



Universidad Pública de Navarra
Nafarroako Unibertsitate Publikoa

Facultad de Ciencias de la Salud
Osasun Zientzien Fakultatea

Trabajo Fin de Grado

Grado en Psicología

Tratamiento epigenético en personas con Enfermedad de Parkinson (EP)

Alba Covaleta Navarro

Director/a

Oscar Teijido Hermida

Pamplona

Mayo, 2023

Resumen

Contextualización: La Enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común en la actualidad y la que mayor crecimiento tiene a nivel mundial. El diagnóstico y los tratamientos actuales se basan en criterios clínicos sintomáticos. Esto hace que las estrategias farmacológicas actuales sean inefectivas, ya que son administradas cuando el proceso neurodegenerativo se encuentra en fases avanzadas. La epigenética ofrece la posibilidad de efectuar un diagnóstico precoz de la EP, con lo que podría permitir ofrecer un tratamiento en los primeros estadios asintomáticos de la enfermedad. **Objetivos:** Analizar las evidencias que muestran los potenciales beneficios de las estrategias epigenéticas para el tratamiento precoz de la EP en estadios asintomáticos. **Metodología:** Revisión sistemática, utilizando las bases de datos PubMed, Web of Science y PschINFO, sobre los estudios más actuales en los que se investiga la eficacia de tratamientos epigenéticos para la EP. **Resultados:** Los estudios consultados arrojan resultados prometedores en modelos animales y celulares expuestos a distintos tóxicos inductores de EP. **Conclusiones:** Se reivindica la necesidad de invertir y realizar ensayos clínicos en humanos con estos tratamientos, lo que, a largo plazo, puede ser económicamente beneficioso, ya que los cuidados de los pacientes con EP suponen un alto coste a nivel personal, social y económico. Además, en el contexto de la terapia epigenética se plantea fundamental la figura del psicólogo, experto en el comportamiento y capaz de manejar las reacciones emocionales de los pacientes con el fin de acompañarles y fomentar la adherencia al tratamiento.

Palabras clave: Epigenética; Tratamiento Epigenético; Enfermedad de Parkinson; Adherencia al tratamiento; Acompañamiento psicológico

Número de palabras: 9407

Abstract

Background: Parkinson's Disease (PD) is ranked as the second most frequent form of neurodegenerative disease worldwide. Diagnosis and current treatments are based on clinical and symptomatic criteria. Therefore, current pharmacological strategies are inefficient, as they are delivered when neurodegenerative process is already way advanced. Epigenetics offers the possibility of early diagnosis for PD and may also allow the possibility of a potential treatment at early asymptomatic stages of the disease. **Objectives:** To review current evidence pertaining to the possible advantages of epigenetic interventions for the management of early-stage Parkinson's Disease during its asymptomatic phase.

Methodology: Systematic review, by using PubMed, Web of Science and PschINFO databases, on the most recent research studies about efficiency of epigenetic-based treatments for PD. **Results:** The studies consulted in this context depict encouraging outcomes in both animal and cellular models following their exposure to diverse toxins that induce Parkinson's disease. **Conclusions:** In the given context, it is imperative to underscore the need of investing in and undertaking clinical assays in human samples with these epigenetic drugs, given that this approach can ultimately prove to be cost-efficient, given the substantial personal, societal, and economic toll of caring for individuals with Parkinson's Disease. In the realm of epigenetic therapy, the psychologist's contribution is indispensable. Given their adeptness in the management of behavior and their ability to attend to the emotional reactions of patients, psychologists play a vital role in fostering patient support and enhancing treatment compliance.

Keywords: Epigenetics; Epigenetic Therapy; Parkinson's Disease; Treatment compliance; Psychological counseling

Number of words: 9407

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Contextualización	6
Objetivos.....	17
Metodología.....	17
Resultados.....	20
Inhibidores de las deacetilasas de histonas (HDACi).....	20
Inhibidores de demetilasas de histonas (HDMi).....	26
Inhibidores de metiltransferasas de histonas (HMTi).....	26
Activadores de la fosforilación de histonas.....	27
Discusión	32
Conclusión	41
Referencias	43

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Diagrama de flujo.....	19
Tabla 1. Principales mecanismos epigenéticos a nivel pretranscripcional y postranscripcional.	12
Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión utilizados en la búsqueda bibliográfica.	18
Tabla 3. Resumen de los artículos incluidos en la revisión.....	28

Contextualización

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno de carácter crónico, progresivo, multisistémico y muy frecuente entre la población adulta. De hecho, es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común, justo por detrás de la enfermedad de Alzheimer (Öksüz et al., 2022). Actualmente afecta a más de seis millones de personas en todo el mundo y, según investigaciones llevadas a cabo por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2022, la incidencia se ha visto duplicada en los últimos 25 años, provocando en 2019 la muerte de 329.000 ciudadanos. Además, se estima una incidencia dos veces mayor a la actual para 2040 (Öksüz et al., 2022), convirtiéndose así en la enfermedad neurológica de mayor crecimiento a nivel mundial (Poewe et al., 2017).

Los pacientes presentan multitud de síntomas muy heterogéneos clasificados en no motores (NMS) y motores (MS). Los primeros se manifiestan desde los estadios iniciales de la enfermedad, mientras que los segundos aparecen en etapas más avanzadas (Urquiza et al., 2020). Por este motivo, la rápida identificación de los NMS cobra especial importancia para el pronóstico de los pacientes, quienes, en su mayoría varones y mayores de 65 años (León, 2018), suelen ser diagnosticados tras observarse los MS, momento en que el proceso neurodegenerativo se encuentra bastante avanzado.

Se han descrito alrededor de 30 síntomas no motores (Urquiza et al., 2020). Entre ellos destacan principalmente los trastornos de sueño, incontinencia urinaria, estreñimiento, déficit olfatorio, delirios y trastornos relacionados con el estado de ánimo. Además, conforme avanza la enfermedad, progresa la aparición de alteraciones cognitivas y disfunciones autónomas (pérdida del control de esfínteres, sudoración, disfunción sexual...), así como la presencia de dolor en los pacientes (Kulisevsky et al., 2013).

Los síntomas motores, por su parte, son los signos más característicos e inequívocos de la enfermedad. Entre estos destaca la “triada motora” la cual se compone de bradicinesia o lentitud motora, temblor en reposo, y rigidez y alteraciones de la postura (Martínez-Fernández et al., 2016). De estos, el temblor es el síntoma más representativo, apareciendo en el 70%-90% de los pacientes (Bendersky et al., 2014) y, además, como una consecuencia o síntoma asociado a los mencionados, también se observan alteraciones en la marcha (Carrillo, 2019). Además, es característica la asimetría en los síntomas motores, aunque la ausencia de una evolución bilateral de los mismos indicaría la necesidad de valorar otro diagnóstico (Neri-Nani, 2017).

El proceso fisiopatológico subyacente a este trastorno y, por tanto, a la expresión de los citados síntomas es complejo y genera mucha controversia dentro de la comunidad científica. Según la hipótesis más aceptada hasta el momento, a nivel anatómico se observa un déficit en la segregación de dopamina en la sustancia negra pars compacta (SNpc) como consecuencia de la necrosis de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo (Martínez-Fernández et al., 2016), así como la presencia de agregados anómalos de alfa-sinucleína que conforman los cuerpos de Lewy (Sebastián et al., 2019). Esta neurodegeneración implica a la vía nigro-estriatal, que proyecta hacia los ganglios basales (GB) regulando la actividad de las neuronas estriatales. Estas neuronas, a su vez, proyectan a núcleos subtalámicos y talámicos, los cuales modulan la actividad de la corteza motora (De Long & Wichmann, 2007). Así, la deficiencia de dopamina afecta a esta vía resultando en un descontrol de la actividad de la corteza motora, provocando los característicos temblores, rigidez muscular y movimientos discinéticos (Calabresi et al., 2014). Este proceso sigue un curso lento y gradual, de manera que los síntomas motores más incapacitantes, característicos de los estadios avanzados de la enfermedad, aparecen una vez que siete de cada diez neuronas dopaminérgicas de la zona

ventrolateral han muerto, proceso que puede haberse iniciado desde cinco a diez años antes (Lees, 2009).

Sin embargo, la fisiopatología subyacente a los NMS difiere de la de los MS ya que no se observa una disfunción de las neuronas dopaminérgicas. Concretamente, se aprecia una alteración en los sistemas colinérgico glutamatérgico, noradrenérgico y serotoninérgico (Brandão et al., 2020), afectando así multitud de redes y conexiones neuronales. De hecho, investigaciones recientes apuntan que los NMS surgen 20 años antes de que las alteraciones dopaminérgicas incidan en las profundidades del tronco encefálico caudal (Balestrino & Schapira, 2020).

Aunque todavía existe bastante controversia acerca de la etiología subyacente a la sintomatología y anomalías fisiológicas observadas en la EP, los estudios recientes abogan por una explicación multifactorial y biopsicosocial, en la que interaccionan factores ambientales y genéticos (Kouli et al., 2018).

Actualmente, el Comité de Nomenclatura de Genes HUGO (HUGO Gene Nomenclature Committee - HGNC) ha identificado 19 genes causantes de la EP (Deng et al., 2018). Ciertas variaciones en la secuencia de nucleótidos de estos genes pueden alterar la estructura, y por tanto la función de las proteínas para las que codifican, generando biomoléculas disfuncionales que pueden desencadenar un proceso patológico. Entre los factores genéticos que intervienen en el desarrollo de la EP destacan alteraciones en los genes *DJ-1*, *PRKN* y *PINK 1*, que generan una mayor tendencia al daño por estrés oxidativo y alteran la homeostasis mitocondrial, provocando así la necrosis de neuronas dopaminérgicas de la SNpc (Bonifati et al., 2003; Palacino et al., 2004). Adicionalmente, se han observado mutaciones en el gen *SNCA* encargado de codificar la proteína alfa-sinucleína. Esta biomolécula sintetiza oligómeros de forma espontánea e interviene en la activación de las

células de la microglía (sistema inmunitario cerebral), y en la biosíntesis y liberación de neurotransmisores. Mutaciones en el gen *SCNA* producen un mal plegamiento de la alfa-sinucleína generando agregados anómalos de fibras proteicas conocidas como cuerpos de Lewy, los cuales podrían tener un efecto perjudicial para el organismo e incidir en la aparición de la EP (Polymeropoulos et al., 1997). Además, de forma complementaria, pueden detectarse alteraciones en el proceso de autofagia asociadas a mutaciones en el gen *LRRK2* (Balestrino & Schapira 2020), lo que genera una mayor dificultad en la eliminación de células dañadas y restos de componentes celulares. Esto contribuye a una degradación deficiente de agregados de la proteína alfa-sinucleína, los cuales se acumulan en el espacio extracelular, influyendo en el inicio de diversos procesos patológicos (Xilouri et al., 2016).

A pesar del esfuerzo que ha supuesto la identificación de estos genes, únicamente entre el 5-15% de los pacientes con EP muestran antecedentes familiares relacionados con mutaciones en los genes anteriormente descritos, existiendo una mayoría de casos cuya etiología se desconoce (Bloem et al., 2021; Kalinderi et al., 2016; Tansey et al., 2022). Ante las limitaciones de la genética para poder abordar o dar explicación al 100% de los casos de EP, se ha analizado la influencia de una serie de factores personales, sociales y ambientales que incidirían en el inicio de la enfermedad. Entre estos destacan: la exposición a pesticidas u otros químicos ambientales como el 1-metil, 4-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirina (MPTP), que inducen síndrome parkinsoniano (Ascherio & Schwarzschild, 2016); el consumo de drogas de abuso (Peng et al., 2020; Velarde-Avalos et al., 2016); los melanomas, reportando en algunos casos un aumento del riesgo de EP del 44% (Olsen et al., 2006); trastornos metabólicos y hormonales (Cervantes-Arriaga, 2021; Pagano et al., 2018; Sääksjärvi et al., 2014; Wang et al., 2014); traumatismos craneoencefálicos (Allam et al., 2003); o una deficiencia de las vitaminas B6, B12 y/o folato (B9) (Alvarado, 2020).

Estos y otros muchos factores ambientales, sociales y personales, aunque no alteran la secuencia de los genes, sí afectan a su expresión. La expresión génica se asocia al fenómeno de *transcripción*, es decir, al número de copias de RNA mensajero (mRNA) que se generan a partir de un gen. El mayor o menor número de copias de mRNA (mayor o menor expresión) afectará a la cantidad de proteína disponible que se generará a partir de ese mRNA en el proceso de *traducción*. La expresión génica está estrictamente regulada y coordinada, de manera que alteraciones en este proceso pueden desencadenar procesos patológicos (Zhang et al., 2020a). A este respecto, la Epigenética es la ciencia que estudia cómo el ambiente influye sobre los procesos que afectan a la expresión de los genes (Cacabelos & Tejido, 2018; Cavalli & Heard, 2019; Martínez, 2019). Es importante recalcar que estos procesos son heredables y reversibles (Jeffries, 2020), es decir, que normalmente pueden modificarse trabajando diferentes hábitos de conducta o a través de ciertos medicamentos (Zhang et al., 2020a). Los mecanismos epigenéticos afectan a la expresión de los genes (a nivel pre-transcripcional) o a la generación de proteína (a nivel post-transcripcional). Los principales mecanismos epigenéticos a nivel pre-transcripcional son: la metilación del DNA y la modificación de histonas. A nivel post-transcripcional intervienen los RNAs no codificantes, de los cuales, los más estudiados son los micro RNAs (miRNAs) (Tabla 1).

