



# Trabajo Fin de Grado

**Estudio sobre la influencia de la epigenética en el desarrollo de  
Trastornos de la Alimentación. Una revisión  
bibliográfica.**

**Study about the influence of epigenetic son the development of  
Eating Disorders. A bibliographic review.**

AUTORA:

Celia Sierra Sanz

DIRECTOR:

David Pacheu Grau,

Área de Bioquímica y Biología Molecular

29/05/2024, Huesca 2024



**Universidad** Zaragoza

## Resumen

**Introducción:** Los Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA) son una realidad con la que convivimos actualmente y que impacta a un número creciente de personas día tras día. Los factores sociales y psíquicos son una parte fundamental en la etiología, desarrollo y mantenimiento de estos trastornos, aunque el aumento progresivo de los casos demanda una comprensión más profunda de la enfermedad que examine la base biológica subyacente de estos comportamientos. Por su papel regulador de la expresión génica en procesos metabólicos fundamentales, a su vez influenciada por factores externos como puede ser la nutrición, la epigenética parece ser muy relevante para los TCA. Por un lado, por participar su etiología y por otro, al poder ser responsable de los síntomas metabólicos de los pacientes. Por lo tanto, la epigenética se presenta como una herramienta prometedora para la investigación y aplicación en el ámbito de los TCA.

**Objetivos:** El propósito de este estudio es analizar la posible contribución de la epigenética en la etiología de los TCAs y de esta manera evaluar como los cambios drásticos en la alimentación pueden modificar la conducta alimentaria en generaciones posteriores. Además, se pretende estudiar qué consecuencias fisiológicas pueden experimentar los pacientes con TCA y sus descendientes debido a cambios del programa epigenético derivados de patrones anómalos de conducta alimentaria. Para ello, se ha realizado una revisión bibliográfica incluyendo las evidencias y los estudios realizados desde el año 2000 hasta el momento. También se pretende identificar líneas futuras de investigación que guíen los avances en este ámbito.

**Metodología:** La búsqueda de literatura se ha realizado utilizando bases de datos científicas reconocidas, tales como PubMed, Web Of Science y el libro “Todo sobre los Trastornos de la Conducta Alimentaria” de M.<sup>a</sup> Ángeles Martínez y colaboradores (2015). Los términos de búsqueda empleados incluyen “epigenética” y “trastornos de la conducta alimentaria”.

**Conclusiones:** Los estudios corroboran el papel relevante de la epigenética en las distintas etapas de la enfermedad, sin embargo, se requieren estudios con mayores tamaños de muestra y la aclaración de cuestiones relacionadas con variantes genéticas, vías metabólicas y expresión génica, además de la inclusión combinada de otros factores determinantes que contribuyen en la enfermedad. La integración de la dieta en las intervenciones terapéuticas podría mejorar los resultados.

**Palabras clave:** epigenética, trastornos de alimentación, genética, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por atracón, nutrigenética.

## **Abstract**

**Introduction:** Eating Disorders (EDs) are a reality we currently live with, impacting an increasing number of people day by day. Social and psychological factors are fundamental in the etiology, development, and maintenance of these disorders. However, the progressive increase in cases demands a deeper understanding of the disease, examining the underlying biological basis of these behaviors. Due to its regulatory role in gene expression in fundamental metabolic processes, influenced by external factors such as nutrition, epigenetics appears to be very relevant to EDs. On one hand, it participates in their etiology, and on the other, it may be responsible for the metabolic symptoms of patients. Therefore, epigenetics presents itself as a promising tool for research and application in the field of EDs.

**Objectives:** The purpose of this study is to analyze the possible contribution of epigenetics in the etiology of EDs and thereby evaluate how drastic changes in diet can modify eating behavior in subsequent generations. Additionally, it aims to study the physiological consequences that ED patients and their descendants may experience due to changes in the epigenetic program derived from abnormal eating behavior patterns. To achieve this, a literature review has been conducted, including evidence and studies performed from the year 2000 to the present. It also aims to identify future research lines to guide advances in this field.

**Methodology:** The literature search was conducted using recognized scientific databases such as PubMed, Web Of Science, and the book “Todo sobre los Trastornos de la Conducta Alimentaria” by M.<sup>a</sup> Ángeles Martínez and collaborators (2015). The search terms used include “epigenetics” and “eating disorders.”

**Conclusions:** The studies corroborate the significant role of epigenetics at different stages of the disease; however, larger sample sizes and clarification of issues related to genetic variants, metabolic pathways, and gene expression are needed. Additionally, the combined inclusion of other determinant factors contributing to the disease is necessary. Integrating diet into therapeutic interventions could improve outcomes.

**Keywords:** epigenetics, eating disorders, genetics, anorexia nervosa, bulimia nervosa, binge eating disorder, nutrigenetics.

.

## Índice

INTRODUCCIÓN .....	1
JUSTIFICACIÓN .....	4
METODOLOGÍA .....	5
DESARROLLO .....	6
1. Epigenética como causante de los TCA: Programación fetal .....	6
2. Estudios epigenéticos en Gemelos y factores de riesgo asociados a los TCA.....	7
3. Estudios epigenéticos: patrones de metilación del ADN .....	8
4. Neurotransmisores clave: Serotonina, Dopamina y Oxitocina. ....	10
5. Sistema endocannabinoide.....	11
6. Diagnóstico y Tratamiento: optimización e individualización. ....	12
7. Reconceptualización de los TCA: Un Trastorno Metabópsiquiátrico. ....	14
8. Nutrigenómica.....	15
DISCUSIÓN .....	17
CONCLUSIONES .....	19
BIBLIOGRAFÍA .....	20

## **INTRODUCCIÓN.**

Los trastornos de la conducta alimentaria en adelante, TCA, constituyen una de las patologías más habituales y complicadas de nuestro tiempo. En la actualidad, cada vez más, encontramos preadolescentes, adolescentes incluso adultos con conductas alimentarias peligrosas, restrictivas, o polarizadas que, sin embargo, son normalizadas con frecuencia por la sociedad. Estas conductas no producen alerta o intranquilidad en los testigos que las observan e incluso pueden llegar a ser reproducidas por los mismos. En nuestra cultura, la comida conforma nuestra forma de relación y de ocio, no obstante, para muchas personas, puede llegar a denotar aversión u obsesión tras el inicio de dietas peligrosas y restrictivas para su salud.

Los TCA son alteraciones en el comportamiento alimentario, que cursan con perturbaciones conductuales (atracones, conductas compensatorias, restricción alimentaria), perceptivas (dismorfia corporal), emocionales, de pensamiento (rumiativo-obsesivo) y sobre sus relaciones. Dentro de la categoría de TCA se describen en la quinta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders o DSM-5 trastornos como la Pica, el Trastorno de Evitación/Restricción de la Ingesta de Alimentos o el Trastorno de Rumiación. En esta revisión se considerarán los subtipos diagnóstico más frecuentes e investigados en las últimas décadas: la Anorexia Nerviosa (AN), la Bulimia Nerviosa (BN) y el Trastorno por Atracón (TA) (American Psychiatric Association, 2013).

La AN se manifiesta con el desasosiego absoluto por el deseo de delgadez y su búsqueda mediante la restricción alimentaria, ejercicio desmesurado o inducción del vómito unido al uso de laxantes o diuréticos. La clínica puede variar en AN restrictiva o purgativa. Estas conductas ocurren de manera inadvertida, sin plena conciencia de la repercusión de las acciones. Las consecuencias van desde pérdidas de peso importantes, pasando por amenorrea, tensión arterial baja, mareos, hipotermia y pudiendo llegar hasta la muerte. Las pacientes presentan rasgos de rigidez, baja autoestima, obsesividad y perfeccionismo (María Ángeles Martínez Martín y colaboradores, 2015).

Por su parte, la BN se caracteriza por episodios variables de ingestas excesivas (atracones) seguidas de conductas compensatorias tales como la inducción del vómito. Las pacientes experimentan una pérdida de control sobre la conducta alimentaria que les dificulta detener la ingesta. Estas conductas llevan a una gran sensación de malestar y distensión abdominal, náuseas, sentimientos de culpa y vergüenza. Para solucionarlo, recurren al vómito o uso de laxantes. Las pacientes suelen presentar rasgos de inestabilidad o personalidad límite (American Psychiatric Association, 2013). Tanto la AN como la BN afectan principalmente a mujeres jóvenes que comienzan a preocuparse de manera obsesiva con su figura y su peso. En muchas ocasiones, ambos trastornos se entrelazan de manera compleja, originando en las pacientes que originalmente experimentan síntomas de uno de los trastornos, el desarrollo de síntomas del otro. Con frecuencia ocurre desde la AN a la BN, aunque todavía no se ha discernido si

ambos cuadros pudieran pertenecer a un mismo espectro de enfermedad (María Ángeles Martínez Martín y colaboradores, 2015) .

Por último, el TA se define como episodios recurrentes de atracones con pérdida de control sobre lo que se ingiere y la cantidad que se ingiere. Aunque el atracón no se asocia a comportamientos compensatorios como la BN (American Psychiatric Association, 2013). Por otro lado, estos pacientes suelen presentar índices más elevados de sobrepeso y obesidad, llevan a cabo dietas menos drásticas que en la AN o BN y menos severas o rigurosas, por lo que su peso corporal fluctúa con mayor facilidad y experimentan una menor preocupación por el peso y la figura frente a la AN y la BN. No suelen presentar una distorsión de la imagen corporal pero sí desagrado por el tamaño de su cuerpo. El miedo a ganar peso es moderado y a menudo muestran una mayor conciencia del trastorno (Cuadro & Baile, 2015).

