



Universidad
Latina

UNIVERSIDAD LATINA S. C.

3344-25

**APROXIMACIÓN A LOS FACTORES
EPIGENÉTICOS QUE PARTICIPAN EN UNA
CONDUCTA VIOLENTA**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A

MARIBEL GUZMÁN ORTEGA

ASESOR: M. EN C. LUIS MIGUEL RODRÍGUEZ SERRANO

MÉXICO, D.F. DICIEMBRE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

El presente trabajo es muestra del apoyo constante e incondicional que muchas personas me brindaron, no sólo durante la carrera universitaria, también en la cotidianidad de la vida, personas de distintos rangos de edad, que al dirigirse a mi lo hicieron desde su experiencia logrando una transformación de la realidad reconstruida día con día y de la cual, en ocasiones me fue imposible dilucidar; ahora me es más evidente y esa realidad no dejara de ser renovada, es por ello que ahora lo puedo retribuir.

Agradezco infinitamente a mi familia, primos y amigos. A mis padres por el amor, el cariño, la unión y la comprensión, a mi hermana Karina por las conversaciones eternas, porque siempre procura sacar sonrisas, a mi hermano José Martín, por el ejemplo de éxito profesional, por la confianza, el apoyo, la enseñanza, la diversión y la perseverancia juntos, por ser simplemente el mejor amigo. A algunos colegas que también fueron de mucha ayuda durante este proceso.

Al profesor Luis Miguel Rodríguez Serrano por asesorar esta tesina, por su excelente enseñanza por el apoyo, ayuda, paciencia, sabiduría y dedicación, por compartir conmigo su conocimiento. Gracias a mis sinodales por reestructurar este trabajo con sus valiosas observaciones.

Puede discernir algunas áreas duras de la psicología, en la amplitud del conjunto del conocimiento que como ciencia y erudición engloba, tanto en su parte objetiva como subjetiva es por ello que agradezco a otros profesores que también dejaron huella en mi formación como Javier Ávila, Edgar Ávalos y Ariel Valenzuela.

Gracias a Valentín por haber creído y confiado en mí, por impulsarme y alentarme cuando la duda se hacía presente, por enseñarme tantas cosas y recordarme siempre que es mejor vivir teniendo en cuenta que hay experiencias efímeras.

Índice

Glosario de abreviaturas	4
Índice de figuras	5
Resumen	6
Introducción.....	7
Planteamiento del problema.....	9
Justificación.....	11
Objetivos	12
General:	12
Específicos:	12
Historia de la Genética	13
El descubrimiento del ADN	18
Genética del comportamiento	23
Epigenética.....	26
Modificaciones epigenéticas en el ADN	30
Factores que modulan cambios epigenéticos.....	35
Violencia.....	41
Factores Neurobiológicos	46
Factores Psicosociales	55
Aproximación a la violencia a través de la epigenética	59
Factores prenatales	62
Factores postnatales.....	65
Factores ambientales.....	69
Perspectivas.....	74
Conclusiones.....	77
Referencias	80

Glosario de abreviaturas

5-HT	Hidroxitriptamina (serotonina)
5-HTT	Transportador de serotonina
5mC	Anillo 5 metil- citosina
A	Adenina
AVP	Ácido Valproico
C	Citosina
CI	Coeficiente intelectual
CPF	Corteza Prefrontal
CpG	Citosina puente Guanina
DES	Dietilestilbestrol
DMT-2	Diabetes Mellitus tipo 2
ADN	Ácido Desoxirribonucléico
DNMTS	ADN Metiltransferasas
G	Guanina
GABA- A	Ácido Gama Aminobiturico A
HHA	Eje hipotálamo- hipofiso- adrenal
MAO- A	Monoamino Oxidasa A
miARN	Micro ARN
OMS	Organización Mundial de la Salud
PB	Pares de bases
PGH	Proyecto del Genoma Humano
RAP	Respuestas adaptativas predictivas
ARN	Ácido Ribonucleico
ARNm	ARN mensajero
SNC	Sistema Nervioso Central
T	Tiamina
TPH	Enzima triptófano hidroxilasa

Índice de figuras

Figura 1. Estructura del ADN.....	20
Figura 2. Dogma de la biología molecular.....	22
Figura 3 Paisaje epigenético.....	29
Figura 4. Modificaciones epigenéticas.....	32
Figura 5. Estructura cerebral de la violencia.....	51
Figura 6. Ambiente intrauterino.....	68
Figura 7. Predisposición genética y cambios epigenéticos.....	73

Resumen

La epigenética es una ciencia que se encarga del estudio medioambiental de los genes y los cambios en su estructura, más allá de los aspectos hereditarios comunes entre generaciones, los primeros estudios se refieren a enfermedades orgánicas de ahí el descubrimiento de los principales mecanismos (metilación de ADN, acetilación de histonas, MicroARN). Asimismo en la actualidad se conoce que las marcas epigenéticas también tienen una importante relación con la conducta, lo cual involucra al sistema nervioso central y por lo tanto a la neurociencia, fusión que generó lo que hoy se conoce como neuroepigenética. Es evidente que el ambiente tiene un impacto significativo en todos los organismos, y los genes en su efecto transgeneracional se vuelven susceptibles a verse desarrollados en la transcripción o reprimirse en el silenciamiento. Por su parte la violencia es una conducta cada vez más alarmante por su alta incidencia, se presenta en todas las sociedades y viven expuestas a la posible reproducción del comportamiento violento, logrando incluso adaptarse, es en este contexto donde se encuentra la relación entre las marcas epigenéticas, el ambiente intrauterino y postnatal, la exposición a sustancias durante la adolescencia, la alimentación, el estilo de vida y las respuestas ante el estrés. En suma la epigenética logra explicar cómo en la expresión de una conducta violenta participan factores genéticos y ambientales. Por lo que el objetivo de la presente revisión consistió en tener una aproximación teórica a los factores epigenéticos que participan en una conducta violenta.

Introducción

Hoy en día conocer los factores que generan una conducta violenta es de gran interés para múltiples disciplinas entre ellas: psicología, biología, fisiología, neurociencia y criminología, las cuales indagan las variables tanto internas como externas que detonan un actuar violento. Mientras, el derecho, la economía y la sociología tratan de explicar la conducta violenta centrando sus estudios en el rol funcional que los sujetos violentos pueden desencadenar, es decir, todo sujeto que hostilmente ejerce dominio sobre otro tiene un impacto medioambiental estresante, de temor o ansiedad, es así que la existencia de distintas interpretaciones que surgen desde los diferentes campos de estudio, tratando de explicar la naturaleza y significado de la conducta, generan diversas orientaciones y terminan radicalizando en definiciones clínicas, legales y sociales (Peña & Graña, 2006). Por otro lado, el análisis de los factores de riesgo permite detectar a qué variables se asocia la probabilidad de manifestar violencia encaminada en ocasiones hacia un trastorno, la adopción de una perspectiva evolutiva, las estrategias preventivas y si los mecanismos que posibilitan la adaptación podrán facilitar la comprensión de los procesos causales (Carrasco & González, 2006).

Actualmente, para comprender claramente las condiciones internas y externas que generan una conducta violenta, la genética propone una hipótesis la cual hace referencia a que existe algo mucho más lejano y trans-generacional que detona ciertas conductas en este caso violentas. A principio de su estudio la genética se basaba en la descripción de genes y sus posibles funciones, hoy en día, el objeto de estudio continúa siendo productivo, se han incrementado los

estudios que toman en cuenta las interacciones de los genes con sus funciones (Dressino, 2013). Desde el punto de vista de la genética de la conducta, ya no basta con determinar orgánicamente la función de un sujeto violento, ni saber el rol participativo interaccional entre sujeto disruptivo y sociedad. La epigenética encargada del estudio medioambiental entre los genes, así como los cambios en la estructura, más allá de que sólo se presenten rasgos o caracteres hereditarios entre generaciones, propone un modelo del proceso de transferencia genética que interacciona con todo lo que está a su paso durante el desarrollo. Se reconoce que si la genética es el alfabeto de la vida, la epigenética es su gramática (Gallardo, 2011).

Finalmente para indagar con claridad sobre el tema de la epigenética, es necesario hacer un recorrido de los conceptos más importantes y frecuentes dentro del campo, que hacen posible la descripción de esta ciencia y conceptualizarlos en su forma básica para una mejor comprensión.

La epigenética es una herramienta que permite explicar las diferencias internas y comportamentales, en gemelos homocigóticos por ejemplo; una vez detectados los factores de riesgo que presentan los sujetos, y los factores de riesgo del medio ambiente en el cual se están desarrollando, la información genética determina la expresión de proteínas que participan en las redes neuronales que son las que culminan modulando la respuesta agresiva, pero que pueden ser a su vez moduladas por circunstancias ambientales. Por lo tanto, se pueden proponer alternativas y soluciones relacionadas con el tratamiento, ya que no son sólo los genes o el ambiente, es la suma de ambos factores lo que genera una conducta disruptiva o en todo caso un trastorno mental o de personalidad.

Por otra parte, en la neuropsicología existen dos formas importantes en el campo de estudio, la psicología cognitiva que determina a la conducta por patrones de interconexiones entre neuronas y el estudio molecular de la cognición junto con la aproximación comportamental clínica a partir del estudio de sistemas (Kandel, Schwartz, & Jessell, 2008). La epigenética es una herramienta para ambas corrientes ya que aporta datos de importancia estructural y biomolecular y explica la interacción de éstos con el ambiente. La neurociencia en el campo social por ejemplo, sostiene que el sistema nervioso, no puede considerarse como una entidad aislada, hay que dar cuenta del entorno social; existe evidencia de que la regulación génica cambia las funciones cognitivas complejas, que posteriormente causan comportamientos atípicos (violencia en este caso), trastornos del desarrollo y psiquiátricos por lo que afectan el funcionamiento social (Cacioppo, Cacioppo, & Cole, 2013). Por tanto, ante las interrogantes planteadas y la respuesta que brinda cada una de las áreas, es importante contar con una visión amplia y multidisciplinaria.

Planteamiento del problema

La epigenética es una ciencia multidisciplinaria relativamente nueva, parte de los resultados de investigaciones tanto de la biología como de la medicina, demostrando que los factores medioambientales no sólo detonan una enfermedad directamente orgánica en un tiempo posterior, sino que también se ven implicados en la adquisición de conductas o la expresión de algunos rasgos de la

personalidad. En este contexto la neurociencia se ha complementado con la epigenética, ya que existe evidencia de que los rasgos genéticos pueden ser impactados por factores químicos, físicos, nutricionales y psicosociales, de esta manera el ambiente donde se desenvuelve un sujeto y los hábitos de vida son capaces de modificar la expresión genética a través de mecanismos epigenéticos (Pulido, Quesada, & Mendioroz, 2015).

Las neurociencias comprenden una amplia gama de interrogantes acerca de cómo se organiza el sistema nervioso y cómo funciona para generar la conducta. Estos cuestionamientos pueden explorarse por medio de las herramientas analíticas de la genética, la biología molecular y celular, la anatomía y la fisiología de los sistemas, la biología conductual y la psicología (Purves et al., 2007).

En la actualidad las sociedades parecen vivir en un ambiente de estrés constante, en el que distintas cuestiones se ven involucradas sin que aún estén dilucidadas, pero se encuentran en estrecha relación, ya sean estas políticas, económicas o de desarrollo social, empero se incluye además un entorno de inseguridad. Es aquí donde de manera especial la conducta violenta que manifiestan los sujetos se cuestiona, desde el estudio de la conducta, de la fisiología y ahora desde la genética, encaminada hacia la pregunta de si la interacción de generaciones en entornos violentados puede transmitir a su descendencia la reproducción de dichas conductas.

Asimismo, la aparición de los desórdenes mentales constituye un fenómeno de naturaleza compleja en el cual intervienen no solamente factores relacionados con el ambiente, también se suman los elementos asociados a componentes

genéticos (Salamanca- Ortíz, Vergara- Vergara, Escobar- Córdoba, Rodríguez- Gama, & Caminos- Pinzón, 2014). La epigenética puede ayudar a dar respuestas a preguntas que todavía están por resolver, como, ¿por qué dos individuos con igual carga genética, como los gemelos idénticos tienen apariencia, comportamientos y modo de enfermar, distintos? o bien ¿de qué manera influye el genoma en la conducta? (Pulido et al., 2015). Por tanto en el presente trabajo se busca dar una explicación respecto a cómo el ambiente puede generar cambios epigenéticos que subyacen a una conducta violenta.

Justificación

La novedad de la epigenética como ciencia, se debe en parte al estudio de la relación de las enfermedades complejas como el síndrome de Rett y en trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia y la depresión, entre otros (Lorea- Conde & Molero, 2015); al respecto se ha explorado las conductas que puedan desencadenar estos padecimientos. Esto ha llevado a sugerir que determinadas conductas o condiciones ambientales como el estrés pueda detonar enfermedades, como resultado de un cambio epigenético. En este sentido la neuropsicología carece actualmente de elementos para explicar la incidencia de conductas disfuncionales como resultado de una modificación epigenética, sin embargo, dicha ciencia podría ser una herramienta para determinar un diagnóstico y tratamiento temprano de algunos desórdenes mentales, es por ello que se pretende tener un acercamiento al estudio de la epigenética de la violencia, para colaborar en la respuesta a las interrogantes previas, aunado a esto es de interés

la tasa de incidencia que incrementa de manera alarmante. El estudio de la violencia genera el propósito de desarrollar indicadores y permitir el seguimiento de las variables más representativas y objetivas de las diversas líneas de los fenómenos del crimen, la violencia y la inseguridad ciudadana (Jaime, 2010).

Objetivos

General:

- Revisar el estado del arte de los factores epigenéticos que son participes en la acción de una conducta violenta.

Específicos:

- Describir la relación entre la epigenética y las neurociencias.
- Identificar los factores ambientales que suscitan una conducta violenta, desde la perspectiva de la epigenética.
- Identificar los factores epigenéticos que incidan en los periodos prenatal y postnatal en una conducta violenta.

Historia de la Genética

Es fundamental retomar la idea principal de las teorías más relevantes que se involucran en este caso con los genes. Los argumentos siempre, en vistas de conocer de dónde proviene el ser humano, o bien qué es lo que determina que exista una amplia variación entre los seres vivos ha llevado a la formulación de hipótesis y el despliegue de múltiples posibilidades acerca de lo que acontece.

Inicialmente los griegos habían observado que muchos caracteres pasan de padres a hijos. Al respecto Hipócrates fue el primero en elaborar una teoría, llamada *pangénesis* según la cual, cada parte del cuerpo produce algún tipo de partícula que es recogida en lo que él denominó *semen* (derivado de semilla) y transmitida a la descendencia; por otro lado Aristóteles propuso que lo que se hereda no son los rasgos en sí mismos, sino la potencialidad de producirlos (Novo, 2007). Aristóteles, bajo la denominación de *epigenésis* se oponía a la teoría preformista (la cual postulaba que el desarrollo biológico no era más que el crecimiento de un organismo que estaba ya preformado) empero creía que un nuevo organismo se podía desarrollar partiendo de una porción de material viviente amorfo (Quintero, 2011). Por otra parte, la teoría de evolución de Lamarck (de los caracteres adquiridos o de “transformación” como se le conocía entonces) planteaba la herencia de las características, pero argumentaba que ya que los animales tenían que competir por su supervivencia, sus órganos aumentaban de tamaño y cambiaban, es decir, se adaptaban a las demandas locales del ambiente; estos cambios adquiridos, a través de algún medio desconocido, se pasaban a generaciones futuras (Corr, 2008). En realidad la respuesta al ambiente

está programada previamente en los organismos, y dicho programa genético ha surgido por selección natural (teoría de Darwin), si la situación ambiental cambia, el animal ajusta su conducta para mantener o aproximarse a la situación apropiada (Moreno, 2009).

En 1866 Mendel demostró al experimentar con guisantes, que los caracteres pasan de padres a hijos de una manera casi predecible. Concluyó que dichos caracteres están controlados por unidades hereditarias discretas, hoy conocidas como *genes*. Estos genes están en parejas y los miembros de cada pareja se separan en la formación de los gametos (espermatozoide y óvulo) (Klug, Cummings, & Spencer, 2006). Enfatizó dos hipótesis: (1) herencia de combinación, donde los rasgos de un descendiente son intermedios entre los rasgos de los progenitores; (2) herencia de los caracteres adquiridos, los determinantes genéticos de un individuo se modifican con el uso, y se transmiten a la descendencia en la forma modificada (Freeman, 2009). En esta cuestión surge una idea paralela a la de Lamarck, que sin embargo no tuvo el reconocimiento debido para la época.

Cercano a la época de Mendel, entre 1865 y 1869 Galton postulaba la *herencia del genio* con la cual introducía el concepto de *eugenesia* resaltando la importancia de la selección y la necesidad de aprovechar la experiencia de los criadores en ese sentido para el mejoramiento de la especie. Su hipótesis carecía de evidencia, y fue tergiversada posteriormente por movimientos racistas y nazis (Ruiz & Suárez, 2002).

Mendel en sus experimentos llamó rasgo *dominante* al carácter que aparecía en todos los descendientes de la primera generación y *recesivo* al que

aparecía en una cuarta parte de la descendencia de la segunda generación, es decir mayor y menor frecuencia (Pinel, 2001). Para Mendel era importante hacer la diferencia entre *genotipo* y *fenotipo*, porque el *fenotipo* no es una simple expresión de los genes (es decir, del *genotipo*), ya que las características observadas de la descendencia no siempre son idénticas a las características de los progenitores, sin embargo en 1909 Wilhelm Johanssen definió que la totalidad de los genes es el *genotipo* y el *fenotipo* es la forma final, o expresión, del genotipo en los procesos físicos, psicológicos y conductuales (Corr, 2008). Cada forma de un gen para cierto rasgo se llama *alelo*, cuando cada célula de un organismo contiene dos alelos iguales para un mismo rasgo se dice que el organismo es *homocigoto*, y es denominado *heterocigoto*, si cada célula contiene dos alelos distintos para un rasgo (Oram, 2007). Es evidente que la descripción y uso de estos términos hizo posible el estudio, la composición y estructura de material hereditario. Hacia el año 1900, por los conocimientos de citología en plantas y animales se sabía que el núcleo de las células contenía una sustancia (cromatina) que se condensa en forma de cromosomas, se aceptaba que cada especie tiene un número fijo de cromosomas y también se había observado (al menos en plantas) que la reducción en el número de cromosomas se produce en las últimas fases de la formación de los gametos (Novo, 2007).

En 1905 William Bateson habla de la *hipótesis factorial*, dicha concepción menciona que los caracteres no son literalmente transmitidos por los gametos. Los responsables por la transmisión y consiguiente aparición de ciertos rasgos o caracteres son determinados elementos o unidades, denominados “caracteres-unidad” primero y “factores” luego, además de ser el primero en introducir el

concepto *genética* como la rama de la biología que estudia los procesos hereditarios (Lorenzano, 2012).

Años después de las hipótesis de Mendel, fue posible la reconstrucción de sus teorías bajo los estudios de Thomas H. Morgan quien, hacia 1909 comenzó a estudiar las descendencias en la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) y expuso la herencia de la característica (observada en el color de los ojos) donde los genes eran transmitidos al mismo tiempo que el cromosoma y así fue la primera vez que dichos elementos se asociaron (Suárez, 2007). Por otra parte los investigadores Walter Sutton y Theodor Boveri, advirtieron que la meiosis (división celular que precede a la formación de los gametos) explica el principio de segregación y el principio de la combinación independiente y formalizaron estas observaciones *en la teoría cromosómica de la herencia* (Freeman, 2009). Para sus estudios Sutton utilizaba saltamontes y Boveri a los erizos de mar. Esta teoría se explica en dos momentos: (1) los dos alelos de cada gen se localizan en la misma posición (*locus*) en cromosomas homólogos, y segregan al azar a los gametos gracias a la separación de los cromosomas durante la meiosis; (2) genes distintos segregan de manera independiente porque se localizan en cromosomas distintos (Novo, 2007).

