

Epigenética involucrada en el desarrollo de trastornos de la conducta alimentaria: una aproximación a la anorexia nerviosa

Patricia Samarat Castillo Flores

Resumen

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) son enfermedades graves asociadas con una calidad de vida reducida. Afectan la vida de quien los padece en todas las esferas, además de ser potencialmente mortales. Sabemos que la mayoría de los trastornos psiquiátricos son resultado de la interacción entre genética y medio ambiente, en el caso de la anorexia nerviosa (AN) las investigaciones demuestran la importancia de los genes serotoninérgicos, dopaminérgicos, opioides, reguladores del apetito y endocannabinoides en la génesis de la enfermedad. La expresión de estos genes podría estar regulada por mecanismos epigenéticos. La epigenética se refiere a mecanismos bioquímicos que regulan la expresión génica mediante silenciamiento por metilación a distintos niveles moleculares y está relacionada con los impactos biopsicosociales sufridos a lo largo de la vida. El surgimiento de la ciencia epigenética replantea la forma en que los factores ambientales pueden interactuar para producir distintos fenotipos de TCA. El objetivo de la presente revisión es recopilar y sintetizar la información existente en la literatura y presentarla al lector de manera que favorezca la comprensión del tema y resulte de utilidad para la práctica futura. **Palabras clave:** trastornos alimenticios; genes; genética; anorexia nerviosa; epigenética.

Castillo Flores, P.S. (2023). Epigenética involucrada en el desarrollo de trastornos de la conducta alimentaria: una aproximación a la anorexia nerviosa. En J. Jaimes Cienfuegos, J. Monroy García, A.M. Millan Velázquez. (Coords). *Trastornos de la conducta alimentaria. Bioética y sociedad* (pp. 106-126) Religación Press. <http://doi.org/10.46652/religacionpress.83.c59>



Introducción

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) se caracterizan por un comportamiento distorsionado al comer, una intensa preocupación por lo que se come, el peso corporal y la propia imagen. Presentan conductas alimentarias desadaptativas tales como restricción calórica excesiva, atracones y vómitos autoinducidos. Los trastornos de la conducta alimentaria pueden ser muy debilitantes y están asociados con una morbilidad y mortalidad significativas y una disminución de la calidad de vida. Estos padecimientos no son enfermedades nuevas o contemporáneas. Si bien se ven influenciadas por la cultura y el momento histórico, han existido durante siglos. Galeno describió un cuadro de adelgazamiento morboso y mencionaba la *kynos orexia* (hambre canina) que hoy conocemos como bulimia nerviosa (BN). Durante las fiestas y banquetes romanos, la ingestión masiva de alimentos, seguida de una conducta purgante era considerado una práctica normal. Posteriormente, en la Edad Media diversos autores describieron a la anorexia nerviosa (AN) y a BN como un hábito, y no como una enfermedad, tal es el caso de Santa Catalina de Siena (1347), y Alejandrina de Costa o Luisa Lateau siglos después, que dejaron de comer para manifestar su fe cristiana.

La existencia del individuo dentro de una sociedad cambiante, marcada por normas que varían en función del momento cultural, el movimiento religioso o los requerimientos estéticos supone la génesis de conflictos de distinta índole que afectan la psique colectiva y de distinta manera y nivel, la vida de cada persona, su toma de decisiones y la forma en que se desenvuelve en

su entorno. A veces la frontera entre lo que puede ser patológico y lo que no lo es se vuelve borrosa, y debemos preguntarnos: ¿Cuál es la causa de estos trastornos?, ¿Existe algún factor inherente al mismo ser que predisponga al desarrollo de estos o es únicamente la presión por encajar en una sociedad con altos y específicos estándares de belleza lo que motiva al individuo a desarrollar estas conductas?, ¿Se relaciona con su historia de vida y de ser así, hasta que grado? Estas son preguntas que, si bien no puede contestar la ciencia, puede ayudar a esclarecer. Hoy en día contamos con una cantidad cada vez mayor de información con respecto a las patologías existentes e incluso aparecen nuevas entidades nosológicas. A diario surgen nuevas ideas y se abordan los problemas de salud pública desde distintas perspectivas, conocimientos que ayudan a la medicina moderna a mejorar los tratamientos y la atención a los pacientes.