Los tratamientos aplicados a estos trastornos han evolucionado a lo largo de la historia. La mayoría de los enfoques persiguen la eficacia en la extinción de las conductas desadaptativas que experimentan los pacientes con TCA y el restablecimiento de los pensamientos irracionales, peligrosos, inflexibles y críticos. Ejemplos de esta metodología son: el ingreso hospitalario o manejo ambulatorio para el control de peso y tratamiento de síntomas, la terapia conductual basada en refuerzos o recompensas en función de la ganancia de peso, la terapia cognitivo conductual enfocada en la gestión de pensamientos y actitudes relacionadas con el peso, la comida y la silueta, los programas de tratamiento familiar, la intervención psicosocial y psicoterapéutica, la rehabilitación nutricional...etc. La terapia cognitivo conductual ha sido propuesta como una de las primeras elecciones de tratamiento, sin embargo, es crucial no centrar el trabajo únicamente en los aspectos sintomatológicos (como peso o alimentación) creyendo erradicar el trastorno una vez desaparecen los síntomas (María Ángeles Martínez Martín y colaboradores, 2015). Para la implementación de tratamientos eficaces a largo plazo, se requiere la comprensión de las causas subyacentes a los trastornos de la conducta alimentaria. En este sentido, la epigenética se presenta como un instrumento prometedor que podría ampliar los conocimientos obtenidos hasta el momento (Booij & Steiger, 2020).

La epigenética o epigenómica es un área de estudio centrada en los cambios del ADN (ácido desoxirribonucleico) que no implican alteraciones en su secuencia. Consiste en una serie de modificaciones químicas de los nucleótidos y proteínas que interactúan con el ADN que afectan a la regulación de la activación o represión de los genes a los que se vinculan y por tanto, a su expresión y variación fenotípica. Ciertas modificaciones epigenéticas pueden transmitirse de la célula progenitora a la célula hija durante la división celular, o de una generación a la siguiente. Todos estos cambios constituyen el “epigenoma”. Entre las modificaciones epigenéticas que existen destacan la metilación del ADN y la modificación de histonas, no obstante, en el ámbito de la investigación humana, se ha prestado particular atención a la metilación del ADN. Este proceso implica la adición de grupos metilo

a las citosinas nucleotídicas cuando se encuentran adyacentes a guaninas, formando unas regiones llamadas “sitios CpG”. La metilación del ADN es un mecanismo epigenético asociado con el silenciamiento de genes cuando la metilación ocurre en islas CpG de secuencias promotoras. Las citosinas metiladas dentro de una región promotora reclutan proteínas supresoras de genes y reducen la interacción entre el ADN y los factores de transcripción impidiendo que estos se unan a sus sitios específicos del ADN. Además, también promueve la formación de heterocromatina, una forma densa y compacta de cromatina caracterizada por un alto grado de empaquetamiento que se produce mediante la modificación de histonas. Esta compactación física, también evita que la maquinaria de transcripción interactúe con el ADN, haciendo menos accesibles estas regiones (Al Aboud, 2023). Una revisión bibliográfica reportó el potencial de su análisis en investigación psiquiátrica en términos de no invasividad ante la posibilidad de evaluación en tejidos periféricos de fácil acceso. La idea de que la metilación periférica del ADN refleja los procesos cerebrales y es de utilidad en el contexto de salud mental, ha sido bien validada (Booij & Steiger, 2020). Existen ya múltiples pruebas que sugieren que los niveles de metilación pueden ser modificados y responden a influencias ambientales. Aunque se conoce que el origen de la enfermedad posee un carácter multifactorial, que aúna varios factores, sociales, psíquicos y biológicos, cada vez más, se amplía la evidencia de la contribución de factores genéticos en la etiología de los trastornos alimentarios. El progreso en la investigación genética ha contribuido a dilucidar el importante papel de este área en la comprensión de la etiología de la enfermedad, así como la oportunidad de ampliar el conocimiento de nuevas técnicas diagnósticas, predictivas y preventivas específicas.

Numerosos factores ambientales, pueden modificar estos mecanismos de expresión génica. En particular, la comprensión de cómo la influencia de factores ambientales como la nutrición, pueden modular los patrones epigenéticos sugiere una nueva perspectiva de intervención, prevención y tratamiento de los TCA. La tragedia ocurrida durante la Hambruna Holandesa de 1944 generó una ocasión excepcional para valorar los efectos de la desnutrición durante el desarrollo intrauterino sobre la salud de los adultos nacidos de mujeres expuestas a condiciones de hambruna severa. Durante años, se han realizado estudios en esta cohorte holandesa de niños nacidos durante la hambruna que han evidenciado patrones de metilación del ADN diferenciales en promotores de genes reguladores del metabolismo. Esto ha desembocado en mayores tasas de enfermedades crónicas degenerativas durante la vida adulta. Este ejemplo histórico demuestra la influencia directa de la nutrición sobre los mecanismos epigenéticos y sobre el metabolismo celular (Bleker et al., 2021) (Tobi et al., 2014). Otro ejemplo reconocido que observamos habitualmente en la naturaleza, se observó en las abejas, donde la nutrición posee un papel destacado en el epigenoma contribuyendo a la plasticidad fenotípica. Aunque todavía no se conocen con precisión las interacciones de los componentes dietéticos con los reguladores epigenéticos, las investigaciones en abejas clarifican la importancia de los patrones de metilación entre las especies. La transformación de una abeja en reina depende de su alimentación durante el desarrollo,

la alteración en la metilación inducida por la jalea real estimula el fenotipo de la abeja reina (Weiner & Toth, 2012). Por otra parte, existe un consenso internacional sobre un alto consumo de semillas, frutos secos, legumbres, frutas y verduras y la reducción del riesgos de enfermedades cardiometabólicas y cáncer (Capodici et al., 2024). En particular, una revisión sistemática evaluó el impacto de los fitoesteroles/fitoestanoles (PSS), compuestos bioactivos presentes en aceites vegetales, nueces y semillas en los cambios epigenéticos a nivel sistémico, mostrando su implicación en el cáncer y otras enfermedades no transmisibles. Esta reveló que, en el cáncer, los PSS inducen miARN (micro-ARN) que reducen la expresión de factores como ZEB1 (Zinc finger E-box binding homeobox 1), promotores de la transición epitelial a mesenquimatosa, un paso crítico en la metástasis del cáncer y suprimen los miARN permitiendo un aumento de la expresión de factores como CDH1 (cadherina epitelial), que mantienen el fenotipo epitelial. También se descubrió que los PSS inhiben la expresión y la actividad de la enzima ADN metil transferasa 1 y revierten el silenciamiento genético asociado al cáncer. Los PSS también inhiben componentes de las vías inflamatorias en modelos de enfermedad pulmonar obstructiva coronaria (Jefrei et al., 2024)

Como se observó en los efectos de la Hambruna Holandesa, el fenómeno de la herencia epigenética plantea interrogantes dirigidas a explorar las consecuencias derivadas de la alteración de la ingesta en los TCA y la alteración metabólica mediada por mecanismos epigenéticos, además del impacto en la prevalencia del trastorno resultante de la alteración de mecanismos epigenéticos específicos. La evidencia empírica proporcionada por diversos estudios existentes respalda y confirma la importancia potencial de la epigenética en la comprensión de aspectos relacionados con los trastornos de la conducta alimentaria.

## **JUSTIFICACIÓN.**

El conocimiento actual sobre los TCA y las interacciones entre el ambiente y el genoma han propiciado una serie de interrogantes relevantes para mejorar la comprensión de este trastorno: ¿Qué influencia tiene la epigenética en el desarrollo de los trastornos de alimentación? ¿Qué valor tienen los mecanismos de interacción genes-ambiente en la etiología de los TCA? ¿Es posible el beneficio de esta interacción en la aplicación de un tratamiento fructífero? ¿Se considera la contribución de la epigenética en la aparición y mantenimiento de la enfermedad? ¿Y en el tratamiento y comprensión de los pacientes? En los últimos años, la contribución de la genética y la epigenética en los TCA, sin dejar de lado la potente influencia social y cultural, se ha constituido un elemento considerable. A pesar del creciente reconocimiento de su prevalencia y gravedad, son muchos los motivos por los que se requiere una investigación continuada enfocada en la epigenética. Con el paso del tiempo han sido múltiples los prejuicios y la culpabilización sobre las personas con estos trastornos, implicando no solo la estigmatización social, sino la justificación de ciertas conductas en el manejo de las pacientes. Los TCA siguen estando infradiagnosticados e incluso mal diagnosticados, debido a la complejidad inherente al

trastorno y la identificación y variación en sus síntomas. La correcta identificación de la manifestación clínica de estos pacientes es fundamental para discriminar de otras patologías de evitación/restricción y manejar adecuadamente el trastorno. El potencial de la investigación en materia epigenética reside en su capacidad para contribuir a una compresión más profunda de la etiología de los TCA y sus repercusiones en los procesos metabólicos fundamentales, los cuales están intrínsecamente relacionados con sus síntomas. El análisis de cómo los factores epigenéticos y nutricionales interactúan y afectan en el desarrollo y progresión de los TCA, no solo influiría en el incremento del conocimiento científico, sino que también promovería el desarrollo de herramientas y estrategias de intervención más eficaces para la prevención y tratamiento de estos trastornos. Todo ello, permitiría el abordaje de ciertos objetivos:

- Explorar la posible influencia de la epigenética en la etiología de los TCA.
- Investigar cómo los cambios drásticos en la alimentación pueden modificar la conducta alimentaria de generaciones posteriores.
- Examinar las posibles implicaciones fisiológicas que pueden experimentar tanto los pacientes con TCA como sus descendientes debido a la alteración en el programa epigenético causadas por patrones anómalos de la conducta alimentaria.
- Proyectar nuevas líneas de trabajo hacia la optimización e individualización del tratamiento.
- Identificar estrategias nutricionales eficaces en la regulación del epigenoma.
- Promover la conciencia en educación preventiva, destacando la importancia de los estilos de vida y los hábitos alimentarios en todas las etapas de la vida.

