
Actualización

La epigenética en el epicentro del pensamiento médico *The Epigenetics In The Epicenter Of Medical Thought*

“Tenemos una tendencia enorme a clasificar como no relevante aquello que no entendemos”.
(Thomas Gingeras)

Mag. Dr. Celnikier, Fabio

Médico Psiquiatra. Magíster en PNIE. Psicoterapeuta. Presidente de ALAPSI (Asociación Latinoamericana de Psicoterapias Integrativas). Director de www.epigenetica.org

Resumen: la epigenética es aquello que manifiesta cómo actúan los modos de vida sobre nuestros genes. Como lo dice Carlos Soria, “la encarnación del ambiente”. Actuando como interlocutor entre el ambiente y la genética, es el resultado del diálogo entre el *ambiota* con nuestro genoma. Nos ayuda a entender numerosos procesos de salud y enfermedad, pero también a explicar por qué el hombre y el chimpancé son tan diferentes a pesar del 99% de identidad genómica. Así como también aclara por qué una célula madre indiferenciada decide tomar por cual o tal camino de diferenciación.

En cuanto a la herencia, la epigenética trata de patrones de expresión de genes que no vienen determinados por la secuencia genética (con referencia a la cadena de pares de bases del ADN de cada individuo). Y esta herencia alternativa viene fijada porque los genes se expresan o no dependiendo de ciertas condiciones bioquímicas, como la metilación del ADN o de las histonas, o bien de la forma de la cromatina, la acción de genes silenciadores, y de otras causas numerosas que aún no conocemos. Una linda metáfora *fashion* nos cuenta que los dispositivos epigenéticos son los vestidos bioquímicos que lleva el ADN desnudo. Si estos vestidos son finos y transparentes, entonces permiten ver el ADN y los genes pueden expresarse. Si en cambio estos vestidos son gruesos, no permiten que los genes se expresen.

El cambio en los paradigmas

Estamos al borde de una gran revolución médica. Atravesando los umbrales que nos llevan a una medicina distinta y personalizada, basada en nuestra propia base de datos genéticos y epigenéticos.

Me refiero a una gran revolución de paradigmas, como lo señaló Thomas S. Kuhn en su momento, con todos los prejuicios y miedos a lo nuevo y desconocido

que tal situación genera. Con un sentido humano profundo y trascendente, ponemos pie en una nueva revolución paradigmática. Es un cambio sin precedentes respecto a los modos de entender la salud y la enfermedad, las lesiones traumáticas, el embarazo, el desarrollo prenatal y posnatal, y el envejecimiento.

La idea de que ya no somos más víctimas de nuestros genes, sino que tenemos una responsabilidad para con ellos y para con los de nuestras generaciones futuras es un cambio importante en nuestra visión de la persona.

Ser buenos artesanos con nuestras ciencias y certeros en nuestras intervenciones profesionales será un desafío médico que deberemos afrontar en años venideros; y para tal fin iremos abandonando reduccionismos deterministas y nos introduciremos en un conocimiento multidimensional más flexible y a la vez sumamente complejo.

El fenómeno epigenético tiene un impacto directo en nuestro modo de concebirnos y entender el mundo y por ello estaremos en busca del equilibrio entre el sentido humanístico de nuestra labor diaria y los conocimientos más sorprendentes que nos dan disciplinas diversas como la genética, la epigenética, la proteómica, la transcriptómica, la neuroplastología, la física cuántica y la psiconeuroinmunoendocrinología, entre otras vertientes de la ciencia.

Iremos entendiendo el profundo sentido de lo humano desde una perspectiva multidimensional e integradora, incluyendo vertientes científicas como las antedichas, y hasta los senderos espirituales, que de modo interactivo conforman la totalidad humana.

Además, nuestros conceptos acerca de la herencia han dado un giro rotundo porque las franjas sombrías de los dispositivos de la herencia inician una revolución epistemológica sin precedentes.

Respecto de la psiconeuroinmunoendocrinología y su relación con la epigenética, se ha escrito sobre la incidencia del entorno y de los vínculos tempranos, en especial el ambiente familiar y luego social, como factores propiciadores de un desarrollo psicofisiológico saludable o vulnerable, y como factores facilitadores de expresión de predisposiciones genéticas o adquiridas a endofenotipos vulnerables. Pero tal vez al comenzar, personalmente, a vincular tales tópicos entre sí, y respetando el marco de la consiliencia, el entrelazamiento se nos torna más que obvio.