Un hecho establecido es que factores neurobiológicos participan en el desarrollo de los TCA y recientemente se comenzó a estudiar el papel de la genética y la epigenética en la génesis de esta patología. Diversos autores han postulado una amplia variedad de genes asociados a estos trastornos y el objetivo de las siguientes páginas será realizar junto con el lector una revisión lo más digerible posible de la información disponible al respecto.

Desarrollo

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) son enfermedades graves asociadas con una calidad de vida significativa-

mente reducida. Afectan la vida de quien los padece en todas las esferas, además de ser potencialmente mortales si no se recibe ayuda. La mayoría de los trastornos psiquiátricos son resultado de la interacción entre genética y medio ambiente, y son precisamente los mecanismos genéticos subyacentes a la anorexia nerviosa (AN) los más estudiados.

En las últimas dos décadas, se han realizado diversos estudios en familias con integrantes que padecen o padecieron algún TCA, así como estudios en gemelos dados en adopción y han demostrado contundentemente que los TCA reflejan el patrón de herencia de rasgos complejos que está influenciado por factores genéticos y ambientales. Las heredabilidades basadas en gemelos para anorexia nerviosa (AN) varían del 48% al 74%, para la bulimia nerviosa (BN) del 55% al 62%, y para el trastorno por atracón (TPA) del 39% al 45% (Yilmaz et al., 2015).

Gracias a un estudio de asociación del genoma completo de AN ahora sabemos de un locus significativo en el cromosoma 12 relacionado con la enfermedad, una región cromosómica previamente asociada con enfermedades autoinmunes, incluida la diabetes tipo 1. La AN muestra correlaciones genéticas significativas con varios fenotipos psiquiátricos, de personalidad y metabólicos, que incluyen esquizofrenia, neuroticismo, metabolismo de la glucosa y metabolismo de los lípidos, lo que sugiere que la anorexia nerviosa es un trastorno tanto metabólico como psiquiátrico.

Si bien, la genética involucrada en el desarrollo de la AN no es el objeto principal de estudio de este capítulo, consideramos importante mencionar algunas ideas centrales que nos ayuden a establecer un panorama general al respecto.

Genética relacionada con la génesis de la anorexia nerviosa (AN)

Los mecanismos genéticos subyacentes a la AN han sido los más investigados y los estudios relacionados con este trastorno son los que más resultados han arrojado.

Varios estudios genéticos han hecho posible identificar muchos loci genéticos implicados en vías moleculares que podrían conducir a la anorexia (Paolacci et al., 2020). A continuación, los revisaremos brevemente:

- **Genes serotoninérgicos:** el sistema de serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) está involucrado en la regulación de la ingesta de alimentos, el estado de ánimo y el peso corporal (Yokokura et al., 2019). Se ha planteado la hipótesis de que la actividad de 5-HT está alterada en el estado de enfermedad aguda de la AN.
- **Genes dopaminérgicos:** El sistema dopaminérgico modula los procesos de pensamiento, la recompensa, el comportamiento emocional, la dependencia de sustancias, la alimentación y la actividad motora. La dopamina (DA) es una catecolamina que actúa principalmente a través de dos receptores DA acoplados a proteínas G, D1 (D1R) y D2 (D2R). La DA ha sido implicada en la fisiopatología de la AN por evidencia clínica y preclínica.
- **Genes opioides:** los receptores opioides están involucrados en la ingesta de alimentos, la sensibilidad a la

recompensa, el dolor y la vulnerabilidad a los trastornos adictivos. Varios polimorfismos OPRD1 se asociaron con AN. En particular, las variantes de OPRD1 se asociaron con el tipo restrictivo de AN (Paolacci et al., 2020).