## METODOLOGÍA.

Para este Trabajo de Fin de Grado, se ha elegido la revisión bibliográfica como método principal de investigación. La búsqueda se realizó en diversas bases de datos científicas reconocidas. La primera etapa implicó la definición del alcance del estudio y la definición de los objetivos específicos. El objetivo principal fue examinar el papel de la epigenética en los TCA mediante las siguientes preguntas de investigación: ¿Qué relación existe entre la epigenética y los TCA? ¿De qué manera la epigenética influye en los síntomas de la enfermedad? La segunda etapa se basó en la búsqueda de literatura. La fuente principal fue **Web of Science**, donde se incluyeron los términos de búsqueda en inglés: “*eating disorders*” y “*epigenetic*”, empleando el operador booleano “AND”, permitiendo recuperar los artículos que contuvieran las palabras clave de forma simultánea. Los filtros aplicados se remitieron a la disponibilidad del texto completo gratuito y filtros de fecha, considerando estudios publicados a partir del año 2000. Se encontraron 138 artículos con estos parámetros de búsqueda, de los que fueron seleccionados 20 siguiendo criterios específicos de exclusión e inclusión. Los criterios de inclusión fueron, publicaciones en inglés y español y estudios que abordaban la relación entre epigenética y TCA. Los criterios de exclusión fueron, publicaciones no académicas y revisiones bibliográficas. Además, se

tuvieron en cuenta 16 artículos de la base de datos **Pubmed** que permitieron completar la revisión con datos de otros estudios, que se consideraron trascendentales para el trabajo. Además de los artículos académicos, se incluyeron datos del libro “**Todo sobre los Trastornos de la Conducta Alimentaria**” de María Ángeles Martínez Martín (2015), añadiendo una visión integral y detallada a la información obtenida de las bases de datos. Por último, una vez seleccionadas las fuentes trascendentales y los artículos correspondientes, se inició la lectura crítica y el análisis detallado de los mismos. La información extraída se estructuró y resumió según los temas principales que se identificaron.

## **DESARROLLO.**

### **1. Epigenética como causante de los TCA: Programación fetal.**

Varios estudios han explorado las posibles influencias epigenéticas durante el desarrollo fetal y la infancia temprana, presentando una serie de resultados vinculados a la salud materna y el posterior impacto en la descendencia. El primer estudio sobre esta cuestión contrastó la metilación del ADN en muestras de sangre del cordón umbilical en 21 hijos de mujeres con TCA, 126 de aquellas sin antecedentes de TCA y 43 que habían superado un TCA. Esto reveló una hipometilación genómica completa en la descendencia de mujeres con TCA activo o pasado, con respecto al grupo control. También se observó una reducción en los niveles de metilación en el locus DHCR24 (24-deshidrocolesterol reductasa) en hijos de mujeres con TCA durante el embarazo y un aumento de la metilación en el locus LGALS2 (galectina 2) en hijos de mujeres que habían superado un TCA en comparación con el grupo control. Ambos genes están implicados en mecanismos de síntesis de colesterol y regulación del sistema inmunológico respectivamente, y aunque las variantes genéticas de estos loci podrían influir en el riesgo de desarrollar TCA, se necesita más investigación para comprender su papel. Es destacable que los análisis exploratorios revelaron que la alimentación restrictiva durante el embarazo se asoció con una menor metilación en la sangre del cordón umbilical en comparación con la alimentación restrictiva antes del embarazo (Kazmi et al., 2017).

La teoría de programación fetal propone la posibilidad de que las experiencias y las exposiciones durante el desarrollo prenatal y en las primeras etapas de la vida, podrían modular la expresión de genes y aumentar el riesgo de desarrollar un TCA en la descendencia. Un estudio experimental en una muestra de ratones hembra control y expuestas a estrés prenatal contempló que este hecho determinó la hipermetilación de miR-340 placentario, reduciendo su expresión y aumentando los niveles de proteínas que podrían influir en la función placentaria y transferencia de nutrientes al feto, afectando a su desarrollo y programación fetal y aumentando la vulnerabilidad a la AN (Schroeder et al., 2018). Por último, una cohorte noruega de 46.373 mujeres adultas y sus madres, inscritas en el Estudio de Cohorte Noruego de Madres e Hijos, permitió examinar la asociación entre las complicaciones prenatales y perinatales y la aparición

de un TCA a lo largo de su vida. Los resultados mostraron un vínculo significativo entre un mayor peso al nacer y un tamaño grande para la edad gestacional, con un mayor riesgo de TA, mientras que un peso más bajo al nacer se asoció con un mayor riesgo de AN. La diabetes materna durante el embarazo también obtuvo una relación significativa con un mayor riesgo de TA, aunque estos datos todavía no aclaran la compleja relación entre variantes genéticas-fenotipos-factores perinatales (Watson, Diemer, et al., 2019).

## **2. Estudios epigenéticos en Gemelos y factores de riesgo asociados a los TCA.**

El progreso en el campo de investigación de los TCA ha ido incrementando de manera exponencial la última década. Durante este tiempo, el estudio de gemelos monocigóticos (MZ) discordantes en la enfermedad ha sido clave, sobre todo, para la compresión de los factores ambientales que pueden influir en el desarrollo de la enfermedad y los mecanismos biológicos subyacentes a la alteración del perfil genético, epigenético, neurológico y hormonal involucrados en el desarrollo del trastorno. El proyecto CREAT (Comprehensive Risk Evaluation for Anorexia Nervosa in Twins), es en la actualidad el proyecto más grande y completo que engloba este propósito mediante una evaluación longitudinal multimodal en gemelos (Seidel et al., 2020). En materia epigenética, se prevé el análisis de diferencias en la firma epigenética de los gemelos afectados además de la observación de desigualdades entre los gemelos discordantes, ya que las marcas epigenéticas del gemelo afectado en recuperación, podrían ser útiles en el entendimiento de las modificaciones determinadas por la cronificación de la enfermedad.

Un estudio de 2022 cuantificó los patrones de metilación de todo el genoma de un grupo de 7 pares de gemelos monocigóticos discordantes para AN en muestras de ADN aisladas de sangre, validando los hallazgos en una muestra de pacientes con AN no relacionados y un grupo control. Se evidenció la presencia de patrones de metilación diferentes en varias regiones específicas entre los pacientes con AN y el grupo control, lo que podría estar implicado en la predisposición o progresión de la enfermedad. Además, se identificaron 2 islas CpG con una metilación estadísticamente significativa, asociadas a los genes PPP2R2C (Protein Phosphatase 2 Regulatory Subunit Bgamma) y CHST1 (Carbohydrate Sulfotransferase 1) que han sido vinculados con rasgos metabólicos de la diabetes tipo II y del peso corporal mediante estudios GWAS (Genome Wide Association Studies) (Iranzo-Tatay et al., 2022). Este estudio no ofrece evidencia sobre la persistencia de los cambios en el metiloma ni aclara si estos cambios son causa o consecuencia de los TCA. Sugiere la relevancia de desarrollar futuros estudios epigenéticos longitudinales que proporcionen una comprensión más clara sobre la relación causal entre estos hallazgos y la enfermedad. Otro estudio comparó datos sobre personalidad, acontecimientos vitales, comorbilidad y factores de la salud entre 22 pares de gemelas MZ suecas adultas discordantes para AN que evidenciaron altos niveles de perfeccionismo, el inicio

temprano de un régimen alimenticio y problemas gastrointestinales en las gemelas afectados. Se deduce la contribución de factores epigenéticos en la expresión de la enfermedad, aunque con necesidad de futuras investigaciones que incorporen el análisis de los mecanismos subyacentes a estos eventos (Thornton et al., 2017). Igualmente, una investigación española que evaluó los factores psicológicos de riesgos de TCA mediante la herramienta EDI-3 (Evaluación del Inventory de Trastornos de la Conducta Alimentaria) observó contribuciones genéticas significativas de 4 rasgos psicológicos (impulso de delgadez, insatisfacción corporal, perfeccionismo e ineficacia) en una muestra de 584 gemelos adolescentes de entre 14 y 18 años. Entre los niños, la insatisfacción corporal no mostró contribuciones genéticas aditivas, lo que indica efectos ambientales específicos individuales y compartidos significativos. Los otros 3 rasgos mostraron contribuciones genéticas aditivas pero en menor grado que en las niñas (Rojo-Moreno et al., 2017).

Una comparación de casos y controles de 495 individuos situados en torno a los 30 años con antecedentes de TCA y 395 individuos sin antecedentes durante su vida, detectó una mayor frecuencia de eventos vitales estresantes (violación, agresiones sexuales, abuso emocional, duelo, enfermedades...) en individuos con antecedentes de TCA, especialmente en subtipos de atracones/purgas. Más de la mitad de los sujetos con TCA reportaron antecedentes de este tipo de eventos antes de desarrollar síntomas significativos del trastorno y la mayoría, durante la adolescencia temprana (Lie et al., 2021). Por último, un estudio que evaluó los efectos del tabaco sobre una muestra de células mononucleares de sangre periférica de 54 mujeres sanas, 40 con AN y bajo peso y 21 con recuperación de peso, observó que los efectos del tabaquismo afectan negativamente a los patrones epigenéticos del gen POMC (promotor de proopiomelanocortina), implicado en el estrés y la respuesta alimentaria. Este hallazgo plantea que fumar puede alterar la metilación del ADN en genes específicos, lo que potencialmente contribuye a cambios en la expresión de genes asociados con los trastornos de alimentación. Estos efectos podrían enmascarar o intensificar los efectos de los genotipos de riesgo en la aparición y desarrollo de los TCA (Ehrlich et al., 2012).

### **3. Estudios epigenéticos: patrones de metilación del ADN.**

Los TCA presentan distinciones significativas entre sus subtipos, tanto en términos de comportamiento, como de mecanismos biológicos subyacentes. Cada vez es mayor la compresión sobre los patrones de metilación asociados con los TCA, así como de las características epigenéticas distintivas de cada uno de estos trastornos. Un estudio comparativo entre 25 adolescentes diagnosticados con BN y 21 con TA, de ambos sexos, descubrió diferencias representativas en los patrones de metilación del ADN con sitios diferencialmente hipometilados en el TA. Algunos de ellos fueron el gen PRKAG2 (subunidad gamma-2 de la proteína quinasa activada por AMPK), implicado en la homeostasis energética y la conducta

alimentaria y los genes FRK (quinasa relacionada con Fyn) y ST3GAL4 (ST3 beta-galactósido alfa-2,3-sialiltransferasa 4) asociados con comportamientos ansiosos y depresivos, así como la inducción de señales citotóxicas y el riesgo de disfunción metabólica. La sobreexpresión de estos genes indica la posible asociación con ingestas calóricas elevadas y anomalías en la regulación del estado de ánimo en personas con TA. Se ha planteado la posible influencia ambiental de las conductas compensatorias, presentes en BN y ausentes en TA, como promotoras de las características epigenéticas diferenciales en estos trastornos (Rodríguez-López et al., 2021). Asimismo, se han observado diferencias relevantes en la metilación del gen del péptido natriurético auricular (PNA) en muestras de sangre de 24 pacientes con BN, y no en AN ( $n = 22$ ), en comparación con 30 controles sanas, que también se asociaron a los comportamientos de purga (Frieling et al., 2008).