En 1913, Calvin Bridges demuestra que efectivamente los genes están en los cromosomas, a la vez que Alfred Henry Sturtevant alumno de Morgan, demuestra que algunos de ellos tienden a heredarse juntos, por lo que se deduce que se colocan de forma lineal sobre el cromosoma, y elabora el primer *mapa genético* de un organismo: *Drosophila melanogaster* (Claros, 2003). Para los estudios con humanos no se podían realizar experimentos de cruza genéticas, ya

que la selección de parejas se efectúa de modo personal, la manera tradicional de abordar sus estudios era investigar los datos familiares estableciendo un *pedigree* o árbol genealógico (Ordarza, 2006). Charles Davenport fue uno de los primeros biólogos en aplicar las técnicas de Mendel a la genética humana, sin embargo volvió a retomar las ideas de la eugenesia sin saber aún cual era la partícula de la herencia por lo tanto se continuaba con cierta invalidéz científica (Micklos, 2006).

Los científicos Beadle y Tatum propusieron en 1940 una definición molecular del gen, expusieron esporas del mohó (*Neurospora Crassa*) al efecto de los rayos X y a otros agentes causantes de lesiones, en sus trabajos concluyeron que un gen es un segmento de material genético que determina o codifica una enzima, posteriormente lo redefinieron como una proteína (Nelson & Cox, 2009). Las circunstancias y las propuestas de las hipótesis y teorías no permitían entonces brindar suficiente atención a lo que sucedía en otras disciplinas y sin embargo la naturaleza química de los cromosomas se estaba estudiando simultáneamente a la transferencia de los genes, y entonces se hablaba de la estructura molecular y química en el proceso de la herencia (Claros, 2003). Entre 1942 y 1945, Conrad Hal Waddington comenzó a estudiar los genes más allá de la composición y dio un peso especial al entorno/ambiente en el cual se desarrollan los organismos, después denominó a dicho estudio como *epigenética*.

El descubrimiento del ADN

Anteriormente se mencionó que los estudios tanto de genética como del ADN estaban surgiendo de manera paralela. La biología estaba teniendo un impacto en sus estudios por parte de dos disciplinas que se fusionarían para formar lo que hoy conocemos como biología molecular, empero ninguna de dichas disciplinas había dado cuenta de que sus aportaciones se cruzarían y se complementarían, aquí la manifestación de cómo surgió la estructura de lo que hoy se conoce de esta molécula.

De los años comprendidos entre 1869 y 1871, el químico Friedrich Miescher estudió la composición de los núcleos de las células, aislando una sustancia propia que bautizó como Nucleína (Foradori & Lagos 2003). Este material contenía 14% nitrógeno, 6% fosfato y 2% azufre, sugirió la probabilidad de una sustancia *sui generis* (propia), que debería tratarse de una molécula de gran tamaño, este estudio representó la primera preparación conocida del material que llegaría a conocerse como *Ácido Desoxirribonucleico (ADN)* (García, 2003).

Albrecht Kossel hacia 1879 realizó análisis químicos de la nucleína de las levaduras y encontró un compuesto heterocíclico del tipo de las bases nitrogenadas (con anillos de carbono y nitrógeno), llamado guanina, posteriormente daría nombre a otras tres adenina, timina y citosina. En 1893 descubrió que los ácidos nucleicos contenían un carbohidrato, que identificó como una pentosa (azúcar de cinco carbonos) (Bonfil, 2003).

Aarón Levene en 1920 comprobó la existencia de otra pentosa, la desoxirribosa, muy parecida a la ribosa, sólo que poseía un átomo de oxígeno menos en su estructura (ARN) ácido ribonucleico, consideraba que las cuatro bases nitrogenadas se hallaban en proporciones iguales, así para el ADN propuso la hipótesis del tetranucleótido, la cual sería una cadena molecular formada por la repetición de subunidades pirimidina- purina, purina- pirimidina (CG, AT), unidas a un grupo de ribosa y enlazadas entre sí por grupos de fosfato (Guevara, 2004).

Años después, Frederick Griffith en un experimento fallido encontró una transformación que creía era inducida por una sustancia nutricia, pero en 1936 Oswald Avery sugirió que más bien esa sustancia era el ácido nucléico (Ortiz, 2003). No obstante, a finales de la década de 1940, Maurice Wilkins y Rosalind Franklin emplearon la difracción por rayos X para estudiar la molécula del ADN en tres descripciones (1) una molécula de ADN es larga y delgada con un diámetro uniforme de dos nanómetros, (2) es helicoidal (forma retorcida) y (3) dicha molécula evidentemente se consistía en subunidades que se repiten (Audesirk, Audesirk, & Byers, 2008).

El estudio del ADN con relación a la herencia concluyó con el modelo de Watson y Crick en 1953 confirmando estudios anteriores; las bases nitrogenadas de ADN se encuentran en una configuración tautomérica estable proponiendo así apareamientos específicos para A-T y C-G (adenina- timina, citosina- guanina), indicando que la pentosa debe posicionarse de modo vertical a las bases nitrogenadas, así como los puentes de hidrogeno que se forman entre dichas bases y las hebras (Beas, Ortuño, & Armendáriz, 2009).

Para una mayor comprensión la figura 1 muestra la estructura desde los ácidos nucleicos hasta los cromosomas.

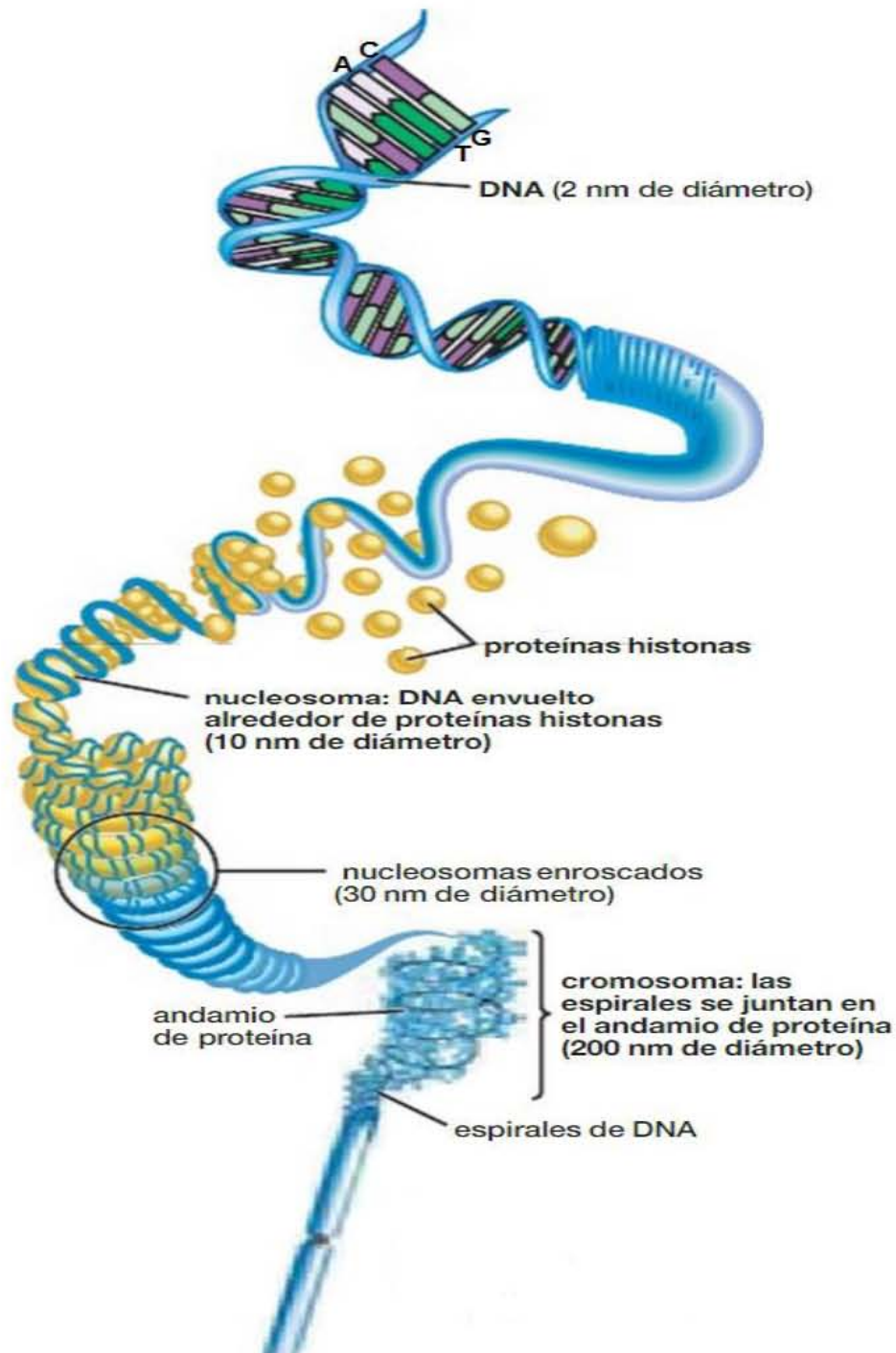


Figura 1. Estructura de ADN. Se muestran los puentes de unión entre A-T y C-G en su formación hasta el cromosoma. Adaptado de: Audesirk, T., Audesirk, G., & Byers, B. (2008). *Biología. La vida en la tierra*. México: Pearson.

Si las cadenas pudieran separarse y se pudiera sintetizar un nuevo ADN a lo largo de cada una de ellas, siguiendo el mismo principio de apareamiento de bases, podrían obtenerse dos moléculas de ADN de doble cadena, cada una de las cuales sería una copia exacta del original, el proceso mejor conocido como *autorreplicación* que es precisamente la propiedad. En el artículo de 1953 para la revista Nature Watson y Crick explicaban...

“...No ha escapado a nuestra apreciación que el apareamiento específico que proponemos sugiere inmediatamente un posible mecanismo para copiar el material genético”(Mathews, Van Holde & Ahern, 2002).

Hoy en día se reconoce que en la interfase de ciclo celular los cromosomas se encuentran descondensados y forman parte de la cromatina nuclear donde los procesos de síntesis de proteínas y replicación de ADN son posibles, sin embargo muchas células son acíclicas, es decir, que pierden la capacidad de dividirse, como las neuronas (Bueno, 2011). El presente documento aborda funciones cognitivas las cuales subyacen a la actividad neuronal, las células aquí señaladas son postmitóticas, ya que no se dividen, no se replica su ADN, empero son de gran interés ya que las neuronas son células con una amplia actividad de síntesis proteica.

La información contenida en el ADN es procesada en dos etapas consecutivas: (1) *transcripción*, es el proceso por el cual la información almacenada en el código genético se transmite desde el ADN hasta un tipo particular de Ácido Ribonucleico (ARN), el ARN mensajero (ARNm), (2)

traducción, es la transmisión de la información de dicho ARNm hasta una secuencia de aminoácidos (proteína).

Se considera que este proceso es el dogma de la biología molecular (Lavaut- Sanchez & Hernández- Ramírez, 2010). Como se observa en la figura 2

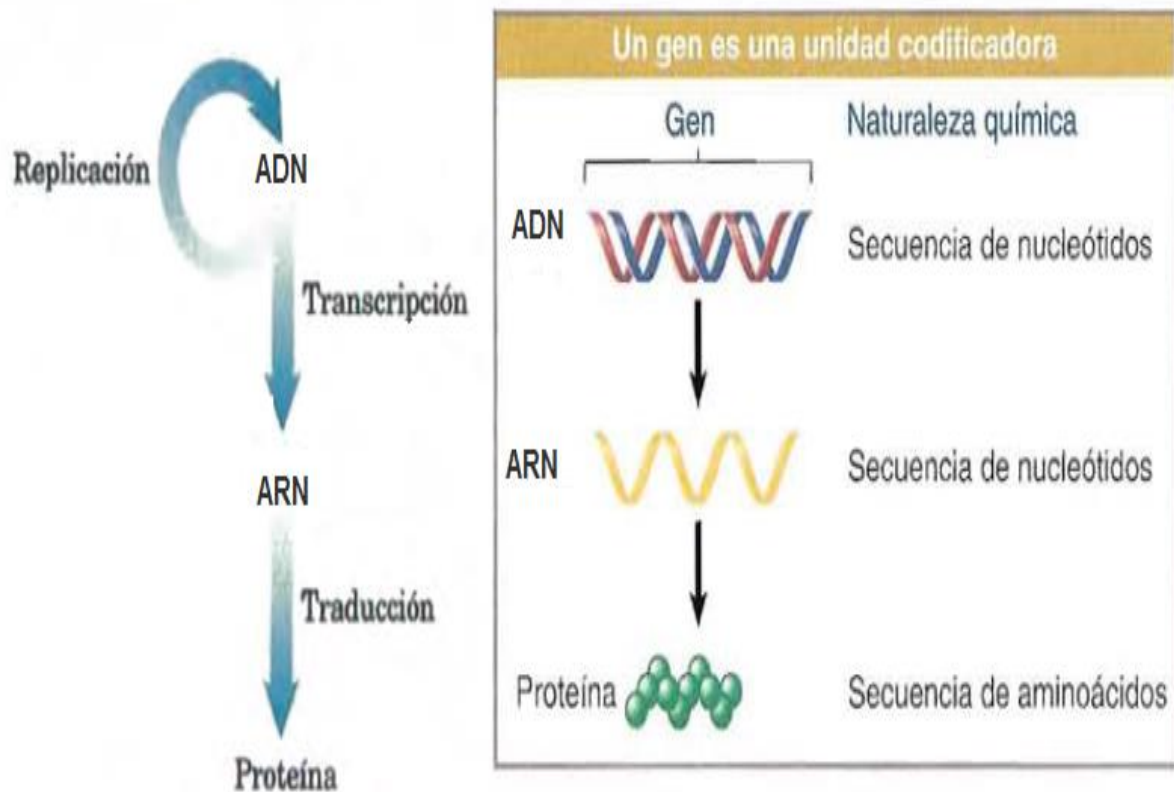


Figura 2. Dogma de la biología molecular. Se muestra cómo una secuencia de un gen que codifica una molécula de ARN la cual genera una proteína. Adaptado de Lewin, B. (2008). *Genes IX*. México: Mc Graw Hill; Nelson, D., & Cox, M. (2009). *Lehninger principios básicos de bioquímica* (quinta). España: Omega.

A partir de este momento los científicos comienzan a cuestionarse y a estudiar a los genes no sólo en su relación con las enfermedades, sino también con las conductas disruptivas algunas de ellas observadas como rasgos característicos en presencia de una o más generaciones.

Genética del comportamiento

Las teorías de Francis Galton fueron influyentes en cuanto a comportamiento humano, desarrolló no solamente estudios para determinar el efecto de la herencia, también diseñó métodos estadísticos para el estudio de las diferencias entre individuos (posteriormente test de inteligencia), la dicotomía entre herencia y ambiente y la transmisión de rasgos de personalidad entre generaciones (Mababu, 2009). La transmisión hereditaria como posible explicación de fenómenos que aquejaban al organismo comenzó a recibir mayor atención, especialmente como un modo de dar cuenta de muchos males sociales (López, 1994), pero la complejidad del comportamiento hizo que durante mucho tiempo fuera poco estudiado a diferencia de aquellas características estructurales y numéricamente clasificables. Hoy sabemos que los caracteres del comportamiento se rigen por condiciones ambientales y el genotipo, la genética del comportamiento indaga en los efectos del genotipo, en el comportamiento y del papel que desempeñan las diferencias genéticas en la determinación de distintos comportamientos (Nates-Parra, 2011). La genética de la conducta inicia a raíz de los artículos presentados alrededor de los años sesentas, basados en estudios con gemelos y adopciones donde enfatizaban sobre la importancia que los factores genéticos podrían tener en relación con el coeficiente intelectual (CI) y algunas psicopatologías, años después se aportaron nuevos datos sobre la influencia de estos factores en las diferencias de personalidad y capacidades cognitivas (Moreno, 1995). Plomin et al. 2009 mencionan que la anticipación

genética fue descrita como un fenómeno que, en general, tenía lugar en casos de demencia, esquizofrenia y psicosis maniaco-depresiva señalando la posibilidad de que la repetición de un triplete de CAG (citosina-adenina-guanina) podría estar relacionado con dichos trastornos (Plomin, Defries, McClearn & McGuffin, 2009).

La previsión de las influencias genéticas sobre algunas características psicológicas o conductuales son constituyentes del principal objetivo de los estudios realizados en el ámbito de la genética de la conducta; en este sentido las aportaciones más interesantes son tres: (1) interacciones y correlaciones entre genotipo y ambiente, (2) el impacto de las influencia ambientales no compartidas e (3) influencia genética sobre las medidas de evaluación del ambiente (Oliva, 1997).

En 1985 se propuso un proyecto para secuenciar los nucleótidos del genoma humano (totalidad de información genética contenida en una célula humana), hacia 1990 inició oficialmente en Estados Unidos y finalmente en 2003 el Consorcio Internacional de Secuenciación del Genoma Humano anunció la terminación con éxito para el proyecto del genoma humano (PGH) (Cervantes, González & Mayek, 2005). Se obtuvo la secuencia completa de los 3200 millones de nucleótidos (A, G, T, C), el mapa que ubica a los cerca de 40 mil genes que ahí se albergan y el análisis de cerca de 1000 genes causantes de enfermedades genéticas, y se demostró que los seres humanos compartimos 99.9% de esta secuencia. El 0.1% restante varía entre cada individuo (Jiménez, 2004). Los resultados han sufrido modificaciones, lo que ahora se sabe es que el genoma humano contiene aproximadamente 30 mil genes, sin embargo cada tipo de célula sólo expresa una pequeña cantidad de genes necesarios para su funcionamiento

(González, Cristiano, & Argibay, 2011). Soria (2010) refiere que es evidente que se tiene que ir más allá del genoma y define *operómica*, como el conjunto de abordajes de estudio a realizar durante todo el trayecto que va desde el ADN, pasando por el ARN, hasta las proteínas y el análisis molecular y celular de sus funciones.

Por su parte Santos (2004) señala: *los genes no actúan por separado sino que necesitan interactuar entre sí y con el ambiente para desarrollar su potencialidad. No existe una relación lineal entre un determinado gen y el fenotipo, sino que, por el contrario, existe una serie de relaciones complejas entre un determinado gen y otros genes y el ambiente para producir un fenotipo*

Para la genética del comportamiento, el impacto que tiene el ambiente está estrictamente relacionado con la posibilidad de que un gen se transcriba o se reprima y genere con ello cambios factoriales a futuras generaciones, es aquí donde la psicología puede atender a las causas y detener la propagación de la epigenesis no solicitada.

Epigenética

Previamente se mencionó que Waddington fue quien comenzó con los estudios de genes y factores medioambientales alrededor de la década de los años cuarenta, define de la siguiente manera...

“... es derivada del termino Aristotélico epigenésis y ha caído más o menos en desuso, como un nombre adecuado para la rama de la biología que estudia las interacciones causales entre los genes y sus productos, interacciones que dan el ser al fenotipo. La epigenética tiene dos vertientes principales: el estudio de los cambios en la composición celular (diferenciación celular o histogénesis) y el de los cambios en la forma geométrica (morfogénesis)” (Waddington, 1976).