La hiperactivación crónica de determinados circuitos genera una hipersensibilidad a reactivar esas respuestas ante futuros estímulos. De esta forma, las experiencias anteriores oficiarán como facilitaciones de respuestas posteriores. Experiencias tempranas nocivas y crónicas generan una carga alostática por abuso de los sistemas de homeostasis y un “fenotipo vulnerable CRH” con facilitación a la expresión de este gen e hipersensibilidad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal.

El *Proyecto Genoma Humano* no alcanzó por sí mismo a develarlo todo, ya lo sabemos. No alcanzó por sí solo a respondernos quiénes somos, cómo funcionamos, cómo y por qué nos enfermamos, y cómo podemos curarnos. El tal esperado manual con todos los genes para construir un ser humano no explicó más allá de cierto porcentaje de lo que realmente necesitamos saber. Ese “santo grial” que era la *secuenciación completa del genoma humano* fue importante de hallar, pero nada suficiente.

La gran revolución científica del siglo pasado tuvo que esperar las nociones de la epigenómica para cerrar un círculo y abrir miles de preguntas y caminos. Grandes “leyes centrales” de la biología han caído, como caen tantas veces las ideologías y los imperios.

En este camino emprendido, que implica al cambio de paradigmas mencionado, podremos entender la trascendencia transgeneracional. El legado de nuestros genes desde nuestros bisabuelos hasta nosotros y desde nosotros hacia nuestros nietos y hasta bisnietos, como nunca lo habíamos registrado con nuestras humanas mentes.

“La trascendencia humana es multidimensional, y no solo una metáfora, una esperanza, o una cuestión limitada a lo filosófico o psicológico” (Fabio Celnikier).

Genoma, ambioma, epigenoma: la multidimensionalidad de un ser complejo

El genoma es la secuencia completa del ADN de un organismo y el ADN es el material primario de nuestros genes, nuestra base de datos. La información genética es entonces la contenida en la secuencia del ADN.

Esta información del ADN se replica en el núcleo de casi todas las células del cuerpo, pero no todos

los genes están activados en todas las células. Algunos están apagados, otros encendidos. Y aquí la epigenética tallará hondamente. Podemos aplicar al encendido y apagado de genes a través de interruptores la analogía de una bombilla de luz. Está allí, a disposición, pero solo se encenderá o apagará si un mecanismo activador lo permite.

Un gen es la unidad básica del ADN. Un segmento de ADN capaz de “fabricar” una proteína (sustancia orgánica que sirve tanto para funciones como para formar estructuras), o ser sólo transcrito a ARN. El ADN transcrito a un molde de ARN se utiliza para generar la secuencia de aminoácidos que forman la proteína ya fuera del núcleo celular. Es decir, a través del ARN el ADN llevará sus órdenes al citoplasma, la fábrica de la célula. Como un jefe que no sale de su oficina y, para hacer cumplir órdenes de estructura o función a sus subordinados del hall central, manda a un cadete con información fidedigna.

Las secuencias completas del genoma humano están disponibles ya, pero aún son muy costosas para nuestro mercado. Obtenerlo para sí resulta por ahora algo propio de un excéntrico.

El núcleo celular es el compartimiento típico de las células eucariotas (los humanos lo somos) que contiene el genoma, y las proteínas asociadas que lo ayudan a empaquetarse y mantenerse estable. Las proteínas llamadas histonas son las más conocidas. Estos en conjunto conforman la cromatina. Hasta hace no mucho tiempo lo creíamos una caja negra y con candados. Inaccesible desde el ambiente. Virginal.

Pero ahora sabemos que ciertos químicos, al trasponer la membrana nuclear, tienen la facultad de producir cambios cromatínicos que hasta hace poco nos parecían imposibles. Y esto incluye las comarcas nucleares de nuestras neuronas. Podremos vincular la palabra terapéutica con la neuroplasticidad, esta última con los cambios cromatínicos, y de allí viajaremos hacia la memoria y el aprendizaje de nuevos estilos de vida. Y ese cambio en el ambioma, otra vez, y de forma circular, nos pondrá en las vías del cambio permanente. Espiritual y biológico.