Estudios longitudinales de todo el epigenoma en AN, han proporcionado información sobre las tendencias del estado de metilación en este subtipo. Las mujeres con AN activa presentaron una mayor metilación, principalmente en genes del metabolismo de lípidos, glucosa e insulina, salud mental, función inmune y salud ósea, en comparación con el grupo sin antecedentes de TCA. La metilación diferencial en el epigenoma del grupo activo y el grupo en remisión de AN, sugiere la reversibilidad de los cambios epigenéticos con la remisión de la enfermedad. Una extensa exposición a la AN fue inversamente relacionada con los niveles de metilación (Steiger et al., 2019). Otros estudios respaldaron y amplificaron las conclusiones anteriores con muestras ampliadas, observando niveles de metilación suficientemente semejantes entre el grupo sin AN y con remisión del trastorno dejando entrever una “restitución” de los niveles normales tras la recuperación. Por otro lado, se observaron cambios en la metilación de genes metabólicos y relacionados con la función mental e inmune como AUTS2 (Autism Susceptibility Candidate 2), C1RL (Complement C1r Subcomponent Like) o PPM1H (Protein Phosphatase, Mg<sup>2+</sup>/Mn<sup>2+</sup> Dependent 1H) (Steiger et al., 2023).

Otros estudios observaron módulos de co-metilación relacionados con los TCA en sus investigaciones, identificando patrones epigenéticos comunes asociados con las características clínicas del trastorno y variantes genéticas en muestras de sangre extraídas de 63 sujetos diagnosticados con TCA de entre 12-18 años. Los módulos se obtuvieron mediante el análisis previo de los datos de metilación de todos los sitios CpG en las muestras y la posterior identificación de patrones correlacionados, similares entre sí. Tras ser identificados, se les adjudicó un color para su identificación y se aplicaron métodos estadísticos para el análisis de las relaciones entre la expresión de genes específicos (dentro de los módulos), datos clínicos, la presencia de SNP y los fenotipos. El módulo asociado al IMC (Índice de Masa Corporal) se correlacionó con una variante genética del gen TBX15 (factor de transcripción TBX15), regulador del metabolismo del tejido adiposo. También se observaron módulos relacionados con las vías inmunológicas y del desarrollo, aunque sin vínculo con variantes genéticas en

individuos con TCA (Nolasco-Rosales et al., 2021). Previos análisis informaron ya de una hipermethylación diferencial del gen TNBX en una muestra de 47 mujeres con AN (Kesselmeier et al., 2018).

#### **4. Neurotransmisores clave: Serotonina, Dopamina y Oxitocina.**

La serotonina (5-HT), la oxitocina y la dopamina son neurotransmisores que desempeñan varios roles importantes en la fisiopatología de los TCA. La serotonina, desempeña un papel fundamental en la regulación del estado de ánimo y el apetito; la oxitocina desempeña un papel crucial en la respuesta al estrés y la dopamina es un neurotransmisor involucrado en la motivación, la recompensa y el placer. La disfunción en su regulación podría contribuir a los síntomas y desarrollo de los TCA. A pesar del reducido tamaño de muestra que presentan numerosos estudios en este término, hallazgos recientes han descrito un posible vínculo entre la hipermethylación de la región promotora del gen SLC6A4 (gen del transportador de serotonina), los mecanismos patológicos de la AN y estilos de crianza deficientes. Tras el análisis de la metilación del ADN de 91 mujeres con AN no tratada y 87 controles sanas, se evidenció que la hipermethylación en ciertas regiones del gen (CpG26.27.28, CpG31.32 y CpG37), podría estar implicada en la patogénesis de la AN. Las pacientes con hipermethylación en CpG26.27.28 parecieron mostrar síntomas más graves de AN y mayor propensión a experimentar rechazo paterno y sobreprotección (He et al., 2023). Investigaciones adicionales han confirmado la relevancia de las marcas epigenéticas en el gen SLC6A4 que respondieron a factores estresantes ambientales en una muestra compuesta por 45 pacientes con AN restrictiva, 21 con AN purgativa, 21 con BN, 31 con TA, 23 con trastornos alimentarios no especificados y 14 con trastornos alimentarios específicos con 34 controles sanos, de los que se obtuvieron muestras sanguíneas con el propósito de evaluar la metilación en 6 sitios CpG dentro de la región promotora SLC6A4 mediante pirosecuenciación. La AN restrictiva presentó niveles de metilación más bajos en este gen, lo que podría denotar la relevancia funcional en las alteraciones epigenéticas del mismo (Franzago et al., 2023). Otros estudios realizados a partir de muestras de sangre de 55 mujeres voluntarias con AN de entre 12 y 18 años con bajo peso y 55 controles sanas de la misma edad, identificaron una relación positiva entre los niveles de metilación de SLC6A4 y la rsFC (conectividad funcional en estado de reposo) entre regiones cerebrales enlazadas con la regulación emocional y el procesamiento cognitivo mediante la medición de la metilación del ADN en 15 sitios CpG asociados al promotor de SLC6A4 y la aplicación de métodos de neuroimagen y modelos estadísticos. Este mecanismo podría desempeñar un papel en el desarrollo de la psicopatología asociada con la AN (Boehm et al., 2020).

La alteración de la neurotransmisión dopaminérgica también ha sido objeto de investigación en este contexto. Se han encontrado expresiones alteradas del gen DAT (transportador de

dopamina) y el gen DRD<sub>2</sub> (gen del receptor D2 de dopamina) en pacientes con AN y BN, observando cambios significativos en la metilación del ADN del promotor de los genes. En otras alteraciones del comportamiento alimentario como ARFID (Avoidant or Restrictive Food Intake Disorder) se observaron interacciones entre el genotipo DAT1 y elevados niveles de metilación del gen (Cimino et al., 2021). En cuanto a la implicación del último sistema neurobiológico aludido, estudios realizados en células bucales de 51 mujeres (15 pacientes con AN y 36 estudiantes universitarias sanas) de más de 18 años, reconocieron desigualdades en los niveles de metilación en OXTR (gen del receptor de oxitocina) en contraste con el grupo control. El estudio combinó métodos clínicos para la homogeneización de la muestra y caracterización de las pacientes, métodos genéticos de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) y secuenciación del ADN en la región objetivo y métodos estadísticos para investigar la relación y las diferencias con el estado de metilación del gen OXTR y las variables clínicas y psicológicas de las pacientes. Un IMC bajo y la presencia de la psicopatología de los TCA, se vincularon con el grado de metilación de las pacientes, aunque no se evidenció la dirección de causalidad con la AN. Por otro lado, análisis epigenéticos en hombres con y sin TA, mostraron una hipometilación del ADN en OXTR específica en hombres con TA, evidenciando diferencias de género en este aspecto (Kim et al., 2014).

## 5. Sistema endocannabinoide.

Este sistema tiene un destacado papel en la fisiopatología de los TCA. Está involucrado en la regulación del apetito, la ingesta de alimentos y el equilibrio energético. La evidencia disponible en reconstrucciones sobre modelos animales (ratas) inducidos al estrés y consumo compulsivo de alimentos (Pucci et al., 2022), sugiere una implicación epigenética en la modulación de la expresión génica asociada a los atracones, tras encontrar cambios específicos en la metilación del ADN de los promotores de los genes relacionados con el SEC (Sistema Endocannabinoide): FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase), DAGL (Monoacylglycerol Lipase) y MAGL (Monoacylglycerol Lipase). Esto propone que la hipometilación de sitios CpG específicos, podría influir en la actividad del SEC y por tanto en el comportamiento de comer en exceso. Es destacable la observación de desigualdades en los patrones epigenéticos según episodios aislados o conductas repetidas de atracones, lo que sugiere una variación en el perfil epigenético según la frecuencia y duración de los episodios de atracones.

Otros estudios corroboran el papel trascendental de la regulación transcripcional del gen FAAH como potencial biomarcador en TA. Los hallazgos presentados indican una reducción constante en la acetilación de la histona 3 en la lisina 4 en la región del promotor del gen FAAH en el hipotálamo de las ratas con conductas alimentarias de atracón, demostrando una regulación epigenética específica en esa región cerebral (Pucci et al., 2019). La observación de modelos animales inducidos a episodios repetidos de atracones reportó el aumento en la expresión del

gen CNR1 (Receptor cannabinoid receptor type 1) del hipotálamo con cambios sus niveles de mRNA. Este gen está implicado en el gasto energético y características de incentivo en los alimentos apetitosos, controlando la ingesta de alimentos desde el núcleo hipotalámico. Sin embargo, en ratones que carecen de este gen, los comportamientos satisfactorios se muestran reducidos, lo que indica la contribución de un estímulo externo (restricción-estrés) en la activación del hipotálamo (Pucci et al., 2022).

Otros descubrimientos complementarios ampliaron las investigaciones mencionadas, poniendo el foco en la regulación transcripcional del SEC en el contexto de la AN. Los resultados revelaron una regulación negativa significativa del gen CNR1 en el modelo de anorexia basada en actividad (bajo peso y elevada actividad física) y un aumento relevante en la metilación del ADN en el promotor del gen. Una vez más, estos datos plantean la posibilidad de que las alteraciones observadas en ratas estén influenciadas por su comportamiento, lo que podría estar mediado además por cambios en la regulación epigenética a través de la metilación del DNA y los promotores génicos (D'Addario et al., 2020).

## **6. Diagnóstico y Tratamiento: optimización e individualización.**

Ha sido planteada la utilidad de las **intervenciones epigenéticas** como apoyo a la reducción del estigma y la vergüenza, y aumento de la autoaceptación y esperanzas de recuperación. Aun así, los tamaños de muestra de los estudios realizados siguen siendo modestos y los procedimientos heterogéneos. El tratamiento de los TCA debería abordar estrategias individualizadas a los requerimientos del paciente y e intentar plantear una correcta perspectiva de la enfermedad. La consecución de esta meta parte de considerar los subtipos de TCA existentes, pues se conocen variaciones en síntomas, desencadenantes y respuestas a terapia.

