://doi.org/10.1111/GBB.12322>
- Berardino, B. G., Chertoff, M., Gianatiempo, O., Alberca, C. D., Priegue, R., Fiszbein, A., Long, P., Corfas, G., & Cánepa, E. T. (2019). Exposure to enriched environment rescues anxiety-like behavior and miRNA deregulated expression induced by perinatal malnutrition while altering oligodendrocyte morphology. *Neuroscience*, 408, 115–134. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2019.03.027>
- Boyce, W. T. (2016). Differential Susceptibility of the Developing Brain to Contextual Adversity and Stress. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), 142–162. <https://doi.org/10.1038/NPP.2015.294>
- Cánepa, E. T., & Berardino, B. G. (2024). Epigenetic mechanisms linking early-life adversities and mental health. *The Biochemical Journal*, 481 10(10), 615–642. <https://doi.org/10.1042/BCJ20230306>
- Cecil, C. A. M., Zhang, Y., & Nolte, T. (2020). Childhood maltreatment and DNA methylation: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 112, 392–409. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2020.02.019>
- Chaudhari, P. R., Singla, A., & Vaidya, V. A. (2022). Early Adversity and Accelerated Brain Aging: A Mini-Review. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 15, 822917. <https://doi.org/10.3389/FNMOL.2022.822917>

- Chung, E., Cromby, J., Papadopoulos, D., & Tufarelli, C. (2016). Social epigenetics: a science of social science? *The Sociological Review Monographs*, 64(1), 168–185. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/2059-7932.12019>
- Cunliffe, V. T. (2016). The Epigenetic Impacts of Social Stress: How does Social Adversity Become Biologically Embedded? *Epigenomics*, 8(12), 1653–1669. <https://doi.org/10.2217/EPI-2016-0075>
- Dhingra, R., Nwanaji-Enwerem, J. C., Samet, M., & Ward-Caviness, C. K. (2018). DNA Methylation Age-Environmental Influences, Health Impacts, and Its Role in Environmental Epidemiology. *Current Environmental Health Reports*, 5(3), 317–327. <https://doi.org/10.1007/S40572-018-0203-2>
- Dudek, K. A., Kaufmann, F. N., Lavoie, O., & Menard, C. (2021). Central and peripheral stress-induced epigenetic mechanisms of resilience. *Current Opinion in Psychiatry*, 34(1), 1–9. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000664>
- Felsenfeld, G. (2014). A brief history of epigenetics. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6(1). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018200>
- Fiorito, G., McCrory, C., Robinson, O., Carmeli, C., Rosales, C. O., Zhang, Y., Colicino, E., Dugué, P. A., Artaud, F., McKay, G. J., Jeong, A., Mishra, P. P., Nøst, T. H., Krogh, V., Panico, S., Sacerdote, C., Tumino, R., Palli, D., Matullo, G., ... Zins, M. (2019). Socioeconomic position, lifestyle habits and biomarkers of epigenetic aging: a multi-cohort analysis. *Aging (Albany NY)*, 11(7), 2045. <https://doi.org/10.18632/AGING.101900>
- Förster, J., & López, I. (2022). Neurodesarrollo humano: un proceso de cambio continuo de un sistema abierto y sensible al contexto. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 33(4), 338–346. <https://doi.org/10.1016/J.RMCLC.2022.06.001>
- Horvath, S., & Raj, K. (2018). DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nature Reviews. Genetics*, 19(6), 371–384. <https://doi.org/10.1038/S41576-018-0004-3>
- Kouzarides, T. (2007). Chromatin modifications and their function. *Cell*, 128(4), 693–705. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2007.02.005>
- Levine, M. E. (2020). Assessment of Epigenetic Clocks as Biomarkers of Aging in Basic and Population Research. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 75(3), 463–465. <https://doi.org/10.1093/GERONA/GLAA021>

- Li, E. (2002). Chromatin modification and epigenetic reprogramming in mammalian development. *Nature Reviews. Genetics*, 3(9), 662–673. <https://doi.org/10.1038/NRG887>
- Li, S., Peng, Y., & Panchenko, A. R. (2022). DNA methylation: Precise modulation of chromatin structure and dynamics. *Current Opinion in Structural Biology*, 75. <https://doi.org/10.1016/J.SBI.2022.102430>
- Ma, D. K., Marchetto, M. C., Guo, J. U., Ming, G. L., Gage, F. H., & Song, H. (2010). Epigenetic choreographers of neurogenesis in the adult mammalian brain. *Nature Neuroscience*, 13(11), 1338–1344. <https://doi.org/10.1038/NN.2672>
- Martin, C. L., Ghastine, L., Lodge, E. K., Dhingra, R., & Ward-Caviness, C. K. (2022). Understanding Health Inequalities Through the Lens of Social Epigenetics. *Annual Review of Public Health*, 43, 235. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-PUBLHEALTH-052020-105613>
- McDade, T. W., Ryan, C., Jones, M. J., MacIsaac, J. L., Morin, A. M., Meyer, J. M., Borja, J. B., Miller, G. E., Kobor, M. S., & Kuzawa, C. W. (2017). Social and physical environments early in development predict DNA methylation of inflammatory genes in young adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(29), 7611–7616. https://doi.org/10.1073/PNAS.1620661114/SUPPL_FILE/PNAS.1620661114.SD02.CSV
- McEwen, B. S. (2012). Brain on stress: How the social environment gets under the skin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(supplement_2), 17180–17185. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121254109>
- Meloni, M. (2014). The social brain meets the reactive genome: Neuroscience, epigenetics and the new social biology. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(MAY). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00309>
- Morange, M. (2013). What history tells us XXXII. The long and tortuous history of epigenetic marks. *Journal of Biosciences*, 38(3), 451–454. <https://doi.org/10.1007/s12038-013-9354-3>
- Müller, R., Hanson, C., Hanson, M., Penkler, M., Samaras, G., Chiapperino, L., Dupré, J., Kenney, M., Kuzawa, C., Latimer, J., Lloyd, S., Lunkes, A., Macdonald, M., Meloni, M., Nerlich, B., Panese, F., Pickersgill, M., Richardson, S., Rüegg, J., ... Villa, P. (2017). The biosocial genome? Interdisciplinary perspectives on environmental epigenetics, health and society. *EMBO Reports*, 18(10), 1677. <https://doi.org/10.15252/EMBR.201744953>