- Genes reguladores del apetito: la comunicación entre el intestino y el hipotálamo involucra una gran cantidad de hormonas del apetito.
 - » Grelina: Hormona estimulante del apetito producida en las células del estómago y del páncreas que está inversamente asociada con el índice de masa corporal (IMC). En respuesta a la inanición prolongada, el nivel de grelina en el plasma aumenta.
 - » Leptina: Hormona producida por los adipocitos e involucrada en la regulación de la ingesta de alimentos (a la baja) y la regulación del balance energético. Esta hormona inhibe las ganas de comer. En los pacientes con AN, hay hipoleptinemia. El nivel sérico de leptina disminuye significativamente en pacientes con AN pero solo aumenta moderadamente en pacientes obesos.
 - » NPY: El polipéptido pancreático (PP), el péptido tirosina-tirosina (PYY) y el neuropéptido Y (NPY), pertenecen a la misma familia de péptidos activos. El NPY se produce fundamentalmente en

el núcleo arcuato del hipotálamo y se proyecta sobre diversas áreas hipotalámicas involucradas en el control de la ingesta.

- » GLP-1: El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es un péptido que ejerce acción hormonal y neurotransmisora aumentando la saciedad, disminuyendo la ingesta de alimentos, aumentando el gasto energético y los niveles de insulina. El nivel de GLP-1 disminuye en pacientes con AN, mientras que los niveles de insulina y glucagón aumentan. Oxintomodulina (OXM), que actúa a través del receptor GLP-1, inhibe la ingesta de alimentos y reduce los niveles plasmáticos de grelina.
- Genes endocannabinoides: el sistema endocannabinoide controla la ingesta de alimentos a través de mecanismos tanto centrales como periféricos. CB1 y CB2, los receptores cannabinoides, se expresan en múltiples regiones del cerebro que controlan la ingesta de alimentos. Las variantes genéticas en los genes CNR1 y CNR2 influyen en la ingesta de alimentos y el peso corporal y se han asociado a la AN.

Epigenética y los mecanismos de silenciamiento genético

Para fines de esta revisión y conocimiento del lector, la epigenética se refiere a varios mecanismos bioquímicos que dan lugar a cambios en la regulación génica, que son hereditarios o se caracterizan por una estabilidad a largo plazo. Hübel y colaboradores (2018) dividen los mecanismos epigenéticos en tres grupos según el nivel molecular al que actúan:

- **Modificaciones del ADN:** la metilación es la modificación del ADN más destacada y prevalente caracterizada por la adición de un grupo metilo a la citosina en el contexto de los dinucleótidos de citosina-guanina (es decir, sitios CpG). La metilación generalmente bloquea o suprime la expresión génica y será la más comentada en este capítulo.
- **Modificaciones de las histonas:** Las proteínas histonas compactan el ADN cromosómico en el núcleo de la célula y regulan la expresión génica. Las modificaciones de histonas son modificaciones químicas de las colas de histonas N-terminales, que se extienden fuera del complejo del nucleosoma. Se está identificando un número cada vez mayor de modificaciones de los aminoácidos en las colas de las histonas, incluidas la metilación, la acetilación y la fosforilación. Estas modificaciones se caracterizan por la especificidad tisular y están altamente correlacionadas con diferentes estados de cromatina.

- **ARN no codificante:** son transcritos expresados que no codifican proteínas. Pueden afectar la regulación génica al unirse a transcritos e inhibir su traducción a proteínas (es decir, silenciamiento postranscripcional) o al guiar el posicionamiento de los nucleosomas a lo largo del genoma y, por lo tanto, alterar la accesibilidad del ADN.

A diferencia de la secuencia del genoma, las marcas epigenéticas son dinámicas y pueden variar según los tipos de células y tejidos, la edad y el desarrollo, y están sujetas a estímulos ambientales, incluidos medicamentos, estrés, entorno social, económico, microbioma, ejercicio y dieta.