Los médicos creíamos, hasta ahora, que los padres, abuelos y hasta bisabuelos, meramente “pasaban” los genes a la generación siguiente. Que las experiencias que habían acopiado en sus vidas no se heredaban, y entonces presumíamos inexactamente que se inutilizaban perpetuamente. Porque nos fiábamos de que los genes se transmitían inalterables de generación en generación. Sin modificaciones. Sin tocar ese núcleo immaculado.

Pero el aire que respiraron estos abuelos, el agua que bebieron o el ambiente en el que vivieron afectaron también a sus descendientes, incluso décadas después;

de manera que los factores externos también pueden influir en el complejo entramado de interruptores que hace falta conectar y desconectar para dar lugar, por ejemplo, a un cáncer.

No se trata, por tanto, únicamente de qué genes heredamos de nuestros padres, sino de si están “encendidos” o “apagados”.

A través de los conceptos sobre epigenética y sus derivaciones lógicas asumimos de modo natural que aquello que nos constituye biopsicosocialmente es en parte aquello que nos fue legado por nuestros ancestros más recientes. Incluidos nuestros bisabuelos. Y que aquello que nosotros vivimos hoy, y hasta ahora hemos experimentado en nuestras vidas multidimensionales, será una herencia inapelable para nuestros hijos, nietos y bisnietos.

La experiencia psiconeuroinmunoendocrina de una generación puede trasladarse, sin lugar a dudas, a las siguientes. Es un dato que todo partícipe del cuidado de la salud tiene que llevar a la máxima potencia de su significado transdisciplinario. Porque al intervenir sobre el ambioma y utilizando los recursos tecnológicos adecuados para actuar sobre el epigenoma y el genoma, podremos mejorar como nunca lo habíamos logrado la calidad de vida de cada persona y sus descendientes.

La trama epigenética que conecta a las generaciones del pasado con las del futuro tiene una contundencia científicamente verificable como tal vez nunca pudimos siquiera fantasear. Y estamos entonces a las puertas de conocimientos que nos cambiarán para siempre. Un vuelco revolucionario de nuestros conocimientos acerca de la herencia.

A diferencia de otros artículos científicos y libros de divulgación que he escrito, aquí ya no me centro solo en nuestra herencia filogenética y la genética tradicional para comprendernos biológica y psicológicamente. Ahora puedo aventurarme a esta revolución que se origina en la biología molecular de los laboratorios de genética y se dirige hacia nuestros consultorios y, en general, hacia todos los ámbitos de nuestra vida. A este fenómeno lo llamamos “Medicina Traslacional”.

Algunos mecanismos epigenéticos

En estos últimos años hemos encontrado fenómenos moleculares que no afectan la secuencia de los genes pero que varían su expresión, como la metilación y la acetilación de las histonas. Es decir, cambios reversibles en el ADN que hacen que los genes se expresen o no, dependiendo del silenciamiento de estos por la interacción con condiciones exteriores, cuyo conjunto llamamos *ambioma*.

Los más conocidos tipos de información epigenética son:

1. Metilación de la citosina del ADN, que tiene un importante papel en la regulación de la expresión del gen.

2. Impronta genómica (*genomic imprinting*). Cuando hablamos de *imprinting*, nos referimos a genes que pueden modificar su funcionamiento sin necesidad de un cambio en la secuencia del ADN. El *imprinting*, en el marco epigenético, se refiere a la forma de manifestarse que tienen los genes “imprimados”, ligados a su origen parental. Como diciendo “Yo soy de papá” o “Yo soy de mamá”. Un gen imprintado se manifiesta de una manera cuando su origen es paterno y de otra cuando proviene del gameto materno. Por eso una misma falla genética y en un mismo cromosoma puede manifestarse a través de síndromes diferentes, según ese fragmento provenga de uno u otro progenitor. Parece ser que existe un mecanismo celular que de algún modo “marca” o deja una impronta (etiqueta, si lo prefieren) sobre todos los genes “imprimables” de acuerdo con el sexo del individuo. Esto quiere decir que todos los genes imprimables, y de cada gen sus alelos, tendrán un *imprinting* paterno si provienen de un hombre. De igual modo sucederá con aquellos genes provenientes de una mujer, el *imprinting* será materno.