A nivel pre-transcripcional, la metilación del DNA consiste en la unión de un grupo metilo a una citosina por medio de unas enzimas llamadas *metiltransferasas (DNMTs)* (Legüe, 2022). Si la actividad de estas enzimas es muy alta, promueven la metilación de los genes (se hipermetilan), lo que se asocia a una disminución de su expresión (disminución de mRNA), que suele acarrear una reducción en la concentración de proteína funcional. Por el contrario, una hipometilación, causada por la actividad de enzimas *demetilinas (DMs)*, genera un aumento de la expresión del gen y un consecuente incremento de la concentración de proteína disponible (Tabla 1).

Otro mecanismo epigenético a nivel pre-transcripcional consiste en la modificación química de las histonas. Las histonas son proteínas que se unen estrechamente al DNA y lo empaquetan en cromatina, existiendo zonas más compactas que otras (Lamolle & Musto, 2018). El nivel de compactación depende de una serie de modificaciones químicas en las histonas, que alteran su carga neta, afectando a su grado de interacción con el DNA (Zhang et al., 2020b). Una de las modificaciones más estudiadas es la acetilación de histonas, que está mediada por unas proteínas llamadas *acetil-transferasas de histonas (HATs)*. La acetilación de histonas hace que su interacción con el DNA sea más laxa, facilitando la expresión del gen y de la proteína. Por el contrario, una desacetilación de histonas, mediada por enzimas *deacetilasas de histonas (HDACs)* y *sirtuinas (SIRTs)*, aumenta la interacción DNA-histonas, lo que compacta la cromatina, generando una disminución de la expresión génica. Las histonas también pueden ser metiladas, por enzimas *metil-transferasas de histonas (HMTs)*, o desmetiladas por enzimas *demetilasas de histonas (HDMs o KDMs)*. La influencia de la metilación de histonas en la expresión génica depende de qué residuos de la histona están metilados y cuántos grupos metilo se añadan en esos residuos (Tabla 1).

Por último, a nivel post-transcripcional destaca la incidencia de los RNAs no codificantes, los cuales actúan al nivel del mRNA, afectando directamente así a la producción de proteína. Existen multitud de estos reguladores, aunque los más estudiados son los micro-RNAs (miRNAs), formados por pequeños segmentos de RNA no codificante (18-25 nucleótidos) (Yao et al., 2019). Estos miRNAs se unen al mRNA, generando una doble cadena que produce la degradación de ambas. En consecuencia, cuanto más miRNAs se generan, mayor será la degradación de mRNA, disminuyendo así la producción de proteína. (Lujambio & Lowe, 2012) (Tabla 1). Además, la propia producción de los miRNAs está regulada, a su vez, por mecanismos epigenéticos, generándose un proceso de retroalimentación (Kwa & Jackson, 2018).

Tabla 1

Principales mecanismos epigenéticos a nivel pretranscripcional y postranscripcional.

	Mecanismo	Tipo de regulación	Enzimas mediadoras	Implicaciones en la expresión del gen	Implicaciones en la traducción a proteína
Metilación DNA	Hipermetilación de DNA	Pretranscripcional	Metil-transferasas	Disminución	Disminución
	Hipometilación de DNA	Pretranscripcional	Demetilinasas	Aumento	Aumento
Modificación química de histonas	Acetilación de histonas	Pretranscripcional	<i>HATs</i>	Aumento	Aumento
	Deacetilación de histonas	Pretranscripcional	<i>HDACs</i> / <i>SIRT6</i>	Disminución	Disminución
	Metilación de histonas	Pretranscripcional	<i>HMTs</i>	Aumento / Disminución	Aumento / Disminución
	Demetilación de histonas	Pretranscripcional	<i>HDMs</i> / <i>KDMs</i>	Aumento / Disminución	Aumento / Disminución
RNAs no codificantes	miRNAs	Posttranscripcional			Disminución

HATs: acetil-transferasas de histonas; HDACs: deacetilasas de histonas; HDMs: demetilinasas de histonas; HMTs: metil-transferasas de histonas; KDMs: demetilinasas de lisinas; miRNAs: micro RNAs; SIRT6: sirtuinas.

Los mecanismos epigenéticos ocurren como un proceso natural de homeostasis del propio organismo, necesarios para la supervivencia del ser humano (reloj epigenético).

Alteraciones en esos procesos ayudan a explicar la etiología de multitud de enfermedades complejas, entre las que se incluyen las neurodegenerativas (Jeffries, 2020). El estudio de las alteraciones epigenéticas en este tipo de enfermedades complejas, permite identificar el inicio de estos procesos aberrantes en pacientes que aún no han desarrollado los primeros síntomas de la enfermedad, lo que podría ayudar en su diagnóstico precoz, cuando el proceso neurodegenerativo aún no está demasiado avanzado.

Actualmente, el diagnóstico de la EP es esencialmente clínico, realizándose en base a los síntomas (Öksüz et al., 2022), aunque en ocasiones también se llevan a cabo pruebas complementarias, esencialmente de neuroimagen, con el objetivo de resolver los casos dudosos. En este momento, la literatura científica se centra en aunar esfuerzos para el

descubrimiento de nuevos biomarcadores (genéticos, clínicos, bioquímicos y de imagen) que ayuden al diagnóstico de la EP (Khan et al., 2023), pero la realidad, a día de hoy, es que no existe una certeza diagnóstica completa en los pacientes hasta que estos fallecen y se les realiza la autopsia.

Una de las principales dificultades que plantea el diagnóstico, además de la citada ausencia de pruebas que puedan cerciorar de manera completa la patología, se relaciona con su temporalidad. El diagnóstico se basa en los criterios propuestos por Hughes et al. (1992) y la experiencia clínica del profesional, quien valora principalmente los síntomas motores. Sin embargo, estos son notorios en algunos casos años e incluso décadas más tarde del inicio del deterioro (Bang et al., 2021), lo que dificulta el tratamiento. Para hacer frente a esta adversidad, se plantea la necesidad de estudiar y establecer los síntomas no motores como biomarcadores precoces que permitan a los profesionales y pacientes identificar ciertas señales de alarma, con el objetivo de establecer el diagnóstico y empezar el tratamiento lo más rápido posible, de manera que este sea más exitoso. Uno de los biomarcadores que más se contempla es el déficit olfatorio, presente en más del 90% de pacientes (Shill et al., 2021).

La epigenética ha emergido en los últimos años como una herramienta potencialmente eficaz en el diagnóstico precoz de la EP. Los indicadores (biomarcadores) epigenéticos asociados a la EP se relacionan con la hipometilación y, por tanto, sobreexpresión de genes implicados en procesos de neurotoxicidad, neuroinflamación, y estrés oxidativo, entre otros. Además, también se han detectado procesos de hipermetilación, que disminuyen la expresión de genes involucrados en procesos de neurogénesis, plasticidad neuronal, neuroprotección, etc. Adicionalmente, también se ha detectado la disminución de la acetilación de histonas por activación de *HDACs* y *SIRT6s*, y descenso en la metilación de la histona H3 (Tejido & Cacabelos, 2016). La identificación de estos biomarcadores puede anticipar el diagnóstico de la EP, incluso antes de la aparición de los primeros síntomas. Esto puede permitir un

seguimiento y tratamiento profiláctico, antes de que el proceso neurodegenerativo haya avanzado lo suficiente. De hecho, resulta de vital importancia iniciar el tratamiento con la mayor premura posible para intentar frenar el avance de la enfermedad y retrasar en el tiempo los MS, los cuales resultan muy incapacitantes para los pacientes. Además, es importante trabajar con los NMS que inciden de forma negativa en la calidad de vida de los consultantes y sus familias (Chen et al., 2022).

Actualmente no existe un proceso terapéutico capaz de curar la EP, por lo que los esfuerzos van dirigidos a tratar de frenar su avance y mantener una buena calidad de vida para los pacientes. Actualmente, la principal línea de intervención para los MS se basa en la medicación que va dirigida a reestablecer la deficiencia de dopamina existente en el cerebro de los pacientes a través de fármacos precursores de la dopamina, agonistas de la dopamina, inhibidores de la *monoaminoxidasa tipo B (iMAO-B)*, e inhibidores de la *Catecol-O-metiltransferasa (i-COMT)*.

El fármaco antiparkinsoniano más eficaz en la actualidad es la Levodopa (L-Dopa), un profármaco de dopamina que se convierte en este neurotransmisor gracias a la acción de la enzima *descarboxilasa* (Mercuri & Bernardi, 2005). Históricamente, el uso de la L-Dopa ha estado envuelto en controversia debido a su toxicidad y aparición de discinesias asociadas, y, aunque artículos de revisión recientes indican que la toxicidad vinculada a su consumo parece no estar demostrada, sí que se observan efectos secundarios (Salom & Láinez, 2023).

Entre los fármacos agonistas dopaminérgicos destacan el ropinirol, pramipexol y rotigotina, que estimulan de forma directa los receptores de dopamina (Hisahara & Shimohama, 2011). Estos medicamentos reducen la lentitud motora y son recomendados en estadios iniciales de la enfermedad (Wood, 2010).

Entre los inhibidores de la *monoaminoxidasa tipo B (iMAO-B)* destacan la seligilina y rasagilina que inhiben de manera irreversible la MAO-B, y la safinamida, que, de manera contraria, lo hace de forma selectiva y reversible. Estas sustancias activas evitan la degradación de la dopamina en la hendidura sináptica y están indicadas también en estadios iniciales (Connolly & Lang, 2014).

Para el tratamiento de los NMS se utilizan otro tipo de terapias ya que los medicamentos prescritos para los MS no tienen el efecto esperado porque van dirigidos al restablecimiento de niveles normalizados de dopamina, neurotransmisor que no incide en la aparición de los NMS. Actualmente no existe un fármaco concreto para su tratamiento, sino que en la práctica se utilizan diferentes para cada síntoma como fármacos antidepresivos, melatonina, probióticos... Una de las técnicas utilizadas es el tratamiento quirúrgico a través de la estimulación cerebral profunda (ECP), una técnica de neuromodulación cerebral enfocada al tratamiento de síntomas motores y no motores, e indicada en pacientes con una baja respuesta a la medicación o que presentan multitud de efectos adversos derivados de esta (Miocinovic et al., 2013).

Los tratamientos actuales para la EP no resultan especialmente efectivos, y los que tienen una eficiencia relativa, como la L-Dopa, generan tolerancia, con lo que es necesario administrar dosis cada vez más altas y/o combinarla con otras terapias. Además, un problema que se plantea en esta dirección es la toxicidad dosis-dependiente (Gen et al., 2023). Por otro lado, las intervenciones quirúrgicas, aparte de invasivas, no terminan de resultar especialmente eficaces (Vos et al., 2021).

Estos tratamientos se administran en respuesta a un diagnóstico clínico basado en manifestaciones sintomáticas, las cuales, sobre todo las motoras, se exteriorizan cuando el proceso degenerativo se encuentra bastante avanzado, lo que dificulta su éxito (Saavedra et

al., 2019). El conocimiento de las alteraciones epigenéticas que puedan desencadenarse en períodos iniciales del proceso neurodegenerativo ayuda a ofrecer un diagnóstico precoz de la enfermedad. Además, teniendo en cuenta que la mayoría de estas alteraciones son reversibles, tendría sentido utilizar estrategias de tratamiento que puedan revertir estas anomalías. Este nuevo enfoque podría, si no evitar, al menos retrasar significativamente el inicio y desarrollo de la EP y solventar los efectos secundarios asociados al uso de fármacos tradicionales, lo que incidiría positivamente en la salud mental de los consultantes. Sin embargo, a pesar de su potencial, aun es necesario seguir avanzando en el modelo clínico de estos nuevos tratamientos.

Actualmente, los pacientes con EP, de la misma forma que aquellos consultantes que padecen otras patologías crónicas, sufren una serie de conciencias psicológicas y emocionales asociadas al trascurso de la enfermedad. Además, la ausencia de tratamientos eficaces que no provoquen efectos secundarios genera mayor malestar en los pacientes. En este punto, la figura del psicólogo se plantea fundamental para el acompañamiento y cuidado de la salud mental de los consultantes. La comunicación de estos nuevos tratamientos epigenéticos también le corresponde a la figura de este profesional quien, experto en el comportamiento y manejo emocional de los consultantes, es el más preparado para la comunicación asertiva, fomento de la adherencia al tratamiento y sostenimiento emocional del paciente.

Objetivos

El presente trabajo plantea un objetivo principal y uno secundario.

Objetivo principal

- Conocer y exponer los principales tratamientos epigenéticos que se investigan en la actualidad para el tratamiento precoz de la EP.

Objetivo secundario

- Reflexionar y reivindicar el papel del psicólogo en cuanto a la comunicación, afrontamiento y adherencia de los citados tratamientos epigenéticos.

Metodología

Con el objetivo de investigar y recoger información de carácter empírico sobre la existencia, evidencia y efectos terapéuticos de los tratamientos epigenéticos en personas con Enfermedad de Parkinson (EP), se realizó una revisión bibliográfica de la literatura científica disponible en el momento de la consulta.