La presencia de una respuesta adaptiva ante un estímulo ambiental depende de la selección de la reactividad adecuada y controlada genéticamente en el organismo (Waddington, 1942). Acerca de la histogénesis se puede decir que el proceso elemental básico es la desrepresión (o posible puesta en función) de un gen estructural por medio de una sustancia citoplásmica capaz de reconocer los genes (sustancia genotrópica), producida por algún otro locus genético (Waddington, 1976). Durante la morfogénesis, las líneas celulares de las *stem cell* (células madre) totipotentes (potencial de la célula para generar un embrión completo), se convierten en varias líneas celulares pluripotentes (que pueden dar origen a progenitores que forman cualquiera de las tres capas germinales embrionarias: mesodermo, ectodermo y endodermo), las cuales se transforman en células totalmente diferenciadas, una sola célula cigoto cambia en varios tipos de células como neuronas, musculares, epitelio, vasos sanguíneos, por mencionar algunas, debido a la activación o inhibición de algunos genes (Ordarza, 2012;

Rodríguez Prado, 2005). En otras palabras, para Waddington era evidente que el óvulo fecundado contiene componentes con propiedades definidas que permiten un cierto número limitado de reacciones a ocurrir, pero la interacción de estos componentes dan lugar a nuevos tejidos y órganos que no estaban presentes al inicio, y en la medida del desarrollo debe ser considerada como una condición epigenética (Zerón, 2014).

“...Hoy en día el término se utiliza para designar los patrones hereditarios de la expresión de genes que se mantienen estables y que suceden sin que haya cambios en la secuencia de ADN” (Riera, San Miguel & Pimienta, 2015).

La epigenética describe la herencia de patrones de expresión de genes que no vienen determinados por la secuencia genética, entre los mecanismos epigenéticos que pueden afectar la función genómica se incluyen la organización espacial del ADN alrededor de las proteínas históicas y la marcación bioquímica (Almon, 2009), se puede decir que en la regulación es acompañada por dos componentes principales, el primero está determinado por el control inmediato que ejercen activadores y represores de la transcripción sobre los genes y el segundo está regulado por los controles epigenéticos sobre la expresión de la misma (González et al., 2011). Los cambios en el ADN pueden ser estables y pasar a través de divisiones mitóticas y meióticas de las células. La heredabilidad de las marcas epigenéticas, ofrece un medio de transmitir el estado de activación-desactivación de los genes a través del proceso de división celular y por lo tanto de una generación a otra, es decir, los cambios estructurales de la cromatina,

determinados por factores medioambientales en la propiedad de ser heredables determinan selectivamente y tienen significado en el marco de la expresión adaptativa al medio (Kaminker, 2007). Estos mecanismos son esenciales en el desarrollo y funcionamiento normal de las células, de igual manera que las modificaciones en la secuencia de ADN, las anomalías epigenéticas pueden ocasionar diversos padecimientos o ser factores causales de cáncer, disfunciones cognitivas, síndromes pediátricos, sólo por mencionar algunos (Macías, Zazueta, Mendoza, Rangel & Padilla, 2008).

Si se recuerda la teoría de los caracteres adquiridos donde se mencionaba que el ambiente ejerce influencia sobre las actividades de los animales y como resultado se presenta una modificación en el organismo, es importante replantearla aquí porque dicha teoría de Lamarck y la teoría de la epigenética extienden el concepto de evolución y dirigen las nociones de herencia a incorporar el proceso evolutivo en el desarrollo del individuo (García, Ayala & Perdomo, 2012). Para Lamarck la organización progresa a través de grandes periodos de tiempo, así el orden que se le confiere a la naturaleza viviente debe coincidir con los pasos dados en ese devenir y lo que él propone es seguir el curso inverso seguido por la naturaleza, de lo complejo a lo simple, lo cual es una estrategia pragmática, no que dé cuenta de cómo sucedió todo (Castro, 2012).

Por otro lado, una metáfora clara y simplista para describir a la epigenética fue también propuesta por Waddington con el nombre de *paisaje epigenético*. Su ontogenia refiere un espacio multidimensional en el cual la superficie vista con múltiples picos representa el espacio matemático de los genotipos posibles y la altura de cada pico representa la aptitud de los organismos, o bien en la fisionomía

observamos que se compone de una superficie con pliegues y valles más profundos que otros, separados por montañas (Tamayo, 2013) En la figura 3 se muestra una representación de dicho paisaje.

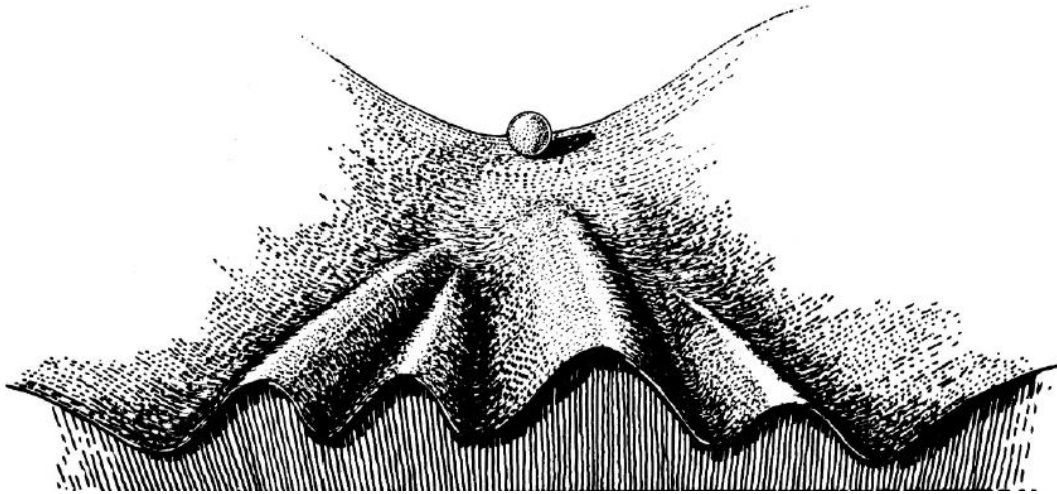


Figura 3. Paisaje epigenético. La esfera localizada en la parte más alta y distante representa una célula o parte de un organismo (embrión) que debe recorrer el paisaje por un valle hasta completar su desarrollo, de un estadio inmaduro a uno diferenciado. Tomado de: Tamayo, L. (2013). Ontogenia y fisionomía del paisaje epigenético: Un modelo para explicar sistemas en desarrollo. Acta Biológica Colombiana, 18(1), 3– 18.

Se ha dicho, que si la genética es el alfabeto de la vida, la epigenética es su gramática. Lo que se busca es conocer cómo se regula el encendido y apagado de los genes (Gallardo, 2011). Como se mencionó previamente en la reconstrucción del término, es evidente que el ambiente en el cual se desarrollan los genes, tiene un impacto crucial en su regulación, punto central en la presente revisión que busca desarrollar y exponer desde una perspectiva neuropsicológica. Asimismo, Maturana menciona *“Todo lo que ocurre en un sistema viviente acontece como un resultado de sus cambios continuos en una historia de interacciones en un medio, bajo la forma de epigénesis”* (Maturana, 2005).

Modificaciones epigenéticas en el ADN

Para comprender las principales modificaciones epigenéticas que se presentan en un organismo, es adecuado señalar el diseño del ADN. El ser humano está constituido por células de origen eucariota (células con núcleo verdadero). Al interior del núcleo el ADN se estructura a través de interacciones de tipo proteínas- ADN, dicha interacción permite la formación de la cromatina, la cual a su vez contiene al genoma en el mismo interior, la unidad fundamental de la cromatina es el nucleosoma, que se encuentra constituido por el octámero de histonas (dos de cada una de las proteínas H2A, H2B, H3 y H4) alrededor del cual interaccionan 147 pares de bases (pb) de ADN (Resillas & Escamilla, 2004). Son varios los mecanismos epigenéticos conocidos, incluso están apareciendo algunos nuevos, o diferentes acciones de alguno de los ya conocidos. Entre los más reconocidos y generales se destacan tres: (1) la metilación de ADN, (2) la remodelación de la cromatina o modificación de histonas y (3) la acción de los micro-ARN (Martínez- Frías, 2010).

1.- *Metilación del ADN.* La única modificación epigenética en la molécula del ADN, se produce por la adición enzimática, las DNMTs (ADN metiltransferasas) del grupo metilo al carbono 5 del anillo de pirimidina de la citosina (5mC), en las células somáticas humanas la 5mC constituye el 1% del total de las bases del ADN y afecta un alto porcentaje de los dinucleótidos CpG (Citosina puente Guanina) en el genoma (Rodríguez, Téllez, Cerbón, López & Cervantes, 2004). La metilación de citosinas, en las denominadas secuencias de Islas CpG, dentro

de la región promotora de un gen, puede silenciar su expresión. En ciertos genes, una de las dos copias (materna o paterna) puede encontrarse normalmente silenciada por la impronta, con lo que se produce una expresión monoalélica (sólo uno de los genes del par) (Kaminker, 2007). Este evento en las islas CpG, reprime la transcripción génica, tanto en condiciones fisiológicas como de enfermedad, en resumen, a nivel molecular, se reconocen dos mecanismos principales de metilación para inhibir la expresión génica (1) la modificación de la citosina inhibiría la unión de factores activadores de la transcripción sobre el ADN y (2) una serie de proteínas tienen la capacidad de reconocer y unirse a la 5´metilcitosina por medio de diferentes dominios proteicos ejerciendo su capacidad represiva (González et al., 2011).

2.- *Modificación de histonas.* Las histonas como muchas otras proteínas pueden sufrir modificaciones post- traduccionales, empero la acetilación (porque involucra enzimas acetiltransferasas) es una de las marcas epigenéticas más importantes, los estudios revelan dos funciones principales de estas enzimas: (1) las acetiltransferasas, que hiperacetilan las histonas, relajan al nucleosoma y activan la expresión del gen y (2) las desacetilasas ya que como su concepto lo menciona desacetilan las lisinas, condensan el nucleosoma y silencian el gen (Cavagnari, 2012). El proceso de acetilación de histonas es de forma dinámica y los residuos de lisinas modificados hacia el extremo amino terminal son hiperacetilados con vidas medias de pocos minutos en zonas de cromatina transcripcionalmente activa, es decir, la acetilación es un facilitador para la unión de los factores de transcripción entre las secuencias de ADN en las zonas promotoras de los genes, fomentando así una estructura abierta de la cromatina

(Arenas- Huertero & Resillas-Targa, 2002). Los agregados de proteínas independientes que causan efectos epigenéticos (llamados priones), actúan por secuestro de la proteína en una forma en la que no puede mostrar su función normal. Una vez que se forma el agregado de proteínas, obliga a las nuevas subunidades de proteína a unirse en conformación inactiva (Lewin, 2008).

Estas dos primeras modificaciones epigenéticas además de las más estudiadas, son quizá las más importantes, para su comprensión se muestra en la figura 4 el esquema que describe dicho proceso.

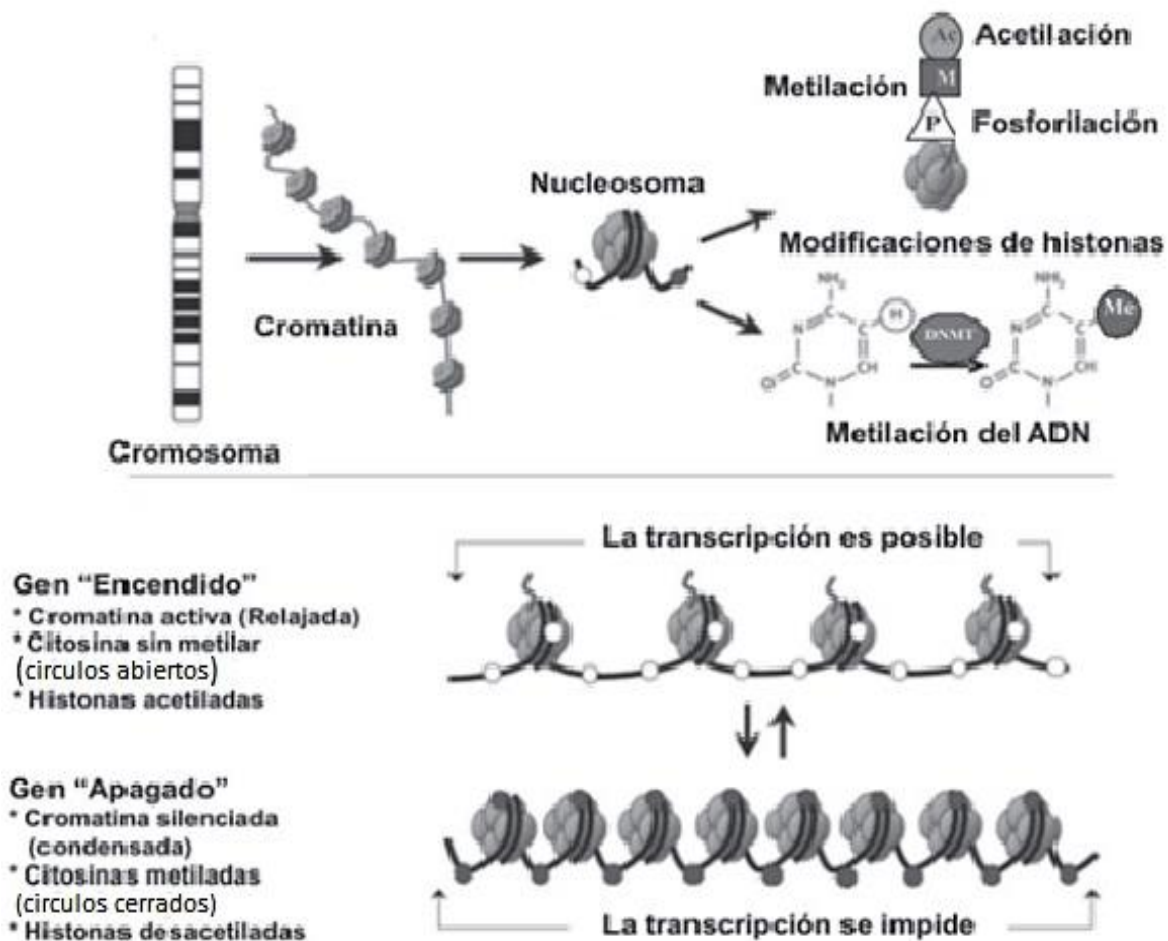


Figura 4. Modificaciones epigenéticas. Se muestran las representaciones esquemáticas de las mencionadas modificaciones y de los cambios reversibles en la organización de la cromatina que determina la expresión de los genes. Adaptado de Macías, K., Zazueta, V., Mendoza, C., Rangel, A., & Padilla, F. (2008). Epigenética, más allá de la genética. *Acta Universitaria*, 18(1), 50– 56.

3.- *Acciones de los micro-ARN.* Los miARN (MicroARN) son ARN pequeños de 18-23 nucleótidos, no codificantes, altamente conservados, que controlan la expresión postranscripcional por medio de la degradación de los miARN o por la inhibición de la traducción de proteínas; participan en los procesos de desarrollo, diferenciación celular, regulación del ciclo celular y de apoptosis (Valdespino-Gómez & Valdespino- Castillo, 2010). Aunque la mayoría de los microARN están aislados a lo largo del genoma algunos se encuentran formando clústers (colaboración) u óperon (complejo de genes) que son transcritos y expresados de manera coordinada (Vázquez- Ortiz, Piña- Sánchez & Salcedo, 2006). Algunos microARNs se expresan de manera ubicua, mientras muchos otros lo hacen de forma tejido-específica, o incluso temporal, dependiendo de la etapa de desarrollo en la que se encuentre la célula o tejido. En este contexto se han encontrado algunas condiciones patológicas relacionadas con la sobreacumulación o la ausencia de los mismos, fue descubierto que algunos miARN actúan por ejemplo como supresores tumorales u oncogenes en la regularización del tejido celular (Flores, Martínez, Arenas, Covarrubias & Reyes, 2007).

Los tres mecanismos pueden estar conectados (por ejemplo la metilación provoca generalmente una desacetilación de histonas) y provocar marcas en el ADN, las cuales a diferencia de las mutaciones pueden ser reversibles (Juvenal, 2014).

Por lo previamente mencionado, las marcas epigenéticas determinan qué genes se activan o transcriben y cuáles se reprimen o silencian en cada célula, dotándola así de su naturaleza concreta y diferenciada (Lorea- Conde & Molero, 2015). En los últimos años se ha acumulado la evidencia, de que los genes

precisan las instrucciones para funcionar en el tiempo-espacio y la epigenética se ocupa de esclarecer estos mecanismos. Gemelos idénticos por ejemplo son poseedores exactamente del mismo genoma, pero es posible que generen un epigenoma completamente distinto dado el paso de los años de vida, se acumulan distintas marcas o firmas epigenéticas, además el ambiente, la nutrición, hábitos y el estilo de vida también pueden potencialmente modificar nuestro epigenoma. Algunos estudios pretenden demostrar, que también el ambiente psicosocial en el que un individuo se cría y se forma, puede dar paso a los ya mencionados cambios (Almon, 2009).

En 2008 un grupo de investigadores de varios países fueron propulsores para iniciar un esfuerzo conjunto y descifrar el epigenoma humano (misma idea que el genoma humano), con el objetivo de ayudar a resolver los problemas que presentan algunos padecimientos mortales o en apariencia incurables; la propuesta ahora es conocer con mayor precisión cuál es la metilación de cada tipo de célula, para poder dilucidar cuáles son los genes propensos a expresarse (Guerrero, 2009). Sin embargo, el estudio se encuentra aún en proceso y debido a la variación de los estilos de vida en cada cultura, se hace presente la dificultad de seguir algún modelo lineal a diferencia de la objetividad del genoma. Por ello no resulta una tarea fácil.

Factores que modulan cambios epigenéticos

En gemelos monocigóticos (formados a partir de un solo cigoto), los perfiles epigenéticos entre estos eran idénticos a temprana edad (en referencia al cuidado materno) pero con el paso del tiempo aumentan las diferencias epigenéticas (el individuo va forjando su identidad), siendo más notorias cuando los gemelos crecen en ambientes separados o cuando tienen antecedentes médicos distintos, factores ambientales como la exposición a sustancias, la dieta y las afecciones médicas pueden contribuir a la diferenciación de los perfiles y cambios en el fenotipo (Bruni & Puigbó, 2011).

Los factores *alimentarios* tienen un impacto en la modulación de ADN, que dependerá también de las proteínas, lípidos o vitaminas que estos contengan; la ingestión de alimentos tiene su trayecto hacia el tubo digestivo, se produce el metabolismo de los nutrientes y se transportan por vía sanguínea, de ahí los folatos (ácido fólico o vitamina B9), la colina (molécula precursora de la acetilcolina) y otros entran en la célula, los grupos metilos se unen a la citosina del ADN, el ADN se encuentra muy metilado, por lo tanto esta metilación del ADN silencia o expresa el gen (Coto, 2013). Por ejemplo, en un estudio se recolectó información respecto al cohorte de hambruna holandesa ocurrida en 1944 (tiempo de segunda guerra mundial), mostrando un elocuente impacto en situaciones particulares como embarazos en proceso y las consecuencias de la desnutrición materna masiva, en su descendencia a largo plazo. Se encontró un riesgo incrementado de enfermedades cardiovasculares (dos veces mayor) cuatro o

cinco décadas después en aquellos niños productos de las madres que experimentaron el evento traumante en extremo durante el primer trimestre del embarazo (Ruemmele & Garnier, 2012).