Algo que debe quedar claro es que los mecanismos epigenéticos, y por tanto la epigenética en sí misma, influyen tanto en la expresión génica como fenotípica en ausencia de cambios reales en la secuencia de ADN. La metilación del ADN es el mecanismo epigenético más ampliamente estudiado en el contexto de rasgos complejos hasta el momento y se ha informado sobre la desregulación metilómica asociada para una serie de trastornos psiquiátricos, incluida la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, y los trastornos del espectro autista (Hübel et al., 2019).

Los mecanismos epigenéticos han ganado mucho interés, ofreciendo una capa adicional de información reguladora de genes, que podría vincular los estímulos ambientales externos e internos. Junto con una mejor comprensión de las variantes genéticas que subyacen al riesgo de enfermedades hereditarias en los TCA, la epigenética tiene el potencial de ayudar a desentrañar las

vías genéticas moleculares que contribuyen al desarrollo y progresión de las enfermedades (Hübel et al., 2019).

La metilación del ADN ofrece potenciales interesantes para la investigación psiquiátrica, ya que puede evaluarse de forma no invasiva en tejidos periféricos fácilmente accesibles, como la sangre, las células bucales y la saliva. Esto último es importante, dado que los patrones epigenéticos no pueden evaluarse directamente en el cerebro de los seres vivos. Aunque los patrones de metilación de algunos genes son específicos del tejido, se propone la idea de que la metilación del ADN periférico refleja los procesos cerebrales y, por lo tanto, es informativa en un contexto de salud mental (Booij & Steiger, 2020).

Los patrones de metilación periférica en personas con TCA podrían, por ejemplo, reflejar una respuesta sistémica a las condiciones ambientales. Se ha demostrado que la dieta y la pérdida de peso, factores desencadenantes clave de los TCA, afectan los patrones de metilación del ADN en varios tejidos corporales (Ling & Rönn, 2019).

Varias características de los TCA apoyan la teoría sobre la contribución potencial de los factores epigenéticos al desarrollo de la patología, incluidas las diferencias sexuales (las mujeres tienen 8 veces más probabilidades de sufrir AN o BN que los hombres según Steinhausen y Jensen), los períodos de mayor riesgo de aparición (Volpe refiere que es en la adolescencia y edad adulta joven), y la discordancia informada entre gemelos monocigóticos (Thornton et al., 2017).

La evidencia emergente vincula el estrés de la vida temprana con perfiles epigenéticos. La investigación en animales, seres humanos vivos y cerebros humanos post mórtem ha demostrado asociaciones entre el entorno temprano (p. ej., trauma o abuso) y la metilación del ADN (Brown et al., 2019). Del mismo modo, la exposición al sufrimiento gestacional (p. ej., depresión materna, desnutrición) se ha asociado con cambios en la metilación del ADN periférico durante la vida posterior (Chan, 2018). Aunque los estudios en cuestión son heterogéneos con respecto a la metodología y los resultados, los hallazgos disponibles apuntan potencialmente a que los procesos epigenéticos están vinculados a los impactos ambientales experimentados a lo largo de la vida (perinatales, infantiles o de la vida adulta) y afectan la salud mental (Cecil et al., 2020).

Booij y Steiger (2020) plantean acerca de la metilación en la AN que existe una tendencia hacia la hipermetilación de genes que están involucrados en la respuesta al estrés, control de impulsos, afecto y plasticidad neuronal, por ejemplo, genes involucrados en regulación de la dopamina, la serotonina, la oxitocina y el factor neurotrófico derivado del cerebro, características que explicarían la presentación fenotípica de la enfermedad.