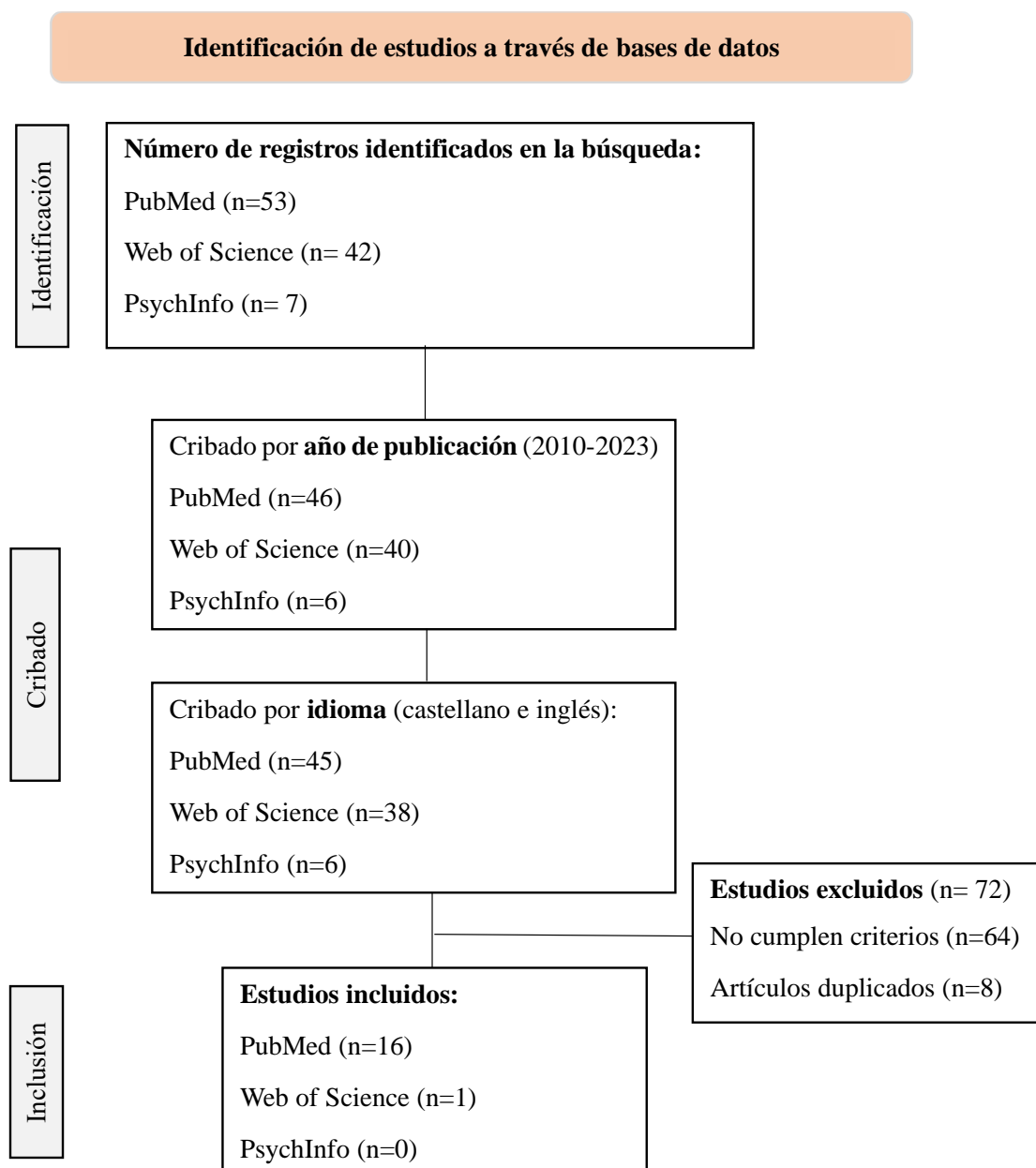
Los motores de búsqueda utilizados en esta revisión bibliográfica fueron: PubMed, Web of Science y PsychInfo. Se emplearon las palabras claves “Parkinson” AND “methylation” AND “inhibitors” AND “histone”, acotando la búsqueda a aquellos artículos comprendidos entre 2010-2023 y escritos en castellano o inglés. En este contexto, con el objetivo de ajustar la búsqueda para responder a la pregunta inicial, se establecieron una serie de criterios de inclusión y exclusión expuestos a continuación (Tabla 2).

Tabla 2

Criterios de inclusión y exclusión utilizados en la búsqueda bibliográfica.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos con metodología basada en: <ul style="list-style-type: none"> - Ensayos clínicos - Estudios clínicos - Estudios originales - Artículos de investigación 	Artículos con metodología basada en: <ul style="list-style-type: none"> - Artículos de revisión - Metaanálisis - Artículos no publicados - Artículos no basados en metodología científica
Estudios dirigidos al tratamiento de la Enfermedad de Parkinson	Estudios dirigidos al tratamiento de otro tipo de enfermedades: cáncer, enfermedad de Alzheimer
Artículos que exponen alternativas de tratamientos epigenéticos asociadas a su incidencia sobre los mecanismos epigenéticos	Artículos que sólo hablan de alteraciones epigenéticas, pero no de tratamientos
Autores que declaran no tener conflicto de intereses	Autores que declaran tener conflicto de intereses

Inicialmente, al utilizar las palabras clave de búsqueda se obtuvieron un total de 102 artículos en las bases de datos citadas. Tras incluir el criterio temporal y lingüístico se redujeron a 89. Finalmente, tras comprobar los criterios de inclusión y eliminar los artículos duplicados se utilizaron 17 estudios para el análisis de la temática inicial propuesta (Figura 1).

Figura 1*Diagrama de flujo.*

Resultados

Asumiendo que se están identificando alteraciones epigenéticas que permiten inferir un diagnóstico precoz de la EP en períodos asintomáticos, y que estas alteraciones son reversibles, la estrategia de la terapia epigenética se centra en revertir dichas alteraciones por medio de fármacos que influyen en los procesos de metilación del DNA, modificación de histonas y expresión de RNAs no codificantes. En este trabajo se ha realizado una búsqueda de las investigaciones más recientes que aplican la terapia epigenética para el tratamiento precoz de la EP, y se ha visto que la mayoría de los fármacos que se están estudiando influyen sobre la modificación de histonas. Más concretamente, se está analizando la actividad de tratamientos que influyen, principalmente, sobre las *deacetilasas de histonas (HDACs)*. Aunque en menor medida, también se están encontrando resultados prometedores en compuestos que alteran las *demetilinas (HDMs)*, *metiltransferasas (HMTs)* y fosforilación de diferentes histonas.

Inhibidores de las deacetilasas de histonas (HDACi)

El aumento de la actividad *HDAC* es un mecanismo epigenético común detectado en modelos animales y pacientes de EP, que conlleva a la inhibición de la expresión de genes asociados a procesos de neuroprotección, neurogénesis o plasticidad sináptica (Kidd et al., 2010; Kidd et al., 2011; & Stahl et al., 2021). Por tanto, la estrategia de tratamiento con inhibidores de las *HDACs* (HDACi) se basa en promover la hiperacetilación de histonas, aumentando así la expresión de los genes anteriormente mencionados. Los principales HDACi que se están estudiando son el Ácido Valproico (VPA), la Emodina (Emo), el Butirato de Sodio (NaB), la Tricostatina A (TSA), el K560, el entinostat (MS-275), la Tubastatina A (TBA), el Fenilbutirato (FB), el Ácido Hidroxámico de Suberoilánilida (SAHA), el LMK235, el HGC y el 3-((2-metoxicnaftalen-1-il)metil)-7-((piridin-3-ilmetil)amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno [2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (ICL-SIRT070).

El Ácido Valproico (VPA) es un medicamento que, además de actuar como antiepiléptico, estabilizador del estado de ánimo y ser utilizado para tratar convulsiones, migrañas y pacientes con Trastorno Bipolar, tiene importantes propiedades como tratamiento epigenético. Varios estudios (Kidd et al., 2010; Kidd et al., 2011; & Stahl et al., 2021) resaltan el efecto neuroprotector de VPA estudiado a partir de muestras celulares dopaminérgicas y modelos animales tratados con N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), que es un tóxico que induce síndrome parkinsoniano. De forma más específica, Kidd et al. (2011) compararon el nivel de dopamina nigroestriatal en roedores expuestos a MPTP o a una solución salina, ambos tratados con VPA, obteniendo resultados de 2.24 ± 0.07 y $1.94 \pm 0.11 \mu\text{g/g}$ ($p < 0.001$) de dopamina, respectivamente. Además, los autores de los tres estudios coinciden en que este efecto neuroprotector se vio correlacionado con una hiperacetilación de la histona H3 en distintas áreas cerebrales tales como la sustancia negra y regiones no ganglionares del cerebro de los ratones expuestos a MPTP. Otros investigadores fueron más allá y relacionaron el efecto neuroprotector con la inhibición de la expresión de marcadores apoptóticos, lo que aumentó la supervivencia neuronal (Kidd et al., 2010).

Adicionalmente, la efectividad terapéutica del VPA fue comparada con la de la Emodina (Emo) observándose el mismo efecto neuroprotector de la acetilación de H3 en modelos celulares SH-SY5Y (modelo celular de neuroblastoma) tratados con MPTP (Stahl et al., 2021). Igualmente, Kidd et al. (2010) compararon la eficacia de VPA con el Butirato de Sodio (NaB) en modelos de células dopaminérgicas expuestas a MPTP, destacando un gran efecto mediador de la toxicidad inducida por el citado compuesto.

La Tricostatina A (TSA) también se ha estudiado como una de las posibles alternativas para el tratamiento epigenético. De forma más concreta, Zhu et al. (2014) estudiaron el papel de la TSA en la fragmentación mitocondrial, proceso temprano que está involucrado en la apoptosis de las neuronas dopaminérgicas observadas en estadios

avanzados de EP. Se observó que en modelos celulares SH-SY5Y, la TSA rescató de forma selectiva la fragmentación mitocondrial y muerte celular inducida por dosis bajas de 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP+, un derivado de MPTP). Los autores señalaron que la fragmentación mitocondrial podría ser resultado de la disminución de proteína mitofusina 2 (Mfn2), macromolécula esencial en la homeostasis mitocondrial. Esta deficiencia de Mfn2 en los modelos celulares SH-SY5Y se vio revertida a partir de la deacetilación de distintas histonas gracias al tratamiento con TSA. Los resultados del presente estudio defienden la función neuroprotectora temprana del TSA por su papel restaurador de la acetilación de histonas involucradas en la expresión de la proteína Mfn2.

Además, la TSA también se ha estudiado por su implicación en la regulación del factor silenciador de restricción neuronal (NRSF). El NRSF es un factor neuroprotector que actúa como represor de la transcripción de distintos genes neuronales por medio del reclutamiento de *HDACs*. Entre ellos, reprime la expresión de genes como el *factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)* y *tiroxina hidroxilasa (TH)*, los cuales están involucrados en procesos relacionados con el crecimiento y supervivencia celular, así como en la plasticidad sináptica. El TSA inhibe la actividad *HDAC* restaurando la expresión de estos genes, reponiendo la actividad dopaminérgica en modelos celulares y animales de EP (Suo et al., 2015). Sin embargo, niveles bajos de NRSF se asocian también a distintas patologías como la EP ya que generan una mayor vulnerabilidad a la exposición de neurotóxicos. Esto puede ser posible porque este factor también reprime la expresión de genes potencialmente patogénicos. Por tanto, los autores propusieron la TSA como una alternativa al tratamiento del déficit de NRSF al observar en su estudio, a partir de modelos celulares y animales deficientes en NRSF y tratados con TSA, un aumento en los niveles de este factor neuroprotector y la defensa de los circuitos neuronales nigroestriados. Además, el aumento de los niveles de NRSF incidió en una menor vulnerabilidad al citotóxico MPTP y

en la disminución de la expresión de síntomas parkinsonianos evaluados en pruebas de comportamiento y de rotor (Suo et al., 2015).

El K560 es un inhibidor específico de las histonas *HDAC1* y *HDAC2* cuyos efectos neuroprotectores evitan la degeneración y posterior necrosis de células SH-SY5Y y neuronas de la sustancia negra del mesencéfalo expuestas al tóxico parkinsoniano MPTP. Hirata et al. (2018) y Choong et al. (2016) observaron en sus estudios a través de modelos animales, celulares y cultivos de células de la corteza cerebral de roedores, que el proceso neuroprotector de este HDACi ocurría como consecuencia de la expresión continuada del gen que codifica para la proteína inhibidora de la apoptosis ligada al cromosoma X (XIAP). El K560 promueve la expresión del gen *XIAP*, inhibiendo la apoptosis (muerte celular), con lo que los autores lo proponen así a este fármaco como un potencial tratamiento epigenético.