Para las enfermedades como en algunos tipos de cáncer, donde los genes responsables de inactivar a un tumor en el organismo son inactivados por la metilación, producirán una célula o grupo de células que no están bajo control y como consecuencia tendrán un gran potencial de duplicación celular, lo que en cuarenta días puede generar una masa tumoral de un kilo, gracias a que el gen inhibitorio tiene una interferencia o está inhibido (Gallegos- Torres et al., 2011). Un oncogén es un gen anormal o activado, transforma una célula normal en una maligna; un gen supresor tumoral es un gen que reduce la probabilidad de que una célula en un organismo multicelular se transforme en una célula cancerígena (Bruni & Puigbó, 2011). Las células violan los esquemas preestablecidos, ignoran las señales de control y siguen sus propios esquemas de proliferación invadiendo su alrededor y sitios más alejados mediante el proceso de metástasis, y se incluyen tres eventos principales para su activación: (1) transformación: mediante sustancias químicas que inducen cambios y activan o inhiben enzimas, (2) promoción: por elementos exógenos (ambiente) y endógenos (hormonas), (3) progresión: el paso de células premalignas a malignas (Espantoso, 2011).

En el caso del asma, a nivel molecular se encontró un marcado aumento en la actividad de las acetil-transferasas de histona, la expresión de enzimas acetiladoras, y la metilación o desmetilación de islas CpG, siendo factores que favorecen la expresión de genes inflamatorios para dicha enfermedad; mientras

que factores medioambientales intrauterinos como la dieta materna, la exposición al humo de cigarrillo, oxidantes, polución (partículas de polvo), microflora bacteriana y alérgenos son detonadores de riesgo que vuelven susceptible al organismo (Vergara, Sánchez, Martínez & Caraballo, 2009).

El patrón de metilación del ADN, provocado por los estímulos externos en varios tejidos, también se involucra con la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2), se sugiere que la enzima S- adenosilmetionina, principal donador fisiológico de grupos metilos, está disminuida en quien padece DMT2, es decir, existe hipometilación de ADN asociada con la evolución de la enfermedad, además la resistencia a la insulina presente en los pacientes con *obesidad* es un factor que contribuye al desarrollo de enfermedades como hígado graso no alcohólico, dislipidemia (alteración en el metabolismo de lípidos) o hipertensión arterial (Valladares- Salgado, Suárez- Sánchez, Burguete- García & Cruz, 2014).

Otros hallazgos sugieren que la regulación epigenética, en este caso la metilación modula la fisiología del eje hipotálamo- hipofisario- adrenal (HHA) (conjunto de interacciones retroalimentarias) por su acción con el grupo receptor glucocorticoide que predispone a enfermedades asociadas con el estrés (Rodríguez & García, 2010), los sujetos que refieren una historia de maltrato en la infancia o abuso sexual presentan un incremento en la metilación del gen promotor al receptor glucocorticoide, no obstante la severidad del abuso se relaciona con el grado de manifestación (Lorea- Conde & Molero, 2015).

Para los estudios de las marcas epigenéticas en los trastornos mentales o conductas disruptivas, dada la complejidad del comportamiento y sus manifestaciones, hasta la fecha se han analizado principalmente el trastorno bipolar, la neurosis, la esquizofrenia, y el trastorno límite de personalidad ligados a la vulnerabilidad y la heredabilidad, en ellos se encuentra una amplia y detallada información porque se ven involucradas las estructuras cerebrales específicas para cada caso y por lo tanto distintos tipos de neurotransmisores. En estos casos la agresividad patológica predispone a atacar sin algún medio de provocación, con ello no se puede afirmar que la agresión sea una característica de las enfermedades mentales, pero si se presenta de manera auto y heteroagresiva (Amarista, 2008).

Por ejemplo, un trastorno psiquiátrico es el resultado de una serie de eventos epigenéticos desfavorables conocidos como epimutaciones, pueden no manifestarse durante mucho tiempo, provocar cambios menores en el desarrollo cerebral y estar sujetas a variaciones posteriores quizá durante la embriogénesis, la niñez o la adolescencia; incluso en el envejecimiento pueden volver a su estado normal y aparentar una disminución en la psicopatología o una recuperación parcial (González, Díaz & Díaz- Anzaldúa, 2008).

Es importante mencionar que no debe confundirse una marca epigenética con un polimorfismo, la primera interactúa directamente con el fenotipo; mientras que un polimorfismo constituye una variable categórica con varios genotipos posibles o distintos nucleótidos y se considera con una especial categoría de referencia al grupo homocigoto para el alelo más frecuente, además se relacionan

directamente con el ADN (Iniestra, Guino & Moreno, 2005). *Un hecho de extraordinaria importancia en relación con las marcas epigenéticas es que, al contrario que los polimorfismos genéticos, no son permanentes* (Milagro & Martínez, 2013)

Hasta aquí, los factores mencionados como la metilación y la modificación de histonas se puede decir que son los más estudiados y además involucrados en las principales enfermedades que aquejan a los organismos, puesto que son epidemiológicamente relevantes en referencia con cuestiones de comorbilidad y mortalidad.

De manera culminante se puede detallar verídicamente que el ambiente intrauterino como inicio para la vida de un organismo, la alimentación materna, antes y después del nacimiento, las señales moleculares de ritmos circadianos como procesos endógenos, las señales nutricionales que dependen de la alimentación y la variedad en la dieta, los factores psicosociales como el estrés y la interacción con el ambiente familiar y/o social, los hábitos y los estilos de vida, la activación física, en conjunto, son aspectos que generan cambios epigenéticos y que pueden ser transmitidos a la descendencia a generaciones posteriores. Varios estudios de poblaciones humanas han demostrado que el “estilo de vida” de los abuelos puede tener consecuencias fenotípicas en los nietos. *Puesto que las modificaciones epigenéticas son potencialmente reversibles, una estrategia es el uso de inhibidores naturales y sintéticos de la metilación y desacetilación para reactivar la expresión génica producida por las modificaciones epigenéticas aberrantes, a juicio de los autores se pudieran también utilizar mecanismos*

epigenéticos para silenciar genes cuyos productos no fuesen deseados (Riera et al., 2015).

Es así que el epigenoma puede cambiar en función del cuidado materno, lo que se come, lo que se bebe, lo que se fuma, cuando se expone a drogas de abuso, cuando se ejercita o estresa el organismo, y por supuesto, cuando se aprende (Sánchez & Lamas, 2011). Por lo anteriormente mencionado, es necesario indagar en todos los elementos formativos tanto biológicos como sociales de los seres humanos y no sólo eso, sino promover la información necesaria que detecte los contextos en los cuales se está desarrollando actualmente la sociedad, ya que serán un detonante de nuevos cambios epigenéticos puestos a dilucidarse en las nuevas generaciones, y habrá que pensarse en nuevas formas de tratamiento.

Y puesto que la manifestación de la conducta se presenta en múltiples variaciones pero sobre todo se detona en diferentes aspectos de vida, es importante revisar ampliamente y tener en cuenta los eventos que generan modificaciones epigenéticas detectando los elementos que posibilitan la alteración de una conducta violenta, como es el caso del presente documento.

Violencia

Por fines de estudio, en el presente documento es necesario presentar la distinción entre violencia y agresión, así como definir de manera más estructurada lo que abarca la generalización de este tema, tanto molecular, genética y neuropsicológicamente ya que el comportamiento violento y/o agresivo no sólo es expresado por los seres humanos, sino también por otras especies de animales. En este caso la literatura, habla que es una conducta innata, por lo tanto es necesario dar cuenta de qué factores están interviniendo más que otros para que existan diferentes niveles de la expresión de la conducta violenta, y qué modificaciones se producen para que los genes se enciendan o se apaguen, sin dejar de lado el ambiente transgeneracional. Además los mecanismos básicos a nivel neuronal, son esencialmente los mismos que en otros animales, pero es posible que existan mecanismos más finos de modulación debidos a la complejidad de las redes de comunicación y, por ende, de las funciones del cerebro humano (Pasantes, 1997).

Por otro lado, es necesario señalar los elementos que se requieren para poder etiquetar una acción como violenta. Indagando de manera continua en las teorías presentadas anteriormente, respecto a la genética y el estudio de la evolución, se vuelve relevante describir la forma en que Darwin explicaba parte de las emociones primarias (porque son similares para la mayoría de las civilizaciones), la expresión corpórea ante un evento determinado, porque incluía al comportamiento agresivo como una de ellas, como una acción refleja...

“Las acciones reflejas son debidas a la excitación del nervio periférico que transmite su influencia a ciertas células nerviosas, las cuales a su vez, provocan la acción de músculos y glándulas determinadas; serie de fenómenos que puede producirse sin provocan ninguna sensación. Es decir, las células nerviosas sensitivas excitan las células nerviosas motrices, sin comunicar antes con las células de las cuales dependen nuestra percepción y nuestra volición. Cuando una sensación, un deseo, una repugnancia, etc., ha generado durante una larga serie de generaciones cierto movimiento voluntario, una tendencia a la reproducción es puesta en juego casi con seguridad, ligada a movimientos por la costumbre y asociación” (Darwin, 1903).

La violencia y la agresión en ocasiones pueden considerarse como sinónimos, y existen elementos peculiares para suponerlo pero realmente no lo son. La agresividad es una conducta que se despliega automáticamente ante determinados estímulos, y que cesa ante la presencia de inhibidores muy específicos, es una cuestión biológica. La violencia es agresividad pero alterada, principalmente por la acción de factores socioculturales que le quitan el carácter automático y le vuelven una conducta intencional y dañina (Sanmartín, 2007). Asimismo, ahora se puede considerar una diferencia importante entre la agresión humana que se despliega contra otros seres con carácter ofensivo y con ánimo de producir alteración de su integridad; y la agresión nutricia de los animales, esencial para la vida (Amarista, 2008). En la actualidad, también es necesario distinguir entre una emoción y un sentimiento: la emoción es una serie de respuestas que se desencadenan desde zonas cerebrales, siendo el resultado un conjunto de diferentes cambios corporales; mientras que el sentimiento es el resultado del estado emocional dependiente de la complejidad del estado mental que incluye la representación de cambios en determinadas estructuras del sistema nervioso

central (SNC), principalmente corticales y diversas modificaciones en el procesamiento cognitivo (Ostrosky & Vélez, 2013).

La cultura juega un papel fundamental en la configuración del ser humano como pacífico, un ser humano que como cualquier otro animal, tiene una biología que le induce a la agresividad; pero la cultura también puede hacer lo contrario e hipertrofiar la agresividad natural convirtiéndola en violencia, en otras palabras, *“el ser humano es agresivo por naturaleza, pero pacífico o violento por cultura”* (Sanmartín, 2004). La violencia, necesita herramientas, la revolución tecnológica, es una revolución en la fabricación de herramientas, la verdadera sustancia de la acción violenta es regida por la categoría medios- fin, cuya principal característica, aplicada a los asuntos humanos, es que el fin está siempre en peligro de verse superado por los medios a los que justifica y que son necesarios para su alcance (Arendt, 2006). En este sentido Arendt (2006) presenta al ámbito de guerra y enfrentamiento como un ambiente violento interminable, el ser humano se ha encontrado con eventos violentos frecuentes. Entonces es evidente que la capacidad de concebir y fabricar sistemáticamente instrumentos como modalidad de existencia particular y distintiva que se adapta al medio ambiente transformándolo, exige un ámbito de colaboración y auxilio mutuo, el cual procura los recursos básicos para la sobrevivencia (por ejemplo la caza colectiva) y los distribuye con aquellos que no participaron directamente en la acción de conseguirlos y es probable que haya sido en ese marco en el que se desarrollaron las formas de interacción que llevaron a la adquisición del lenguaje y pensamiento que, progresivamente desprendidos de la acción inmediata, llegaron a alcanzar los

niveles propios de la abstracción, actividades que al igual que el trabajo son específica y exclusivamente humanas (Galli, 2010).

Un ejemplo más minucioso es el paso transgeneracional, que es definido como la habilidad de adquirir un fenotipo fisiológico o enfermedad, y que pueda ser transmitida a las siguientes generaciones, que no fueron expuestas directamente al ambiente negativo (en este caso) y sin embargo si fueron afectadas (Zambrano, 2009).

Ahora es necesario recalcar como menciona Lorenz (2005) que *la agresión interpersonal interespecífica no es nada grave o maligno como el principio tanático, aniquilador, ni siquiera una parte de esa fuerza que siempre quiere el mal y siempre hace el bien, sino es parte esencial en la organización conservadora de la vida de todos los seres*. Propuso además “El modelo Termohidráulico”, se considera que la modulación que determina el inicio de la agresión, depende de la acumulación de energía de acción específica, que se combina con los estímulos adecuados, logrando así desencadenar una conducta concreta (Carrasco & González, 2006).

Es preciso de manera incluyente hacer la diferencia de la agresión como emoción que se despliega en todas las especies, la agresividad del atacante, y la agresividad del atacado, la cuales no coinciden con su despliegue, la primera esta mediada por una emoción básica: la ira; mientras que la segunda despliega de otra emoción: el miedo, ambas tienen expresión fisiológica y comportamientos característicos (Sanmartín, 2002). En consecuencia los procedimientos internos implicados también presentan una diferencia neurofuncional.

Es así que la estructura cerebral y sus funciones están bajo el control de la genética y ambiente, la conducta humana está determinada por la combinación de esas influencias, y es gobernada por la interacción de factores tan diversos como las disposiciones genéticas, las experiencias tempranas de la vida, los daños cerebrales adquiridos durante la gestación y el alumbramiento, modelos de comportamiento aprendidos y un sinnúmero de situaciones contingentes (Jara & Ferrer, 2005).

Respecto a la participación del SNC se puede decir que la conducta violenta genera actividad somática y visceral, ya que participan los sistemas sensorial, motor y autónomo, además de los sistemas endocrino e inmune, que forman parte de la reacción de alarma ante una situación de estrés. Sin embargo, mecanismos de aprendizaje y memoria, que también dependen del SNC, pueden aumentar, disminuir o eliminar la conducta violenta (Escobar & Gómez, 2006).

Para culminar con el brebaje de las implicaciones presentes en la conducta violenta y/o agresiva, a continuación se deja la definición expuesta por parte de la Organización Mundial de la Salud...

...Es el uso deliberado de la fuerza física o el poder, ya sea en grado de amenaza o efectivo, contra uno mismo, otra persona o un grupo o comunidad, que cause o tenga muchas probabilidades de causar lesiones, muerte, daños psicológicos, trastornos del desarrollo o privaciones (OMS, 2002).

Factores Neurobiológicos

Para los estudios de la conducta agresiva en humanos se notifica que el caso más celebre es el de Phineas Gage en 1848, un hombre que a sus veinticinco años de edad, sufrió un accidente laboral en el cual, fue atravesado por la órbita de su ojo izquierdo y la parte frontal de su cráneo con una barra de hierro, empero fue hasta 1868 que John Harlow presenta información en una ponencia respecto al caso de Gage, el accidente, su tratamiento, y detalladamente relata acontecimientos de su vida antes y después del evento traumático, específicamente narra los cambios en su comportamiento...

...“El equilibrio entre sus facultades intelectuales y sus instintos animales parece haber sido destruido. Él es irregular, irreverente, entregándose en ocasiones a la blasfemia más grosera, manifestando muy poco respeto por sus compañeros, incapaz de contenerse cuando entra en conflicto con sus deseos, en ocasiones pertinazmente obstinado, pero caprichoso y vacilante, ideando muchos planes de futuro, que son abandonados antes de ser ejecutados por otros que parecen más factibles” (García- Molina, 2012).

Fue la neuroetología la ciencia que mostró la existencia de un sistema funcional complejo para la agresión. Se ha propuesto un sistema agonal (competente) que incluye un sistema de lucha (agresiva y defensiva) y un subsistema de huida (sumisión y escape), en 1862, Goltz muestra cómo un perro sin corteza cerebral es capaz de expresar una típica agresión, Cannon y Britton en 1925 reproducían dicho experimento con gatos y consideraban que un animal sin corteza cerebral era incapaz de controlar la agresión, hacia 1928 Bard señala al hipotálamo posterior y partes adyacentes del subtálamo como participes en la

expresión total de la conducta agresiva (Moreno, 1994). Alrededor de la década de los cincuenta Hess concluyó que, junto a la intensidad y la duración del estímulo la respuesta se veía influenciada por circunstancias ambientales e individuales, haciendo que se transformen en ataque, amenaza o huida y contribuyan a determinar la tendencia comportamental dominante para cada individuo (Martín-Ramírez, 1991).

Posteriormente los estudios se basaban en el valor funcional de núcleos cerebrales concretos mediante el uso de cirugía estereotáxica que permitían la realización de lesiones y estimulaciones eléctricas, se pensaba que el sustrato neural de la agresión animal era sólo el *sistema límbico*, actualmente se considera controlada por varios sistemas organizados de forma jerárquica, que incluyen *el mesencéfalo, el hipotálamo, la amígdala, estructuras subcorticales (como el hipocampo, el tálamo) y la corteza cerebral* (Moya- Albiol, 2004). Se determina que los estímulos exteriores e interiores capaces de generar emociones se hallan sujetos a una ruta neural conformada por varias estructuras encefálicas. De manera más detallada se puede decir que los estímulos sensoriales se originan en los receptores de nervios periféricos espinales y craneales correspondientes, se relevan en la medula espinal y en el tallo cerebral para ser llevados a los núcleos específicos del tálamo y a la formación reticular para incorporarse después al sistema límbico (Escobar & Gómez, 2006). Por la información previamente descrita es necesario indicar meticulosamente el rol de las estructuras en las cuales se ven implicados los cambios comportamentales de la violencia.

Estructuras Cerebrales

El *sistema límbico* es el sustrato anatómico que incluye comportamientos sociales que aseguran la supervivencia del individuo y las especies, éste sistema tiene conexiones extensas dentro de sí mismo y con casi todas las áreas del cerebro, se ocupa de las actividades primordiales (ej. comida, sexo) y otras se relacionan con emociones y sentimientos (Clark, Boutros & Méndez, 2012). Recordando que la agresividad forma parte del conjunto de emociones primarias, es evidente que el estado emocional es regulado por un conjunto de respuestas que involucran estructuras subcorticales (López, Valdovinos, Méndez & Mendoza, 2009).

Referente al *mesencéfalo* los estudios esterotáxicos manifiestan que el área tegmental ventral regula la conducta ofensiva y las neuronas dorsales de la sustancia gris periacueductual participan en el control de la conducta defensiva, mientras que las ventrales actúan en la predatoria (Moya- Albiol, 2004).

Por su parte el *hipotálamo* coordina la expresión periférica del estado emocional lo cual indica que es el principal encargado de regular las funciones neuroendocrinas relacionadas con la agresión, el hipotálamo está organizado topográficamente en tres regiones, las cuales una vez estimuladas eléctricamente generan distintos tipos de agresión como ataques depredatorios, afectivos y respuestas de fuga; todas son parte de la conducta agonista, entonces una estimulación en la porción lateral del hipotálamo provocaría una agresión predatoria; una estimulación en la porción medial hipotalámica induciría una agresividad afectiva y una en la porción dorsal del hipotálamo, resultaría en una respuesta de fuga (Ramírez, Reyes & Rivera, 2007).

Mientras tanto, la *amígdala* actúa como una unidad central de la que emanan las órdenes para que una respuesta somática, autónoma, hormonal y neurotransmisora tenga lugar, así como las directrices para ponerles fin (Sanmartín, 2007). La amígdala participa principalmente en las emociones de miedo, enojo, rabia, agresión y violencia. Las neuronas de la amígdala responden de preferencia a estímulos desagradables. Conecta regiones corticales que procesan la información sensitiva con los sistemas efectores hipotalámico y del tronco del encéfalo, es decir, media los procesos neurales que otorgan a la experiencia sensitiva una significación emocional (Purves et al., 2007).

