



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

**LA EPIGENÉTICA Y EL TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO: UNA
REVISIÓN DOCUMENTAL**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

ALICIA BERNARDETT ANDRADE LUCIO

CDMX

2022





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: LÓPEZ LÓPEZ MARISOL**

VOCAL: **Profesor: PLASENCIA DE LA PARRA FRANCISCO JAVIER**

SECRETARIO: **Profesor: GUARDADO ESTRADA JOSE MARIANO**

1er. SUPLENTE: **Profesor: COELLO COUTIÑO MARTHA PATRICIA**

2° SUPLENTE: **Profesor: ORTEGA VAZQUEZ ALBERTO**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

ASESOR DEL TEMA:

DR. JOSE MARIANO GUARDADO ESTRADA

SUSTENTANTE:

ALICIA BERNARDETT ANDRADE LUCIO

I believe in evidence. I believe in observation, measurement and reasoning, confirmed by independent observers. I'll believe anything, no matter how wild and ridiculous, if there is evidence for it. The Wilder and the more ridiculous something is, however, the firmer and more solid the evidence will have to be.

-Isaac Asimov, *The Roving Mind*

There is no gene for human spirit, there is no gene for fate.

-Jerome Eugene (Gattaca)

*A mi mami, **Ma. Rosa Bernardita Lucio**, quien siempre luchó para sacarnos adelante, criarnos y darnos siempre lo mejor y ha sido una excelente guía para ser la mejor versión de mí. Te amo de aquí al sol y de regreso.*

*A mis "awelitos", **Ernesto Lucio y Balbina Orozco**, quienes me criaron y formaron con las mejores virtudes y valores con mucha paciencia, sabiduría y amor. Ernesto, te extraño todos los días un paso más cerca de esa granjita. Perdón por tardarme tanto, espero estes orgulloso.*

*A mi hermanito "Grät", **Rubén Lucio**, espero estar haciendo un buen papel de hermana mayor y ser un modelo a seguir o al menos un punto de partida para tu grandeza. (O un claro ejemplo de lo que no debes ser en la vida). Te amito gucho.*

*A mi gatita, **Yumeko**, que se desveló conmigo todas las noches sin falta.*

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi mamá **Ma. Rosa Bernardita** y mi hermano **Rubén** por la paciencia y apoyarme tanto en esta etapa universitaria tanto en el voleibol representativo como en la carrera.

Gracias a mi tía, **Julieta Lucio**, por inspirarme a estudiar lo que me fascina y a siempre seguir mi corazón; Por apoyarme siempre como mi segunda madre y enseñarme la luz cuando solo veo sombras.

A mi hermanita de otra madre, **Mariana Lucio**, por ayudarme siempre que me sentía perdida y también por enseñarme y guiarme a través de los procesos de la facultad. Sin tu apoyo y guía, todo hubiera sido aún más difícil. Raque, tu y yo, juntas por siempre. Las amo.

A mi buen amigo, **Adrián Samaniego**, por creer en mi y levantarme cuando ya no podía más. Gracias por apoyarme y abrir mis ojos ante todo lo que soy capaz de lograr. Te estoy infinitamente agradecida.

Al **Dr. Mariano Guardado**, por permitirme elaborar este trabajo y mi estancia estudiantil en su laboratorio y hacer que mi amor por la ciencia y la investigación creciera de maneras estratosféricas.

Gracias a mis compañeras del laboratorio de medicina forense, **Vanesa y Esbeidy**, por hacer tan placentero el trabajo duro. En especial gracias Vane por ayudarme y enseñarme tanto y volverte una increíble amiga.

A mis mejores amigos **Daphne, Morán y Fernanda**, gracias por siempre apoyarme y sacarme una sonrisa y acompañarme en los mejores y peores momentos. También a **Terry, Rafa, Adrián, Arturo Z., Arturo “el tocayo”, Luisito, Iván, Elva, Angie y Víctor** por apoyarme en las clases que teníamos juntos y por ser amigos que agradezco a la facultad por haberlos puesto en mi camino.

A mis amigos de voleibol de la FQ y otras facultades, a mis amigos de tocho (**Salvador, Andrea y Heizel**), amigos de powerlifting (**Citlali y Santiago**) y a mis amigos del representativo de voleibol por tantas risas, llantos, torneos, ranchonales, premios, logros y derrotas juntos. El estrés es menor cuando haces deporte y más si lo acompañas con grandes personas.