Discusión

Desde finales del siglo pasado, cuando surgen diversos autores que amplían el panorama con respecto a estos trastornos, se ha aceptado que los TCA tienen múltiples determinantes biop-

sicosociales. Sin embargo, se ha recorrido un largo camino para reconocer que estas enfermedades deben resultar de una interacción entre factores biológicos, psicológicos y sociales. El surgimiento de la ciencia epigenética ha permitido replantearse la forma en que estos factores pueden interactuar para producir los fenotipos característicos de los distintos TCA.

Con la información que tenemos hasta ahora, podemos decir que el epigenoma es una “plataforma” en la que los efectos del estrés perinatal, las experiencias de los primeros años de vida, los impactos ambientales posteriores y los factores nutricionales podrían converger para influir en las propensiones biológicas hereditarias. Los avances recientes en la investigación genética y epigenética nos permiten caracterizar los TCA como multidimensionales, abarcando componentes psiquiátricos, metabólicos e inmunológicos sujetos a modificaciones ambientales. En otras palabras, las modificaciones epigenéticas como la metilación del ADN podrían ayudar a explicar cómo las experiencias adversas de vida, los factores sociales y las dietas excesivas, desencadenan y mantienen los TCA en individuos genéticamente predispuestos. Podemos pensar incluso en por qué, a pesar de los avances en el tratamiento, solo alrededor de la mitad de las personas que padecen AN logran una remisión completa después de 10 años. Es un hecho alarmante que nos hace ver la necesidad de ampliar el conocimiento actual acerca de los factores causales y de mantenimiento de este desorden insidioso.

La identificación de marcadores epigenéticos que predicen el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento puede

facilitar el desarrollo de enfoques médicos personalizados para el tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria. Por ejemplo, podemos imaginar aplicaciones eventuales de marcadores epigenéticos en la diferenciación de casos en los que los tratamientos agudos de recuperación de peso pueden ser fructíferos, de aquellos con trastornos más prolongados o arraigados, y para quienes tales enfoques de tratamiento intensivo pueden ser contraproducentes. Otra posibilidad sería utilizar marcadores epigenéticos para aislar subtipos de TCA etiológicamente distintos. Por ejemplo, con base en los hallazgos genéticos y epigenéticos actuales (Watson et al., 2019), es convincente especular que pueden existir subtipos anoréxicos etiológicamente distintos, algunos de los cuales tienen un fuerte componente psiquiátrico o algunos otros que dependen del componente metabólico o incluso autoinmunitario. Si es así, las firmas epigenéticas podrían eventualmente individualizar los tratamientos, estableciendo pautas que permitan la asignación de terapias personalizadas, específicas y de alta precisión. Se plantea entonces que los modelos informados epigenéticamente ayudan a ‘humanizar’ el proceso del tratamiento, ya que ayudan tanto a los médicos como a los pacientes a comprender que los trastornos de la conducta alimentaria ocurren, no debido a “debilidades de carácter”, o a familias disfuncionales de las que provienen las personas afectadas, sino debido a la activación de susceptibilidades biológicas medibles desencadenadas por factores ambientales específicos (Steiger & Booij, 2020).

En otras palabras, la ciencia epigenética fomenta una comprensión más amplia de la etiología y la respuesta al tratamiento

de los TCA que culpa menos a los pacientes y sus familiares, y que en su lugar los apoya y valida más.

Resultados

Howard Steiger y colaboradores, examinaron los patrones de metilación de todo el genoma en mujeres con AN activa (mediante diagnóstico cumpliendo los criterios del DSM-5) o en remisión estable (más de un año), y en aquellas sin antecedente de haber padecido algún TCA. En el grupo activo además investigaron los patrones de metilación en función de la cronicidad de la enfermedad y los cambios en el IMC y los síntomas alimentarios relacionados con el tratamiento. Su investigación arrojó que existen cambios en el nivel de metilación en personas con la enfermedad activa en comparación con aquellos que no la padecen o en los que ha remitido, esto último debido a que los niveles de metilación en el grupo AN remitida son muy similares a los del grupo sin antecedente de TCA, por ello proponen que los niveles de metilación del DNA pueden restablecerse con la remisión de la enfermedad, es decir, al cesar el estímulo ambiental (Steiger et al., 2019).