El progreso en la compresión de los TCA reveló una posible relación significativa entre las patologías impulsivas (atracones/purgas) y los eventos vitales estresantes (Lie et al., 2021). Se sugiere una mayor relevancia del factor ambiental en la etiología de estos subtipos de TCA que los subtipos restrictivos. Asimismo, se obtuvieron resultados exitosos en cuanto a la inducción de episodios repetidos de atracones en ratas, desencadenados tras 9 días de combinación de restricción alimentaria y estrés relacionado con los alimentosHaga clic o pulse aquí para escribir texto., proporcionando conclusiones que podrían mejorar la comprensión de los mecanismos subyacentes y generar una mayor efectividad en las intervenciones. Por otro lado, en el subtipo TA se expuso el papel del gen FAAH como posible enzima objetivo en terapia, debido al descubrimiento de la hipometilación del promotor de su gen en sujetos con episodios repetidos de atracones (Pucci et al., 2022). Igualmente, hay indicios de la relevancia que podrían representar algunos genes como el CNR1, como objetivos en futuras intervenciones terapéuticas para el tratamiento del TA (Pucci et al., 2019) o de la AN (D'Addario et al., 2020). También se han expuesto resultados positivos en la reducción significativa de la ingesta

compulsiva con la administración del antagonista selectivo NOP SB 612111 (receptor de nociceptina/opioide FQ) en ratones inducidos a conductas de atracón. Esta vía de señalización forma parte del sistema de neurotransmisión opioide y está implicado en la regulación del comportamiento alimentario (Hardaway et al., 2016). Otros estudios que identificaron similitudes en firmas de miARN entre ratones y humanos con adicción a la comida, demostraron la eficiencia de la inhibición de este regulador en el córtex prefrontal medial (mPFC) en la mejora del comportamiento adictivo (García-Blanco et al., 2022).

En cuanto a la AN, las tendencias ascendentes observadas en la metilación de pacientes con AN activa, la reversibilidad en pacientes en remisión y el aumento proporcional con la cronificación de la enfermedad, plantean el potencial de los cambios en la metilación como marcadores de estadificación, afianzamiento y recuperación de la enfermedad (Steiger et al., 2023). También se propuso la suplementación con Trp (triptófano) como un enfoque terapéutico, con objeto de aumentar los niveles cerebrales de 5-HT, reduciendo la sintomatología depresiva, aunque los datos difieren de esta hipótesis, presentando resultados contradictorios y deficientes que apuntan a que la alteración en la función de 5-HT podría contribuir a los síntomas ansiosos observados en la AN, y que la restricción alimentaria podría ser una forma de autorregulación para reducir temporalmente estos síntomas (Franzago et al., 2023). Un estudio longitudinal en 129 pacientes adultas con AN y 117 controles sanas de peso normal y de misma edad y altura, durante un tratamiento psicoterapéutico de 40 semanas (Estudio Ambulatorio de Tratamiento de Anorexia Nerviosa, ANTOP) (Zipfel et al., 2014) y 12 meses de seguimiento, observó cambios en la metilación del gen de la leptina (LEP) y el gen del receptor de leptina (LEPR). Este estudio informó de una hipometilación significativa del ADN en el promotor del gen LEP en las pacientes con AN que experimentaron una recuperación completa, lo que sugiere que una menor metilación en este gen se asoció con una mayor probabilidad de recuperación en estas pacientes. Para examinar si la metilación del ADN en este promotor podía ser útil como predictor de la recuperación, se determinó un límite de metilación que posteriormente se validó en un grupo de pacientes no diagnosticados. Los resultados indicaron que aquellos por debajo del límite experimentaban un aumento del IMC con el tiempo, mientras que aquellos por encima, obtuvieron una disminución de su IMC. Estos hallazgos podrían insinuar que la metilación del promotor LEP se establece como indicador útil para predecir la recuperación de los pacientes con AN (Neyazi et al., 2019).

Investigaciones adicionales indagaron en las relaciones entre las marcas epigenéticas del gen SLC6A4 y la relación Kyn/Trp (Quinurenina/Triptófano) sérica, revelando datos que han vinculado la función del gen con la disponibilidad de Trp y Kyn y proponiendo investigaciones en esta área, incrementando el entendimiento y permitiendo diagnósticos más precisos y distintivos entre los diferentes subtipos de TCA. El gen SLC6A4 es el responsable de codificar la proteína transportadora de serotonina, que cumple un destacado papel en la regulación del

estado de ánimo y el apetito. A su vez, el triptófano es un aminoácido esencial que se convierte en serotonina y que también puede ser desviado a la vía de la quinurenina por factores diversos. Por tanto, los cambios en la metilación del gen SLC6A4 sugieren en la influencia de la disponibilidad de triptófano para la síntesis de serotonina así como la desviación del triptófano hacia la vía de la quinurenina. Aunque todavía no se conocen con exactitud los efectos que esto podría conllevar en el contexto de los TCA, se especula que los pacientes que comen compulsivamente (TA) podrían tener una relación más Kyn/Trp más elevada en consecuencia a la internalización de altas cantidades de Trp con su dieta (Franzago et al., 2023). Por otro lado, una revisión bibliográfica, documentó el uso de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) diferenciadas en neuronas glutamatérgicas, derivadas de células somáticas humanas (fibroblastos o monocitos) de pacientes con TCA. Se utilizaron sistemas CRISPR-Cas para la modificación de genes específicos en las iPSCs como el gen SNCA (proteína sinucleína alfa), que se encontró metilado en pacientes con TCA. Se están llevando a cabo diversos análisis y estudios que permitan una mejor comprensión de la fisiopatología de los TCA y explorar los posibles enfoques terapéuticos mediante técnicas de secuenciación de ARN con el objetivo de identificar genes con expresión diferencial en neuronas derivadas de iPSCs de pacientes con TCA en comparación con los controles (Maussion et al., 2019). Por último, se han explorado vínculos entre la epigenética, la rsFC y la psicopatología que sugieren nuevas líneas relevantes para la investigación y la intervención terapéutica más específica y efectiva (Boehm et al., 2020).

## 7. Reconceptualización de los TCA: Un Trastorno Metabopsiquiátrico.

Numerosos hallazgos han vinculado ya los Trastornos de la Conducta Alimentaria con otros estados psiquiátricos, hasta el 95% de los sujetos con TCA padecen una comorbilidad psiquiátrica adicional (Levinson et al., 2022). Investigadores del CIBEROBN (Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición) pertenecientes al PGC-ED (Grupo de Trabajo de Trastornos de la Alimentación del Consorcio de Genómica Psiquiátrica) que combinaron datos de la Iniciativa Genética de la Anorexia Nerviosa (ANGI), llevaron a cabo un estudio GWAS de 16.992 casos de AN y 55.525 controles, identificando 8 marcadores genéticos significativos e informando de correlaciones genéticas significativas entre la AN y fenotipos psiquiátricos como el trastorno obsesivo compulsivo y el trastorno depresivo mayor y alteraciones metabólico/antropométricas (Watson, Yilmaz, et al., 2019).

Estudios recientes en un grupo de 7 pares de gemelas monocigóticas de entre 14 a 35 años discordantes para AN, revelaron cambios epigenéticos en variantes de los genes UBAP2L (Ubiquitin Associated Protein 2-Like) y SYNJ2 (Synaptjanin 2), relacionados con el trastorno bipolar y el inicio del consumo de cannabis respectivamente, gracias a la matriz EPIC BeadChip de metilación del ADN humano de Infinium y el análisis estadístico de regresión beta. Los

resultados encontrados se validaron en muestras independientes de pacientes con AN y controles sanos, lo que reafirmó la evidencia observada (Iranzo-Tatay et al., 2022).

Además, investigaciones han demostrado que la ya comentada correlación entre la hipermetilación de SLC6A4 y la AN concuerda con observaciones anteriores sobre la relación entre AN y depresión (He et al., 2023). Otros estudios de genotipado y análisis de la metilación genómica en 63 adolescentes con TCA de 12 a 18 años, encontraron asociaciones entre genes y polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) previamente relacionados con la esquizofrenia y con la adicción a la morfina, a través del estudio en módulos de cometilación. En el módulo asociado a altura, se identificaron varios SNPs rs3129012 y rs356971, asociados con la esquizofrenia y el índice cintura-cadera. Dentro del mismo módulo, se identificó una correlación con los sitios CpG de varios genes implicados en la adicción a la morfina, GABBR2 (ácido gamma-aminobutírico B receptor 2), GABRP (ácido gamma-aminobutírico A receptor pi) y PDE4B (fosfodiesterasa 4B). Los polimorfismos del gen PDE4B se han asociado con la susceptibilidad a la esquizofrenia (Nolasco-Rosales et al., 2021). Una investigación que indagó en los cambios de expresión de miARN en el mPFC en una cohorte animal y humana de 58 y 51 participantes respectivamente, con un comportamiento alimentario descontrolado, descubrió implicaciones de vías genéticas relacionadas con procesos cognitivos y de neurotransmisión fundamentales en comportamientos adictivos (García-Blanco et al., 2022). Otro estudio destacó una relación entre los niveles de ARNm (ARN mensajero) del péptido natriurético auricular y la disfunción en la regulación de impulsos en mujeres con TCA, observando que un volumen poco común de hormonas se asociaba a formas más graves del trastorno (Frieling et al., 2008). Esta neurohormona posee propiedades ansiolíticas y su alteración también se ha relacionado con la fisiopatología de la depresión y ansiedad (Wisén et al., 2011)(Ströhle et al., 2001). Por último, también se detectaron patrones de metilación anómalos en el promotor del gen del receptor de glucocorticoides (NR3C1) en mujeres con BN que presentaban trastorno límite de la personalidad (TLP) comórbido o antecedentes de tendencias suicidas (Steiger et al., 2013).