ÍNDICE

1	LISTA DE ABREVIATURAS.	2
2	RESUMEN	6
3	ANTECEDENTES	8
4	EPIGENÉTICA	12
4.1	METILACIÓN DE DNA.	12
4.2	MODIFICACIONES DE HISTONAS.	15
5	FISIOPATOLOGÍA	18
5.1	EL GEN NR3C1.	19
5.2	EI GEN FKBP5.	21
5.3	CAMBIOS EN EL EJE HPA.	23
6	TRABAJOS RELACIONADOS CON TEPT EL ÚLTIMO AÑO (2021)	26
7	JUSTIFICACIÓN. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	28
8	OBJETIVOS	29
8.1	OBJETIVO GENERAL.	29
8.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
9	PROCEDIMIENTO	29
9.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	30
9.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	30
10	RESULTADOS	30
10.1	GEN NR3C1.	31
10.2	GEN FKBP5.	35
10.3	GEN SLC6A4.	39
10.4	GEN BDNF.	42
10.5	GEN CACNA1C.	45
11	MODELO FISIOPATOLÓGICO	48
12	CONCLUSIONES	49
13	REFERENCIAS	51

1 LISTA DE ABREVIATURAS.

5-HT	Serotonina [5-hidroxitrip-tamina]
5-HTT	Receptores de serotonina
5-HTTLPR	Región polimórfica degenerada en el gen SLC6A4
ACTH	Hormona de adenocorticotropina
<i>ADRB2</i>	Gen que codifica para el adrenoceptor β_2
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico (cAMP)
<i>ANXA1</i>	Gen que codifica la proteína anexina A1
BLC	Complejo basolateral
<i>BDNF</i>	Gen que codifica al Factor neurotrófico derivado del cerebro
Ca^{2+}	Ión de calcio
<i>CACNA1C</i>	Gen que codifica la subunidad alfa 1C del canal de calcio regulada por voltaje
Cav 1.2	Subunidad 1C α del canal tipo L de Calcio regulado por voltaje
CBT	Terapia Conductual Cognitiva
<i>CCK2</i>	Gen que codifica el receptor de colecistoquinina B, mismo nombre que porta el receptor.
<i>CCL3</i>	Gen que codifica para el ligando 3 de quimiocina también conocido como proteína inflamatoria de macrófagos 1 α
Covid-19	Enfermedad de Coronavirus causada por el virus SARS-CoV-2
COX-2	Gen que codifica para la isoenzima inducible Prostaglandina-Endoperóxisintasas (PTGS-2) también llamada ciclooxigenasa
CpG	5'C-phosphate-G3' (citosina y guanina separadas por un grupo fosfato)

CREB	Proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc
CRF1	Receptor 1 de la hormona liberadora de corticotropina
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
<i>DAT1</i>	Gen que codifica para el transportador de dopamina
<i>DES</i>	Gen que codifica para la proteína Desmin
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DNMT	DNA metil transferasas
DSM	Statistical Manual of Mental Disorders/ Manual estadístico de desórdenes mentales
DSM-IV	Manual estadístico de desórdenes mentales 4 ^{ta} edición.
DSM-V	Manual estadístico de desórdenes mentales 4 ^{ta} edición.
EMDR	Terapia de Desensibilización y Reprocesamiento mediante Movimientos Oculares (Eye Movement Desensitization and Reprocessing)
FK506	Proteína de unión codificada por FKBP5 también llamada FKBP51
<i>FKBP5</i>	Gen que codifica la proteína de unión a FK506 también llamada FKBP51
FKBP51	Proteína que es codificada por FKBP5 también llamada FK506
GR	Receptor de glucocorticoides
GRE's	Elementos de respuesta a glucocorticoides
GWAS	Estudio de asociación del genoma completo
HAT	Histona Acetiltransferasa
HDAC	Histona deacetilasa
<i>HIF3A</i>	Gen que codifica para factor 3 α inducible por hipoxia