La corteza prefrontal (CPF), se divide en tres áreas: (1) dorsolateral, se relaciona con funciones ejecutivas de planeación, abstracción, memoria de trabajo, solución problemas complejos, flexibilidad mental, formulación de hipótesis, seriación y secuencias, (2) orbitofrontal, regula las emociones y conductas afectivas, la toma de decisiones, condiciones de reforzamiento, estrechamente conectada con sistema límbico y amígdala, (3) medial, soporta procesos de control inhibitorio, la detección y solución de conflictos y el esfuerzo atencional, participa además en la regulación de la agresión (Díaz & Ostrosky, 2012). El papel crucial que desempeña el control prefrontal en los comportamientos agresivos en coincidencia con la modulación del comportamiento subcortical por la *corteza frontal*, fue inicialmente reconocido en el contexto de lesiones de la corteza prefrontal (caso de Gage), ya que provocaban una desinhibición o alteración del comportamiento violento, quizá a consecuencia de un traumatismo, tumores o incluso a trastornos metabólicos esta se vería afectada (Siever, 2008).

Los estudios en sujetos con lesiones de zonas discretas de las áreas orbital y medial de la CPF han permitido establecer que existen conexiones recíprocas de estas áreas con la amígdala y el hipocampo, de modo que los estímulos con contexto emocional de acuerdo con circuitos innatos o adquiridos por aprendizaje, actúan sobre la amígdala, pero las conexiones con la CPF, el lóbulo temporal anterior y el hipocampo permiten que estas puedan activar esos mismos circuitos sin estímulos externos, por ejemplo, a través de la imaginación y la memoria explícita de aquellos. También sirve para reducir o eliminar las respuestas emocionales reflejas (Belmonte, 2007). El conjunto de proyecciones tanto corticales como talámicas hacia la amígdala posibilita el dote de un significado afectivo a la característica estimulante, mientras la vía cortico- amigdalina se dota de información compleja; la proyección tálamo- amigdalina produce procesamiento de significado, es más corta y por lo tanto es activada con anticipación (Sánchez-Navarro & Román, 2004)

Es por ello que las distintas estructuras subcorticales, tales como el hipocampo y la amígdala, son participes en la regulación y expresión emocional y las funciones ejecutivas, además, presentan una conexión con el cortex prefrontal manifestando un comportamiento agresivo de carácter reactivo (Alcázar, Verdejo, Bouso & Bezos, 2010). Asimismo, se ha demostrado en ratones la participación del bulbo olfatorio, ya que la extirpación de este elimina la agresión entre machos, debido generalmente a la reducción en la discriminación de los olores, y la intervención en la conducta sexual; mientras que en las hembras notablemente participa el órgano vomeronasal en el comportamiento agresivo durante el periodo de lactancia (Moya-Albiol, 2004). Por otra parte se ha identificado que en la

expresión de la agresión se activa la región medial de la circunvolución frontal superior (Sánchez- Navarro & Román, 2004). En suma, en la conducta agresiva se reconoce la participación de regiones corticales y subcorticales, mismas que se muestran en la figura 5.

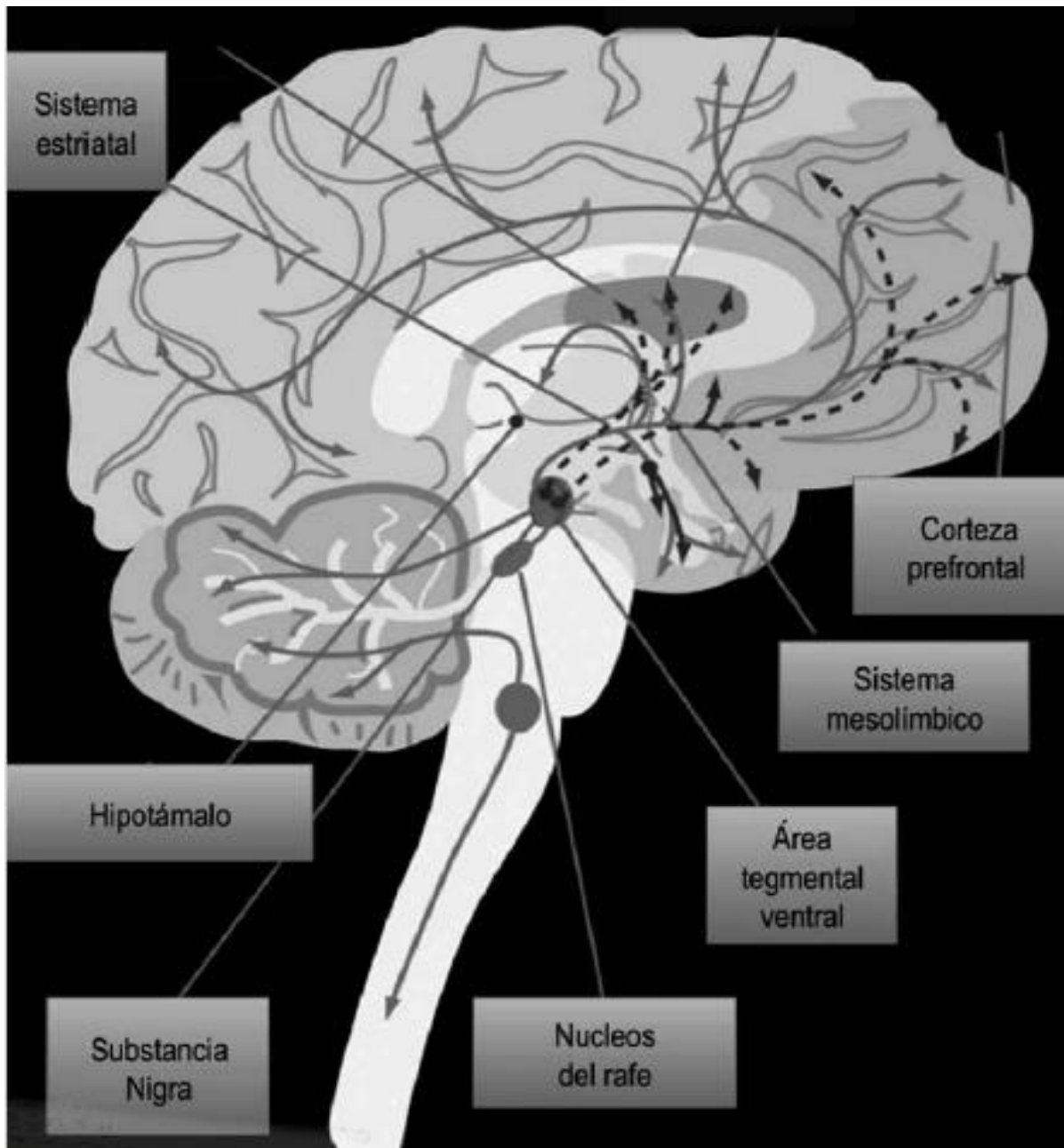


Figura 5. La estructura cerebral de la violencia. Se señalan las áreas más relevantes implicadas en la conducta violenta. Tomado de: Dajas, F. (2010). El cerebro violento. Sobre la psicología de la violencia y los comportamientos agresivos. *Revista de Psiquiatría del Uruguay*, 74(1), 22– 37.

Neurotransmisores

La serotonina (5- hidroxitriptamina o 5-HT) es un neurotransmisor, y gran parte de las neuronas que sintetizan 5-HT se localizan en el cerebro medio y la protuberancia, en los llamados núcleos del rafé, sus axones se proyectan hacia varias zonas del encéfalo, notablemente hacia la corteza cerebral y debido a su acción con diferentes receptores de regulación, se ha relacionado con los estados de ánimo, incluso algunos estudios demuestran que la conducta agresiva se asocia a la disminución de la actividad de las neuronas serotoninérgicas, que es sintetizada por la enzima triptófano hidroxilasa (TPH) (Gil- Verona et al., 2002). *En concreto el déficit de serotonina, más que aumentar la agresión en sí, lo que produciría sería un menor control de la impulsividad.* Por otro lado la enzima MAO-A (monoamino-oxidasa A), desintegra mensajeros químicos reguladores de los estados de ánimo, especialmente la serotonina (Martín, 2006). Se trata de una flavoproteína (contiene un nucleótido derivado de vitamina B12) integral de la membrana externa de la mitocondria de las neuronas y células gliales, de modo que puede regular la disponibilidad presináptica y extrasináptica de monoaminas después de la liberación del neurotransmisor (Martín- López, Perea, Morabet, & Navarro, 2008).

Además, el desequilibrio de la actividad glutamatérgica / gabaminérgica puede contribuir a la hiperactividad de las regiones subcorticales límbicas. Los moduladores del receptor del ácido gaba-aminobutírico tipo A (GABA [A]) pueden aumentar la agresividad y la tiagabina, (inhibidor de la recaptación de GABA), reducirla, posiblemente a través de la supresión de las reacciones ante estímulos

aversivos. Es así que, la reducción de la actividad en los receptores GABA puede contribuir a la agresividad, mientras que la potenciación glutamatérgica la aumenta, planteando la posibilidad de que en la agresividad se produzca un desequilibrio de los sistemas GABA/ glutamatérgicos (Siever, 2008). Por otra parte, la adrenalina mediatizaría el miedo y la agresión; y la noradrenalina, la irritabilidad (Ramírez et al., 2007). El sistema dopaminérgico se encarga de algunas gratificaciones internas del cerebro, media afectos reforzantes y la agresión es uno de ellos (Martín, 2006). La alteración de este sistema conlleva a los sujetos a presentar un estado de defensa irritable en presencia de un estímulo aversivo, ya que las proyecciones dopaminérgicas del área tegmental ventral, y el cuerpo estriado ventral, junto con el núcleo accumbens y la corteza prefrontal, son mediadores de comportamientos agresivos, y una irregularidad en el glutamato genera un estado de descontrol que conlleva a la excitabilidad de sistemas neurales, responsables de conductas agresivas (Hurtado & Serna, 2012).

Hormonas

Los estudios sobre las hormonas implicadas con el comportamiento agresivo han sido muy minuciosos. Hay dos tipos de óxido nítrico sintetasa: neuronal, asociado con el aumento de la agresividad, y endotelial que en oposición disminuye; la vasopresina aumenta la acción de agresividad, mientras la fluoxetina la bloquea (Moizeszowicz, 2005). Por otra parte, la disminución en los niveles amigdalinos de oxitocina se ha asociado directamente con el incremento de conductas de hostilidad, miedo y pérdida de confianza, lo que conlleva al

aumento en la aparición de conductas agresivas, es decir, sujetos más agresivos tienen menores niveles de oxitocina (Liévano, 2013).

Las hormonas sexuales, principalmente la testosterona, son consideradas como las más importantes en el origen de la agresión (por su relación con la reproducción y el apareamiento). Existe también un interés en el eje pituitario-adrenocortical y se suma la participación de los corticosteroides en relación a toda conducta agresiva que no sea de carácter sexual (Arias, 2013). La médula suprarrenal segrega adrenalina, lo cual incrementa el flujo sanguíneo hacia los músculos; la corteza suprarrenal (glándula) segrega hormonas esteroides como el cortisol (considerada la hormona del estrés) movilizandando reservas de energía y poniendo al organismo en tensión (Rodríguez & Fernández, 2006).

La androgenización temprana tiene un efecto organizador, dicha secreción de andrógenos en el desarrollo modifica el cerebro, haciendo que los circuitos neurales que controlan la conducta sexual masculina se hagan más sensibles a la testosterona, en similitud la androgenización temprana tiene también un efecto organizador que estimula el desarrollo de los circuitos neurales sensibles a esta hormona que facilitan la agresión entre machos (Gil- Verona et al., 2002). Se ha reportado que la potencialización noradrenérgica contribuye a una mayor movilización de glucosa y a un incremento de la vasoconstricción de la respuesta cardíaca, lo cual aumenta la propensión a reacciones violentas en individuos caracterizados por una agresividad impulsiva (Gómez, 2014). Es sobre esta base de elementos bioquímicos que los factores sociales y de crianza actúan agudizando la agresividad traducida en la aparición de conductas violentas (Arias, 2013).

Factores Psicosociales

Para considerar un comportamiento como violento, se debe tener en cuenta las experiencias subjetivas de los implicados y la posibilidad de compartir una serie de características transculturales que permitan su cuantificación y comparación (Gómez, 2014) ya que considerar la agresión o la violencia como un problema conductual implica establecer las características situacionales que están presentes en la manifestación de dicho comportamiento y, en este sentido, indicar la existencia de comportamiento violento en algunas situaciones específicas (Juárez, 2003). En el ámbito social se plantea que el ser violento se aprende a partir de la experiencia directa o la observación, lo cual implica que no sólo se aprende a ser violentos, sino que se justifica que una conducta puede ser apropiada en determinadas situaciones (Ortiz, 2002). Para elucidar un factor psicosocial, una aportación clave es la *Teoría del aprendizaje social de Albert Bandura* quien menciona que se pueden aprender comportamientos por imitación al observar el comportamiento recompensado (reforzado), en correlación con la violencia es un comportamiento que efectivamente se puede aprender pero su aprendizaje dista de la ejecución a verse implicados más factores (Doménech & Íñiguez, 2002).

En palabras de Vygotsky quien proporcionaba un peso especial a la formación externa, menciona que la función en el desarrollo cultural del niño aparece en dos planos, primero social y luego psicológico, como categoría intersíquica y luego intrapsíquica, es así que detrás de todas las funciones

superiores y sus relaciones se encuentran genéticamente las relaciones sociales; cada nueva etapa en el desarrollo del embrión, ya incluida potencialmente en la antecedente, producida por el desenvolvimiento de potencias internas, como proceso de crecimiento y maduración más que de desarrollo por etapas (Vygotsky, 1995).

Es por ello que los humanos aprenden a controlar su agresión o el ser violento en determinadas circunstancias y dirigirlas contra determinadas categorías de personas, esto detonaría que los seres humanos estén fuertemente predispuestos a responder con odio irracional a las amenazas exteriores, así como incrementar su hostilidad para dominar la fuente de la amenaza. En ello se tiende a sentir un profundo temor por las acciones de los extraños, y a resolver los conflictos mediante la violencia (Álvarez- Cienfuegos & Egea, 2003). Mientras, la conducta antisocial, está frecuentemente asociada con el uso de drogas, los sujetos que cursan con esta disfunción conductual exhiben un rasgo muy característico, la impulsividad como la reacción precipitada ante un estímulo sin considerar las consecuencias (Ruiz et al., 2010).

El género es un factor influyente, los hombres suelen ser más agresivos que las mujeres (rol ancestral), especialmente en la agresión física. Mientras que dentro de las familias el nivel socioeconómico, los estilos y prácticas de crianza, la exposición a la violencia intrafamiliar (víctima o testigo) la separación, el divorcio, la pérdida de algún miembro, y los antecedentes criminales son elementos alarmantes por otro lado el vínculo afectivo e interacción social por ejemplo la sensibilidad a la gratificación, empatía y prosociabilidad son factores mediadores

que podrían disminuir el riesgo de desarrollar comportamientos agresivos (Henao, 2005). Los hombres y las mujeres presentan diferente sensibilidad cerebral para resolver problemas, procesar el lenguaje, experimentar y almacenar una emoción, la estructura y química cerebral son causa de ello, los estímulos son presentados de manera diferente en el cerebro femenino y el masculino, ambos son compatibles pero realizan sus objetivos utilizando circuitos distintos (Brizendine, 2010).

Entre los principales factores sociohistóricos se tiene el marginamiento del desarrollo económico y cultural, el patriarcalismo o autoritarismo del padre (analizado en población Mexicana), la subcultura de violencia e inmoralidad y la delincuencia. Ciertamente, cada uno de estos factores interactúa con los demás, de modo que los factores sociales (cultura, escuela, familia) y biológicos (genes, neurotransmisores, personalidad) determinan las manifestaciones psicológicas de la violencia (Arias, 2013).

En general, se considera que hay una combinación de factores internos y externos que encaminan a una persona a la agresividad y violencia, en los cuales se incluye la frustración, desestructuración familiar, ambientes marginales, drogadicción, pobreza, individualismo y falta de solidaridad (Ramírez et al., 2007). En otras palabras como resultado evolutivo, el cerebro lleva consigo cambios en las estructuras y las conexiones cerebrales que posibilitan la violencia, moduladas por la socialización y su producto principal, la cultura humana. Situaciones extraordinarias, económicas, sociales o políticas, al flexibilizar la modulación

cultural, facilitarán y/o promoverán la expresión de un comportamiento violento (Dajas, 2010).

La psicología en su interés por dilucidar los elementos que gatillan un comportamiento violento, debe considerar tanto los factores neurobiológicos, como psicosociales, anclados a las marcas epigenéticas.

Aproximación a la violencia a través de la epigenética

Ahora que han sido evidenciados los factores que intervienen en las modificaciones y marcas epigenéticas, así como los factores que operan como detonadores en la violencia. En el presente capítulo se pretende hacer una aproximación a la conjunción de los elementos como mecanismos participes en la manifestación comportamental agresiva, transformada en formas violentas y/o la falta de control inhibitorio, que en vistas de conducta disruptiva o rasgo de personalidad se manifiesta de manera diferente para uno u otro individuo. Asimismo, se conoce que involucra directamente al medio en cual se desarrollan, por ello no es extraño que la violencia se presente con mayor frecuencia en la actualidad, sumado a que hay más violencia latente que real, y más psíquica que física (Urra, 2003).

Un *fenotipo conductual* puede ser una posibilidad explicativa, de los aspectos cognitivos e interacción social, asociado a un síndrome específico con etiología genética, detectan que el gen tiene un impacto estructural o bioquímico en el SNC, estos cambios repercuten en los organismos los cuales a su vez modelan la conducta. No obstante la descripción e interpretación de los fenotipos conductuales no se reduce únicamente a la descripción estática de los síntomas, sino también la evolución a lo largo del tiempo que es regulada por los genes (Artigas-Pallarés, 2002). Como se mencionó anteriormente, la epigenética estudia las interacciones causales entre los genes y sus productos, como las interacciones que dan el ser al fenotipo, también es preciso aclarar las principales marcas expresadas en él.

En este contexto la neurociencia busca explicar las bases neurobiológicas de la conducta a través de la evaluación de variables genéticas, epigenéticas, y neuro-hormonales, para conocer en qué medida modulan el comportamiento social de los individuos, incluyendo la violencia, las actitudes, la toma de decisiones sociales, juicio moral, la sexualidad, la comunicación, entre otros (Bobes, Casas & Gutiérrez, 2011).

Actualmente se reconoce que el medio ambiente puede actuar en tres niveles epigenéticos, 1) sobre el ADN, 2) sobre los ARNs y 3) sobre las proteínas, con implicancias en un rasgo genético visible (Sanhueza & Valenzuela, 2012). La susceptibilidad del epigenoma sufre alguna alteración que varía según la etapa de la vida, existen periodos donde la predisposición incrementa, el embarazo por ejemplo donde se produce un borrado de marcas epigenéticas se ve favorecido por la ingesta necesaria y equilibrada de la dieta, para posteriormente reestructurar el código de la metilación del ADN (Cordero, 2014). Para el producto, desarrollarse en un ambiente favorable o desfavorable influye sobre su salud, la asociación de las observaciones es explicada por adaptación del feto modificando las concentraciones de hormonas fetales y placentarias (Valdés, 2011).

Por otra parte, se conoce que el consumo de drogas de abuso ejerce un efecto sobre el cerebro, al modificar la actividad de los sistemas cerebrales activando los receptores de los neurotransmisores o aumentando la biodisponibilidad de los mismos, debido en parte a que las drogas de abuso actúan como falsos neurotransmisores (Ruiz et al., 2010).