## 8. Nutrigenómica.

Es creciente la evidencia que expone la correlación de los nutrientes en la expresión génica, y con ello la consideración de esta rama de la genómica nutricional como componente en la prevención y el tratamiento de los TCA. La nutrición materna es un componente crucial en el desarrollo fetal y la salud del recién nacido, actuando sobre la salud y la predisposición a enfermedades mediante la programación fetal (Godfrey & Barker, 2001). Estudios recientes (Koemel et al., 2022) evaluaron cómo la composición de ácidos grasos en la dieta materna podía afectar a factores de riesgo epigenéticos y cardiometabólicos en la descendencia. Se estableció una clara asociación entre la combinación en la ingesta materna de MUFA (Monoinsaturated Fatty Acids), PUFA (Polyunsaturated Fatty Acids), SFA (Saturated Fatty

Acids) y la aceleración de la edad epigenética del recién nacido. Sin embargo, la ingesta de PUFA mostró un efecto positivo en la salud cardiovascular del recién nacido. Otro estudio sobre envejecimiento epigenético (Phang et al., 2020) puso de manifiesto la asociación de la aceleración epigenética en los recién nacidos con exposiciones nutricionales específicas en las primeras etapas de la vida, reiterando la relevancia de la dieta materna en la expresión de los genes. Una mayor ingesta de SFA y MUFA como ácido palmitoleico y ácido oleico, se asociaron a mayor aceleración de la edad epigenética en los recién nacidos. Al contrario, una mayor ingesta de carbohidratos se relacionó con una menor aceleración. Además, indicios mostraron que una mayor proporción de ácidos grasos poliinsaturados omega-3, también podría estar asociada con una menor aceleración de la edad epigenética en los recién nacidos. El envejecimiento epigenético se ha asociado con la incidencia de enfermedades no transmisibles (Dugué et al., 2018). En este sentido, el factor ambiental es fundamental en la modificación del epigenoma, y con ello, la consideración de la dieta como posible modulador. Por otro lado, otros estudios, resaltan la importancia de la dieta en la composición y función del microbioma intestinal, lo cual podría estar influenciado por mecanismos epigenéticos (Igudesman et al., 2023). La evidencia señala que una mayor ingesta de fibra dietética y carbohidratos se asocia con un aumentos de AGCC (ácidos grasos de cadena corta) fecales (totales y acetato) y abundancia de microbios intestinales productores de AGCC en adultos con DM1 (Diabetes Mellitus tipo 1).

También han sido objeto de investigación componentes aislados de algunos alimentos como el  $\gamma$ -orizanol (Kozuka et al., 2017), componente bioactivo específico del arroz integral que fue examinado como posible modulador del funcionamiento del sistema de recompensa cerebral en ratones, demostrando una mejora en la hipermetilación del ADN de la región promotora de D2R, impulsada por una dieta alta en grasas, y mejorando por ende, la preferencia alimentaria por las grasas dietéticas.

Toda esta evidencia subraya la relevancia de la dieta como un factor clave en la interacción entre el medio ambiente y la epigenética y proporciona una base sólida para explorar cómo estos factores pueden influir en los TCA. Las potenciales estrategias que pueden llevarse a cabo consolidadas por los indicios acumulados en los últimos años y los numerosos estudios y proyectos en marcha actualmente, permiten la posibilidad de explorar nuevas líneas de tratamiento y estrategias enfocadas en la innovación de métodos e individualización de casos, así como la aplicación de procedimientos respetuosos con el paciente. En todo caso se reconocen las dificultades inherentes a este propósito y la necesidad de enfoques más apropiados para abordar este reto.

## **DISCUSIÓN.**

La complejidad intrínseca de los Trastornos de la Conducta Alimentaria, evidente en la variabilidad observada en los diferentes subtipos del trastorno, que fluctúan en sus espectros e incluso en ocasiones, se superponen entre sí, impide la determinación de una patología única y concreta que cumpla con unos criterios diagnósticos fijos, preestablecidos y universalmente aplicables. Este hecho dificulta la realización de un diagnóstico diferencial y preciso, complicando las investigaciones en este campo, que enfrentan el reto de discriminar caracteres concretos, identificar patrones consistentes y definir dianas específicas en las que enfocar un tratamiento determinado, basado en la modificación de los perfiles epigenómicos. El carácter multifactorial de esta enfermedad supone un obstáculo adicional en la obtención de respuestas determinantes en los estudios. La interacción compleja entre múltiples variables dificultar la identificación de relaciones causales claras y genera inconsistencia y contrariedad en los resultados de las investigaciones. Además, la presencia de otros factores confundentes como los hábitos tóxicos (tabaquismo), también podrían interferir en los resultados, por lo que se precisa de la identificación de variables de confusión adicionales que tengan en cuenta los efectos no controlados en los estudios. Todos estos aspectos deberían considerarse para garantizar una evaluación exhaustiva y garantizar resultados precisos y adecuados.

Los estudios en gemelos monocigóticos discordantes en AN han supuesto un gran avance en la comprensión de la influencia ambiental del metagenoma en los gemelos afectados aunque los tamaños de muestra utilizados han sido, en su mayoría, escasos, lo que podría haber actuado como factor limitante en la representatividad del total de la población afectada. Además, el carácter transversal de algunos estudios resultó no ser suficiente en la aclaración de cuestiones relacionadas con la evolución temporal de los factores genéticos y ambientales. Los hallazgos revisados en estos estudios muestran diferencias de metilación en el ADN entre los gemelos afectados y no afectados por la enfermedad, sin embargo, también se resalta la importancia de los factores psicológicos y las experiencias estresantes, que indican una interacción compleja entre los factores genéticos y ambientales en el origen de la enfermedad. Se necesitan muestras más amplias y estudios longitudinales adicionales que combinen datos sobre el historial dietético de la madre antes y durante el embarazo, la presencia o ausencia de conductas restrictivas o de un TCA e información sobre el estado de metilación de sus genomas antes y después de que los gemelos MZ comenzaran la dieta, con un enfoque especial en aquellos que presenten TCA. Asimismo, es crucial visualizar entre los pares las diferentes variables que se consideran predisponentes de la enfermedad, incluidos otros factores de riesgo como los eventos vitales. El control y síntesis de estas cuestiones permitiría la unificación de toda la evidencia encontrada y la comprensión más completa y precisa del desarrollo de los TCA.

Todavía no se ha dilucidado completamente el vínculo entre la predisposición que aportan las variantes genéticas heredadas y su relación con el desarrollo de TCA, especialmente en el contexto perinatal. Existe un debate sobre si las influencias genéticas o ambientales tienen un papel predominante en la

predisposición y desarrollo de estos trastornos. Además la epigenética añade un nivel más de complejidad, ya que cuestiona si las alteraciones epigenéticas son la causa subyacente de los TCA o si son consecuencia de ellos. ¿Es la epigenética una predisposición al trastorno, o más bien juega un papel en su progresión? ¿O podría ser una combinación de ambas circunstancias? Se ha evidenciado la potencial influencia de variantes genéticas implicadas en la síntesis de colesterol, regulación del sistema inmunológico, diabetes, metabolismo del tejido adiposo y trastornos psiquiátricos, que, junto al estrés prenatal y las posibles influencias epigenéticas en la infancia temprana, además de los eventos vitales estresantes y las conductas restrictivas o ansiosas, podrían predisponer, desarrollar y mantener un Trastorno de la Conducta Alimentaria. En conjunto, pero de manera desordenada, se pretenden abordar estas incógnitas, dada la falta de comprensión sobre el impacto específico de cada uno de estos factores en los distintos estadios del desarrollo de la enfermedad. No obstante, ya se conocen datos de pacientes recuperados que mostraron diferencias significativas en los patrones de metilación (Steiger et al., 2023), lo que sugiere que la metilación podría “restaurarse” a niveles normales tras la recuperación. No obstante, aún se requiere la aclaración de datos de expresión génica, ya que ciertos mecanismos epigenéticos difieren entre estudios. Por lo general, la metilación del ADN se asocia con el silenciamiento del gen. Sin embargo, algunas revisiones observaron una mayor expresión del gen con la metilación del ADN (Frieling et al., 2010). Se ha sugerido la implicación del silenciamiento de elementos represores o la regulación negativa de la expresión de microARN en la región promotora, no obstante, sería necesario realizar más estudios *in vitro* para comprobar estos mecanismos, determinar su alcance y entender en qué vías biológicas actúan.

En todo caso, los hallazgos de esta revisión apuntan a una elevada probabilidad de que la alimentación representa un papel clave en la desestabilización de los niveles de metilación del ADN. Tanto en los primeros momentos de la vida, durante el embarazo, como se ha manifestado en la hipometilación diferencial de la descendencia de mujeres con AN activa y pasada y la asociación de la restricción alimentaria durante el embarazo con niveles de metilación reducidos, como en la alimentación posterior, durante la enfermedad, como muestran las diferencias observadas en los patrones de metilación de gemelos discordantes para AN. Estas asociaciones subrayan la importancia de considerar la alimentación no solo como un aspecto nutritivo, sino como modulador epigenético que puede influir en la salud a lo largo de todo nuestro ciclo vital. La evidencia pone de manifiesto una correlación entre algunos componentes de la dieta como los ácidos grasos y la expresión génica en la descendencia, como condicionante en la salud y el desarrollo del recién nacido o la asociación de los carbohidratos con la menor aceleración de la edad epigenética. También se han revelado efectos de componentes específicos de los alimentos (como el  $\gamma$ -orizanol) de mejora sobre la hipermetilación del ADN en ratones. Estos resultados revelan la importancia de considerar tanto la calidad como la cantidad de los alimentos en la dieta, y respaldan la idea de que la dieta puede influir en la expresión génica y la salud a través de

mecanismos epigenéticos. Además, proporcionan una base para futuras investigaciones y estrategias terapéuticas en el tratamiento de trastornos del comportamiento alimentario.

Por otra parte, la influencia epigenética observada en los procesos metabólicos de los pacientes con TCA, como los implicados en vías serotoninérgica, dopaminérgica y de la oxitocina y la vía del sistema endocannabinoide, confirma la premisa del enfoque prometedor de esta ciencia como herramienta de investigación y aplicación en el ámbito de los TCA. Los datos obtenidos han mostrado la relevancia de cambios en las marcas epigenéticas de genes específicos como la hipermetilación de ciertas regiones del gen SLC6A4 en la AN restrictiva y su relación con la rsFC en regiones cerebrales relacionadas con la regulación emocional y cognitiva, las alteraciones significativas en la metilación de genes como DAT y DRD<sub>2</sub> en AN y BN y la disfunción epigenética del gen OXTR en AN, así como asociaciones con variables psicológicas y clínicas. De igual modo, el papel del sistema endocannabinoide, analizado en modelos animales y humanos, revela cambios específicos en la metilación del ADN de promotores de genes relacionados con el apetito, la ingesta de alimentos y el equilibrio energético. Se ha observado que la regulación transcripcional de esta vía podría representar una estrategia eficaz en el tratamiento del TA, ofreciendo una vía prometedora para abordar este subtipo de trastorno. En conjunto, estas conclusiones revelan una interconexión compleja entre los sistemas neurobiológicos y la expresión fenotípica de los distintos subtipos de trastornos de la conducta alimentaria. Aunque todavía queda un largo camino que clarifique estas vías, una mejor comprensión de las modificaciones epigenéticas y su influencia en los procesos metabólicos permitiría establecer nuevas estrategias dirigidas a restablecer la homeostasis biológica y mejorar los resultados clínicos.