El entinostat (MS-275) un HDACi ampliamente estudiado para el tratamiento epigenético de distintos tipos de cáncer, parece presentar también propiedades terapéuticas para el tratamiento de la EP (Formisano et al., 2015; Pinho et al., 2016). En un ensayo experimental desarrollado en células SH-SY5Y tratadas con bifenilo policlorato (PCB), un tóxico que induce parkinsonismo, se observó que 48 horas después de administrar MS-275, disminuyó significativamente la muerte celular inducida por PCB (Formisano et al., 2015). Los autores sugieren que esto ocurre a través de la estimulación de la acetilación de diferentes histonas, que promueven la expresión de genes que codifican proteínas asociadas a procesos neuroprotectores. En esta misma dirección, otros autores fueron un paso más allá y decidieron comprobar las funciones neuroprotectoras de MS-275 en modelos animales de peces zebra tratados con el neurotóxico MPP⁺ (Pinho et al., 2016). Los resultados mostraron una recuperación de la actividad metabólica alterada por el citotóxico, así como la recuperación de la síntesis de tiroxina hidroxilasa (TH), promotor de procesos de neurogénesis, en el diencefalo de estos peces (Pinho et al., 2016). Además, en este mismo

estudio se comparó el efecto del MS-275 con otro HDACi, la Tubastatina A (TBA), frente al MPP+. Ambos compuestos evidenciaron una función neuroprotectora pero fueron incapaces de reducir las deficiencias motoras, aunque la TBA sí mejoró el deterioro del reflejo de cabeza inducido por el tóxico (Pinho et al., 2016).

El Fenilbutirato (PB) es un HDACi con demostrados efectos protectores en modelos animales de enfermedad de Huntington, atrofia muscular espinal y esclerosis lateral amiotrófica. Algunos autores han visto también efectos terapéuticos de este compuesto para el tratamiento de la EP (Zhou et al., 2011). El PB promueve la acetilación de las histonas H3 y H4, aumentando la expresión del gen *DJ-1*. La sobreexpresión de este gen, implicado en funciones antioxidantes, protege a las estructuras celulares de los procesos necróticos mediados por estrés oxidativo. Además, también disminuye los niveles de alfa-sinucleína (Zhou et al., 2011). Los autores observaron el efecto neuroprotector del PB a través de la administración del fármaco en modelos celulares y animales. En células SY5Y tratados con MPTP se observó un aumento de la expresión de *DJ-1* en un 300%, y en ratones tratados con el mismo citotóxico se evidenció un aumento del 260%. Adicionalmente, la terapia a largo plazo con PB en modelos de roedores transgénicos de enfermedad de cuerpos de Lewy difusos condujo a una disminución de la agregación de alfa-sinucleína en el cerebro de estos animales. El aumento de los niveles del gen *DJ-1* en los citados modelos se relacionaron con mejoras en la sintomatología observada en los roedores (Zhou et al., 2011).

El Ácido Hidroxámico de Suberoilánilida (SAHA), primer HDACi aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento del cáncer, promueve la neurogénesis y proliferación celular en modelos celulares y animales de EP (Chen et al., 2012; Kidd et al., 2010). En un estudio realizado en cultivos de células gliales mesencefálicas y modelos de roedores, los autores observaron que SAHA promovía la liberación de factores neurotróficos de células gliales (GDFN), que implicaba el aumento de

los procesos de neurogénesis y neuroprotección de células dopaminérgicas expuestas a citotóxicos proparkinsonianos (Chen et al., 2012). Otros autores coinciden con estos resultados destacando el papel de la estimulación de la acetilación de la histona H3 en la producción de GDNF (Kidd et al., 2010). Otro HDACi que promueve la proliferación celular, el LMK235, también mostró un efecto terapéutico como neuroprotector, inhibiendo la degradación axonal, que se ha medido por el número de neuritas en cultivos de neuroblastoma (SH-SY5Y) y neuronas dopaminérgicas expuestas al neurotóxico MPP+ (Mazzochi et al., 2021). Los autores indican que el crecimiento de neuritas se promovía por la hiperacetilación de H3 (Mazzochi et al., 2021).

El HGC es un HDACi sintetizado por Li et al. (2021), que mostró un progreso en la viabilidad y tamaño celular, una reducción de liberación de la enzima lactato deshidrogenasa, LDH (que disminuye el riesgo de formación de agregados de alfa-sinucleína), y un aumento de producción de *TH* (que promueve los procesos de plasticidad neuronal) en modelos celulares y de roedores expuestos al neurotóxico MPTP. Adicionalmente, también se percibió un efecto neuroprotector en las mitocondrias de los modelos animales, incidiendo HGC en la restauración de su potencial de membrana (PMM) así como en la restauración de los daños estructurales observados por microscopía electrónica (Li et al., 2021). Por último, los autores estudiaron el efecto potencial de HGC en el tratamiento de síntomas conductuales y motores observados en modelos de ratones con parkinsonismo inducido por exposición a MPTP. Se evidenció una corrección de esta sintomatología, observado a través de pruebas *rotoad*, *poste* y *tracción*, y una mejora del déficit olfatorio, monitorizado por la disminución en el tiempo requerido por los roedores para encontrar comida escondida (Li et al., 2021).

Por último, un inhibidor de un tipo específico de *HDACs*, las *sirtuínas* (*SIRT*), concretamente un inhibidor de la *sirtuína SIRT2*, el ICL-SIRT070, ha demostrado un efecto

neuroprotector significativo en un modelo celular de muerte neuronal inducida por citotóxicos proparkinsonianos (Di Fruscia et al., 2015).

Inhibidores de demetilinasas de histonas (HDMi)

La metilación de histonas puede promover o inhibir la expresión de genes, dependiendo del residuo de la histona que esté metilado, y de si el mismo residuo está metilado una, dos o tres veces. Las HDMi, como su nombre indica, actúan bloqueando la actividad de las enzimas encargadas de eliminar grupos metilo de las histonas, manteniendo altos niveles de metilación generando así alteraciones en la expresión de proteínas. El fármaco GSK-J4 es un inhibidor de la demetilasa de histonas H1A (KDM1A). A este respecto, se ha observado recientemente la influencia de este fármaco sobre la acumulación de hierro asociada a la EP. GSK-J4, a través de la inhibición de la demetilación de KDM1A, indujo la expresión del gen del transportador de hierro, ferroportin-1, lo que favoreció la eliminación del exceso de los depósitos acumulados de este metal, promoviendo la neuroprotección y disminuyendo la tasa de necrosis de neuronas dopaminérgicas tratadas con los agentes neurotóxicos H202 y 6-OHDA (6-hidroxidopamina) (Mu et al., 2020). Adicionalmente, los autores evidenciaron una mejora en la sintomatología motora en roedores tratados con los tóxicos citados, y una reducción del estrés oxidativo mediado por la trimetilación de la histona H3 (H3K4me3). Además, se destacó el papel del GSK-J4 en comparación con otros HDMi por su capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica (Mu et al., 2020).

Inhibidores de metiltransferasas de histonas (HMTi)

Los inhibidores de las histonas metiltransferasas son fármacos que provocan el bloqueo de enzimas que agregan grupos metilo a diferentes histonas. Esto provoca un descenso en los niveles de metilación de las histonas, lo que afecta también a la expresión de ciertos genes. A este nivel, se ha investigado la acción del ácido retinoico (ROH) y

UNC0638, un inhibidor altamente selectivo de la histona lisina metiltransferasa 4 (KMT4), en células de neuroblastoma SH-SY5Y y modelos animales de Moscas *Drosophila* transgénicas tratadas con MPTP. Los resultados arrojaron que tanto ROH como UNC0639 fueron potentes inhibidores de la actividad de EHMT, proteína cuya producción se vio asociada a los altos niveles de alfa-sinucleína (propios de la EP). Una sobreexpresión de EHMT produce la metilación de la histona H3K9, incidiendo de forma negativa en la actividad sináptica. Así, a raíz de este estudio se reivindicó el papel inhibidor de ROH y UNC0638 para EHMT y su implicación neuroprotectora en la EP a través del restablecimiento de los niveles normales de conexiones sinápticas (Sugeno et al., 2016).

Activadores de la fosforilación de histonas

Los fármacos activadores de la fosforilación de histonas actúan de forma indirecta sobre este proceso en el que se produce la adición de grupos fosfato en residuos de serina, treonina y tirosina de las histonas. La fosforilación de histonas interviene en el transporte de estas proteínas del citoplasma de las células al núcleo. Estudios en cultivos de células dopaminérgicas y modelos de ratones que sobreexpresaban un mutante de alfa-sinucleína, demostraron que la activación de la fosforilación de histonas H4, inducida por los fármacos DCP-LA (Dietil-carbamil Lipoato) y Briostatina, generó efectos beneficiosos en los modelos utilizados al impedir la translocación de las histonas al núcleo celular, manteniéndolas en el citoplasma, donde ejercían una función neuroprotectora contra la oxidación celular (Wu et al., 2017).

Tabla 3*Resumen de los artículos incluidos en la revisión*

Mecanismo	Fármaco	Modelo	Efecto epigenético	Efecto terapéutico	Referencia	
HDACi	VPA	Células dopaminérgicas humanas expuestas a MPTP	Hiperacetilación histona H3	Efecto neuroprotector	Kidd et al., 2010	
		Células dopaminérgicas ratones expuestas a MPTP	Inhibición expresión marcadores apoptóticos	Aumento de supervivencia neuronal		
		Ratones expuestos a MPTP	Hiperacetilación histona H3	Efecto neuroprotector Aumento de la DA nigroestriatal	Kidd et al., 2011	
			Células SH-SY5Y expuestas a MPTP	Hiperacetilación histona H3	Efecto neuroprotector	Stahl et al., 2021
	Emo		Células SH-SY5Y expuestas a MPTP	Hiperacetilación histona H3	Efecto neuroprotector	Stahl et al., 2021
	NaB		Células dopaminérgicas humanas expuestas a MPTP	Hiperacetilación histona H3	Efecto mediador de la toxicidad inducida por MPTP	Kidd et al., 2010
			Células dopaminérgicas ratones expuestas a MPTP			
TSA			Células SH-SY5Y expuestas a MPP+	Deacetilación de histonas involucradas en la expresión de proteína Mfn2	Rescate selectivo de fragmentación mitocondrial Rescate de muerte celular inducida por MPP+	Zhu et al., 2014
		Células deficientes en NRSF	La inhibición de HDAC incidió en una disminución de NRSF	Defensa de circuitos neuronales nigroestriados	Suo et al., 2015	
		Ratones deficientes en NRSF		Menor vulnerabilidad a MPTP Disminución síntomas parkinsonianos		

HDACi: Inhibidores de las deacetilasas de histonas; **VPA:** Ácido Valproico; **Emo:** Emodina; **NaB:** Butirato de Sodio; **TSA:** Tricostatina A; **MPTP:** 1-metil, 4-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirina; **MPP+:** 1-metil-4-fenilpiridinio; **Células SH-SY5Y:** Modelo celular de neuroblastoma; **NRSF:** Factor silenciador de restricción neuronal; **DA:** Dopamina; **Mfn2:** Mitofusina 2.

Tabla 3

Resumen de los artículos incluidos en la revisión (continuación)

Mecanismo	Fármaco	Modelo	Efecto epigenético	Efecto terapéutico	Referencia
HDACi	K560	Células SH-SY5Y expuestas a MPTP Ratones expuestos a MPTP	Inhibición <i>HDAC1</i> y <i>HDAC2</i> Estimulación expresión continuada gen <i>XIAP</i>	Inhibición de apoptosis de células SH-SY5Y y neuronas de sustancia negra del mesencéfalo expuestas a MPTP	Choong et al., 2016
		Células SH-SY5Y Cultivos celulares de corteza cerebral animal Ratones	Inhibición <i>HDAC1</i> y <i>HDAC2</i> Estimulación expresión continuada gen <i>XIAP</i>	Inhibición de apoptosis de células SH-SY5Y y neuronas de sustancia negra del mesencéfalo expuestas a MPTP	Hirata et al., 2018
	MS-275	Células SH-SY5Y expuestas a neurotóxico PCB	Hiperacetilación de histonas involucradas en la expresión de genes asociados a procesos neuroprotectores	Efecto neuroprotector Disminución muerte celular inducida por PCB	Formisano et al., 2015
		Pez Zebra expuesto a MPTP	Recuperación síntesis <i>TH</i>	Efecto neuroprotector Recuperación actividad metabólica alterada por PCB No disminuye MS	Pinho et al., 2016
	TBA	Pez Zebra expuesto a MPTP		Efecto neuroprotector No disminuye MS Reducción del reflejo de cabeza	Pinho et al., 2016
	FB	Células SH-SY5Y expuestas a MPTP Ratones expuestos a MPTP Ratones transgénicos con Cuerpos de Lewy	Hiperacetilación histona H3 y H4 Estimulación expresión gen <i>DJ-1</i>	Efecto neuroprotector de la necrosis de estructuras celulares Disminución de la agregación de alfa-sinucleína Disminución MS	Zhou et al., 2011

HDACi: Inhibidores de las deacetilasas de histonas; **MS-275:** Entinostat; **TBA:** Tubastatina A; **FB:** Fenilbutirato; **Células SH-SY5Y:** Modelo celular de neuroblastoma; **MPTP:** 1-metil, 4-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirina; **PCB:** Bifenilo policlorato; **HDAC1:** Deacetilasa de histona 1; **HDAC2:** Deacetilasa de histona 2; **TH:** tiroxina hidroxilasa; **MS:** Síntomas motores.