HMT	Histona metil-transferasa
HPA	Eje Hipotálamo-pituitaria-adrenal
Hsp90	Heat Shock Protein 90
ICD	International Classification of Diseases
ICD-10	Clasificación internacional de enfermedades 10 ^{va} edición
ICD-11	Clasificación internacional de enfermedades 11 ^{va} edición
<i>IL10</i>	Gen que codifica para interleucina 10 (IL-10)
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
LED	Diodo emisor de luz
LTCC	Canal de Calcio tipo L mediado por voltaje
mRNA	Ácido Ribonucleico mensajero
<i>NR3C1</i>	Gen que codifica para el receptor nuclear de glucocorticoides (Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1)
PBM	Fotobiomodulación
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PE	Terapia de exposición prolongada
PKA	Proteína cinasa A
<i>PLA2G4A</i>	Gen que codifica para la proteína Fosfolipasa a2 citolítica
RNA	Ácido Ribonucleico
RT-qPCR	Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real cuantitativa
SAM	S-adenosil- L- metionina
<i>SLC6A4</i>	Gen que codifica para la proteína transportadora de serotonina
<i>SLPI</i>	Gen que codifica para la proteína antileucoproteínasa o también conocida como inhibidor de la proteasa leucocitaria secretora

SNP's	Polimorfismo de nucleótido único (Single Nucleotide Polymorphism)
TEPT	Trastorno de estrés postraumático
TrkB	Receptor cinasa B de la tropomiosina

2 RESUMEN

Se llevó a cabo un metaanálisis con artículos científicos que analizan la expresión de genes que se expresan por debajo del nivel normal o que se sobre expresaron en pacientes con TEPT y se compararon contra sujetos sanos, a partir de muestras de sangre periférica. Estos genes fueron evaluados como candidatos para ser indicadores del trastorno y poder construir un sistema de diagnóstico temprano y acertado del mismo. La forma de evaluación de estos genes fue sobre el efecto que ocasiona su expresión o silenciamiento sobre mecanismos biológicos específicamente sobre el eje HPA y el cortisol ya que se ha observado que, a largo plazo durante el desarrollo de la enfermedad, el mecanismo de acción del cortisol y sus receptores se ven modificados, conduciendo estos a modificaciones en el organismo e incluso en la herencia de estos. Estos cambios resultan en la sintomatología establecida actualmente por diversos manuales para diagnosticar el TEPT, así como en diversas comorbilidades que comparten dichos síntomas. Se eligió este trastorno ya que el aumento de violencia en el mundo ha propiciado que haya una mayor exposición de los individuos a estrés crónico generado por experimentar diferentes traumas como lo es la guerra, violencia, accidentes, desastres naturales, etc. También porque, hasta la fecha, el diagnóstico y el tratamiento, así como resultados de este son difíciles y no óptimos para una reintegración del paciente a una vida normal tras haber presenciado algún tipo de trauma que desencadene el TEPT. Con este trabajo se pretende condensar la información más reciente de trabajos con diferentes enfoques para así poder generar un enfoque amplio para una mejor comprensión del trastorno, su desarrollo

y prevención. Se comprobó que la metilación de los genes *NR3C1*, *FBKP5*, *SLC6A4*, *BDNF* y *CACNA1C*, aparte de ser los más estudiados en el TEPT, son los que mayor influencia tienen en el desarrollo del trastorno debido a su participación clave en el eje HPA. La evidencia científica recabada indica que no solo está relacionada la metilación de un solo gen con el trastorno, sino que es un conjunto de genes metilados que influyen en el desarrollo de la enfermedad. Tratar de elegir un solo gen para establecerle como un biomarcador sería imposible ya que la metilación es solo uno de los pasos de la cascada de alteraciones que desembocan en el trastorno. Se necesita ampliar el rango de observación y así identificar genes que en conjunto puedan ser usados como biomarcadores de la enfermedad. La metilación no es el único mecanismo que influye en los cambios epigenéticos que propician el desarrollo del TEPT, aunque aún falta información para poder relacionarlos directamente con el trastorno.

3 ANTECEDENTES

El TEPT (Trastorno de Estrés Postraumático) es un desorden mental asociado con la exposición directa a sucesos traumáticos como puede ser: la muerte inesperada de un ser querido, violencia, abuso físico o sexual, desastres naturales, eventos traumáticos durante la niñez, poco o nula atención por parte de los padres, entre otros; presentando uno (o más) de los síntomas de intrusión o evitación tras la exposición al evento traumático, memorias recurrentes del episodio, sueños relacionados con el evento, los llamados “flashbacks” del evento traumático y amnesia así como presentar alteración del estado de ánimo y el estado de alerta (DSM-V,2013).El tratamiento a este trastorno incluye terapia psicológica, farmacológica e incluso otras intervenciones innovadoras, sin embargo, para que haya resultados sustanciales en la terapia se debe llevar a cabo el diagnóstico en las etapas tempranas de la enfermedad (Shalev et al., 2017). Las estrategias terapéuticas incluyen terapia conductual cognitiva (CBT), terapia de exposición prolongada (PE) y la terapia de desensibilización y reprocesamiento por movimientos oculares (EMDR), que, aunque esta última no se sabe precisamente cómo funciona, son las más utilizadas y coadyuvadas con fármacos. También podemos encontrar terapias como grupos de apoyo e incluso actividades asistidas con caballos, aunque esta última se ha empezado a utilizar hace relativamente poco tiempo. Los fármacos más utilizados son antagonistas del GR (receptor de glucocorticoides), de CRF1 (Receptor 1 de la hormona liberadora de corticotropina) o CCK2 (receptor de colecistoquinina B). Se ha documentado que dependiendo del