En diversos estudios se ha visto que los cambios en la metilación afectan genes que actúan sobre el estado mental (p. ej., AUTS2, GATA2, C1RL, VWF, FKBP5, CNIH3, PPM1H), las funciones metabólicas (p. ej., IRS2, RPTOR, TCAP, NEGRI, SYNJ2, ZNF608) e incluso la inmunidad (por ej., NOD1, FKBP5, CSK, DSE).

GATA2 influye en la función de la serotonina (Vadodaria et al., 2016), AUTS2 regula el neurodesarrollo (Hori et al., 2021), la reactividad al estrés de C1RL (Föcking et al., 2021) y las reacciones postraumáticas del VWF, mientras que la metilación de FKBP5 está implicada en la regulación del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (Park et al., 2019).

Otros genes identificados se han implicado en la regulación metabólica, incluidas las respuestas a la insulina (IRS2 y RPTOR), el metabolismo de los lípidos (TCAP) y la masa corporal (NEGR1, PRKAG2). Sin embargo, otros se han relacionado con procesos inflamatorios (NOD1) y enfermedades autoinmunes (CSK, DSE) (Steiger, y otros, 2023).

Las tendencias observadas indican que los cambios en la metilación coinciden con el estado activo de la enfermedad, pueden ser reversibles con la remisión de los síntomas y aumenten con la cronicidad prolongada de la enfermedad. Se infiere entonces que los cambios de metilación tienen potencial como marcadores de la estadificación, apego y la recuperación de la enfermedad (Steiger et al., 2023).

Conclusiones

Se sabe que la AN es un trastorno multifactorial con un fuerte componente genético, si bien la ciencia epigenética tiene un largo camino por delante, podemos suponer que en un futuro nos ayudara a entender y tratar mejor distintas enfermedades,

entre ellas los TCA. Hoy en día la epigenética está siendo explorada como blanco terapéutico en distintos padecimientos, entre ellos las enfermedades oncológicas, y tal vez un día también sirva para establecer pautas de tratamiento en psiquiatría.

El epigenoma es un sitio en el que los genes pueden verse afectados por factores ambientales y biopsicosociales a lo largo de la vida del individuo. Aunque la investigación epigenética hasta el momento se caracteriza por un número limitado de estudios a pequeña escala que aplican diversos métodos y arrojan resultados variables, habrá que esperar a que se realicen estudios a mayores escalas, con una coordinación cuidadosa, estandarizando las técnicas de medición, los tejidos analizados, los criterios diagnósticos y más variables. En unos años la investigación epigenética podría impulsar el desarrollo de nuevos protocolos médicos, terapias personalizadas y pruebas diagnósticas que mejoren la detección de pacientes de alto riesgo, así como el tratamiento de aquellos que han desarrollado TCA completos.

Por último, un modelo informado epigenéticamente del desarrollo y mantenimiento de los trastornos de la conducta alimentaria podría mejorar la sensibilidad de los médicos y otros cuidadores, incluida la familia del paciente, a las realidades de las personas afectadas por TCA y, en este sentido, ayudar a reducir los mensajes de culpa y el estigma en torno a estas enfermedades. Podríamos ver los TCA desde otra perspectiva que sienta las bases para que tanto nosotros como futuras generaciones lidien de manera distinta con ellos.