3. Modificación de histonas: incluyendo su acetilación, metilación y fosforilación.

4. “Silenciación” genética a través de ARN de interferencia: el Premio Nobel de Medicina y Fisiología 2006 del Instituto Karolinska de Estocolmo se le otorgó a Andrew Z. Fire y Craig C. Mello por sus trabajos en el campo de la genética y, específicamente, por su descubrimiento del mecanismo de “silenciación” genética, que podría abrir la puerta a nuevas terapias en el futuro. Ambos descubrieron un mecanismo fundamental para controlar el flujo de la información genética. Fire trabaja en la Universidad de Stanford y es profesor adjunto de la Universidad Johns Hopkins. Mello imparte clases en la Universidad de Harvard. Ambos descubrieron la función del ARN de interferencia.

Las cogniciones y cuánto afectan nuestra biología

Bruce Lipton es un biólogo celular de la Escuela de Medicina de la Universidad de Stanford que ha investigado sobre las membranas de las células y su relación íntima con la epigenética.

Lipton reveló que el medio ambiente opera a través de la membrana celular, controlando el comportamiento y la fisiología de la célula, apagando y encendiendo los genes. Hoy sabemos que el 95% de las personas nacemos con genes perfectamente normales y hasta el momento solamente se ha podido determinar que solo

el 2% de las enfermedades son causadas directamente por genes defectuosos.

Así, el ADN no controla la biología del ser rígidamente como pensábamos, ni el núcleo es el cerebro de la célula, como creíamos. El “verdadero cerebro” de la célula está en su membrana, que convierte las señales ambientales en comportamientos que permiten nuestra supervivencia. La funda de proteínas que los cubre es la responsable del encendido o apagado de los genes.

Esta funda proteica que cubre el gen depende más de las señales del medio ambiente que se dan afuera y adentro de la membrana celular que de la información genética en sí misma.

Las patologías más comunes como la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer no son el resultado de un solo gen, sino de la interacción entre múltiples genes. Y sobre todo de estos con el entorno.

Epigenética prenatal y estrés materno

Hasta hace unas pocas décadas, la psicología evolutiva ponía su foco de atención en el niño en desarrollo. Pero el desarrollo es un proceso que incluye todo el período vital de un ser humano, incluso nuestra “prehistórica travesía de las cuarenta semanas que permanecemos en el vientre materno”, lo prenatal. Un neonato tiene un pasado de nueve meses que *traza* un primer modelaje de programación de sus células.

Dice con certeza la Dra. Carolina Remedi, psiquiatra infanto-juvenil de la ciudad de Córdoba (Argentina), que hay sobradas razones para pensar que las emociones maternas pueden afectar al feto. Si bien no existen conexiones directas entre el cableado neural de la madre y del feto, sí se inicia una cascada de reacciones, sí se concatena un sistema de señales (circulatorias, hormonales y de origen inmunológico) que modifican directamente el ambiente uterino, ese mar profundo que es el líquido amniótico, esa fuente de nutrientes que es la placenta, a la vez que muro protector y el puente tendido entre la madre y el hijo que es el cordón umbilical.

Así, las respuestas de la madre a los estresores se traducen en modificaciones cardiometabólicas y neuroendocrinas, como hipoxia, hipoflujo, falta de nutrientes, incremento de sustancias tóxicas e hipercortisolismo, con la consecuente desregulación en el sistema de alerta. Respuestas maternas PNIE.

Concluimos que el epicentro de ciertos desórdenes afectivos está dado por las alteraciones del eje HPA como mecanismo fisiopatológico a partir del cual el estrés materno afecta el desarrollo emocional, cognitivo y temperamental, aun en la madurez de la persona.

Se infiere que el eje HPA podría ser “programado durante el período fetal”, por el pasaje del cortisol

materno a través de la barrera placentaria incidiendo en el desarrollo hipocampal y amigdalino del feto.

Herencia: nuevos conceptos

Existen cambios heredables en la función génica que no están controlados por la secuencia del ADN. En este caso, lo epigenético es aquello que se hereda pero no por la vía genética hasta ahora conocida. Es la otra vía de la herencia. Un doble código.