Los hallazgos actuales revelan la heterogeneidad presente en los trastornos de la conducta alimentaria, tanto en términos de comportamientos como en las vías afectadas y los mecanismos biológicos subyacentes a la enfermedad. La presencia o ausencia de conductas compensatorias (de purga, en su mayoría), ingestas compulsivas y calóricamente elevadas y anomalías en la regulación del estado de ánimo, sugieren un vínculo con la variabilidad de patrones epigenéticos observada en los trastornos. Estas observaciones entre estudios subrayan la necesidad de identificar los genes con mayor implicación en cada subtipo y comprender las rutas metabólicas comunes y diferenciales involucradas en estudios con muestras más amplias, delimitando objetivos terapéuticos más específicos y efectivos. Detallar las bases biológicas de los TCA permitiría una comprensión más rigurosa de la naturaleza única de cada trastorno, ofreciendo intervenciones más precisas y personalizadas.

## **CONCLUSIONES.**

- La variabilidad de aspectos inherentes a los TCA y el carácter multifactorial de la enfermedad dificulta la investigación en el campo de la epigenética, la determinación de criterios diagnósticos fijos y la definición de dianas específicas.

- Los estudios en gemelos MZ discordantes en AN ha supuesto un avance en la comprensión de la influencia ambiental en el metagenoma. Sin embargo, los tamaños de muestra utilizados y el carácter transversal de los estudios han limitado las investigaciones en términos de validación y generalización de los resultados obtenidos.
- La epigenética se presenta en los diferentes estadios de la enfermedad, ejerciendo un papel significativo en la etiología, desarrollo y mantenimiento de los TCA, pudiendo conducir a cambios en el comportamiento alimentario y los patrones metabólicos.
- La inclusión de la epigenética en el tratamiento de los pacientes con TCA puede proporcionar nuevas perspectivas en los enfoques terapéuticos, dirigidas a identificar marcadores epigenéticos específicos y desarrollar intervenciones dirigidas a restaurar la homeostasis biológica.

El papel de la calidad y la cantidad de la alimentación como regulador epigenético en el contexto de los TCA, respalda la importancia de la inclusión de la dieta como parte del tratamiento tanto preventivo como terapéutico.

## BIBLIOGRAFÍA.

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- María Ángeles Martínez Martín y colaboradores. (2015). *Todo sobre los Trastornos de la Conducta Alimentaria. Una visión multidisciplinar desde la experiencia y la evidencia científica*. (Altaria).
- Cuadro, E., & Baile, J. I. (2015). Binge eating disorder: analysis and treatment. *Revista Mexicana de Trastornos Alimentarios*, 6(2), 97–107. <https://doi.org/10.1016/j.rmta.2015.10.001>
- 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/YCO.0000000000000632>
- Al Aboud, N. M. , T. C. , & J. I. (2023). *Genetics, Epigenetic Mechanism*. (Isla del Tesoro (FL)). StatPearls Publishing.
- Bleker, L. S., de Rooij, S. R., Painter, R. C., Ravelli, A. C., & Roseboom, T. J. (2021). Cohort profile: the Dutch famine birth cohort (DFBC)— a prospective birth cohort study in the Netherlands. *BMJ Open*, 11(3), e042078. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-042078>
- Tobi, E. W., Goeman, J. J., Monajemi, R., Gu, H., Putter, H., Zhang, Y., Slieker, R. C., Stok, A. P., Thijssen, P. E., Müller, F., van Zwet, E. W., Bock, C., Meissner, A., Lumey, L. H., Eline Slagboom, P., & Heijmans, B. T. (2014). DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism. *Nature Communications*, 5(1), 5592. <https://doi.org/10.1038/ncomms6592>

Weiner, S. A., & Toth, A. L. (2012). Epigenetics in Social Insects: A New Direction for Understanding the Evolution of Castes. *Genetics Research International*, 2012, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2012/609810>

Capodici, A., Mocciano, G., Gori, D., Landry, M. J., Masini, A., Sanmarchi, F., Fiore, M., Coa, A. A., Castagna, G., Gardner, C. D., & Guaraldi, F. (2024). Cardiovascular health and cancer risk associated with plant based diets: An umbrella review. *PLOS ONE*, 19(5), e0300711. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0300711>

Jefrei, E., Xu, M., Moore, J. B., & Thorne, J. L. (2024). Phytosterol and phytostanol-mediated epigenetic changes in cancer and other non-communicable diseases: a systematic review. *British Journal of Nutrition*, 131(6), 935–943. <https://doi.org/10.1017/S0007114523002532>

Kazmi, N., Gaunt, T. R., Relton, C., & Micali, N. (2017). Maternal eating disorders affect offspring cord blood DNA methylation: a prospective study. *Clinical Epigenetics*, 9(1), 120. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0418-3>

Schroeder, M., Jakovcevski, M., Polacheck, T., Drori, Y., Luoni, A., Röh, S., Zaugg, J., Ben-Dor, S., Albrecht, C., & Chen, A. (2018). Placental miR-340 mediates vulnerability to activity based anorexia in mice. *Nature Communications*, 9(1), 1596. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03836-2>

Watson, H. J., Diemer, E. W., Zerwas, S., Gustavson, K., Knudsen, G. P., Torgersen, L., Reichborn-Kjennerud, T., & Bulik, C. M. (2019). Prenatal and perinatal risk factors for eating disorders in women: A population cohort study. *International Journal of Eating Disorders*, 52(6), 643–651. <https://doi.org/10.1002/eat.23073>

Seidel, M., Ehrlich, S., Breithaupt, L., Welch, E., Wiklund, C., Hübel, C., Thornton, L. M., Savva, A., Fundin, B. T., Pege, J., Billger, A., Abbaspour, A., Schaefer, M., Boehm, I., Zvorskovec, J., Rosager, E. V., Hasselbalch, K. C., Leppä, V., Sjögren, M., ... Bulik, C. M. (2020). Study protocol of comprehensive risk evaluation for anorexia nervosa in twins (CREAT): a study of discordant monozygotic twins with anorexia nervosa. *BMC Psychiatry*, 20(1), 507. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02903-7>

Iranzo-Tatay, C., Hervas-Marin, D., Rojo-Bofill, L. M., Garcia, D., Vaz-Leal, F. J., Calabria, I., Beato-Fernandez, L., Oltra, S., Sandoval, J., & Rojo-Moreno, L. (2022). Genome-wide DNA methylation profiling in anorexia nervosa discordant identical twins. *Translational Psychiatry*, 12(1), 15. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01776-y>

Thornton, L. M., Trace, S. E., Brownley, K. A., Ålgars, M., Mazzeo, S. E., Bergin, J. E., Maxwell, M., Lichtenstein, P., Pedersen, N. L., & 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*, 20(4), 310–318. <https://doi.org/10.1017/thg.2017.27>

Rojo-Moreno, L., Iranzo-Tatay, C., Gimeno-Clemente, N., Barberá-Fons, M. A., Rojo-Bofill, L. M., & Livianos-Aldana, L. (2017). Genetic and environmental influences on psychological traits and eating attitudes in a sample of Spanish schoolchildren. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*, 10(3), 134–142. <https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2017.05.006>

Lie, S. Ø., Bulik, C. M., Andreassen, O. A., Rø, Ø., & Bang, L. (2021). Stressful life events among individuals with a history of eating disorders: a case-control comparison. *BMC Psychiatry*, 21(1), 501. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03499-2>

Ehrlich, S., Walton, E., Roffman, J. L., Weiss, D., Puls, I., Doehler, N., Burghardt, R., Lehmkuhl, U., Hillemacher, T., Muschler, M., & Frieling, H. (2012). Smoking, but Not Malnutrition, Influences Promoter-Specific DNA Methylation of the Proopiomelanocortin Gene in Patients with and without Anorexia Nervosa. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 57(3), 168–176. <https://doi.org/10.1177/070674371205700306>

Rodríguez-López, M. L., Martínez-Magaña, J. J., Ruiz-Ramos, D., García, A. R., Gonzalez, L., Tovilla-Zarate, C. A., Sarmiento, E., Juárez-Rojop, I. E., Nicolini, H., Gonzalez-Castro, T. B., & Genis-Mendoza, A. D. (2021). Individuals Diagnosed with Binge-Eating Disorder Have DNA Hypomethylated Sites in Genes of the Metabolic System: A Pilot Study. *Nutrients*, 13(5), 1413. <https://doi.org/10.3390/nu13051413>

Frieling, H., Bleich, S., Otten, J., Römer, K. D., Kornhuber, J., de Zwaan, M., Jacoby, G. E., Wilhelm, J., & Hillemacher, T. (2008). Epigenetic Downregulation of Atrial Natriuretic Peptide but not Vasopressin mRNA Expression in Females with Eating Disorders is Related to Impulsivity. *Neuropsychopharmacology*, 33(11), 2605–2609. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301662>

Steiger, H., Booij, L., Kahan, E., McGregor, K., Thaler, L., Fletcher, E., Labbe, A., Joober, R., Israël, M., Szyf, M., Agellon, L. B., Gauvin, L., St-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 and Neuroscience*, 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., Joober, 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>

Nolasco-Rosales, G. A., Martínez-Magaña, J. J., Juárez-Rojop, I. E., González-Castro, T. B., Tovilla-Zarate, C. A., García, A. R., Sarmiento, E., Ruiz-Ramos, D., Genis-Mendoza, A. D., & Nicolini, H. (2021). Association Study among Comethylation Modules, Genetic Polymorphisms and Clinical Features in