El conocimiento exhaustivo de los mecanismos o reguladores epigenéticos que intervienen en los procesos de manifestación conductual, permitirá en el futuro

refinar e implementar la generación de células deseadas quizá con un potencial terapéutico (Parra, 2014). Sin dejar de lado las condiciones medioambientales necesarias para la expresión de los fenotipos.

Es en este contexto donde actualmente se sabe que los desórdenes cognitivos no se deben sólo a la carga genética, sino que se ven influenciados por el ambiente, las modificaciones epigenéticas pueden impactar en procesos como la memoria, el aprendizaje y la respuesta al estrés; en este caso tienen coincidencia con los factores de violencia anteriormente expuestos, estos cambios son sensibles a la fase de desarrollo, por lo tanto las alteraciones que causan estas modificaciones es crucial a la edad en la que el organismo queda expuesto (Casanova, 2015).

Para el desarrollo de este capítulo se proponen tres apartados: (1) referente al genotipo, la organización interna del organismo, el cual a su vez se divide en periodo prenatal y postnatal; (2) respecto al fenotipo, en su interacción con el entorno y (3) las perspectivas para el tema en cuestión.

Factores prenatales

Analizando los factores alimentarios previamente mencionados, se reconoce que las proteínas contenidas en los nutrientes en su trayecto hacia el tubo digestivo son metabolizadas y transportadas por vía sanguínea para unirse a otras células, en este caso los folatos; las necesidades de ácido fólico se ven aumentadas, ya que los requerimientos son superiores a los fisiológicos y exigen un aporte extra (Plasencia, 2005), los folatos son una vitamina hidrosoluble del grupo B, se encuentran sobre todo en alimentos de hoja verde, frutas, semillas, cereales y legumbres, pero factores como el calor (cocción), la oxidación y la luz ultravioleta (conservación) son capaces de romper esta molécula e inactivarla; tienen dos efectos biológicos: (1) actúan como cofactores de enzimas que son esenciales para la síntesis del ADN y ARN y (2) son necesarios para la transferencia de grupos metilo de los aminoácidos (González & García, 2003), es decir los grupos metilo se unirán a la citosina lo cual exacerbará la metilación y un gen se transcribirá o se reprimirá. Finalmente, conocido es que las dietas deficientes en donantes del grupo metilo, como la colina y la metionina o en las coenzimas del grupo metilo, como el mencionado ácido fólico y la vitamina B12, pueden alterar los niveles del donante universal de grupos metilo incluyendo la S-adenosil- metionina generando hipometilación del ADN (Esteller, 2014).

De la misma forma es importante la dieta del padre; en un estudio la descendencia de machos alimentados con una dieta baja en proteínas mostró una mayor expresión hepática en genes implicados en la biosíntesis de lípidos y

colesterol, asociado a un cambio de metilación de los mismos y la modificación de miARNs, algunos de ellos en relación con la proliferación hepática (Juvenal, 2014).

La hipoxia fetal y las condiciones patológicas maternas también podrían activar el estímulo epigenético, en conjunto la falta de una oxigenación adecuada, las alteraciones de la nutrición y el estrés materno (por diferentes causas) se verán reflejadas en: (1) la activación del eje hipotálamo-hipofiso- suprarrenal aumentando la adrenalina, noradrenalina y cortisol, y (2) la disminución de la progesterona en sangre o acción tisular afectando el desarrollo (Briozzo, Coppola, Gesuele & Tomasso, 2013)

Por otra parte, sí la madre durante el periodo de gestación está o estuvo expuesta al consumo de sustancias se detonaran marcas epigenéticas; el metilar las citocinas en los nucleótidos llevará a que la cromatina se condense y se deteriorará la interacción de las regiones promotoras de los genes con sus factores promotores de la transcripción y el gen implicado decaerá, por lo que la proteína dependiente del mismo gen que codifica estará en una cantidad baja o ausente alterando la función, por ejemplo la metilación del gen que codifica para el receptor a glucocorticoides, porque se asocia con una reducción en la biodisponibilidad del receptor y un aumento en la liberación de corticosterona cuando se expone a un estresor (Ruiz et al., 2010). Asimismo, tanto el alcohol como el arsénico disminuyen el nivel de donantes metilo (González, 2010). La exposición al humo o bien el consumo de tabaco en etapa prenatal se postula en la descendencia, con reducción de peso al nacer, inconvenientes en el desarrollo y un mayor riesgo de enfermedades y trastornos de conducta en la vida adulta, en

cuanto a epigenética se refiere este mecanismo se asocia con la expresión alterada de miARN (Juvenal, 2014).

En otro contexto, los disruptores endocrinos que se encuentran distribuidos en la naturaleza, son empleados como pesticidas, fungicidas, conservadores alimenticios y medicamentos, como es el caso del dietilestilbestrol (DES) una hormona sintética utilizada de los años treinta a los setentas, como tratamiento para el embarazo de alto riesgo, sin embargo treinta años más tarde un estudio comprobó consecuencias adversas en el uso de DES (Nava, Mendoza, Romano & Cerbón, 2008). Otro elemento puede ser el ácido valproico (AVP), ya que es un fuerte inhibidor de las histonas desacetiladas lo cual impide que se separen los grupos acetilos de los nucleosomas y en consecuencia produce hiperexpresión génica (Martínez- Frías, 2010).

Este conjunto de información muestra que las marcas epigenéticas que impactan a la mujer durante el embarazo, devienen con un nivel de susceptibilidad y posibilidad de ser transmitidas a su descendencia, además de verse expuestas a potencializarse si interactúan con otras modificaciones que también tengan alguna relación con elementos que detonen un comportamiento violento, es decir, un ambiente donde frecuentemente se presenta la hostilidad y violencia, el maltrato infantil, el contenido violento o agresivo visto desde los distintos dispositivos, los juegos que comúnmente son peleas o la misma violencia de género. No obstante puede evitarse ese potencial con la promoción adecuada de información que involucre al contexto en cuestión, la educación y la calidad de vida.

Factores postnatales

Un ambiente adverso prenatal es ya un factor de riesgo para el nuevo individuo, sin embargo por sí solo es incapaz de explicar por qué algunos seres son más violentos que otros. La edad en la que los niños son más agresivos es entre el primer y cuarto año de vida, y no durante la adolescencia, pero es cuando los adolescentes empiezan a separarse de los padres, conocer amistades e intensificar la gravedad de actos antisociales que puedan cometer (Gallardo- Pujol, García- Forero, Maydeu- Olivares, & Andrés- Pueyo, 2008).

Un gen asociado a la conducta agresiva es el *MAO- A*, gen del cromosoma X, tanto la ausencia completa de la actividad de esta enzima, como su incremento dentro del rango fisiológico, se asocian como detonantes (Rebollo- Mesa, Polderman, & Moya- Albiol, 2010), en otras palabras una baja expresión del gen *MAO-A* implica reducción del volumen en el sistema límbico, e hiper-reactividad de la amígdala y del hipocampo durante estímulos emocionales, condición asociada a comportamientos violentos (Gómez, 2014).

Otro gen asociado al comportamiento impulsivo, es el transportador de 5-HT (*5-HTT*). Este gen muestra dos alelos diferentes, uno corto y otro largo, que corresponden en concreto al polimorfismo 5-HTTLPR situado en la región reguladora del gen 5-HTT, sin embargo el alelo corto se asocia con niveles de expresión reducidos de 5-HTT en el cerebro y con una recaptación insuficiente de 5-HT en la sinapsis además de una respuesta exagerada al estrés, por ello un buen funcionamiento del sistema serotoninérgico es imprescindible para un adecuado control de los impulsos (Gallardo, Forero, Maydeu & Andrés, 2009).

El recién nacido en su adaptación extrauterina y el periodo de lactancia requiere de nutrientes esenciales, la alimentación inadecuada o artificial, aunado al sedentarismo y consumo toxico de sustancias legales e ilegales en adolescencia traerá consigo el riesgo de padecer enfermedades o alteraciones metabólicas y orgánicas (Briozzo et al., 2013). En los primeros años de vida, la oxitocina posee importantes efectos fisiológicos, induce un estado de calma, reduce el estrés, y promueve vínculos afectivos, las prácticas deficientes de lactancia materna se vinculan con problemas de desarrollo y susceptibilidad; los alimentos complementarios frecuentemente son introducidos demasiado temprano o demasiado tarde y son nutricionalmente inadecuados e inseguros (OMS, 2010).

Mientras en la adolescencia, en lo que respecta al consumo de drogas, se describe que la inducción de la expresión de proteínas de unión a las islas CpG metiladas, (ej. MeCP2 y MBD1), presente en el núcleo estriado pero con menos intensidad en la corteza frontal y el giro dentado del hipocampo, sugiere una represión de la expresión genética causada por la administración de cocaína (en este caso), en otro punto la modificación de histonas muestra una disminución en la acetilación de la histona H3, lo que indica un estado menos relajado de la hebra del ADN, lo que impide la transcripción genética. En suma, se incrementó de manera significativa la expresión del miRNA de la proteína desacetilada de histonas (HDAC2), indicando que la regulación de la desacetilación ocurre por medio de un incremento en la expresión de esta familia de proteínas, lo que promueve la expresión genética al impedir el enrollamiento del ADN (Matus, Calva, Flores, Leff & Antón, 2012).

Por otro lado, en el procesamiento de estímulos amenazantes y emocionales participa la amígdala a través de glutamato, GABA, acetilcolina, dopamina, hormona corticotropina y endocannabinoides, en su neuroquímica, así como por la activación del eje hipotálamo- pituitaria- adrenal que facilita la respuesta al estrés activando una serie de respuestas autonómicas (Ruiz, Méndez, Romano, Caynas & Prospéro, 2012). La actividad cerebral ante el estrés crónico, como la adversidad ambiental, provoca cambios en el funcionamiento del cerebro, pueden dar lugar a cambios en la mielinización o la conectividad neuronales, y otros asociados al comportamiento violento, como la CPF, la corteza cingulada anterior o la amígdala (Gallardo et al., 2009).

Ahora bien, como se mencionó previamente la 5-HT es el neurotransmisor que más se relaciona con la agresión, se ha descubierto que es el principal precursor para este neurotransmisor es el triptófano, el cual se encuentra en alimentos como cereales, carnes y verduras por lo tanto, dietas ricas en triptófano disminuyen acciones agresivas y favorecen el bienestar; en contraste, la dieta pobre en triptófano aumenta la agresión e irritabilidad (Liévano, 2013).

Se ha estudiado que las madres que cuidan de su descendencia, expresan más los genes relacionados con actividad metabólica celular, los relacionados con el receptor glutamato, o vinculados con factores de crecimiento y con plasticidad sináptica dependiente de la experiencia. Variaciones en el cuidado materno son asociadas con diferencias en el desarrollo sináptico en el hipocampo incluyendo sistemas neurales que median el aprendizaje y la memoria (Bedregal, Shand, Santos & Ventura- Junca, 2010). Esta descripción del conjunto de datos postnatales, aunado a las marcas epigenéticas prenatales, el vínculo materno, el

desarrollo de diferencias individuales ante el estrés y los factores ambientales que se presentarán a continuación sugieren que las modificaciones perduran consecuentemente no siempre de manera lineal. La figura 6 ilustra detalladamente las marcas en periodo pre y postnatal

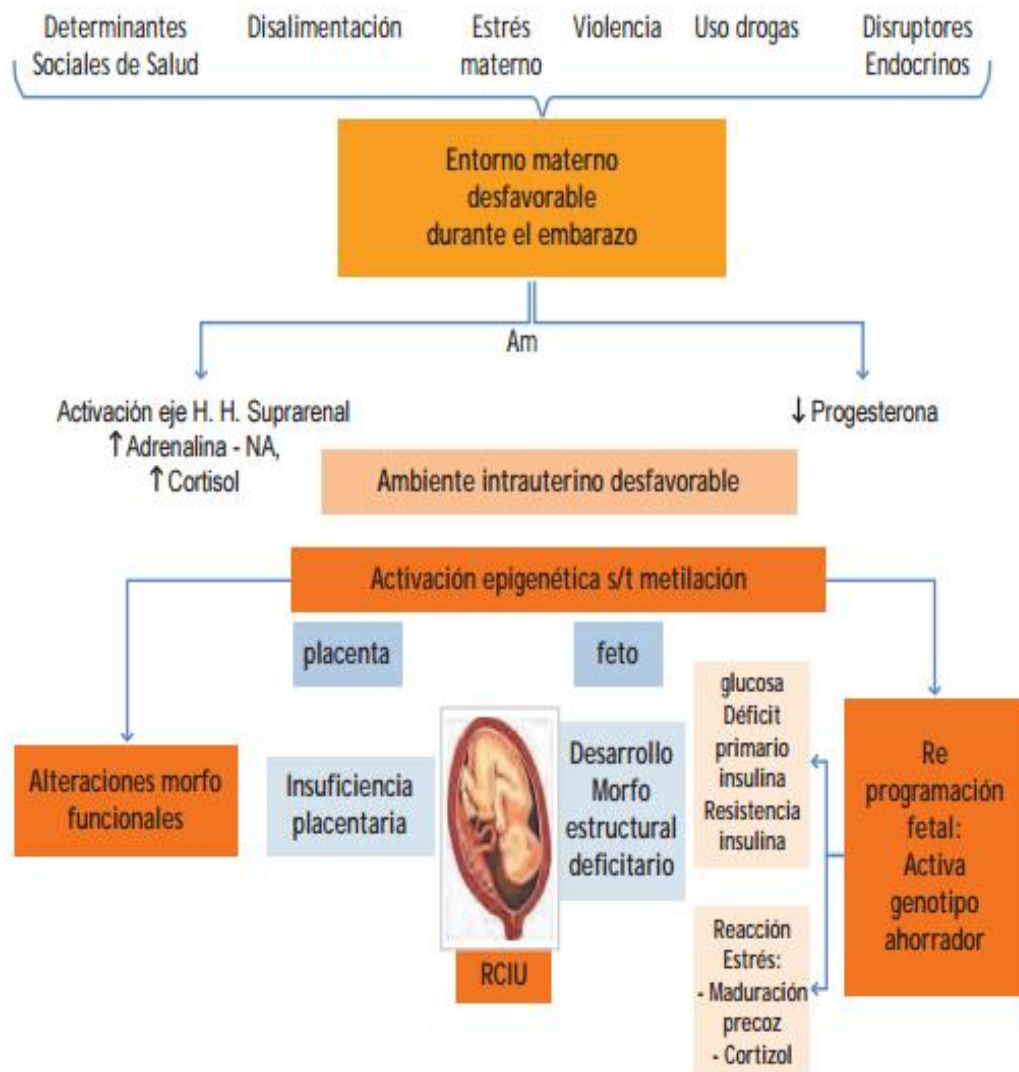


Figura 6. Ambiente intrauterino. Se muestran las marcas que generan cambios epigenéticos al producto en etapa prenatal y postnatal. Tomado de: Briozzo, L., Coppola, F., Gesuele, J., & Tomasso, G. (2013). Restricción del crecimiento fetal, epigenética y transmisión transgeneracional de las enfermedades crónicas y la pobreza. *Horiz Med*, 13(4), 45– 53.

Factores ambientales

El impacto del medio ambiente se presenta de dos formas: (1) externo, determinado por la temperatura, luz, humedad ambiental, cantidad de gases contaminantes, presión atmosférica, entre otros, e (2) interno, que lo ejerce la dieta y tiene efectos diversos sobre cada individuo (Sanhueza & Valenzuela, 2012).

Para la manifestación de la violencia se evidencian niveles de complejidad, el ejercicio de conductas asociales está relacionado con la interacción de las características intrínsecas del sujeto, y las influencias de otros grupos, es así que la familia podría ser el mayor proveedor de modelos conductuales violentos, fallas en las pautas comportamentales, bajo nivel de interacciones positivas y supervisión parental o autoridad inadecuada (Gómez, 2014). El comportamiento violento es multicausal, pero el funcionamiento familiar, es predictor de la aparición de este tipo de conductas, así como en el tránsito hacia problemas más agudos, por lo tanto las interacciones familiares, la crianza y los modelos de los padres serán de vital importancia para indagar en la disfuncionalidad (Arias, 2013). Algunas de las causas pueden ser por el autoritarismo familiar, la inequidad de género, además de la disciplina que los padres ejercen sobre los hijos en la que domina la falta de diálogo y la imposición (Del Águila, 2013). Los padres que maltratan son los que poseen baja autoestima, que tienen antecedentes de maltrato, los deprimidos y que tienen baja tolerancia a la frustración o dependencia al alcohol, además niños que son testigos y víctimas directas de violencia refieren

una alterada sintomatología emocional (Díaz- Martínez & Esteban- Jiménez, 2003).

Retomando que los humanos pueden aprender un comportamiento violento por observación de modelos y procesos de aprendizaje instrumental, se difiere que las características temperamentales, y las capacidades cognitivas de los sujetos facilitan o dificultan la aparición o consolidación de pautas estables de comportamiento violento (Peña & Graña, 2006). Algunos estudios han mostrado que muchos niños y niñas que presencian comportamientos violentos o que interactúan en un contexto violento, reproducen dichos comportamientos en sus relaciones interpersonales (Chaux, 2003). Desde la genética de la conducta las investigaciones de los factores ambientales más influyentes son aquellos que no son compartidos por genotipos iguales (gemelos idénticos) y sólo uno de ellos se ve afectado, debido a la búsqueda de experiencias distintas durante el desarrollo (Oliva, 1997).

Las señales medioambientales exteriores recibidas por el embrión en desarrollo, el feto y luego lactante, inducen respuestas adaptativas las cuales permitirán el desarrollo de características fenotípicas apropiadas al ambiente en el cual la descendencia, adjudica la supervivencia de dichas respuestas, son mejor conocidas como respuestas adaptativas predictivas (RAP), y emergen mediante mecanismos de plasticidad del desarrollo, que pueden extenderse a la vida postnatal temprana proporcionando una ventana de labilidad epigenética (Hanson, Low & Gluckman, 2011). Por ejemplo, la exposición del feto al alcohol se asocia a déficits sociales, tales como trastornos en el apego, y desregulación emocional en la infancia, coraje, agresión y la distracción. En la adolescencia como

comportamiento sexual inapropiado, problemas legales, depresión, suicidio, y cuidado deficiente de los propios hijos durante la adultez (Ishikawa & Raine, 2009).

La agresión es una categoría del estrés que altera el metabolismo de las aminas, esta síntesis de aminas en el cerebro, está en relación con la estimulación ambiental, en condiciones de aislamiento decrece mientras que en condiciones de agresión incrementan (Ramírez et al., 2007).

Finalmente es consecuente que una aproximación a los principales factores que se ven involucrados en la conducta violenta son la alimentación, las sustancias y los eventos de estrés, significativamente tanto en periodos prenatales, como en el desarrollo en la primera infancia, la adolescencia y el estilo de vida durante la adultez, la constante interacción con el medio ambiente hace existir una amplia variedad de marcas epigenéticas, que se transcriben a generaciones posteriores, y sin embargo en esa variabilidad aún existe la posibilidad del borrado, pero no hay una atención suficiente de las posibilidades que detonan la traducción. Si se hace referencia a la adquisición del comportamiento agresivo, sólo en un sentido innato y se deja de lado la variabilidad, es decir, si existe una causalidad genética y biológica de la agresión, que no sea posible modularla mediante correctivos sociales de aprendizaje se estaría condenado de manera irremisible a la violencia interminable (Díaz, 2010).