Hoy sabemos que los patrones hereditarios no solo tienen que ver con los genes, sino también con el entorno de los primeros años de vida de nuestros ancestros. Entonces no es solo que eres lo que comes, como se decía hasta hace un tiempo, sino que eres también lo que ha comido tu madre y, por qué no, tu abuela.

Pero, y esto es realmente asombroso, también dependes del estrés que hayan padecido tus antepasados. Porque existe un *estrés transgeneracional*. Tal cual lo lees.

En qué ambiente más o menos estresante han discurrido sus vidas tus antecesores recientes tendrá injerencia en tu vida actual. Los acontecimientos que han tenido que afrontar y de qué modo han sido valorados los estresores afrontados, y cómo fueron resueltas tales penurias atravesadas, tendrán relevancia en tu vida. Y esto es porque las hormonas generadas en situaciones de trauma psíquico o biológico producen cambios epigenéticos transmisibles. Un ejemplo es la anomalía en la regulación del cortisol plasmático en pacientes con estrés postraumático y su descendencia. Yo llamo a este fenómeno “la trascendencia epigenética”. Para resignificar el término trascendencia respecto al sentido en que tradicionalmente la entendimos hasta hoy.

Ahora, nuestro saber del legado hereditario hace giro radical, y rompiendo con las leyes centrales de la anterior prédica de la biología, vamos cambiando de opinión acerca de lo que es en su conjunto la herencia. Cada vez hay más informes que corroboran la existencia de dispositivos que admiten el traspaso de caracteres de una generación a las inmediatamente sucesivas. Tanto los hábitos de comportamiento como los riesgos de enfermar de tal o cual enfermedad. Ambos, se sabe hoy, se pueden transmitir por una vía independiente a la genética clásica, una vía alternativa llamada epigenética.

Estoy seguro de que estas impresiones científicas y humanísticas cambiarán la forma de pensar nuestra relación con cada una de las generaciones.

Modulando los genes

Es posible controlar los cambios epigenéticos mediante el estilo de vida o los fármacos (farmacogenómica). Nuestro epigenoma es más fácilmente moldeable por nuestros hábitos que nuestro genoma en sí.

Entonces, si los conocimientos y la tecnología avanzan en el sentido lógico y sin frenos interesados, la epigenética se usará cada vez más como “objetivo” terapéutico. Como el blanco al que hay que acertar con la mejor de nuestras flechas.

Así como hoy los laboratorios de biología son esencialmente de genética y bioquímica, algún día se dedicarán tanto a la genética como a la epigenética y a la proteómica. Es el futuro que viene.

Tenemos, por lo tanto, un “doble código”. El genético es uno, pero también hay un código epigenético, constituido por un sistema de moléculas unidas al complejo ADN/histonas, que gobiernan la expresión de los genes. Las colas proteicas de las histonas catalizan una gran variedad de mecanismos químicos, como la acetilación y la metilación, que amplifican la expresión de genes vecinos. Los patrones de metilación de ADN son los mejores estudiados y entendidos como marcadores de fenómenos epigenéticos.

La industria farmacológica, los médicos, y las personas todas, tendremos que atravesar la incómoda incertidumbre de un nuevo cambio paradigmático respecto a los conceptos sobre la salud y la enfermedad.

Todo cambia

Históricamente, se atribuye a Conrad Waddington (1905-1975) el término epigenética, allá por el año 1942. Conrad Waddington la describía como el sector de la biología que estudia las interacciones causales entre los genes y sus productos, que dan lugar al fenotipo.

La diferencia entre genética y epigenética puede cotejarse con la diferencia que hay entre escribir y leer un libro. Una vez que el libro ha sido escrito, el texto (los genes o la información almacenada en el ADN) será idéntico en todas las reproducciones que se distribuyan entre los lectores. Pero, cada lector podría desentrañar el guión del libro con una representación subjetiva tenuemente desigual, con sus desemejantes emociones y proyecciones que pueden ir mudando a medida que se despliegan sus secciones.