Tabla 3

Resumen de los artículos incluidos en la revisión (continuación)

Mecanismo	Fármaco	Modelo	Efecto epigenético	Efecto terapéutico	Referencia
HDACi	SAHA	Células dopaminérgicas humanas expuestas a MPTP	A través de la inhibición de HDAC se produjo un aumento en la expresión de <i>GDNF</i>	Efecto neuroprotector de células dopaminérgicas	Kidd et al., 2010
		Células dopaminérgicas ratones expuestas a MPTP		Aumento neurogénesis	
	LMK235	Células mesencefálicas, astrogliá y microglía Ratas	Hiperacetilación histona H3 Aumento de <i>GDNF</i>	Efecto neuroprotector de células dopaminérgicas	Chen et al., 2012
				Aumento neurogénesis	
		Neuronas dopaminérgicas cultivadas	Hiperacetilación histona H3	Efecto neuroprotector	Mazzochi et al., 2021
				Inhibición degradación axonal Promoción proliferación celular	
HGC	Modelos de ratones expuestos a MPTP Neuronas dopaminérgicas tratadas MPTP	La inhibición de HDAC influyó en la reducción de <i>LDH</i> y aumento de <i>TH</i>	Efecto neuroprotector	Li et al., 2021	
			Restauración de PMM y daños estructurales de mitocondrias Aumento tamaño celular Reducción MS. Mejora déficit olfatorio		
ICL-SIRT070	Líneas celulares dopaminérgicas expuestas a neurotoxinas	Inhibición <i>SIRT2</i>	Efecto neuroprotector	Di Fruscia et al., 2015	

HDACi: Inhibidores de las deacetilasas de histonas; **SAHA:** Ácido Hidroxámico de Suberoilánilida; **ICL-SIRT070:** 3-((2-metoxicnaftalen-1-il)metil)-7-((piridin-3-ilmetil)amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno [2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona; **Células SH-SY5Y:** Modelo celular de neuroblastoma; **MPTP:** 1-metil, 4-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirina; **SIRT2:** Sirtuina 2; **GDNF:** factor neurotrófico derivado de la glía; **PMM:** Potencial de membrana; **LDH:** enzima lactato deshidrogenasa; **TH:** tiroxina hidroxilasa; **MS:** Síntomas motores.

Tabla 3*Resumen de los artículos incluidos en la revisión (continuación)*

Mecanismo	Fármaco	Modelo	Efecto epigenético	Efecto terapéutico	Referencia
HDMi	GSK-J4	Ratas expuestas a 6-OHDA y H202	Inhibición demetilación de KDM1A Estimulación expresión gen <i>ferroportin-1</i> Trimetilación histona H3	Efecto neuroprotector Eliminación exceso de hierro Disminución necrosis neuronas dopaminérgicas expuestas a 6-OHDA y H202 Reducción estrés oxidativo Disminución MS	Mu et al., 2020
HMTi	ROH	Células de neuroblastoma SH-SY5Y expuestas a MPTP	Inhibición histona KMT4 Inhibición actividad EHMT	Efecto neuroprotector Restablecimiento niveles normales conexiones sinápticas	Sugeno et al., 2016
	UNC0638	Modelos de moscas <i>Drosophila</i> transgénicas expuestas a MPTP	Hiperacetilación histona H3	Efecto neuroprotector Inhibición degradación axonal Promoción proliferación celular	Mazzochi et al., 2021
Fosforilación de histonas	DCP-LA Briostatina	Células dopaminérgicas (mutante alfa-sinucleína) Ratones (mutante alfa-sinucleína)	Activación fosforilación histona H4	Efecto neuroprotector de oxidación celular Mantenimiento de histonas en el núcleo celular	Wu et al., 2017

HDMi: Inhibidores de demetiladas de histonas; **HMTi:** Inhibidores de metiltransferasas de histonas; **GSK-J4:** 4-(2,3-diclorofenil)-N-(4-((1,3-tiazol-2-il)amino)fenil)benzamida; **ROH:** Ácido retinoico; **DCP-LA:** Dietil-carbamil Lipoato; **6-OHDA:** 6-hidroxidopamina; **H202:** Peróxido de hidrógeno; **Células SH-SY5Y:** Modelo celular de neuroblastoma; **MPTP:** 1-metil, 4-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropirina; **KDM1A:** Desmetilasa de lisina específica 1A; **KMT4:** Metiltransferasa de lisina 4; **EHMT:** Homólogo Enhancer de Zeste 1; **MS:** Síntomas motores.

Discusión

Las enfermedades neurodegenerativas son patologías que están adquiriendo cada vez más relevancia e incidencia en la sociedad a consecuencia del envejecimiento demográfico, especialmente en los países occidentales (Silguero et al., 2014). Esto implica una creciente necesidad de atención médica y apoyo para pacientes y cuidadores.

La EP tiene un carácter crónico y multifactorial, por lo que existen bastantes controversias sobre su etiología. Las variantes genéticas identificadas, relacionadas con el curso de la patología, sólo explican un número reducido de los casos. Sin embargo, la ontología de la inmensa mayoría restante sigue siendo un conflicto difícil de resolver entre la comunidad científica (Bloem et al., 2021; Kalinderi et al., 2016; Tansey et al., 2022). Durante las últimas décadas, los investigadores y clínicos concuerdan en que este tipo de enfermedades complejas y multifactoriales tienen un importante factor ambiental, influyendo así la exposición a agentes tóxicos, patologías prevalentes, repuesta a fármacos o rutinas de la vida diaria. (Alvarado, 2020; Ascherio & Schwarzschild, 2016; Cervantes-Arriaga, 2021; Pagano et al., 2018; Peng et al., 2020; Sääksjärvi et al., 2014; Velarde-Avalos et al., 2016; Wang et al., 2014). A este nivel, durante los últimos años, se ha prestado especial atención a la epigenética, como la influencia que el ambiente ejerce en la función de los genes, sin afectar al código genético (Van Heesbeen & Smidt, 2019). La epigenética constituye un conjunto de procesos dinámicos que influyen en la expresión de los genes, y, por tanto, en la síntesis de proteína necesaria para ejercer las funciones básicas celulares. Estos procesos epigenéticos están estrictamente regulados, de modo que las alteraciones en esta regulación se asocian a una expresión aberrante de genes que desencadenan una respuesta patológica (Teijido & Cacabelos, 2016; Van Heesbeen & Smidt, 2019).

Durante los últimos años se han hecho grandes esfuerzos por diagnosticar la EP en estadios precoces, antes de la manifestación de los síntomas (Khan et al., 2023). A este nivel,

uno de los biomarcadores precoces a los que se les está prestando atención es el déficit olfatorio, presente en más del 90% de pacientes (Shill et al., 2021). Sin embargo, este déficit se puede confundir con el causante del debut de otras patologías. En esta misma dirección, en las dos últimas décadas se han identificado alteraciones en la regulación de ciertos mecanismos epigenéticos que pueden servir como biomarcadores que permitan establecer un diagnóstico precoz de enfermedades complejas, como la EP. Estos biomarcadores se relacionan con la activación de procesos que inician la cascada tóxica asociada al desarrollo de la EP, y con la inhibición de procesos de neurogénesis, plasticidad neuronal y neuroprotección (Tejjido & Cacabelos, 2016; Zhang et al., 2020b).

Actualmente, no existe una terapia capaz de restaurar los niveles premórbidos de los pacientes, por lo que la estrategia utilizada va enfocada a intentar paliar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los consultantes. Además, los medicamentos utilizados para su tratamiento, como la L-dopa, poseen una gran cantidad de efectos adversos como discinesias, e inducen toxicidad dosis-dependiente (Salom & Láinez, 2023). El diagnóstico precoz de la EP, en estadios asintomáticos, unido a la reversibilidad de las alteraciones epigenéticas, ha motivado a los investigadores a utilizar tratamientos que reviertan estas alteraciones. Esto permitiría ofrecer un tratamiento precoz, que se administrase antes de que el proceso neurodegenerativo avanzase de forma irreversible.

Las investigaciones revisadas en el presente trabajo demuestran los potenciales efectos terapéuticos de distintos medicamentos con base epigenética a nivel preclínico en modelos celulares (cultivos celulares de neuronas o glía de distintas regiones cerebrales, modelos de neuroblastoma humano) y modelos animales (ratas, ratones, peces) transgénicos o expuestos a neurotóxicos que inducen síndrome parkinsoniano. La mayoría de los fármacos recientemente analizados inciden sobre los procesos de modificaciones de histonas (Tabla 2). Estos tratamientos intentan incidir en los procesos fisiológicos subyacentes de la EP

modificando las alteraciones epigenéticas asociadas al inicio y progresión de la patología. De hecho, se ha observado una reducción de la sintomatología en modelos animales a partir del tratamiento con TSA (Suo et al., 2015), PB (Zhou et al., 2011), GSK-J4 (Mu et al., 2020), y HGC (Li et al., 2021).

Una de las principales características fisiopatológicas de la EP es la formación de los cuerpos de Lewy por acumulación de agregados anómalos de alfa-sinucleína (Sebastián et al., 2019). Este proceso se produce por: (i) alteraciones epigenéticas que modifican la expresión del gen de la alfa-sinucleína, *SNCA* (Polymeropoulos et al., 1997); (ii) disfunción mitocondrial, que provoca un aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS), por descompensación de los sistemas antioxidantes (Fernández, 2013). Estos procesos oxidativos inciden de forma negativa sobre la estructura y funcionamiento de las mitocondrias, promoviendo a su vez la necrosis de neuronas dopaminérgicas (Bhatti et al., 2017; Raza & Anjum, 2019); (iii) disfunción en los sistemas de degradación de proteínas, que favorece la formación de agregados de alfa-sinucleína a nivel extracelular (García & Hinojosa, 2020). Otros procesos implicados en el desarrollo de la EP se asocian a la reducción de los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), proteína implicada en el crecimiento celular, supervivencia y plasticidad sináptica, así como en la cantidad de tirosina hidroxilasa (TH), esencial en la síntesis de catecolaminas y en la plasticidad cerebral (Palasz et al., 2020).

La metilación de algunas histonas está asociada a la sobreexpresión de ciertos genes, como el *SNCA*, que promueven la acumulación de agregados de alfa-sinucleína. Se ha visto que inhibidores de metiltransferasas de histonas, como el Ácido Retinoico (ROH) y UNC0639, ejercen un efecto neuroprotector, disminuyendo los niveles de metilación de estas histonas, y, por tanto, restaurando los niveles normales de expresión de *SNCA*, que conlleva a una disminución del exceso de alfa-sinucleína y en la recuperación de la sinapsis (Sugeno et al., 2016).

La disfunción mitocondrial se ha corregido en diferentes estudios con inhibidores de las HDACs (HDACi) y de HDMs (HDMi). El Fenilbutirato (PB) y el GSK-J4 aumentan la expresión de genes con función neuroprotectora sobre los procesos oxidativos (Zhou et al., 2011; Mu et al., 2020). Además, también se observó que GSK-J4, a través de la hiperacetilación del transportador de hierro, promueve la eliminación del excedente de metal encontrado en pacientes con EP, lo que reduce los niveles tóxicos de este en la célula (Mu et al., 2020). Adicionalmente, de forma indirecta, la restauración de niveles adaptativos de hierro puede incidir de forma positiva en la disfunción mitocondrial, tal y como muestra un estudio experimental reciente de Prasuhn et al. (2022). Por otro lado, se ha visto que el HDACi, Tricostatina A (TSA), corrige el exceso de fragmentación mitocondrial en modelos celulares y animales expuestos al tóxico MPTP. La TSA, provoca la acetilación de histonas, aumentando la expresión del gen de la mitofusina 2 (*Mfn2*), que codifica para una proteína de fusión mitocondrial. La eficiencia energética mitocondrial aumenta cuando las mitocondrias se fusionan, formando redes mitocondriales. En un estudio (Zhu et al., 2014), la TSA aumentó la expresión del gen de la *Mfn2*, inhibiendo la fragmentación mitocondrial y favoreciendo el metabolismo energético en ensayos preclínicos con modelos celulares y animales de EP. Otros dos HDACi, el MS-275 y el HGC también actúan restaurando el metabolismo mitocondrial en modelos celulares y animales de EP (Pinho et al., 2016; Li et al., 2021). Adicionalmente, el ácido Valproico (VPA), también a partir de la hiperacetilación de la histona H3, actúa inhibiendo los marcadores apoptóticos provocando una disminución en los niveles de alfa-sinucleína (Kidd et al., 2010; Kidd et al., 2011; Stahl et al., 2021).

Otros compuestos, como el Fenilbutirato, PB (Zhou et al., 2011); el Ácido Hidroxámico de Suberoilánilida, SAHA (Chen et al., 2012; Kidd et al., 2010), la Tricostatina A, TSA (Suo et al., 2015), el Entinostat, MS-275 (Pinho et al., 2016) y el HGC (Li et al., 2021) actúan como neuroprotectores, aumentando la expresión de genes relacionados con el

crecimiento, diferenciación celular y procesos de plasticidad, tanto a nivel de neuronas dopaminérgicas (*BDNF*, *TH*), como a nivel de células de la glía (factor neurotrófico derivado de la glía, *GDNF*).