Hoy en día hablar de resiliencia dentro del campo de la epigenética forma un conjunto de nuevas posibilidades. Si bien la resiliencia es entendida como la habilidad para surgir de la adversidad, adaptarse, recuperarse y superar eventos y circunstancias estresantes (Amar, Kotliarenko & Abello, 2003). Actualmente se

busca entender cómo los niños, los adolescentes y las personas adultas son capaces de sobrevivir y superar adversidades a pesar de vivir en condiciones de pobreza, más importante como ante eventos violentos emerge un nuevo contexto (García- Vesga & Domínguez- De la Ossa, 2013).

Al hablar de resiliencia se reconocen bases neurobiológicas como: la neocorteza cerebral, el complejo amigdalino y el hipocampo; en neuroquímica: el eje hipotálamo- suprarrenal- gonadal, la testosterona, el cortisol y la galanina (péptido) (Naranjo, 2010).

La relevancia del ambiente para el período prenatal y postnatal tiene también implicancias para las políticas públicas. Las estrategias de promoción del desarrollo humano, entre éstas, el reforzamiento de vínculos primarios, y la reducción de la violencia, no sólo tendrían un impacto generacional sino transgeneracional (Bedregal et al., 2010). La predisposición genética de alelos vulnerables y resilientes ante el estrés prenatal, impactan en mecanismos epigenéticos generando algún tipo de desarrollo deterioro cognitivo o funcionamiento adecuado (Bock, Wainstock, Braun & Sagal, 2015). La figura 7 ilustra una posible modificación epigenética que involucra a la resiliencia en ella se muestran las predisposiciones genéticas, el cambio epigenético y como resultado la respuesta conductual.

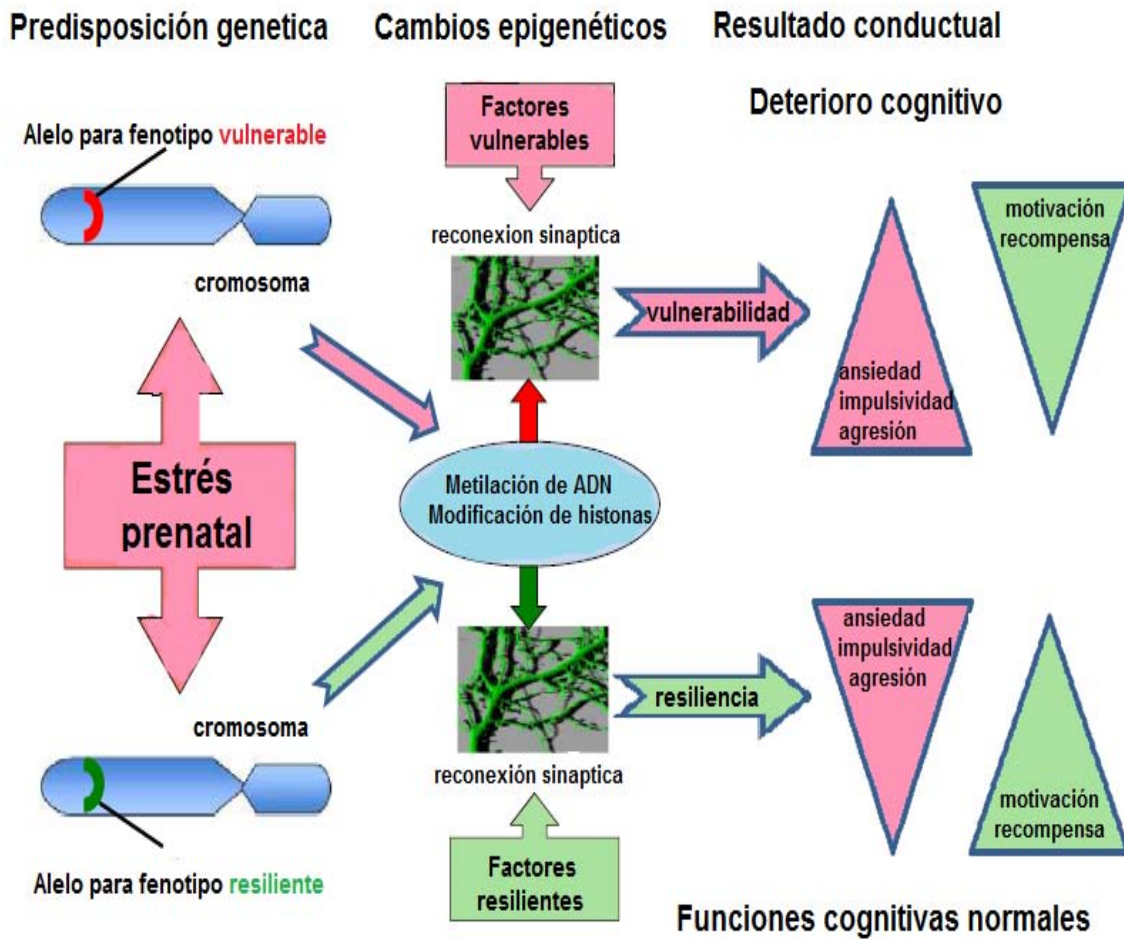


Figura 7. Predisposición genética y cambios epigenéticos. Se muestran los factores ante el estrés prenatal, y como factores epigenéticos, la vulnerabilidad y resiliencia. Adaptado de: Bock, J., Wainstock, T., Braun, K., & Sagal, M. (2015). Stress in utero: prenatal programming of brain plasticity and cognition. *Biological Psychiatry*, 78, 327– 335.

Perspectivas

Las marcas epigenéticas son expresadas directamente en los organismos y todos se encuentran continuamente interactuando con el medio, por ello todo lo que sucede durante la historia de un sistema viviente, desde su concepción como una célula simple, ocurre en él como un proceso epigenético (Maturana, 2005). El campo de estudio de la epigenética es una herramienta que ofrece datos relevantes y novedosos, permite a otras disciplinas interesadas en los acontecimientos que impactan a los seres humanos, indagar en la historia de cada sujeto y tratar de dilucidar nuevas formas de tratamiento ya sea en su forma terapéutica, o farmacológica, la primera ayuda de manera especial a la psicología porque aborda sobre las variables ambientales y la conformación introspectiva, mientras que la segunda aporta información relevante, objetiva y cuantitativa respecto a las alteraciones en el propio organismo. Lo que se propone entonces es el estudio multidisciplinario entre fenotipo y genotipo, y cómo el ambiente puede estar modulándolos.

Sin embargo, algunas de las delimitaciones que se tienen al realizar las investigaciones, dado que es un campo el cual inicialmente está estableciendo específicamente sus cimientos, es que en los humanos el tiempo de gestación, crecimiento, desarrollo y de observación generacional es muy largo, arduo y cambiante. Por eso el conocimiento de las marcas epigenéticas obtenidas hasta la fecha, sólo han podido ser elucidadas en plantas y animales por diferentes tipos de estrés, hibridación interespecífica y elementos in vitro (Masuelli & Marfil, 2011)

y enfermedades con localización de genes específicos, como en el caso de cáncer, obesidad y diabetes (Milagro & Martínez, 2013).

Otra cuestión que no ha sido del todo investigada es la ingesta de alimentos transgénicos, ya que al ser genéticamente modificables, podrían traer consigo y fácilmente la metilación y acetilación de las islas CpG e histonas, pues son alimentos obtenidos a partir de la participación de seres vivos, que son manipulados genéticamente mediante la incorporación, la inactivación, o la supresión de genes, lo cual transforma su genoma; dicha manipulación no excluye ni la transgénesis, ni la modificación, más si incluye alteraciones cromosómicas, transferencia de genes, fusión o reordenamientos, destrucción, inactivación o pérdida de genes, transplante de organelas celulares, fusión celular, trasplantes nucleares o clonación de organismos multicelulares a partir de cultivos de células o de embriones insertados con genes nuevos (Rodríguez, Zumalacárregui, Otero, Calleja & De la Fuente, 2003).

Por otro parte, pese a que este tipo de explicaciones involucran más al campo de la biología, es la neuropsicología quien reúne los resultados de las modificaciones y alteraciones a nivel celular, en las estructuras neuronales y por lo tanto a aquellas funciones de orden superior que llevan a los seres humanos a ejecutar determinadas acciones, las cuales en ocasiones son de orden comportamental inadecuado, como es el caso de la violencia, ya no refiere sólo al comportamiento innato agresivo. La neuroepigenética es un campo de ebullición, propone ideas nuevas y teorías pues cada vez es más claro que la experiencia ambiental regula mecanismos epigenéticos en el SNC desencadenando cambios en la función neuronal que son duraderos o perpetuos, por lo que se podría

descubrir nuevos biomarcadores y generar terapias más eficaces (Spuch & Agís, 2014).

La investigación epigenética está acumulando un creciente número de evidencias que señalan la relevancia de la interacción gen-ambiente en la conformación de los rasgos de conducta pues los mecanismos epigenéticos son buenos candidatos para comprender la interacción y el proceso por el cual el ambiente interacciona con el genoma y produce diferencias individuales en la expresión de rasgos específicos (Lorea- Conde & Molero, 2015).

Por otro lado la plasticidad sináptica engloba los cambios estructurales y funcionales que pueden experimentar las sinapsis que involucra mecanismos tanto genómicos como no genómicos además de cascadas moleculares que señalizan, con la participación de múltiples enzimas y proteínas, hay diversos tipos de factores neurotróficos y en función de su relación con la experiencia, se clasifica en tres categorías: 1) independiente de experiencia; 2) a la expectativa de experiencia; y 3) dependiente de experiencia (Coll, 2011), lo cual facilita el dinamismo.

Es por ello que la visión multidisciplinaria permitirá con precisión desarrollar nuevos elementos en la manipulación de las enfermedades orgánicas y mentales, y generar alternativas que favorezcan la interacción entre genotipo y fenotipo.

Conclusiones

En la presente revisión se mencionó la historia de la genética y la descripción de los elementos biológicos y sociales que interfieren en la violencia, asimismo se analizó los estudios pertenecientes a estos temas y cómo la epigenética los explica. Por tanto, se puede culminar dando cuenta que dichos estudios son parte de las teorías evolutivas, y si bien no refieren un campo formal que permita incluirlas en la investigación, el desafío fundamental que debe resolverse es el de la disparidad evolucionista. Para ello indagar en los principales mecanismos que subyacen a los individuos es de vital importancia, y como herramienta los resultados derivados de estudios epigenéticos nos permiten considerar que el ambiente, el estilo de vida y la dieta de la era moderna, son muy diferentes que otras épocas transcurridas durante una gran parte de la historia evolutiva, es evidente que hoy en día la dieta tiene un alto contenido en grasa y un elevado índice glucémico para la cual la capacidad metabólica no ha evolucionado para hacerle frente (Hanson et al., 2011) sin embargo, sí se está adaptando.

Por otra parte, se reconoce que los individuos difieren en su vulnerabilidad ante el estrés, es algo inherente a la vida del sujeto, debido en parte a que es el resultado de las experiencias ante el estrés, este es un término complejo pero latente; históricamente se utiliza para señalar situaciones problemáticas, reacciones del individuo o bien la interacción entre ambas (Sandi, Venero & Cordero, 2011). En otras palabras la respuesta frente a la situación estresante estará determinada por la percepción y por los recursos con que cuenta cada

individuo. Igualmente, la resistencia a las experiencias desestabilizadoras variará en cada individuo. Ésta depende de un factor genético y de un factor adquirido. El primero está íntimamente ligado a la constitución del individuo, el segundo se forma en la interacción con el entorno desde su formación en el vientre materno y en etapas tempranas de la vida (Del Águila, 2013). Para cada mundo social, la cultura abre espacios epigenéticos diferentes y los seres humanos que surgen en ellos son estructural y biológicamente distintos (Maturana, 1995). Los resultados fenotípicos que tienen consecuencias a largo plazo implican la interacción entre genética, influencias ambientales y del desarrollo, es imposible tratar de manera independiente cada una de ellas (Hanson et al., 2011).

Empero como menciona Dawkins, (1993) es una falacia suponer que los rasgos genéticamente heredados son por definición fijos e inmodificables, el hombre es entre los animales el único dominado por la cultura, influencias aprendidas y el impacto transgeneracional, los individuos no son elementos estables, son efímeros y los genes no son destruidos por el cruzamiento, se limitan a cambiar de compañeros y seguir adelante; ellos son los replicadores y el ser humano su máquina de supervivencia.

Entonces queda al alcance una nueva forma de tratar con las enfermedades orgánicas y conductuales, como se mencionó anteriormente tanto farmacológica, mejor conocida como farmacogenómica, así como en nuevos estilos de terapias génicas y sistémicas si se tiene en cuenta los elementos epigenéticos, serán de ayuda para la medicina y la psicología, ya que una enfermedad orgánica hace frente al medio en el cual se está desarrollando, mientras que una enfermedad de la conducta en su interacción con el ambiente,

tiene modificaciones internas. Al tratar con la enfermedad el campo de investigación debe tener presente una amplia gama de posibilidades expuestas al individuo. Para la psicología y las neurociencias será una posibilidad el poder desarrollar nuevas terapias desde distintos enfoques que generen cambios en las marcas epigenéticas, donde la pretensión sea tener una adecuada planeación familiar, y poder preparar a la madre con el borrado del marcador epigenético, además de un cuidado adecuado, durante y después del embarazo, evitar los ambientes hostiles y violentos y preparar a los sujetos ante el impacto de las inducciones al abuso toxicológico, promoviendo una mejor calidad de vida. Para la medicina las investigaciones se centran en el desarrollo de medicamentos que controlen la metilación o acetilación, lo cual no deja de tener importancia si se mantiene firme el campo multidisciplinario.

La aportación principal por parte de este estudio, en su objetivo por tener una cercana aproximación hipotética a los factores epigenéticos que pueden detonar en un acto violento, no dista de lograr la intervención clínica y social para las personas que comenten actos violentos y que no necesariamente se encuentran en alguna institución de reinserción o presidio, es una forma de actuar desde la situación alarmante que incrementa en el país, sin necesidad de aislar, sino de transformar desde los factores epigenéticos. Además dichos factores se hacen presentes en diferentes comportamientos y enfermedades, no solo en la violencia. El paso del tiempo difiere mucho de conocerse totalmente en las generaciones, los cambios son observables pero es importante reconocer que se despliegan del entorno y la interacción entre fenotipo, genotipo y cultura.

Referencias

- Alcázar, M. A., Verdejo, A., Bouso, J. C., & Bezos, L. (2010). Neuropsicología de la agresión impulsiva. *Revista de Neurología*, 50(5), 291– 299.
- Almon, R. (2009). Epigenética y medicina. *Revista salud pública y nutrición*, 10(4), 1– 3.
- Álvarez- Cienfuegos, A., & Egea, F. (2003). Aspectos psicológicos de la violencia en la adolescencia. *Estudios de juventud*, 62(3), 37– 44.
- Amarista, F. (2008). La violencia. *Gac Méd Caracas*, 116(4), 273– 279.
- Amar, J., Kotliarenko, M., & Abello, R. (2003). Factores psicosociales asociados con la resiliencia en niños colombianos víctimas de violencia intrafamiliar. *Investigación y desarrollo*, 11(1), 162– 197.
- Arenas- Huertero, F., & Resillas-Targa, F. (2002). Modificaciones epigenéticas de la cromatina en la generación de cáncer. *Gaceta Médica de México*, 138(6), 547– 555.
- Arendt, H. (2006). *Sobre la violencia*. España: Alianza.
- Arias, W. (2013). Agresión y violencia en la adolescencia: La importancia de la familia. *Avances en Psicología*, 21(1), 23– 34.
- Artigas- Pallarés, J. (2002). Fenotipos conductuales. *Rev Neurol*, 34(1), 38– 48.
- Audesirk, T., Audesirk, G., & Byers, B. (2008). *Biología. La vida en la tierra*. México: Pearson.
- Beas, C., Ortuño, D., & Armendáriz, J. (2009). *Biología molecular. Fundamentos y aplicaciones*. México: Mc Graw Hill.

- Bedregal, P., Shand, B., Santos, M., & Ventura- Junca, P. (2010). Aportes a la epigenética en la comprensión del desarrollo humano. *Revista Médica de Chile*, 138, 366– 372.
- Belmonte, C. (2007). Emociones y cerebro. *Revista Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 101(1), 59– 68.
- Bobes, J., Casas, M., & Gutiérrez, M. (2011). *Manual de los trastornos adictivos* (segunda). México: Enfoque.
- Bock, J., Wainstock, T., Braun, K., & Sagal, M. (2015). Stress in utero: prenatal programming of brain plasticity and cognition. *Biological Psychiatry*, 78, 327– 335.
- Bonfil, M. (2003). La construcción de la doble hélice de la nucleína al ADN, (071), 4– 15.
- Briozzo, L., Coppola, F., Gesuele, J., & Tomasso, G. (2013). Restricción del crecimiento fetal, epigenética y transmisión transgeneracional de las enfermedades crónicas y la pobreza. *Horizonte Médico*, 13(4), 45– 53.
- Brizendine, L. (2010). *El cerebro femenino*. Barcelona: RBA libros.
- Bruni, M., & Puigbó, J. (2011). Epigenética: una aproximación. *Gaceta Médica de Caracas*, 119(2), 93– 112.
- Bueno, M. (2011). Cromosomas, vehículos en la organización y transmisión de los caracteres. *Acta Biológica Colombiana*, 16(3), 43– 60.
- Cacioppo, J., Cacioppo, S., & Cole, S. (2013). Neurociencia social y genómica social: El surgimiento del análisis interdisciplinario multinivel. *International Journal of Psychological Research*, 6, 1– 6.

- Carrasco, M. A., & González, J. (2006). Aspectos conceptuales de la agresión: definición y modelos explicativos. *Acción Psicológica*, 4(2), 7– 38.
- Casanova, A. (2015). Epigenética: contenido esencial para comprender el desarrollo psicológico en el hombre. *Alternativas cubanas en psicología*, 3(7), 53– 63.
- Castro, J. (2012). La biología como ciencia histórica: el caso de la evolución biológica. *Bio- grafía*, 5(9), 19– 37.
- Cavagnari, B. (2012). Regulación de la expresión génica: cómo operan los mecanismos epigenéticos. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 110(2), 132– 136.
- Cervantes, D., González, C., & Mayek, N. (2005). Proyecto del genoma humano: situación actual y perspectivas. *Investigación y Ciencia*, 13(33), 56– 63.
- Chaux, E. (2003). Agresión reactiva, agresión instrumental y el ciclo de la violencia. *Revista de estudios sociales*, (5), 47– 58.
- Clark, D. L., Boutros, N. N., & Mendez, M. F. (2012). *El cerebro y la conducta. Neuroanatomía para psicólogos (Segunda)*. México: Manual Moderno.
- Claros, G. (2003). Aproximación histórica a la biología molecular a través de sus protagonistas, los conceptos y la terminología fundamental. *Panace*, IV(12), 168– 179.
- Coll, M. (2011). Plasticidad cerebral y experiencia, fundamentos neurobiológicos de la educación. Recuperado a partir de <http://www.cite2011.com/Ponencias/MColl.pdf>
- Cordero, P. (2014). Obesidad, nutrición perinatal y epigenética. *Research Gate*, 12(1), 41– 49.