Referencias

- Booij, L., & Steiger, H. (2020). Applying epigenetic science to the understanding of eating disorders: a promising paradigm for research and practice. *Current Opinion in Psychiatry*, 33(6), 515-520. <https://doi.org/10.1097/2FYCO.0000000000000632>
- Brown , A., Fiori, L.M., & Turecki, G. (2019). Bridging basic and clinical research in early life adversity, DNA methylation, and Major Depressive Disorder. *Frontiers in genetics*, 10, 229. <http://doi.org/10.3389/fgene.2019.00229>
- Caslini, M., Bartoli, F., Crocamo, C., Dakanalis, A., Clerici, M., & Carrà, G. (2016). Disentangling the association between child abuse and eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychosomatic medicine*, 78(1), 79-90. <http://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000233>
- Cecil, C.A., Zhang, Y., & Nolte, T. (2020). Childhood maltreatment and DNA and methylation: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 112, 392-409. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.02.019>
- Chan, J.C., Nugent, B.M., & Bale, T.L. (2018). Parental advisory: maternal and parental stress can impact offspring neurodevelopment. *Biol Psychiatry*, 83(10), 886-894. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.10.005>
- Föcking, M., Sabherwal, S., Cates, H.M., Scaife, C., Dicker, P., Hryniewiecka, M., Wynne, K., Rutten, B., Lewis, G., Cannon, M., Nestler, E., Heurich, M., Cagney, G., Zammit, S., & Cotter, D. (2021). Complement pathway changes at age 12 are associated with psychotic experiences at age 18 in a longitudinal population-based study: evidence for role of stress. *Molecular psychiatry*, 26(2), 524-533. <http://doi.org/10.1038/s41380-018-0306-z>

- Hori, K., Shimaoka, K., & Hoshino, M. (2021). AUTS2 Gene: Keys to understanding the pathogenesis of neurodevelopmental disorders. *Cells*, 11(1), 11. <https://doi.org/10.3390/cells11010011>
- Hübel, C., Marzi, S.J., Breen, G., & Bulik, C.M. (2019). Epigenetics in eating disorders: a systematic review. *Molecular Psychiatry*, 24(6), 901-915. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0254-7>
- Ling, C., & Rönn, T. (2019). Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*, 29(5), 1028-1044. <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.03.009>
- Paolacci, S., Kiani, A.K., Manara, E., Beccari, T., Ceccarini, M. R., Stuppia, L., Chiurazzi, P., Dalla Ragione, L., & Bertelli, M. (2020). Genetic contributions to the etiology of anorexia nervosa: New perspectives in molecular diagnosis and treatment. *Molecular genetics & genomic medicine*, 8(7), e1244. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1244>
- Park, C., Rosenblat, J.D., Brietzke, E., Pan, Z., Lee, Y., Cao, B., Zuckerman, H., Kalantarova, A., & McIntyre, R. S. (2019). Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 102, 139-152. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.04.010>
- Steiger, H., & Booij, L. (2020). Eating disorders, heredity and environmental activation: Getting epigenetic concepts into practice. *Journal of Clinical Medicine*, 9(5), 1332. <http://doi.org/10.3390/jcm9051332>
- Steiger, H., Booij, L., Kahan, E., McGregor, K., Thaler, L., Fletcher, E., Labbe, A., Joober, R., Israël, M., Szyf, M., Agellon, L., Gauvin, L., Hilaire, A., & Rossi, E. (2019). A longitudinal, epigenome-wide study of DNA methylation in anorexia nervosa: results in actively ill, partially weight-restored, long-term remitted and non-eating-disordered women. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 44(3), 205-213. <https://doi.org/10.1503/jpn.170242>