A pesar de lo prometedores que son estos resultados, se deben tener en cuenta dos consideraciones importantes. En primer lugar, estos tratamientos se basan en alteraciones epigenéticas relacionadas con el proceso de la EP (biomarcadores). Algunos de estos biomarcadores están bien caracterizados por distintos grupos de investigación, sin embargo, no existe un consenso para muchos de ellos. Por otro lado, se han detectado muchos biomarcadores que no son específicos de la EP, sino que pueden iniciarse como respuesta común a otros procesos patológicos. Por tanto, es necesario reforzar los estudios para identificar una “firma epigenética” de alteraciones específicas de EP, con el fin de diseñar o analizar fármacos con una diana terapéutica más precisa. En segundo lugar, todos estos estudios de análisis de tratamientos epigenéticos se encuentran a nivel preclínico, es decir, todos están realizados en modelos celulares y animales de EP, pero no hay estudios a nivel clínico con paciente. Algunos de estos tratamientos, como el VPA, han sido aprobados para el tratamiento del trastorno bipolar o como anticonvulsivos, mientras que otros han sido autorizados para la terapia de distintos tipos de cáncer (Tejido & Cacabelos, 2016). Sin embargo, ninguno de estos compuestos ha sido homologado aún para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos. Esto puede deberse a que la etiología y los procesos fisiopatológicos de estas enfermedades son especialmente difíciles de entender (Tejido & Cacabelos, 2016; Bloem et al., 2021; Kalinderi et al., 2016; Tansey et al., 2022).

En respuesta a esta crítica, se están analizando los efectos del tratamiento con nutraceuticos. Se trata de complementos nutritivos que se incorporan en la dieta y que, además, tienen un beneficio terapéutico demostrado. Sumado a las capacidades de estos compuestos como tratamientos epigenéticos, la ventaja de su utilización radica en la

inexistencia o reducida presencia de efectos secundarios, la rentabilidad, disponibilidad y diversidad de ellos, así como la incidencia positiva en el nivel de salud general del paciente (Cacabelos et al., 2021; Martínez-Iglesias et al., 2023).

Por un lado, la *cúrcuma*, es un compuesto fenólico que proviene de la hierba *Cúrcuma longa*, y posee efectos antiinflamatorios y antioxidantes. Destaca su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica y la aprobación de la FDA como un alimento beneficioso y con baja toxicidad (Kuttan et al., 1985). Aunque únicamente ha sido estudiada en pacientes con enfermedades psiquiátricas y Enfermedad de Alzheimer, atendiendo a sus efectos terapéuticos, puede ser potencialmente eficaz para el tratamiento de la EP, aunque se requiere más investigación al respecto. Por otro lado, el té verde tiene efectos antioxidantes a concentraciones bajas gracias a su compuesto principal: el galato de epigallocatequina (*EGCG*). Como consecuencia, disminuye la agregación de alfa-sinucleína, y restaura los niveles de respiración y potencial de membrana de las mitocondrias (Mao, et al., 2021). Una de las principales críticas asociadas a este epifármaco es su toxicidad hepática, por lo cual es necesario más investigación para lograr establecer la dosis eficaz que no induzca toxicidad. El potencial terapéutico de ambos nutraceuticos se ha visto asociado a su papel como inhibidores de enzimas *metiltransferasas* (*DNMTi*), que incide directamente en la metilación del DNA y de las histonas (Martínez-Iglesias et al., 2023).

Adicionalmente, se ha observado que la dieta es un potente tratamiento epigenético al incidir en el equilibrio oxidativo y el transporte de neurotoxinas ambientales (Archer & Kostrzewa, 2015). De forma más concreta, los alimentos ricos en vitaminas A, C y E tienen efectos antioxidantes, reduciendo así la disfunción mitocondrial observada en pacientes con EP (Beetch et al., 2020). Las vitaminas B2, B6, B12 y el ácido fólico inciden en el metabolismo del carbono y metilación del DNA, por lo que también se relacionan con potenciales efectos neuroprotectores (Miranda-Morales et al., 2017). Otros estudios

relacionan las dietas altas en lácteos con el aumento del riesgo de EP (Jiang et al., 2014) y la dieta mediterránea y aceite de nuez como efectos protectores (Archer & Kostrzwa, 2015).

Por último, el Atremorine, un derivado de la planta *Vicia faba L.*, destaca como el gran epifármaco en el tratamiento de EP. Produce cambios en la motilidad gastrointestinal (Martínez-Iglesias et al., 2020) y mejora los niveles de catecolaminas revirtiendo las alteraciones en la metilación (Martínez-Iglesias et al., 2023). Diferentes estudios mostraron una respuesta positiva del 97% (Cacabelos et al., 2021) y del 100% (Martínez-Iglesias et al., 2023) ante la administración de Atremorine en pacientes con EP, por lo que se postula como una gran alternativa, de origen natural, sin efectos secundarios observados, para el tratamiento de esta enfermedad neurodegenerativa.

Ante la nueva vía de intervención que presenta la Epigenética, se plantea la rotunda necesidad de establecer equipos multidisciplinares en los que el conocimiento y práctica de los profesionales se complementen y puedan dotar al paciente de una mejor experiencia. En estos grupos de trabajo cobra especial importancia la figura del psicólogo, ya que el diagnóstico epigenético, así como su tratamiento, tiene multitud de implicaciones emocionales ante las que el profesional tiene que responder, atender y acompañar.

El estudio de los biomarcadores epigenéticos permite establecer “posibles diagnósticos” en edades más tempranas, lo que conlleva multitud de implicaciones emocionales en los pacientes. En este sentido, suelen aparecer sentimientos de culpa, tristeza, miedo, incertidumbre y desesperanza (Austin, 2020) que es necesario trabajar en terapia para poder dirigir y motivar al paciente hacia el inicio del tratamiento.

La existencia de cierta predisposición epigenética es vivida por los consultantes como un acontecimiento estresante, incierto y ansioso que puede tener implicaciones psicológicas en el presente. La tarea del psicólogo radica en hacer entender al paciente que la existencia de

esta predisposición no implica una relación causa-efecto y que, fundamentado en la esencia de la epigenética, los factores de riesgo pueden convertirse en factores protectores a través de la potencial reversibilidad de dichas alteraciones. En este sentido, el psicólogo tiene que ser capaz de cultivar expectativas de resultado positivas que influyan en la motivación para iniciar cambios sobre las modificaciones epigenéticas. Resulta esencial en este punto una comunicación asertiva, cercana y empática que permita al consultante entender el trastorno, la esencia de la epigenética y los potenciales efectos terapéuticos de los tratamientos para favorecer la credibilidad de la terapia e incidir en la motivación al cambio. Además, los beneficios potenciales de estos *epifármacos*, junto con sus limitados efectos secundarios, pueden ser utilizados como herramientas por parte del profesional.

Ante la incertidumbre asociada al diagnóstico, los psicólogos deben trabajar las técnicas para manejar el estrés. Una de las estrategias más utilizadas para la disminución de los niveles de ansiedad es el ejercicio físico, que tiene implicaciones positivas tanto a nivel psicológico como orgánico (Guerra et al., 2017). La actividad deportiva ha demostrado tener efectos beneficiosos en la reducción del estrés a través de la estimulación de las catecolaminas y endorfinas, lo que, a su vez, influye de manera positiva en el déficit de dopamina observado en pacientes con EP (Hötting & Röder, 2013). Además, el ejercicio físico también puede utilizarse como estrategia terapéutica para los síntomas no motores ya que actúa reduciendo la sintomatología depresiva, mejora el estado de ánimo y tiene implicaciones positivas en los trastornos del sueño observados en estos pacientes (Reynolds et al., 2016; Salazar et al., 2019). De esta manera, la actividad deportiva se postula como un potencial tratamiento epigenético para los síntomas asociados a la EP.

Por otro lado, con el objetivo de fomentar la adherencia al tratamiento, resulta fundamental incidir en los sentimientos de culpa experimentados por los consultantes. La habilidad del psicólogo radica en ayudar al paciente a dar sentido al diagnóstico precoz y

asintomático de la enfermedad, de tal manera que, a través de un proceso de internalización, consiga integrarlo en su historia de vida y evitar así la indefensión aprendida. A partir de la aceptación, el profesional de la salud mental tratará de incidir en el sentimiento de culpa y devolver la responsabilidad asociada a este desde una perspectiva más positiva, incidiendo en las posibilidades que tiene de actuar y de cambiar. Esta devolución puede generar en el paciente cierto empoderamiento que actúe como motor de cambio e incida de manera positiva en la autoeficacia y autoestima, potenciando así la capacidad de resiliencia del consultante (Bandura, 1997).

Además, otro elemento fundamental en la adherencia al tratamiento es la alianza terapéutica, pudiendo llegar a contribuir hasta en un 15% en la varianza de los resultados de la psicoterapia (Norcross & Lambert, 2019). Establecer un clima seguro, en el que el paciente se sienta recogido, escuchado, no juzgado y validado incide positivamente en la confianza entre el profesional y el consultante lo que fortalece su motivación para continuar con el tratamiento.

Otro factor clave en este proceso es la comunicación entre el profesional y el paciente. El estudio epigenético tiene importantes implicaciones a todos los niveles, por lo que los pacientes tienen el derecho de conocerlas antes del inicio del procedimiento. Además, también existe la posibilidad de que, durante el proceso, el paciente decida cambiar de idea y no finalizarlo. Esta decisión es importante recogerla y atenderla (Ryan et al., 2015). El establecimiento de una comunicación fluida entre el psicólogo y el consultante, que consiga resolver todas las dudas instauradas en este último con el fin de intentar reducir su ansiedad y enfocar de una manera positiva el tratamiento epigenético, se posiciona como uno de los aspectos más importantes de la terapia. Además, una buena comunicación se plantea como elemento fundamental en la toma de decisiones compartida (TDC).

La TDC es una relación establecida entre los profesionales y los pacientes que pone en común las preferencias, valores y creencias de estos últimos con la evidencia empírica, con el fin de tomar la mejor decisión en función del contexto y las características individuales del paciente. La TDC es un elemento fundamental en la Terapia centrada en el Paciente (TCP) (Barry et al., 2012). En el contexto de los tratamientos epigenéticos, la TDC puede utilizarse como una estrategia terapéutica. Según algunos autores, casi un tercio de los pacientes diagnosticados con EP declararon que sus profesionales de referencia tomaron decisiones referidas a su tratamiento sin ser consultados previamente, incidiendo ello en la relación terapéutica (Armstrong et al., 2019). El psicólogo tiene la responsabilidad de trasladar la información al paciente de una forma clara, concisa y legible con el fin de que los consultantes sientan la confianza necesaria para plantear dudas, miedos y preocupaciones y tomar así la mejor decisión. En este punto, el funcionamiento de la epigenética, su reversibilidad, los efectos terapéuticos asociados, y la ausencia de reacciones adversas relacionadas con el consumo de estos *epifármacos*, son puntos importantes sobre los que incidir.

Conclusión

A partir de la elaboración del presente trabajo se concluye que:

1. La Enfermedad de Parkinson (EP) constituye uno de los trastornos neurodegenerativos más prevalentes. El diagnóstico se basa en criterios clínicos, tras la aparición de los primeros síntomas, momento en que el curso neurodegenerativo se encuentra en estadios avanzados. Por tanto, los tratamientos actuales tienen un carácter sintomático, pero no son efectivos para detener la progresión de la enfermedad.
2. La detección de biomarcadores epigenéticos puede ayudar al diagnóstico precoz de la enfermedad. Actualmente se están investigando fármacos y productos naturales

prometedores, que son capaces de revertir las alteraciones epigenéticas patológicas en modelos celulares y animales de EP, mostrando efectos beneficiosos en procesos de neurogénesis, mantenimiento de la plasticidad neuronal y reduciendo la neurotoxicidad y neuroinflamación en estos modelos.

3. Muchos de estos tratamientos de base epigenética están ya aprobados para el tratamiento de otras enfermedades complejas, como el cáncer. Sin embargo, todavía no existen ensayos clínicos en fase avanzada para la administración de estos tratamientos en EP. Por tanto, es necesario avanzar en esta línea para obtener un tratamiento precoz que mitigue, o al menos retrase, el avance del proceso neurodegenerativo.
4. Es importante reflexionar y reivindicar sobre el papel del psicólogo en cuanto a la comunicación con los pacientes y sus familias sobre un diagnóstico precoz en periodos asintomáticos de la enfermedad, el afrontamiento de ese diagnóstico y la adherencia a un tratamiento con una finalidad preventiva, más que curativa.