tiempo en que se ha presentado la enfermedad, será el tipo de tratamiento farmacológico administrado (Steckler & Risbrough, 2012).

Aunque el trauma sea una condición necesaria para el TEPT, no significa que todos los individuos traumatizados lleguen a desarrollar la enfermedad (Coimbra et al., 2020)

Se ha estimado la prevalencia del TEPT a nivel mundial entre un 2-13% dependiendo éste de diferentes factores incluyendo el tipo de trauma entre otros.(Atwoli et al., 2015). En México, no se han obtenido datos epidemiológicos recientes acerca de la prevalencia del TEPT en sus habitantes. Aunque en 2013, se llevó a cabo un estudio de la prevalencia del TEPT en Unidades Médicas Familiares del IMSS en 6 ciudades del estado de Tamaulipas, el cuál arrojó como resultado que de 300 pacientes evaluados (139 hombres y 161 mujeres), 70 hombres y 80 mujeres presentaron TEPT (Leal-Morales et al., 2013). Extrapolando estos resultados, nos dirige a pensar que un gran porcentaje de la población en México presenta síntomas relacionados con TEPT debido al alto índice de violencia presente en el país debido a el narcotráfico, robo, homicidios, etc.

El TEPT presenta una carga, no solo hacia el paciente sino hacia la sociedad misma ya que aumenta la posibilidad de que el paciente necesite hospitalización en un centro especializado o incluso aumenta la probabilidad de dependencia/abuso de sustancias como lo es el alcohol o las drogas, así como también aumentar la actitud agresiva e incluso conducir al suicidio (Spoont et al., 2015).

En diversos artículos se ha propuesto que las mujeres tienen una probabilidad mayor de desarrollar TEPT que los hombres en un rango de 2:1 (Spoont et al., 2015).pero concluyen no tener significancia estadística pero que puede llegar a influir en el tratamiento.

Hay diversos manuales para identificar el TEPT como lo son el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) y el International Classification of Diseases (ICD) los cuales resaltan diferentes síntomas para identificar el TEPT. Estudios han comparado 3 manuales de diagnóstico (DSM-IV, DSM-V y ICD-11) donde el 30% de pacientes diagnosticados con TEPT entran dentro de las características resaltadas en los 3 manuales (Farhood et al., 2018). En este escrito se hará hincapié en los síntomas que incluyen estos tres manuales, ya que aquí se denota la dificultad del diagnóstico acertado y oportuno del TEPT por parte de los profesionales de la salud.

En primera instancia los tres manuales coinciden en ciertos puntos de observación y requerimientos para el diagnóstico del TEPT:

- A. La persona que ha estado expuesta a un acontecimiento traumático en el que han existido:
1. Exposición a la muerte, ya sea real o amenaza, que pueda haber afectado su integridad.
 - 2.- Experiencia de eventos traumáticos de otra índole (p. ej. Desastres naturales, combate o violencia sexual).
 3. Presenciar eventos violentos o accidentales que causen la muerte o amenaza de muerte de un tercero.

4. Conocimiento de la muerte inesperada, violenta o accidental de un ser querido o cercano.

Así mismo, los síntomas en los que afluyen los tres manuales son los siguientes:

- Reexperimentación del evento traumático por medio de recuerdos intrusivos que pueden incluir imágenes, pensamientos, percepciones o reacciones disociativas (flashbacks) donde el sujeto siente o actúa como si en ese momento estuviera experimentando el evento traumático.
- Presentan sueños o pesadillas referentes al evento traumático.
- Malestar psicológico al exponerse a factores internos o externos que simbolizan o recuerdan al evento traumático. (p. ej. sentirse abrumado o presentar las mismas emociones que al momento de experimentar el evento)
- Reacciones fisiológicas a la exposición de factores internos o externos que simbolizan o asemejan a algún aspecto del evento traumático presenciado anteriormente.
- Evitación de recuerdos, pensamientos, sentimientos, lugares, situaciones, actividades, objetos, conversaciones o personas que puedan traer recuerdos o asociarse al trauma.
- Percepción continua de estar en riesgo o hipervigilancia.
- Respuesta exagerada o de sobresalto. (p. ej. Ruidos fuertes)
- Reducción significativa en participar en actividades personales, familiares, educacionales u ocupacionales. Sentimiento de desapego afectivo.
- Arrebatos o ataques de ira.