Olov Lars Bygren, de la Universidad de Umea (Suecia), junto con el profesor Marcus Pembry, Emérito de genética pediátrica del Instituto de salud infantil del Colegio Universitario de Londres, han hecho grandes descubrimientos trabajando juntos en Överkalix, una pequeña y aislada ciudad sueca cercana al círculo polar ártico. Överkalix es y ha sido una región característicamente inaccesible y remota a lo largo del tiempo. Y por ello ideal para el estudio de estos genios contemporáneos.

Desde un principio, ambos creyeron que la historia que reposa sepultada en los camposantos de esta

localidad de Suecia puede encubrir las pruebas de sus novedosos pensamientos acerca de la biología molecular, y en particular de la epigenética.

En el cementerio de Överkalix han podido estudiar al menos dos generaciones en la misma tumba.

Y este grupo de suecos que yacen en tal cementerio contribuyeron post mórtem con ambos para que de manera esencial cambiemos la forma en que concebíamos la herencia hasta hoy.

Marcus y Olov encontraron allí abuelas y nietas, abuelos y nietos, quienes vivieron casi 100 años apartados de la Suecia central y pujante, descubriendo vínculos que confunden el pensamiento científico, hasta ahora adormecido sosegadamente en los satisfactorios sillones de la “genética clásica” humana.

Y a partir de sus investigaciones, nos explicaron cómo comportamientos como el fumar, lo que comemos y tomamos, y tal vez otros factores que forman parte del estilo de vida de los padres, producirían cambios semi-permanentes en la línea germinal.

Sus conclusiones son la culminación de más de 20 años de trabajo. ¡Veinte años tras estas revolucionarias ideas! Imagino cuando por primera vez Pembry se enfrentó a la magnitud de su descubrimiento. ¡Cuánto pudo gratificarse al trabajar junto con Bygren en Överkalix!

Pembry y Bygren se aventuraron a confrontar con la “pureza” en ciencias biológicas, y ellos fueron quienes afirmaron que la vida de los padres, abuelos, e incluso bisabuelos puede llegar a afectar directamente la salud de una persona. A pesar de no haber experimentado estos últimos una situación de tipo tóxica, o psicológicamente estresante, o alimentaria (entre tantas).

Epigenética y consiliencia

Estamos recorriendo la hermosa y a la vez difícil vía de la Integración en Psicoterapias. Y más universalmente, el camino saludable de la integración. Evolucionando desde el eclecticismo sumamente pragmático hacia el complejo campo de las intersecciones integrativas multidimensionales para que el todo sea realmente mucho más que la mera suma de las partes.

Desde ya hace muchos años recorro los vasos comunicantes de las distintas neurociencias para entender nuestras conductas desde el mismo corazón neurocientífico. Sin la comodidad de comulgar exclusivamente con ninguna teoría reduccionista, y disfrutando la transversalidad del conocimiento y el abordaje multinivel en el campo clínico.

Conociendo las diferentes neurociencias y la neurociencia misma, los terapeutas ahora más que nunca sabemos que las distintas corrientes en la teoría y práctica de la psicología humana abordarán al paciente

privilegiando unas u otras “herramientas cuerpo-mente”. Ninguna academia de psicoterapia lo revela todo ni da solución fantástica al padecer humano. Estamos al corriente de que cada una de ellas obtiene mayor beneficio de alguna función o recurso especial en todas las dimensiones del sujeto. Y cada una de estas corrientes terapéuticas tiene también sus zonas de carencia. Sus zonas ciegas.

Me es importante evocar la idea de consiliencia, sugiriendo la unificación de ciencias y humanidades, acuñada por el entomólogo estadounidense Edward O. Wilson, a partir de la publicación en 1998 de su libro *Consiliencia: la unidad del conocimiento*. En la tapa de tal libro se evoca la confluencia de todas las ramas del conocimiento. Pero no se trata solo de agrupar el conocimiento de manera enciclopédica, sino de tender puentes interdisciplinarios entre naturaleza y sociedad, entre biología y cultura; entre mente y materia.

La idea de superar definitivamente la dicotomía cartesiana entre cuerpo y alma la abordan hoy, especialmente, cuatro campos de investigación: la ciencia cognitiva (una disciplina que nació en la década de 1950 por la unificación de la psicología, la lingüística, la informática y la filosofía de la mente); la neurociencia (el estudio de las bases neurales del pensamiento, la conciencia y la emoción); la genética del comportamiento; y la psicología evolutiva (el estudio de la filogenia y las funciones adaptativas de la mente).