Referencias

- Allam, M. F., Del Castillo, A. S., & Navajas, R. F. (2003). Parkinson's disease risk factors. *Revista Neurología*, 36(8), 749-755.
https://www.researchgate.net/publication/10784544_Parkinson%27s_disease_risk_factors
- Alvarado, M. (2020). Neuropatía Periférica en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 83(4), 269-277. <http://dx.doi.org/10.20453/rnp.v83i4.3892>
- Archer, T., & Kostrzewa, R. M. (2015). Physical exercise alleviates health defects, symptoms, and biomarkers in schizophrenia spectrum disorder. *Neurotoxicity research*, 28, 268-280. <https://doi.org/10.1007/s12640-015-9543-y>
- Armstrong, M. J., Rastgardani, T., Gagliardi, A. R., & Marras, C. (2019). Barriers and facilitators of communication about off periods in Parkinson's disease: qualitative analysis of patient, carepartner, and physician interviews. *PLoS One*, 14(4), e0215384. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215384>
- Ascherio, A., & Schwarzschild, M. A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet Neurology*, 15(12), 1257-1272.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7)
- Austin, J. C. (2020). Evidence-based genetic counseling for psychiatric disorders: A road map. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 10(6), 1-14.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036608>
- Balestrino, R., & Schapira, A. H. V. (2020). Parkinson disease. *European journal of neurology*, 27(1), 27-42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>

- Bandura, A. (1997). *Self-efficacy: The exercise of control*. W. H. Freeman/Times Books/ Henry Holt & Co.
- Bang, Y., Lim, J., & Choi, H. J. (2021). Recent advances in the pathology of prodromal non-motor symptoms olfactory deficit and depression in Parkinson's disease: clues to early diagnosis and effective treatment. *Archives of Pharmacal Research*, 44(6), 588-604. <https://doi.org/10.1007/s12272-021-01337-3>
- Barry, M. J., & Edgman-Levitan, S. (2012). Shared Decision Making — The Pinnacle of Patient-Centered Care. *New England Journal of Medicine*, 366(9), 780-781. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1109283>
- Beetch, M., Harandi-Zadeh, S., Shen, K., Lubecka, K., Kitts, D. D., O'Hagan, H. M., & Stefanska, B. (2020). Dietary antioxidants remodel DNA methylation patterns in chronic disease. *British journal of pharmacology*, 177(6), 1382-1408. <https://doi.org/10.1111/bph.14888>
- Bendersky, D., Ajler, P., & Yampolsky, C. (2014). El uso de la neuromodulación para el tratamiento del temblor. *Surgical Neurology International*, 5(5), 232-246. <https://doi.org/10.4103%2F2152-7806.137944>
- Bhatti, J. S., Bhatti, G. K., & Reddy, P. H. (2017). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders - A step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1863(5), 1066-1077. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.11.010>
- Bloem, B. R., Okun, M. S., & Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *The Lancet*, 397(10291), 2284-2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X)

- Bonifati, V., Rizzu, P., Van Baren, M. J., Schaap, O., Breedveld, G. J., Krieger, E., Dekker, M. C., Squitieri, F., Ibanez, P., Joosse, M., Van Dongen, J. W., Vanacore, N., Van Swieten, J. C., Brice, A., Meco, G., Van Duijin, C. M., Oostra, B. A., & Heutink, P. (2003). Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science*, 299(5604), 256-259. <https://doi.org/10.1126/science.1077209>
- Brandão, P., Munhoz, R., Grippe, T., Cardoso, F., De Almeida, E., Castro, B., Titze-De-Almeida, R., Tomaz, C., Tavares, M. (2020). Cognitive impairment in Parkinson's disease: a clinical and pathophysiological overview. *Journal of the Neurological Sciences*, 419, 117177. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117177>
- Cacabelos, R., Carrera, I., Martínez, O., Alejo, R., Fernández-Novoa, L., Cacabelos, P., Corzo, L., Rodríguez, S., Alcaraz, M., Nebril, L., Tellado, I., Cacabelos, N., Pego, R., Naidoo, V., & Carril, J. C. (2021). Atremorine in Parkinson's disease: From dopaminergic neuroprotection to pharmacogenomics. *Medicinal Research Reviews*, 41(5), 2841-2886. <https://doi.org/10.1002/med.21838>
- Cacabelos, R., & Tejjido, O. (2018). Epigenetics of brain aging. In J. L. Ram & P. M. Conn (Eds.), *Conn's Handbook of Models for Human Aging* (pp. 1041-1065). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811353-0.00074-9>
- Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A., Ghiglieri, V., & Di Filippo, M. (2014). Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nature neuroscience*, 17(8), 1022-1030. <https://doi.org/10.1038/nn.3743>
- Carrillo, F. (2019). Enfermedad de Parkinson y parkinsonismos. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(73), 4273-4284. <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.03.002>

- Cavalli, G., & Heard, E. (2019). Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature*, *571*(7766), 489-499. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1411-0>
- Cervantes-Arriaga, A., Esquivel-Zapata, Ó., Escobar-Valdivia, E., García-Romero, D., Alcocer-Salas, Á., & Rodríguez-Violante, M. (2021). Asociación entre comorbilidades cardiometabólicas y enfermedad de Parkinson en población mexicana. *Gaceta médica de México*, *157*(6), 645-650. <https://doi.org/10.24875/gmm.21000294>
- Chen, S. H., Wu, H. M., Ossola, B., Schendzielorz, N., Wilson, B. C., Chu, C. H., Chen, S. L., Wang, Q., Zhang, D., Qian, L., Hong, J. S., & Lu, R. B. (2012). Suberoylanilide hydroxamic acid, a histone deacetylase inhibitor, protects dopaminergic neurons from neurotoxin-induced damage. *British journal of pharmacology*, *165*(2), 494-505. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01575.x>
- Chen, Y. W., Huang, C. Y., Chen, J. H., Hsiao, C. L., Hong, C. T., Wu, C. Y., & Chang, E. H. (2022). Living with Parkinson's disease: Disease and medication experiences of patients and caregivers. *International Journal of Qualitative Studies on Health and Well-Being*, *17*(1). <https://doi.org/10.1080/17482631.2021.2018769>
- Choong, C. J., Sasaki, T., Hayakawa, H., Yasuda, T., Baba, K., Hirata, Y., Uesato, S., & Mochizuki, H. (2016). A novel histone deacetylase 1 and 2 isoform-specific inhibitor alleviates experimental Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, *37*, 103-116. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.001>
- Connolly, B. S., & Lang, A. E. (2014). Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *Jama*, *311*(16), 1670-1683. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3654>
- Deng, H., Wang, P., & Jankovic, J. (2018). The genetics of Parkinson disease. *Ageing research reviews*, *42*, 72-85. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.12.007>

- De Long, M. R., & Wichmann, T. (2007). Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Archives of neurology*, 64(1), 20-24. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.1.20>
- Di Fruscia, P., Zacharioudakis, E., Liu, C., Moniot, S., Laohasinnarong, S., Khongkow, M., Harrison, I. F., Koltsida, K., Reynolds, C. R., Schmidtkunz, K., Jung, M., Chapman, K. L., Steegborn, C., Dexter, D. T., Sternberg, M. J., Lam, E. W. F., & Fuchter, M. J. (2015). The Discovery of a Highly Selective 5, 6, 7, 8-Tetrahydrobenzo [4, 5] thieno [2, 3-d] pyrimidin-4 (3H)-one SIRT2 Inhibitor that is Neuroprotective in an in vitro Parkinson's Disease Model. *ChemMedChem*, 10(1), 69-82. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201402431>
- Fernández, E. (2013). Agregación de alfa-sinucleína y degeneración Parkinsoniana. *Fisiología: Boletín informativo de la SECF*, 15(2), 17-19 <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/31324/Agregaciondealfasinucleina.pdf>
- Formisano, L., Guida, N., Laudati, G., Mascolo, L., Di Renzo, G., & Canzoniero, L. M. (2015). MS-275 inhibits aroclor 1254-induced SH-SY5Y neuronal cell toxicity by preventing the formation of the HDAC3/REST complex on the synapsin-1 promoter. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 352(2), 236-243. <https://doi.org/10.1124/jpet.114.219345>
- García, J., & Hinojosa, I. (2020). Parkinson's disease: neurodegeneration associated with Oxidative Stress. *Panorama Cuba y Salud*, 15(2), 45-52. <https://www.medigraphic.com/pdfs/cubaysalud/pcs-2020/pcs202f.pdf>
- Gen, M. C., Rosales, M. B., Esquivel, A. D., & Kabbabe, R. S. (2023). Actualización en tratamiento farmacológico de los síntomas motores de la Enfermedad de Parkinson. *Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad de Iberoamérica*, 1(1), 68-91. <https://doi.org/10.54376/rcmui.v1i1.150>

- Guerra, J. R., Gutiérrez, M., Zavala, M., Singre, J., Goosdenovich, D., & Romero, E. (2017). Relación entre ansiedad y ejercicio físico. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 36(2), 169-177.
<https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/21>
- Hirata, Y., Sasaki, T., Kanki, H., Choong, C. J., Nishiyama, K., Kubo, G., Hotei, A., Taniguchi, M., Mochizuki, H., & Uesato, S. (2018). New 5-aryl-substituted 2-aminobenzamide-type HDAC inhibitors with a diketopiperazine group and their ameliorating effects on ischemia-induced neuronal cell death. *Scientific Reports*, 8(1), 1400. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19664-9>
- Hisahara, S., & Shimohama, S. (2011). Dopamine receptors and Parkinson's disease. *International journal of medicinal chemistry*, 1(1), 1-16.
<https://doi.org/10.1155/2011/403039>
- Hötting, K., & Röder, B. (2013). Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(9), 2243-2257.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.04.005>
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*, 55(3), 181-184.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>
- Jeffries, M. A. (2020). The development of epigenetics in the study of disease pathogenesis. In C. Chang & Q. Lu (Eds.), *Epigenetics in Allergy and Autoimmunity. Advances in Experimental Medicine and Biology. Volume 1253* (pp. 57-94). Springer.
https://doi.org/10.1007/978-981-15-3449-2_2

- Jiang, W., Ju, C., Jiang, H., & Zhang, D. (2014). Dairy foods intake and risk of Parkinson's disease: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *European journal of epidemiology*, 29, 613-619. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9921-4>
- Kalinderi, K., Bostantjopoulou, S., & Fidani, L. (2016). The genetic background of Parkinson's disease: current progress and future prospects. *Acta Neurologica Scandinavica*, 134(5), 314-326. <https://doi.org/10.1111/ane.12563>
- Khan, M. A., Haider, N., Singh, T., Bandopadhyay, R., Ghoneim, M. M., Alshehri, S., Taha, M., Ahmad, J., & Mishra, A. (2023). Promising biomarkers and therapeutic targets for the management of Parkinson's disease: recent advancements and contemporary research. *Metabolic Brain Disease*, 38(3), 873-919. <https://doi.org/10.1007/s11011-023-01180-z>
- Kidd, S. K., & Schneider, J. S. (2010). Protection of dopaminergic cells from MPP+-mediated toxicity by histone deacetylase inhibition. *Brain research*, 1354, 172-178. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.07.041>
- Kidd, S. K., & Schneider, J. S. (2011). Protective effects of valproic acid on the nigrostriatal dopamine system in a 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *Neuroscience*, 194, 189-194. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.08.010>
- Kouli, A., Torsney, K. M., & Kuan, W. L. (2018). Parkinson's disease: etiology, neuropathology, and pathogenesis. In T. B. Stoker & Greenland, J. C. (Eds.), *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* (pp. 3-26) Codon Publications. <https://doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch1>
- Kulisevsky, J., Luquin, M. R., Arbelo, J. M., Burguera, J. A., Carrillo, F., Castro, A., Chacón, J., García-Ruiz, P. J., Lezcano, E., Mir, P., Martínez-Torres, I., Puente, V., Sesar, A.,

- Valldeoriola-Serra, F., & Yañez, R. (2013). Enfermedad de Parkinson avanzada. Características clínicas y tratamiento (parte I). *Neurología*, 28(8), 503-521.
<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2013.05.001>
- Kuttan, R., Bhanumathy, P., Nirmala, K., & George, M. C. (1985). Potential anticancer activity of turmeric (*Curcuma longa*). *Cancer letters*, 29(2), 197-202.
[https://doi.org/10.1016/0304-3835\(85\)90159-4](https://doi.org/10.1016/0304-3835(85)90159-4)
- Kwa, F. A., & Jackson, D. E. (2018). Manipulating the epigenome for the treatment of disorders with thrombotic complications. *Drug discovery today*, 23(3), 719-726.
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.01.004>
- Lamolle, G., & Musto, H. (2018). Genoma Humano. Aspectos estructurales. *Anales de la Facultad de Medicina*, 5(2), 12-28. <https://doi.org/10.25184/anfamed2018v5n2a10>
- Lees, A. J. (2009). The Parkinson chimera. *Neurology*, 72(7), 2-11.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318198daec>
- Legüe, M. (2022). Relevancia de los mecanismos epigenéticos en el neurodesarrollo normal y consecuencias de sus perturbaciones. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 33(4), 347-357. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2022.07.001>
- León, J. B. (2018). Epidemiología de la enfermedad de Parkinson en España y su contextualización mundial. *Revista de neurología*, 66(4), 125-134.
<https://doi.org/10.33588/rn.6604.2017440>
- Li, B., Yang, Y., Wang, Y., Zhang, J., Ding, J., Liu, X., Jin, Y., Lian, B., Ling, Y., & Sun, C. (2021). Acetylation of NDUFV1 induced by a newly synthesized HDAC6 inhibitor HGC rescues dopaminergic neuron loss in Parkinson models. *Iscience*, 24(4), 102302.
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102302>

Lujambio, A., & Lowe, S. W. (2012). The microcosmos of cancer. *Nature*, 482, 347-355.

<https://doi.org/10.1038/nature10888>

Mao, X. Y., Yin, X. X., Guan, Q. W., Xia, Q. X., Yang, N., Zhou, H. H., Liu, Z. Q., & Jin, W.

L. (2021). Dietary nutrition for neurological disease therapy: Current status and future directions. *Pharmacology & Therapeutics*, 226, 107861.

<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107861>

Martínez, C. J. (2019). Epigenética y salud: un análisis desde el pensamiento complejo.

Revista Salud Bosque, 9(2), 27-34. <https://doi.org/10.18270/rsb.v9i2.2796>

Martínez-Fernández, R., Sánchez-Ferro, Á., & Obeso, J. Á. (2016). Actualización en la enfermedad de Parkinson. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(3), 363-379.

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.06.010>

Martínez-Iglesias, O., Naidoo, V., Carril, J. C., Carrera, I., Corzo, L., Rodríguez, S., Alejo, R.,

Cacabelos, N., & Cacabelos, R. (2020). AtreMoline treatment regulates DNA methylation. In *Neurodegenerative Disorders: Epigenetic and pharmacogenetic studies*. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 17(3), 159-171.