Mexican Teenagers with Eating Disorders: Preliminary Results. *Nutrients*, 13(9), 3210. <https://doi.org/10.3390/nu13093210>

Kesselmeier, M., Pütter, C., Volckmar, A.-L., Baurecht, H., Grallert, H., Illig, T., Ismail, K., Ollikainen, M., Silén, Y., Keski-Rahkonen, A., Bulik, C. M., Collier, D. A., Zeggini, E., Hebebrand, J., Scherag, A., & Hinney, A. (2018). High-throughput DNA methylation analysis in anorexia nervosa confirms *TNXB* hypermethylation. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 19(3), 187–199. <https://doi.org/10.1080/15622975.2016.1190033>

He, Q., Lian, C., Peng, S., Chen, H., Kang, Q., & Chen, J. (2023). Hypermethylation of the serotonin transporter gene and paternal parenting styles in untreated anorexia nervosa patients: A pilot study. *Heliyon*, 9(2), e12635. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12635>

Franzago, M., Orecchini, E., Porreca, A., Mondanelli, G., Orabona, C., Dalla Ragione, L., di Nicola, M., Stuppia, L., Vitacolonna, E., Beccari, T., & Ceccarini, M. R. (2023). SLC6A4 DNA Methylation Levels and Serum Kynurenine/Tryptophan Ratio in Eating Disorders: A Possible Link with Psychopathological Traits? *Nutrients*, 15(2), 406. <https://doi.org/10.3390/nu15020406>

Boehm, I., Walton, E., Alexander, N., Batury, V.-L., Seidel, M., Geisler, D., King, J. A., Weidner, K., Roessner, V., & Ehrlich, S. (2020). Peripheral serotonin transporter DNA methylation is linked to increased salience network connectivity in females with anorexia nervosa. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 45(3), 206–213. <https://doi.org/10.1503/jpn.190016>

Cimino, S., Marzilli, E., Babore, A., Trumello, C., & Cerniglia, L. (2021). DAT1 and Its Psychological Correlates in Children with Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder: A Cross-Sectional Pilot Study. *Behavioral Sciences*, 11(1), 9. <https://doi.org/10.3390/bs11010009>

Kim, Y.-R., Kim, J.-H., Kim, M. J., & Treasure, J. (2014). Differential Methylation of the Oxytocin Receptor Gene in Patients with Anorexia Nervosa: A Pilot Study. *PLoS ONE*, 9(2), e88673. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088673>

Pucci, M., D'Addario, C., Micioni Di Bonaventura, E., Mercante, F., Annunzi, E., Fanti, F., Sergi, M., Botticelli, L., Einaudi, G., Cifani, C., & Micioni Di Bonaventura, M. V. (2022). Endocannabinoid System Regulation in Female Rats with Recurrent Episodes of Binge Eating. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23), 15228. <https://doi.org/10.3390/ijms232315228>

Pucci, M., Micioni Di Bonaventura, M. V., Zaplatic, E., Bellia, F., Maccarrone, M., Cifani, C., & D'Addario, C. (2019). Transcriptional regulation of the endocannabinoid system in a rat model of binge-eating behavior reveals a selective modulation of the hypothalamic fatty acid amide hydrolase gene. *International Journal of Eating Disorders*, 52(1), 51–60. <https://doi.org/10.1002/eat.22989>

D'Addario, C., Zaplatic, E., Giunti, E., Pucci, M., Micioni Di Bonaventura, M. V., Scherma, M., Dainese, E., Maccarrone, M., Nilsson, I. A., Cifani, C., & Fadda, P. (2020). Epigenetic regulation of the cannabinoid receptor <scp>CB1</scp> in an activity-based rat model of anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 53(5), 702–716. <https://doi.org/10.1002/eat.23271>

Hardaway, J. A., Jensen, J., Kim, M., Mazzone, C. M., Sugam, J. A., Diberto, J. F., Lowery-Gionta, E. G., Hwa, L. S., Pleil, K. E., Bulik, C. M., & Kash, T. L. (2016). Nociceptin receptor antagonist SB 612111 decreases high fat diet binge eating. *Behavioural Brain Research*, 307, 25–34. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.03.046>

García-Blanco, A., Domingo-Rodriguez, L., Cabana-Domínguez, J., Fernández-Castillo, N., Pineda-Cirera, L., Mayneris-Perxachs, J., Burokas, A., Espinosa-Carrasco, J., Arboleya, S., Latorre, J., Stanton, C., Cormand, B., Fernández-Real, J.-M., Martín-García, E., & Maldonado, R. (2022). miRNA signatures associated with vulnerability to food addiction in mice and humans. *Journal of Clinical Investigation*, 132(10). <https://doi.org/10.1172/JCI156281>

Zipfel, S., Wild, B., Groß, G., Friederich, H.-C., Teufel, M., Schellberg, D., Giel, K. E., de Zwaan, M., Dinkel, A., Herpertz, S., Burgmer, M., Löwe, B., Tagay, S., von Wietersheim, J., Zeeck, A., Schade-Brittinger, C., Schauenburg, H., & Herzog, W. (2014). Focal psychodynamic therapy, cognitive behaviour therapy, and optimised treatment as usual in outpatients with anorexia nervosa (ANTOP study): randomised controlled trial. *The Lancet*, 383(9912), 127–137. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61746-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61746-8)

Neyazi, A., Buchholz, V., Burkert, A., Hillemacher, T., de Zwaan, M., Herzog, W., Jahn, K., Giel, K., Herpertz, S., Buchholz, C. A., Dinkel, A., Burgmer, M., Zeeck, A., Bleich, S., Zipfel, S., & Frieling, H. (2019). Association of Leptin Gene DNA Methylation With Diagnosis and Treatment Outcome of Anorexia Nervosa. *Frontiers in Psychiatry*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00197>

Maussion, G., Demirova, I., Gorwood, P., & Ramoz, N. (2019). Induced Pluripotent Stem Cells; New Tools for Investigating Molecular Mechanisms in Anorexia Nervosa. *Frontiers in Nutrition*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00118>

Levinson, C. A., Cusack, C., Brown, M. L., & Smith, A. R. (2022). A network approach can improve eating disorder conceptualization and treatment. *Nature Reviews Psychology*, 1(7), 419–430. <https://doi.org/10.1038/s44159-022-00062-y>

Watson, H. J., Yilmaz, Z., Thornton, L. M., Hübel, C., Coleman, J. R. I., Gaspar, H. A., Bryois, J., Hinney, A., Leppä, V. M., Mattheisen, M., Medland, S. E., Ripke, S., Yao, S., Giusti-Rodríguez, P., Hanscombe, K. B., Purves, K. L., Adan, R. A. H., Alfredsson, L., Ando, T., ... 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. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0439-2>

Wisén, A. G. M., Ekberg, K., Wohlfart, B., Ekman, R., & Westrin, Å. (2011). Plasma ANP and BNP during exercise in patients with major depressive disorder and in healthy controls. *Journal of Affective Disorders*, 129(1–3), 371–375. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.09.002>

Ströhle, A., Kellner, M., Holsboer, F., & Wiedemann, K. (2001). Anxiolytic Activity of Atrial Natriuretic Peptide in Patients With Panic Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 158(9), 1514–1516. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.9.1514>

Steiger, H., Labonté, B., Groleau, P., Turecki, G., & Israel, M. (2013). Methylation of the glucocorticoid receptor gene promoter in bulimic women: Associations with borderline personality disorder, suicidality, and exposure to childhood abuse. *International Journal of Eating Disorders*, 46(3), 246–255. <https://doi.org/10.1002/eat.22113>

Godfrey, K. M., & Barker, D. J. (2001). Fetal programming and adult health. *Public Health Nutrition*, 4(2b), 611–624. <https://doi.org/10.1079/PHN2001145>

Koemel, N. A., Senior, A. M., Dissanayake, H. U., Ross, J., McMullan, R. L., Kong, Y., Phang, M., Hyett, J., Raubenheimer, D., Gordon, A., Simpson, S. J., & Skilton, M. R. (2022). Maternal dietary fatty acid composition and newborn epigenetic aging—a geometric framework approach. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 115(1), 118–127. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab318>

Phang, M., Ross, J., Raythatha, J. H., Dissanayake, H. U., McMullan, R. L., Kong, Y., Hyett, J., Gordon, A., Molloy, P., & Skilton, M. R. (2020). Epigenetic aging in newborns: role of maternal diet. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 111(3), 555–561. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz326>

Dugué, P., Bassett, J. K., Joo, J. E., Jung, C., Ming Wong, E., Moreno-Betancur, M., Schmidt, D., Makalic, E., Li, S., Severi, G., Hodge, A. M., Buchanan, D. D., English, D. R., Hopper, J. L., Southey, M. C., Giles, G. G., & Milne, R. L. (2018). DNA methylation-based biological aging and cancer risk and survival: Pooled analysis of seven prospective studies. *International Journal of Cancer*, 142(8), 1611–1619. <https://doi.org/10.1002/ijc.31189>

Igudesman, D., Crandell, J. L., Corbin, K. D., Hooper, J., Thomas, J. M., Bulik, C. M., Pence, B. W., Pratley, R. E., Kosorok, M. R., Maahs, D. M., Carroll, I. M., & Mayer-Davis, E. J. (2023). Associations of Dietary Intake with the Intestinal Microbiota and Short-Chain Fatty Acids Among Young Adults with Type 1 Diabetes and Overweight or Obesity. *The Journal of Nutrition*, 153(4), 1178–1188. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2022.12.017>

Kozuka, C., Kaname, T., Shimizu-Okabe, C., Takayama, C., Tsutsui, M., Matsushita, M., Abe, K., & Masuzaki, H. (2017). Impact of brown rice-specific  $\gamma$ -oryzanol on epigenetic modulation of dopamine D2 receptors in brain striatum in high-fat-diet-induced obesity in mice. *Diabetologia*, 60(8), 1502–1511. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4305-4>

Frieling, H., Römer, K. D., Scholz, S., Mittelbach, F., Wilhelm, J., de Zwaan, M., Jacoby, G. E., Kornhuber, J., Hillemacher, T., & Bleich, S. (2010). Epigenetic dysregulation of dopaminergic genes in eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 43(7), 577–583. <https://doi.org/10.1002/eat.20745>