Como lo he señalado en el libro *Construcción Cuerpo-Mente*, la nueva Psicoterapia Integrativa tiene en cuenta diversos y necesarios puntos de vista del funcionamiento humano en su conjunto, acordando en lo ético y estético con lo reclamado por Wilson. Un abordaje consiliente es necesariamente “multinivel”. Tratar de integrar todas las posibilidades y herramientas que estén a la mano del terapeuta.

Más allá de las psicoterapias, quienes somos médicos o psicólogos integrativos no nos reducimos a nadar entre diferentes escuelas de psicología, sino que buceamos multidimensionalmente entre disciplinas diversas como: la genética, la epigenética, la PNIE, la proteómica, la biología sintética, la nanotecnología, la neuroplastología, la filosofía, la antropología, la sociobiología, y tantas otras que en definitiva dan relevancia científica a nuestro proceder integrativo cotidiano. La tendencia actual debería ser la integración global teórica. Ahí nos sumamos, con la esperanza de ser la mejor versión de nosotros mismos todos los días. Y tomamos como punto integrativo fundamental la PNIE. Que es un paradigma de abordaje en salud más que una especialidad más de la medicina. Y su entendimiento seguramente nos lleva por una autopista directa a la consiliencia.

Tal vez, hilando fino entre las ciencias, sean los fundamentos filosóficos que subyacen a este enfoque el constructivismo en el campo del pensamiento, y el principio de incertidumbre de la física cuántica. De este último concluimos que es imposible para cualquier escuela de psicoterapia ofrecer una explicación absolutamente “verdadera” y “definitiva” de la realidad, y cabalga sobre el hecho de que la realidad está determinada por el punto de observación del sujeto que observa. Y cada teoría de la personalidad, cada escuela de psicología, enfoca la conflictiva humana desde sus propias bondades, pero también desde sus propias limitaciones y carencias.

Por ello, para los clínicos del “campo psi” es muy excitante este tópico, ya que ahora sabemos que es posible controlar los cambios epigenéticos mediante cambios en los estilos de vida y/o a través de los fármacos que administramos. Y espero que toda la comunidad médica y científica se atreva a surfear estas olas en cambio paradigmático permanente.

Bibliografía

- Allis D. Epigenetics. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2007.
- Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 2005; 308(5727):1466-9.
- Baird JD, Nadel L, Lipton B. Happiness Genes: Unlock the Positive Potential Hidden in Your DNA. 2010.
- Barker D. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci* 1998; 95:115-28.
- Brown SE, Szyf M. Dynamic epigenetic states of ribosomal RNA promoters during the cell cycle. *Cell Cycle* 2008; 7:382-90.
- Brown SE, Weaver IC, Meaney MJ, Szyf M. Regional-specific global cytosine methylation and DNA methyltransferase expression in the adult rat hippocampus. *Neurosci Lett* 2008; 440:49-53.
- Bygren LO, Kaati G, Edvinsson S. Longevity determined by ancestors' overnutrition during their slow growth period. *Acta Biotheoret* 2001; 49:53-9.
- Celnikier F. *Construcción Cuerpo-Mente. Raíces de la Terapia Integrativa*. Buenos Aires: Editorial Salerno. 2007.
- Champagne FA, Weaver IC, Diorio J, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ. Maternal care associated with methylation of the estrogen receptor-alpha1b promoter and estrogen receptor-alpha expression in the medial preoptic area of female offspring. *Endocrinology* 2006; 147:2909-15.
- De Baun M, Niemitz E, Feinberg AP. Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *Am J Hum Genet* 2003; 72:156-60.