- Steiger, H., Booij, L., Thaler, L., St-Hilaire, A., Israël, M., Casey, K. F., Oliverio, S., Crescenzi, O., Lee, V., Turecki, G., Jooper, R., Szyf, M., & Breton, É. (2023). DNA methylation in people with anorexia nervosa: Epigenome-wide patterns in actively ill, long-term remitted, and healthy-eater women. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 24(3), 254-259. <https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2089731>
- Steinhausen, H.C., & Jensen, C.M. (2015). Time trends in lifetime incidence rates of first-time diagnosed anorexia nervosa and bulimia nervosa across 16 years in a Danish nationwide psychiatric registry study. *The International journal of eating disorders*, 48(7), 845-850.
- Thornton, L.M., Trace, S.E., Brownley, K.A., Algars, M., Mazzeo, S. E., Bergin, J. E., Maxwell, M., Lichtenstein, P., Pedersen, N., & Bulik, C.M. (2017). A comparison of personality, life events, comorbidity, and health in monozygotic twins discordant for anorexia nervosa. *Twin research and human genetics: The official journal for twin studies*, 20(4), 310-318. <http://doi.org/10.1017/thg.2017.27>
- Vadodaria, K.C., Mertens, J., Paquola, A., Bardy, C., Li, X., Jappelli, R., Fung, L., Marchetto, M.C., Hamm, M., Gorris, M., & Gage, F.H. (2016). Generation of functional human serotonergic neurons from fibroblasts. *Molecular psychiatry*, 21(1), 49-61. <http://doi.org/10.1038/mp.2015.161>
- Volpe, U., Tortorella, A., Manchia, M., Monteleone, A. M., Albert, U., & Monteleone, P. (2016). Eating disorders: What age onset? *Psychiatry research*, 238, 225-227. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.02.048>
- Watson, H.J., Yilmaz, Z., Thornton, L.M., Hübel, C., Coleman, J. R., Gaspar, H. A., Bryois, J., Hinney, A., Leppä, V.M., Mattheisen, M., Medland, S.E., Ripke, S., Yao, S., Giusti-Rodríguez, P., Anorexia Nervosa Genetics Initiative, Hanscombe, K.B., Purves, K.L., Eating Disorders Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Roger, A.,..., Bulik, C.M. (2019). Genome-wide association study

identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nature genetics*, 51(8), 1207-1214. <http://doi.org/10.1038/s41588-019-0439-2>

Yilmaz, Z., Hardaway, A., & Bulik, C.M. (2015). Genetics and Epigenetics of Eating Disorders. *Adv Genomics Genet*, (5), 131-150. <http://doi.org/10.2147/AGG.S55776>

Yokokura, M., Terada, T., Bunai, T., Nakaizumi, N., Kato, Y., Yoshikawa, E., Futatsubashi, M., Suzuki, K., Yamasue, H., & Ouchi, Y. (2019). Alterations in serotonin transporter and body image-related cognition in anorexia nervosa. *Neuroimage. Clinical*, 23, 101928. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101928>

Epigenetics involved in the development of eating disorders: an approach to anorexia nervosa

Epigenética involucrada en el desarrollo de trastornos alimentares: una aproximación a la anorexia nervosa

Patricia Samarat Castillo Flores

<https://orcid.org/0009-0005-0688-9896>

Universidad Autónoma del Estado de México | Facultad de Medicina | Toluca | Estado de México | México

patycaflo26@gmail.com

Estudió la carrera de Medicina en la Universidad Autónoma del Estado de México, realizó el Internado Médico de Pregrado en el INCMNSZ y actualmente realiza su Servicio Social en la Unidad de Investigación Traslacional del Hospital Médica Sur en la Ciudad de México.

Abstract

Eating disorders (EDs) are serious diseases associated with reduced quality of life. They affect the sufferer's life in all spheres, besides being life-threatening. We know that most psychiatric disorders are the result of the interaction between genetics and environment. In the case of anorexia nervosa (AN), research shows the importance of serotonergic, dopaminergic, opioid, appetite regulator and endocannabinoid genes in the genesis of the disease. The expression of these genes could be regulated by epigenetic mechanisms. Epigenetics refers to biochemical mechanisms that regulate gene expression by methylation silencing at different molecular levels and is related to the biopsychosocial impacts suffered throughout life. The emergence of epigenetic science reframes how environmental factors may interact to produce different ATT phenotypes. The aim of the present review is to compile and synthesize existing information in the literature and present it to the reader in a way that will further the understanding of the topic and be useful for future practice.

Keywords: eating disorders; genes; genetics; anorexia nervosa; epigenetics.