- Comportamiento imprudente, autodestructivo o sensación de un futuro desolador acompañado de percepciones negativas de sí mismo.

En México, el manual que se ocupa actualmente para el diagnóstico según la página oficial del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) es el ICD-10 (versión anterior al ICD-11). (*Córdoba et al., 2011*)

Este trastorno no solo afecta al paciente sino también se ha observado que presenta un proceso epigenético por el cual aumenta la posibilidad de que el paciente herede una predisposición al TEPT a sus descendientes. (*Howie et al., 2019*). Esta predisposición ha sido relacionada con modificaciones epigenéticas que son 3: metilación de DNA, modificación de histonas y procesos mediados por RNA (*Jiang et al., 2019*) .

4 EPIGENÉTICA

La epigenética es todo cambio en la expresión de genes que es potencialmente heredable y es mediado por medio de mecanismos no codificados por DNA.

Los mecanismos que más influyen en los cambios epigenéticos son la metilación de DNA, micro RNAs y la acetilación, desacetilación y metilación de histonas. Tanto la metilación de DNA como la metilación, acetilación y desacetilación de histonas no afectan la secuencia de nucleótidos, pero sí modifican su disponibilidad ante la maquinaria transcripcional.

4.1 METILACIÓN DE DNA.

La metilación del DNA es un proceso por el cual se transfieren grupos metilo al carbono en la posición 5 de las citosinas. La metilación forma parte de varios

procesos epigenéticos entre los que cabe destacar la inactivación de cromosomas X y el silenciamiento de elementos transponibles para asegurar la estabilidad cromosómica; por lo tanto, se han llevado varios estudios al respecto. Los experimentos de Henderson & Jacobsen (2007) demostraron que al haber una separación de 10 bases nitrogenadas entre citosinas aumentaba la probabilidad de que estas fueran metiladas. La probabilidad de metilación también aumentaba en intervalos de 167 pares de bases, lo que concuerda con el espacio existente entre nucleosomas. Al conjunto de dos bases nitrogenadas se le llama dinucleótido. Los dinucleótidos de citosina seguido por guanina se encuentran en promedio una vez por cada 80 dinucleótidos. Existen unas regiones donde se encuentran con alta frecuencia dinucleótidos de citosinas con guaninas a las que se les conoce como islas CpG. Las islas se encuentran en regiones de aproximadamente entre 500 y 1500 pares de bases. Estas islas son reconocidas por las DNA-metiltransferasas (DNMT) las cuales son las encargadas de llevar a cabo la metilación. El genoma humano posee 5 tipos diferentes de estas enzimas que son la DNMT1, DNMT2, DNMT3A, DNMT3B y DNMT3L. La DNMT3A, DNMT3B y DNMT1 se dedican a catalizar y mantener la metilación en el DNA mientras que las DNMT2 y DNMT3L no tienen actividad catalítica. La diferencia entre la metilación que llevan a cabo las DNMT3 (A y B) y la DNMT1 radica en la especificidad de DNMT1 ante las islas CpG asegurando así la herencia de patrones de metilación; mientras que las DNMT3 A y B se expresan en todos los tejidos somáticos, aunque se ha reportado que hay una alta expresión de DNMT1 en los testículos. La expresión de DNMT1 es altamente regulada durante la gametogénesis. DNMT3A y DNMT3B demostraron diferencias en etapas específicas del desarrollo durante la gametogénesis.