<https://doi.org/10.2174/1875692117999201231152800>

Martínez-Iglesias, O., Naidoo, V., Corzo, L., Pego, R., Seoane, S., Rodríguez, S., Alcaraz,

M., Muñiz, A., Cacabelos, N., & Cacabelos, R. (2023). DNA Methylation as a Biomarker for Monitoring Disease Outcome in Patients with Hypovitaminosis and Neurological Disorders. *Genes*, 14(2), 365. <https://doi.org/10.3390/genes14020365>

Mazzocchi, M., Goulding, S. R., Wyatt, S. L., Collins, L. M., Sullivan, A. M., & O'Keefe, G.

W. (2021). LMK235, a small molecule inhibitor of HDAC4/5, protects dopaminergic neurons against neurotoxin- and α -synuclein-induced degeneration in cellular models

of Parkinson's disease. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 115, 103642.

<https://doi.org/10.1016/j.mcn.2021.103642>

Mercuri, N. B., & Bernardi, G. (2005). The 'magic' of L-Dopa: why is it the gold standard Parkinson's disease therapy?. *Trends in pharmacological sciences*, 26(7), 341-344.

<https://doi.org/10.1016/j.tips.2005.05.002>

Miocinovic, S., Somayajula, S., Chitnis, S., & Vitek, J. L. (2013). History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation. *JAMA neurology*, 70(2), 163-171.

<https://doi.org/10.1001/2013.jamaneurol.45>

Miranda-Morales, E., Meier, K., Sandoval-Carrillo, A., Salas-Pacheco, J., Vázquez-Cárdenas, P., & Arias-Carrión, O. (2017). Implications of DNA methylation in Parkinson's disease. *Frontiers in molecular neuroscience*, 10, 225.

<https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00225>

Mu, M. D., Qian, Z. M., Yang, S. X., Rong, K. L., Yung, W. H., & Ke, Y. (2020).

Therapeutic effect of a histone demethylase inhibitor in Parkinson's disease. *Cell Death & Disease*, 11(10), 927. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03105-5>

Neri-Nani, G. A. (2017). Síntomas motores de la enfermedad de Parkinson. *Neurología, neurocirugía y psiquiatría*, 45(2), 45-50. [https://www.medigraphic.com/cgi-](https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=72277)

[bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=72277](https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=72277)

Norcross, J. C., & Lambert, M. J. (2019). Evidence-based psychotherapy relationship: The third task force. In J. C. Norcross & M. J. Lambert (Eds.), *Psychotherapy relationships that work. Volume 1: Evidence-based therapist contributions* (pp. 1-23). Oxford University Press.

Öksüz, N., Öztürk, Ş., & Doğu, O. (2022). Future Prospects in Parkinson's Disease Diagnosis and Treatment. *Archives of Neuropsychiatry*, 59(1), 36-41.

<https://doi.org/10.29399/npa.28169>

Olsen, J. H., Friis, S., & Frederiksen, K. (2006). Malignant melanoma and other types of cancer preceding Parkinson disease. *Epidemiology*, 17(5), 582-587.

<https://doi.org/10.1097/01.ede.0000229445.90471.5e>

Organización mundial de la salud. (2022). *Parkinson disease: a public health approach: technical brief*. Organización mundial de la salud.

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/355973/9789240050983-eng.pdf>

Pagano, G., Polychronis, S., Wilson, H., Giordano, B., Ferrara, N., Niccolini, F., & Politis, M. (2018). Diabetes mellitus and Parkinson disease. *Neurology*, 90(19), e1654-e1662.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005475>

Palacino, J. J., Sagi, D., Goldberg, M. S., Krauss, S., Motz, C., Wacker, M., Klose, J., & Shen, J. (2004). Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in parkin-deficient mice. *Journal of Biological Chemistry*, 279(18), 18614-18622.

<https://doi.org/10.1074/jbc.M401135200>

Palasz, E., Wysocka, A., Gasiorowska, A., Chalimoniuk, M., Niewiadomski, W., & Niewiadomska, G. (2020). BDNF as a promising therapeutic agent in Parkinson's disease. *International journal of molecular sciences*, 21(3), 1170.

<https://doi.org/10.3390/ijms21031170>

Peng, B., Yang, Q., Joshi, R. B., Liu, Y., Akbar, M., Song, B. J., Zhou, S., & Wang, X. (2020). Role of alcohol drinking in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7),

2316. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21072316>

- Pinho, B. R., Reis, S. D., Guedes-Dias, P., Leitão-Rocha, A., Quintas, C., Valentão, P., Andrade, P. B., Santos, M. M., & Oliveira, J. M. (2016). Pharmacological modulation of HDAC1 and HDAC6 in vivo in a zebrafish model: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Pharmacological Research*, *103*, 328-339.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.11.024>
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkmann, J., Schrag, A. E., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers*, *3*(1), 1-21.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- Polymeropoulos, M. H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S. E., Dehejia, A., Dutra, A., Pike, B., Root, H., Rubenstein, J., Boyer, R., Stenroos, E. S., Chandrasekharappa, S., Athanassiadou, A., Papapetropoulos, T., Johnson, W. G., Lazzarini, A. M., Duvoisin, R. C., Di Iorio, G., Golbe, L. I., Nussbaum, R. L. Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*, *276*(5321), 2045-2047.
<https://doi.org/10.1126/science.276.5321.2045>
- Prasuhn, J., Göttlich, M., Gerkan, F., Kourou, S., Ebeling, B., Kasten, M., Hanssen, H., Klein, C., & Brüggemann, N. (2022). Relationship between brain iron deposition and mitochondrial dysfunction in idiopathic Parkinson's disease. *Molecular Medicine*, *28*(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00426-9>
- Raza, C., & Anjum, R. (2019). Parkinson's disease: Mechanisms, translational models and management strategies. *Life sciences*, *226*, 77-90.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.03.057>
- Reynolds, G. O., Otto, M. W., Ellis, T. D., & Cronin-Golomb, A. (2016). The Therapeutic Potential of Exercise to Improve Mood, Cognition, and Sleep in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, *31*(1), 23-38. <https://doi.org/10.1002/mds.26484> Ryan,

- J., Virani, A., & Austin, J. C. (2015). Ethical issues associated with genetic counseling in the context of adolescent psychiatry. *Applied & Translational Genomics*, 5, 23-29. <https://doi.org/10.1016/j.atg.2015.06.001>
- Sääksjärvi, K., Knekt, P., Männistö, S., Lyytinen, J., Jääskeläinen, T., Kanerva, N., & Heliövaara, M. (2014). Reduced risk of Parkinson's disease associated with lower body mass index and heavy leisure-time physical activity. *European journal of epidemiology*, 29(4), 285-292. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9887-2>
- Saavedra, J. S., Millán, P. A., & Buriticá, O. F. (2019). Introducción, epidemiología y diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. *Acta neurológica colombiana*, 35, 2-10. <https://doi.org/10.22379/24224022244>
- Salazar, C. F., Aguilera, E. T., Bolivar, L. A., & Parra, W. A. (2019). Efectos del ejercicio físico sobre la depresión y la ansiedad. *Revista colombiana de Rehabilitación*, 18(2), 128-145. <https://doi.org/10.30788/RevColReh.v18.n2.2019.389>
- Salom, J., & Láinez, J. L. (2023). Parkinson's disease. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(76), 4491-4504. <https://doi.org/10.1016/j.med.2023.03.020>
- Sebastián, A. R., Peralta, L. A., Soldevilla, M. G., & Robles, C. G. (2019). Otras demencias degenerativas. Demencia con cuerpos de Lewy, demencia en la enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal y demencia vascular. *Medicine-Programa de formación Médica Continuada Acreditado*, 12(74), 4347-4356. <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.03.013>
- Shill, H. A., Zhang, N., Driver-Dunckley, E., Mehta, S., Adler, C. H., Beach, T. G. (2021) Olfaction in neuropathologically defined progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders*, 36(7), 1700-1704. <https://doi.org/10.1002/mds.28568>

- Silguero, S. A., Martínez-Reig, M., Arnedo, L. G., Martínez, G. J., Rizos, L. R., & Soler, P. A. (2014). Enfermedad crónica, mortalidad, discapacidad y pérdida de movilidad en ancianos españoles: estudio FRADEA. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 49(2), 51-58. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2013.05.007>
- Stahl, F., Denner, P., Piston, D., Evert, B. O., de Boni, L., Schmitt, I., Breuer, P., & Wüllner, U. (2021). Activators of alpha synuclein expression identified by reporter cell line-based high throughput drug screen. *Scientific Reports*, 11(1), 19857. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98841-9>
- Sugeno, N., Jäckel, S., Voigt, A., Wassouf, Z., Schulze-Hentrich, J., & Kahle, P. J. (2016). α -Synuclein enhances histone H3 lysine-9 dimethylation and H3K9me2-dependent transcriptional responses. *Scientific reports*, 6(1), 1-11. <https://doi.org/10.1038/srep36328>
- Suo, H., Wang, P., Tong, J., Cai, L., Liu, J., Huang, D., Huang, L., Wang, Z., Huang, Y., Xu, J., Ma, Y., Yu, M., Fei, J., & Huang, F. (2015). NRSF is an essential mediator for the neuroprotection of trichostatin A in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*, 99, 67-78. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.07.015>
- Tansey, M. G., Wallings, R. L., Houser, M. C., Herrick, M. K., Keating, C. E., & Joers, V. (2022). Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nature Reviews Immunology*, 22, 1-17. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00684-6>
- Tejjido, Ó., Cacabelos, R. (2016). Interrogating the epigenome to unveil the secrets of neurodegeneration: promising epigenetic therapies. *Journal of Genomic Medicine and Pharmacogenomics*, 1(1), 95-150. <https://www.scitcentral.com/documents/475a273f5b698a9452a20525260ea264.pdf>

- Urquizo, E. I., Molina, S. D. C., Aguirre, M. J., & Triviño, J. S. (2020). Enfermedad de Parkinson, su asociación con los síntomas no motores. *Reciamuc*, 4(1), 15-28. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/4.\(1\).enero.2020.15-28](https://doi.org/10.26820/reciamuc/4.(1).enero.2020.15-28)
- Van Heesbeen, H., & Smidt, M. (2019). Entanglement of genetics and epigenetics in Parkinson's disease. *Frontiers in neuroscience*, 13(277), 1-15. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00277>
- Velarde-Avalos, A., Arias-Rincón, A. N., Arrezola-Tejeda, F. C., & Castañeda-Achutigui, F. D. (2016). Classical models of induction of Parkinsonism and its comparison with the pathophysiology of Parkinson disease. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 17(3), 90-99. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2016/rmn163h.pdf>
- Vos, S. H., Kessels, R. P., Vinke, R. S., Esselink, R. A., & Piai, V. (2021). The Effect of Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus on Language Function in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Journal of speech, language, and hearing research*, 64(7), 2794–2810. https://doi.org/10.1044/2021_JSLHR-20-00515
- Wang, P., Li, J., Qiu, S., Wen, H., & Du, J. (2014). Hormone replacement therapy and Parkinson's disease risk in women: a meta-analysis of 14 observational studies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 59-66. <https://doi.org/10.2147/NDT.S69918>
- Wood, L. (2010). Clinical review and treatment of select adverse effects of dopamine receptor agonists in Parkinson's disease. *Drugs & aging*, 27, 295-310. <https://doi.org/10.2165/11318330-000000000-00000>
- Wu, Q., Yang, X., Zhang, L., Zhang, Y., & Feng, L. (2017). Nuclear accumulation of histone deacetylase 4 (HDAC4) exerts neurotoxicity in models of Parkinson's

disease. *Molecular Neurobiology*, 54, 6970-6983. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0199-2>

Xilouri, M., Brekk, O. R., & Stefanis, L. (2016). Autophagy and Alpha-Synuclein: Relevance to Parkinson's Disease and Related Synucleopathies. *Movement Disorders*, 31(2), 178-192. <https://doi.org/10.1002/mds.26477>

Yao, Q., Chen, Y., & Zhou, X. (2019). The roles of microRNAs in epigenetic regulation. *Current opinion in chemical biology*, 51, 11-17. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2019.01.024>

Zhang, L., Lu, Q., & Chang, C. (2020a). Epigenetics in health and disease. *Epigenetics in allergy and autoimmunity*, 1253, 3-55. <https://doi.org/10.1007/978-981-15-3449-21>

Zhang, M., Zhao, J., Lv, Y., Wang, W., Feng, C., Zou, W., Su, L., & Jiao, J. (2020b). Histone Variants and Histone Modifications in Neurogenesis. *trends in Cell Biology*, 30(11), 869-880. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.09.003>

Zhou, W., Bercury, K., Cumiskey, J., Luong, N., Lebin, J., & Freed, C. R. (2011). Phenylbutyrate up-regulates the DJ-1 protein and protects neurons in cell culture and in animal models of Parkinson disease. *Journal of Biological Chemistry*, 286(17), 14941-14951. <https://doi.org/10.1074/jbc.m110.211029>

Zhu, M., Li, W. W., & Lu, C. Z. (2014). Histone deacetylase inhibitors prevent mitochondrial fragmentation and elicit early neuroprotection against MPP+. *CNS neuroscience & therapeutics*, 20(4), 308-316. <https://doi.org/10.1111/cns.12217>