- Corr, P. J. (2008). *Psicología Biológica*. México: Mc Graw Hill.
- Coto, C. (2013). Epigenética y adolescencia. Recuperado a partir de http://www.codajic.org/sites/www.codajic.org/files/29%20-%20EPIGEN%C3%89TICA%20Y%20ADOLESCENCIA_0.pdf
- Dajas, F. (2010). El cerebro violento. Sobre la psicología de la violencia y los comportamientos agresivos. *Revista de Psiquiatría del Uruguay*, 74(1), 22–37.
- Darwin, C. (1903). *La expresión de las emociones en el hombre y en los animales*. Valencia: Francisco Sempere y Compañía.
- Dawkins, R. (1993). *El gen egoísta. Las bases biológicas de nuestra conducta*. Madrid: Salvat.
- Del Águila, A. (2013). Violencia y estrés infantil: Implicancias en el desarrollo. *Revista Peruana de Pediatría*, 66(4), 249– 258.
- Díaz, J. (2010). Psicobiología de la agresión y la violencia: implicaciones bioéticas. *Orígenes de la violencia en México*.
- Díaz, K., & Ostrosky, F. (2012). Desempeño neuropsicológico prefrontal en sujetos violentos de la población general. *Acta de investigación psicológica*, 2(1), 555– 567.
- Díaz- Martínez, A., & Esteban- Jiménez, R. (2003). Violencia intrafamiliar. *Gaceta Médica de México*, 139(4), 352– 355.
- Doménech, M., & Íñiguez, L. (2002). La construcción social de la violencia. *Athenea digital*, (2), 1– 10.

- Dressino, V. (2013). Restricciones de desarrollo y selección natural: Una perspectiva teórica y epistémica desde la teoría de la complejidad. *Revista argentina de antropología biológica*, 15(1), 37– 46.
- Escobar, A., & Gómez, B. (2006). Violencia y cerebro. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 7(2), 156– 163.
- Espantoso, M. (2011). El rol de la nutrición en la etiología del cáncer. *Revisión en Nutrición Pública*, 5(18), 921– 929.
- Esteller, M. (2014). Epigenética. *SEBBM*, 179(4-6).
- Flores, F., Martínez, M. A., Arenas, C., Covarrubias, A., & Reyes, J. L. (2007). ¡Silencio mensajeros! Qué son y cómo actúan los microRNAs. *REB*, 26(4), 135– 141.
- Foradori C., A., & Lagos L., M. (2003). La larga historia de una molécula: el ADN. *Revista chilena de pediatría*, 74(6), 565–567. <http://doi.org/10.4067/S0370-41062003000600001>
- Freeman, S. (2009). *Biología* (tercera). España: Pearson.
- Gallardo, D., Forero, C. G., Maydeu, A., & Andrés, A. (2009). Desarrollo del comportamiento antisocial: factores psicobiológicos, ambientales e interacciones genotipo-ambiente. *Revista de Neurología*, 48(4), 191–198.
- Gallardo- Pujol, D., García- Forero, C., Maydeu- Olivares, A., & Andrés- Pueyo, A. (2008). Genética de la violencia: ¿nacemos violentos o nos hacemos violentos? *Research Gate*, 1, 1–6.
- Gallardo, S. (2011). Genes que se encienden, genes que se apagan. *Exactamente*, 18(48), 18– 21.

- Gallegos- Torres, R., Reyes- Rocha, B., García- Gutiérrez, M., García- Solís, P., Hernández, A., & Solís- S, J. (2011). Nociones básicas de genética y epigenética para el personal de enfermería. *Revista Desarrollo Científico de Enfermería*, 19(7), 246– 250.
- Galli, J. (2010). La violencia: rasgos de la especie o conducta emergente de condiciones socio-históricas. *Cuadernos FHySC - UNJu*, (38), 89– 97.
- García- Molina, A. (2012). Phineas Gage y el enigma del córtex prefrontal. *Neurología*, 27(6), 370– 375.
- García, P. (2003). *50 años de ADN la doble hélice*. Madrid: Espasa fórum.
- García, R., Ayala, P. A., & Perdomo, S. (2012). Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Ciencias de la Salud*, 10(1), 59– 71.
- García- Vesga, M., & Domínguez- De la Ossa, E. (2013). Desarrollo teórico de la resiliencia y su aplicación en situaciones adversas: una revisión analítica. *Revista Latinoamericana de ciencias sociales*, 11(1), 63– 77.
- Gil- Verona, J., Pastor, J., De paz, F., Barbosa, M., Macías, J., Maniega, M., ... Picornell, I. (2002). Psicobiología de las conductas agresivas. *Anales de psicología*, 18(2), 293– 303.
- Gómez, C. (2014). Factores asociados a la violencia: revisión y posibilidades de abordaje. *Revista Iberoamericana de Psicología: ciencia y tecnología*, 7(1), 115– 124.
- González, A., Díaz, A., & Díaz- Anzaldúa, A. (2008). La epigenética y los estudios en gemelos en el campo de la psiquiatría. *Salud Mental*, 31(3), 229– 237.

- González, A., & García, M. (2003). Ácido fólico y defectos del tubo neural en atención primaria. *Medifam*, 13(4), 305– 310.
- González, E. (2010). El origen fetal de enfermedades expresadas en la edad adulta. *Actualizaciones monográficas*, 11(4), 303– 314.
- González, S., Cristiano, E., & Argibay, P. (2011). Epigenética y epigenoma: un paso más allá en la etiología y potencial tratamiento de las enfermedades neurológicas. *Medicina*, 71, 390– 396.
- Guerrero, V. (2009). Epigenética, la esencia del cambio. *¿cómo ves?*, (133), 10– 14.
- Guevara, G. (2004). ADN: historia de un éxito científico. *Revista colombiana de filosofía de la ciencia*, 3(10 y 11), 9–40.
- Hanson, M., Low, F., & Gluckman, P. (2011). Epidemiología epigenética: el renacimiento de la herencia “blanda”. *Annals of Nutrition and Metabolims*, 58(1), 8– 15.
- Henao, J. (2005). La prevención temprana de la violencia: Una revisión de programas y modalidades de intervención. *Universitas Psychologica Bogotá*, 4(2), 161– 177.
- Hurtado, C., & Serna, A. (2012). Neuropsicología de la violencia. *Psicología Científica.com*, 14(14).
- Iniestra, R., Guino, E., & Moreno, V. (2005). Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Gaceta Sanitaria*, 19(4), 333– 341.
- Ishikawa, S., & Raine, A. (2009). Complicaciones obstétricas y agresión. Enciclopedia sobre el desarrollo de la primera infancia.

- Jaime, E. (2010). *Índice de inseguridad ciudadana y violencia*. México: México evalúa.
- Jara, M., & Ferrer, S. (2005). Genética de la violencia. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, 43(3), 188– 200.
- Jiménez, G. (2004). El genoma humano. *Gaceta médica*, 140(2), 260– 263.
- Juárez, F. (2003). Características comportamentales de la agresión y de la violencia. Implicaciones para la prevención. *Acta colombiana de psicología*, 9, 78– 81.
- Juvenal, G. (2014). Epigenética: vieja palabra, nuevos conceptos. *Revista argentina de endocrinología y metabolismo*, 51(2), 66– 74.
- Kaminker, P. (2007). Epigenética: la ciencia de la adaptación biológica heredable. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 105(6), 529– 531.
- Kandel, E., Schwartz, J., & Jessell, T. (2008). *Neurociencia y conducta*. España: Pearson.
- Klug, W. S., Cummings, M. R., & Spencer, C. A. (2006). *Conceptos de Genética* (octava). España: Pearson.
- Lavaut- Sanchez, K., & Hernández- Ramírez, P. (2010). Contribución de la genética moderna al desarrollo de la reprogramación celular. *Revista cubana de hematología, inmunología y hemoterapia*, 26(4), 293– 305.
- Lewin, B. (2008). *Genes IX*. México: Mc Graw Hill.
- Liévano, D. (2013). Neurobiología de la agresión: aportes para la psicología. *Revista vanguardia psicológica*, 4(1), 69– 85.
- López, C. (1994). La construcción de la herencia biológica. *Ciencias*, 30– 40.

- López, D., Valdovinos, A., Méndez, M., & Mendoza, V. (2009). El sistema límbico y las emociones: empatía entre humanos y primates. *Psicología Iberoamericana*, 17(2), 60– 69.
- Lorea- Conde, I., & Molero, P. (2015). Implicaciones de los mecanismos epigenéticos en el desarrollo y tratamiento de los trastornos de la personalidad. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 43(2), 42– 50.
- Lorenzano, P. (2012). *Ciencias de la vida: estudios filosóficos e históricos*. Londres: College publications.
- Lorenz, K. (2005). *Sobre la agresión: el pretendido mal*. México: Siglo XIX.
- Mababu, R. (2009). La influencia de Charles Darwin en el estudio de la diferencias individuales de Francis Galton. *Revista de historia de la psicología*, 30(2-3), 215–221.
- Macías, K., Zazueta, V., Mendoza, C., Rangel, A., & Padilla, F. (2008). Epigenética, mas allá de la genética. *Acta Universitaria*, 18(1), 50– 56.
- Martínez- Frías, M. (2010). Estructura y función de ADN y de los genes II. Tipos de alteraciones de la función del gen por procesos epigenéticos. *Elsevier Doyma*, 36(6), 332– 335.
- Martín, J. (2006). Bioquímica de la agresión. *Psicopatología clínica, legal y forense*, 5, 43– 66.
- Martín- López, M., Perea, J., Morabet, L., & Navarro, J. (2008). Actuación del papel de la enzima MAO-A en la regulación de la conducta agresiva. *Psiquiatría Biológica*, 15(5), 175– 181.

- Martín- Ramírez, J. (1991). Principales estructuras cerebrales participantes en el desencadenamiento y modulación de la agresión en gatos. *Revista Latinoamericana de psicología*, 23(3), 349– 360.
- Masuelli, R., & Marfil, C. (2011). Variabilidad epigenética en plantas y evolución. *Journal of basic & applied genetics*, 22(1), 1– 8.
- Mathews, C., Van Holde, K., & Ahern, K. (2002). *Bioquímica* (tercera). Madrid: Pearson.
- Maturana, H. (1995). *Desde la Biología a la Psicología* (cuarta). Argentina: Lumen.
- Maturana, H. (2005). *La objetividad. Un argumento para obligar*. Chile: J.C.Sáez.
- Matus, M., Calva, J., Flores, A., Leff, P., & Antón, B. (2012). Las adicciones, la genómica y la proteómica. *Salud Mental*, 35(2), 137– 145.
- Micklos, D. (2006). Mejorando la raza humana. *Practice*, 3(3), 1– 7.
- Milagro, F., & Martínez, A. (2013). Epigenética en la obesidad y diabetes tipo 2: papel de la nutrición, limitaciones y futuras aplicaciones. *Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes*, 6(3), 108– 114.
- Moizeszowicz, J. (2005). *Psicofarmacología Psicodinámica IV*. Buenos Aires: Roche.
- Moreno, C. (1994). Aspectos biológicos de la agresión. *Suma Psicológica*, 1(2), 185– 190.
- Moreno, M. (1995). La determinación genética del comportamiento humano. Una revisión crítica desde la filosofía y la genética de la conducta. *Gazeta de antropología*, 11(6), 1– 19.
- Moya- Albiol, L. (2004). Bases neurales de la violencia humana. *Revista de Neurología*, 38(11), 1067– 1675.

- Naranjo, R. (2010). Neurología de la resiliencia y desastres. *Revista cubana de salud pública*, 36(3), 270– 274.
- Nates-Parra, G. (2011). Genética del comportamiento: abejas como modelo. *Acta Biológica Colombiana*, 16(3), 213– 230.
- Nava, K., Mendoza, C., Romano, P., & Cerbón, M. (2008). Impacto endócrino de sustancias químicas de uso común. *Educación química*, 19(1), 27– 33.
- Nelson, D., & Cox, M. (2009). *Lehninger principios básicos de bioquímica* (quinta). España: Omega.
- Novo, F. J. (2007). *Genética Humana*. España: Pearson.
- Oliva, A. (1997). La controversia entre herencia y ambiente. Aportaciones de la genética de la conducta. *Apuntes de psicología*, 51, 21–37.
- OMS. (2002). *Informe mundial sobre la violencia y la salud*. Washington: Organización panamericana de salud.
- OMS. (2010). *La alimentación del lactante y del niño pequeño*. Washington: Organización panamericana de salud.
- Oram, R. (2007). *Biología. Sistemas vivos*. México: Mc Graw Hill.
- Ordarza, R. N. (2006). *Biología Moderna*. México: Trillas.
- Ordarza, R. N. (2012). La epigenética, la otra cara de la genética, XXXVI, 200– 211.
- Ortiz, A. (2002). Agresividad bases neurofisiológicas. *Revista de Psicología*, 4(1), 1– 14.
- Ostrosky, F., & Vélez, A. (2013). Neurobiología de la emociones. *Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 13(1), 1– 13.
- Parra, M. (2014). Epigenética. *SEBBM*, 179, 7– 11.

- Pasantes, H. (1997). *De neuronas, emociones y motivaciones*. México: FCE.
- Peña, M., & Graña, J. (2006). Agresión y conducta antisocial en la adolescencia: una integración conceptual. *Psicopatología clínica, legal y forense*, 6, 9– 23.
- Pinel, J. P. (2001). *Biopsicología* (cuarta). España: Pearson.
- Plasencia, M. (2005). Ácido fólico. *Offarm*, 24(2), 78– 87.
- Plomin, R., Defries, J., McClearn, G., & McGuffin, P. (2009). *Genética de la conducta*. Barcelona: Ariel.
- Pulido, L., Quesada, P., & Mendioroz, M. (2015). Epigenética y epilepsia. *Elsevier neurología*, 30(2), 111– 118.
- Purves, Augustine, Fitzpatrick, Hall, LaMantia, McNamara, & Williams. (2007). *Neurociencia* (tercera). E.U.: Panamericana.
- Quintero, F. A. (2011). Epigenética, conceptualización y alcance epistemico. *Revista argentina de antropología y biología*, 13(1), 97–103.
- Ramírez, F., Reyes, A., & Rivera, M. (2007). Agresividad, trastorno antisocial y violencia. *Revista Médica Hondureña*, 75(4), 190– 196.
- Rebollo- Mesa, I., Polderman, T., & Moya- Albiol, L. (2010). Genética de la conducta humana. *Revista de Neurología*, 50(9), 533– 540.
- Resillas, F., & Escamilla, M. (2004). Participación de la estructura de la cromatina en la regulación de la expresión génica. *Mensaje Bioquímico*, XXVIII, 173– 200.
- Riera, L., San Miguel, A., & Pimienta, N. (2015). La epigenética, una nueva perspectiva en medicina. *Acta Médica*, 9(1), 66– 69.
- Rodríguez, E., Zumalacárregui, J., Otero, A., Calleja, A., & De la Fuente, L. (2003). *Alimentos transgénicos*. España: Caja España.

- Rodríguez, J., & Fernández, S. (2006). Disfunción neuropsicológica en maltratadores. *Psicopatología clínica, legal y forense*, 6, 83– 101.
- Rodríguez, J., & García, M. (2010). El papel del receptor glucocorticoide en el estrés temprano. *Universitas Médica Bogotá*, 51(4), 385– 391.
- Rodríguez, M., Téllez, N., Cerbón, M. A., López, M., & Cervantes, A. (2004). Metilacion del ADN: un fenómeno epigenético de importancia médica. *RIC*, 56(1), 56– 71.
- Rodríguez Prado, V. (2005). Células madre: conceptos generales y perspectivas de investigación. *Universitas Scientiarum*, 10(1), 5–14.
- Ruemmele, F., & Garnier, H. (2012). ¿Por qué la genética es importante para la nutrición? Lecciones de investigación epigenética. *Annals of Nutrition and Metabolims*, 60(3), 38– 43.
- Ruiz, A., Méndez, M., Prieto, B., Romano, A., Caynas, S., & Prospéro, O. (2010). El cerebro, las drogas y los genes. *Salud Mental*, 33(6), 535– 542.
- Ruiz, A., Méndez, M., Romano, A., Caynas, S., & Prospéro, O. (2012). El cerebro adicto. *Revista Médica de la Universidad Veracruzana*, 43– 50.
- Ruiz, R., & Suárez, L. (2002). Eugenesia, herencia, selección y biometría en la obra de Francis Galton. *Revista de la sociedad española de historia de las ciencias y de las tecnicas*, 25(52), 85– 108.
- Salamanca- Ortíz, D., Vergara- Vergara, J., Escobar- Córdoba, F., Rodríguez- Gama, Á., & Caminos- Pinzón, J. (2014). Avances genéticos y moleculares en el estudio de trastornos mentales. *Revista de la Facultad de Medicina*, 62(2), 319– 324.

- Sánchez- Navarro, P., & Román, F. (2004). Amígdala, corteza prefrontal y especialización hemisférica en la experiencia y expresión emocional. *Anales de psicología*, 20(2), 223– 240.
- Sánchez, S., & Lamas, M. (2011). Epigenética: un nuevo lenguaje, un nuevo destino. *El Residente*, VI(2), 105–100.
- Sandi, C., Venero, C., & Cordero, I. (2011). *Estrés, memoria y trastornos asociados. Implicaciones en el daño cerebral y el envejecimiento*. España: Ariel.
- Sanhueza, J., & Valenzuela, A. (2012). Nutrigenómica : Revelando los aspectos moleculares de una nutrición personalizada. *Revista Chilena de Nutrición*, 39(1), 71– 85.
- Sanmartín, J. (2002). *La mente de los violentos* (primera). España: Ariel.
- Sanmartín, J. (2004). *La violencia y sus claves*. España: Editorial Ariel.
- Sanmartín, J. (2007). ¿Qué es violencia? Una aproximación al concepto y a la clasificación de la violencia. *Revista de Filosofía*, (42), 9– 21.
- Santos, M. (2004). Aspectos bioéticos del consejo genético en la era del proyecto del genoma humano, X(2), 191– 200.
- Siever, L. (2008). Neurobiología de la agresividad y la violencia. *American Journal of Psychiatry*, 11(7), 399– 411.
- Soria, C. (2010). Neuroticismo, regulación epigenética y enfermedades relacionadas al estrés.
- Spuch, C., & Agís, R. (2014). Epigenética en neurociencias. *SEBBM*, 179, 18– 21.
- Suárez, E. (2007). *Infinita variedad: Ciencia y representación*. México: Limusa.

- Tamayo, L. (2013). Ontogénea y fisionomía del paisaje epigenético: Un modelo para explicar sistemas en desarrollo. *Acta Biológica Colombiana*, 18(1), 3–18.
- Urra, J. (2003). Adolescencia y violencia, tópicos y realidades. *Estudios de juventud*, 62(1), 11– 20.
- Valdés, G. (2011). El embarazo humano: paradigma biológico de tolerancia y adaptación. *Revista Médica de Chile*, 139, 400– 405.
- Valdespino- Gómez, V., & Valdespino- Castillo, V. (2010). Alteraciones celulares y moleculares no clásicas en el desarrollo del cáncer. *Gaceta Médica de México*, 146(3), 185– 198.
- Valladares- Salgado, A., Suárez- Sánchez, F., Burguete- García, A., & Cruz, M. (2014). Epigenética de la obesidad infantil y de la diabetes. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 52(1), 88– 93.
- Vázquez- Ortiz, G., Piña- Sánchez, P., & Salcedo, M. (2006). Grandes alcances de los RNAs pequeños RNA de interferencia y microRNA. *Revista de investigación clínica*, 58(4), 335– 349.
- Vergara, C., Sánchez, J., Martínez, B., & Caraballo, L. (2009). Epigenética en asma. *IATREIA*, 22(4), 359– 371.
- Vygotsky, L. (1995). *História del desarrollo de las funciones psíquicas superiores en Obras Escogidas* (Tomo III). Madrid: Aprendizaje Visor.
- Waddington, C. (1942). Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature*, 150(3811), 563– 565.
- Waddington, C. (1976). *Hacia una biología teorica*. Madrid: Alianza.

Zambrano, E. (2009). Mecanismos transgeneracionales en el desarrollo de enfermedades metabólicas. *RIC*, 61(1), 41– 52.

Zerón, A. (2014). Genoma, microbioma y epigenoma humano. Una visión contemporánea de la tríada ecológica. *Revista ADM*, 71(4), 162– 170.