- Nestler, E. J., & Russo, S. J. (2024). Neurobiological basis of stress resilience. *Neuron*, 112(12), 1911–1929. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2024.05.001>
- Nilsson, E. E., Sadler-Riggleman, I., & Skinner, M. K. (2018). Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Environmental Epigenetics*, 4(2), 1–13. <https://doi.org/10.1093/EEP/DVY016>
- Notterman, D. A., & Mitchell, C. (2015). Epigenetics and Understanding the Impact of Social Determinants of Health. *Pediatric Clinics of North America*, 62(5), 1227–1240. <https://doi.org/10.1016/J.PCL.2015.05.012>
- Palma-Gudiel, H., Fañanás, L., Horvath, S., & Zannas, A. S. (2020). Psychosocial stress and epigenetic aging. *International Review of Neurobiology*, 150, 107–128. <https://doi.org/10.1016/BS.IRN.2019.10.020>
- Peña, C. J. (2025a). Early-life stress sensitizes response to future stress: Evidence and mechanisms. In *Neurobiology of Stress* (Vol. 35). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2025.100716>
- Peña, C. J. (2025b). Epigenetic regulation of brain development, plasticity, and response to early-life stress. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/S41386-025-02179-Z>
- Rivera, R. M., & Bennett, L. B. (2010). Epigenetics in humans: An overview. In *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* (Vol. 17, Issue 6, pp. 493–499). <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3283404f4b>
- Rozek, L. S., Dolinoy, D. C., Sartor, M. A., & Omenn, G. S. (2014). Epigenetics: Relevance and implications for public health. *Annual Review of Public Health*, 35(Volume 35, 2014), 105–122. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-PUBLHEALTH-032013-182513/CITE/REFWORKS>
- Salvochea, M., & Chertoff, M. (2025). Cerebro y resiliencia: bases biológicas, modelos experimentales y estrategias de intervención. *Química Viva*, 24(1). <https://doi.org/10.62167/QV.E0291>
- Shields, A. E. (2017). Epigenetic Signals of How Social Disadvantage “Gets Under The Skin”: A Challenge to The Public Health Community. *Epigenomics*, 9(3), 223–229. <https://doi.org/10.2217/EPI-2017-0013>
- Sullivan, A. D. W., Merrill, S. M., Konwar, C., Coccia, M., Rivera, L., MacIsaac, J. L., Lieberman, A. F., Kobor, M. S., & Bush, N. R. (2024). Intervening After Trauma: Child–Parent Psychotherapy Treatment Is Associated With Lower Pediatric Epigenetic Age

Acceleration. *Psychological Science*, 35(9), 1062–1073.
<https://doi.org/10.1177/09567976241260247>

Surget, A., & Belzung, C. (2022). Adult hippocampal neurogenesis shapes adaptation and improves stress response: a mechanistic and integrative perspective. *Molecular Psychiatry*, 27(1), 403–421. <https://doi.org/10.1038/S41380-021-01136-8>

Tando, Y., & Matsui, Y. (2023). Inheritance of environment-induced phenotypic changes through epigenetic mechanisms. *Environmental Epigenetics*, 9(1).
<https://doi.org/10.1093/EEP/DVAD008>

Waddington, C. H. (1957). *The strategy of the genes (1st ed.)* (Routledge).

Xavier, M. J., Roman, S. D., Aitken, R. J., & Nixon, B. (2019). Transgenerational inheritance: how impacts to the epigenetic and genetic information of parents affect offspring health. *Human Reproduction Update*, 25(5), 519–541.
<https://doi.org/10.1093/HUMUPD/DMZ017>

Yao, B., Christian, K. M., He, C., Jin, P., Ming, G. L., & Song, H. (2016). Epigenetic mechanisms in neurogenesis. *Nature Reviews. Neuroscience*, 17(9), 537–549.
<https://doi.org/10.1038/NRN.2016.70>