- Drake AJ, Walker BR. The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. *J Endocrinol* 2004; 180:1-16.
- Godfrey K, Lillycrop K, Burdge G, Gluckman P, Hanson M. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatr Res* 2007; 61:5R-10R.
- Hagen T, Roderic G. From chromatin to splicing: RNA-processing as a total artwork. *Epigenetics* 2010; 5:180-4.
- Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genetics* 2003; 33:245-54.
- 16. Jirtle R, Skinner M. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 2007; 8:253-62.
- Kaminker P. Epigenetics: the science of heritable biological adaptation. *Arch Argent Pediatr* 2007; 105:529-31.
- Lipton B, Bhaerman S. *Spontaneous Evolution: Our Positive Future and How to Get There from Here*. California: Hay House. 2009.
- Lipton B. *The Biology of Belief – Unleashing the Power of Consciousness, Matter & Miracles*. California: Mountains of Love/Elite Books. 2005.
- McGowan PO, Meaney MJ, Szyf M. Diet and the epigenetic (re)programming of phenotypic differences in behavior. *Brain Res* 2008; 1237:12-24.
- Meaney MJ, Szyf M. Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues Clin Neurosci* 2005; 7:103-23.
- Meaney MJ, Szyf M. Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity? *Trends Neurosci* 2005; 28:456-63.
- Morgan HD, Sutherland HG, Martin DI, Whitelaw E. Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse. *Nat Genet* 1999; 23:314-8.
- Murgatroyd C, Wu Y, Bockmühl Y, Spengler D. Genes learn from stress: How infantile trauma programs us for depression. *Epigenetics* 2010; 5:194-9.
- Nathanielsz PW, Thornburg KL. Fetal programming: from gene to functional systems – an overview. *J Physiol* 2003; 547:3-4.
- Nuyt AM, Szyf M. Developmental programming through epigenetic changes. *Circ Res* 2007; 100:452-5.
- Pembrey M, Bygren LO, Kaati GP, Edvinsson S, Northstone K, Sjöström M, Golidng J, ALSPAC Study Team. Sex-specific, sperm-mediated transgenerational responses in humans. *Eur J Hum Genet* 2005; 14:159-66.
- Pinto M, Shetty P. Influence of exercise-induced maternal stress on fetal outcome in Wistar rats: intergenerational effects. *Br J Nutr* 1995; 73:645-53.
- Roemer I, Reik W, Dean W, Klose J. Epigenetic inheritance in the mouse. *Curr Biol* 1997; 7:277-80.
- Schor IE, Alló M, Kornblihtt AR. Intragenic chromatin modifications: A new layer in alternative splicing regulation. *Epigenetics* 2010; 5:174-9.
- Szyf M, McGowan P, Meaney MJ. The social environment and the epigenome. *Environ Mol Mutagen* 2008; 49:46-60.
- Szyf M, Weaver I, Meaney M. Maternal care, the epigenome and phenotypic differences in behavior. *Reprod Toxicol* 2007; 24:9-19.
- Szyf M. The dynamic epigenome and its implications in toxicology. *Toxicol Sci* 2007; 100:7-23.
- Szyf M. The role of DNA hypermethylation and demethylation in cancer and cancer therapy. *Curr Oncol* 2008; 15:72-5.
- Trowbridge JJ, Orkin SH. DNA methylation in adult stem cells: New insights into self-renewal. *Epigenetics* 2010; 5:189-93.
- Waddington CH. The genetic control of wing development in *Drosophila*. *J Genet* 1940; 39:75-139.
- Waddington CH. Evolution of developmental systems. *Nature* 1941; 147:108-110.
- Waddington CH. *How animals develop*. London: George Allen & Unwin Ltd. 1946.
- Waddington CH. *Principles of development and differentiation*. New York: Macmillan Company. 1966.
- Waddington CH. *New patterns in genetics and development*. New York: Columbia University Press. 1966.
- Waterland RA, Jirtle RL. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol* 2003; 23:5293-300.
- Wayt Gibbs W. *El Genoma Oculto*. Investigación Y Ciencia. 2004.
- Wayt Gibbs W. *El Nacimiento de la Epigenética*. Investigación y Ciencia 2004; 328:7-13.
- Yehuda R. *Treating Trauma Survivors With PTSD*. Virginia: American Psychiatric Publishing Inc. 2002.
- Zhang TY, Bagot R, Parent C, Nesbitt C, Bredy TW, Caldji C, Fish E, Anisman H, Szyf M, Meaney MJ. Maternal programming of defensive responses through sustained effects on gene expression. *Biol Psychol* 2006; 73:72-89.