DNMT3A se encuentra altamente expresado en testículos desde etapas prenatales (16 d.p.c. o días posteriores a la concepción) hasta la etapa postnatal temprana. Por otro lado, DNMT3B se encuentra mínimamente expresado en etapas prenatales, pero altamente expresado en la espermatogonia. La expresión de DNMT3L más alta se observa antes del nacimiento; esta expresión alcanza su pico durante los 15.5 d.p.c. Se encontró que los patrones de expresión de DNMT3L mimetizan los patrones de DNMT3A probando que ambas enzimas cooperan en células germinales masculinas así como lo hacen en células somáticas. (Chan & Trasler, 2011)

La mayor parte de los CpG distribuidos en el genoma se encuentran metilados, pero hay una pequeña fracción de los CpG que curiosamente son los que conforman estas islas CpG que no se encuentran metilados. Comúnmente estas islas corresponden a promotores de genes (Laisné et al., 2018). El grupo metilo que es usado para llevar a cabo la metilación proviene de la S-adenosil- L- metionina (SAM). (*Fig. 4.1.1*) Al momento de la replicación, la citosina metilada actúa como un marcador en la cadena molde donde se unen las DNA polimerasas. Si estas metilaciones se encuentran en elementos reguladores de genes como lo son los promotores, generalmente se reprime la función de estos ocasionando un silenciamiento del gen.

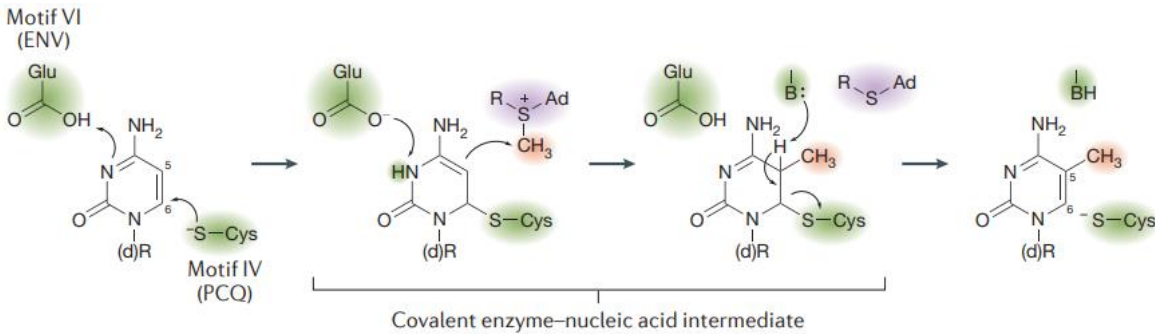


FIG. 4.1.1 Reacción de metilación catalizada por las DNMT.

DNMT posee un residuo de cisteína (también conocido como motif IV o PCQ) el cual lleva a cabo un ataque nucleofílico en C6 (carbón 6) del anillo de la citosina proveniente del DNA; Este ataque es auxiliado por el residuo de ácido glutámico (motif VI o ENV). El ácido glutámico rompe el doble enlace de N en el anillo y donando un protón; mientras que el residuo de cisteína de la DNMT rompe el doble enlace del C6 permitiendo la unión del metilo proveniente de SAM. El ácido glutámico recupera su protón. Al perder su grupo metilo, SAM es transformado en SAH (S-Adenosil homocisteína) y el C5 pierde un protón formando 5-metilcitosina. Imagen obtenida de (Lyko, F, 2018) *Conserved domain structures and catalytic mechanism of animal DNA methyltransferase family members*. Nature Reviews Genetics. <https://www.nature.com/articles/nrg.2017.80> (descargada el 29 de agosto del 2022)

4.2 MODIFICACIONES DE HISTONAS.

Las histonas son proteínas que se unen al DNA para poder compactarlo y dar forma a los cromosomas. Al unirse un octámero de histonas al DNA, se forma una estructura llamada nucleosoma. (Fig.4.2.1) El octámero de histonas está formado

por 2 de cada una de las siguientes histonas: H2A, H2B, H3, y H4. Las histonas pueden ser modificadas tanto en sus N-terminales como en sus C-terminales y algunos dominios internos. Estas colas con terminales contienen una alta cantidad de residuos de Lisina (K); la proporción de Lisinas de la región terminal varía dependiendo de la histona en la que se encuentra. En la histona H2A cuatro de los primeros 15 residuos son Lisina (27%), en la H2B son 8 de 24 (33%), en la H3 son 8 de 36 (22%) y en H4 5 de 20 (20%). Como se puede observar en la *figura 4.2.2*, las histonas están compuestas por diferentes aminoácidos y diferentes proporciones de estos y esto repercute en la cantidad de formas en las que se puede alterar una histona por medio de acetilaciones, fosforilaciones, metilaciones entre otras.(Barnes et al., 2019).

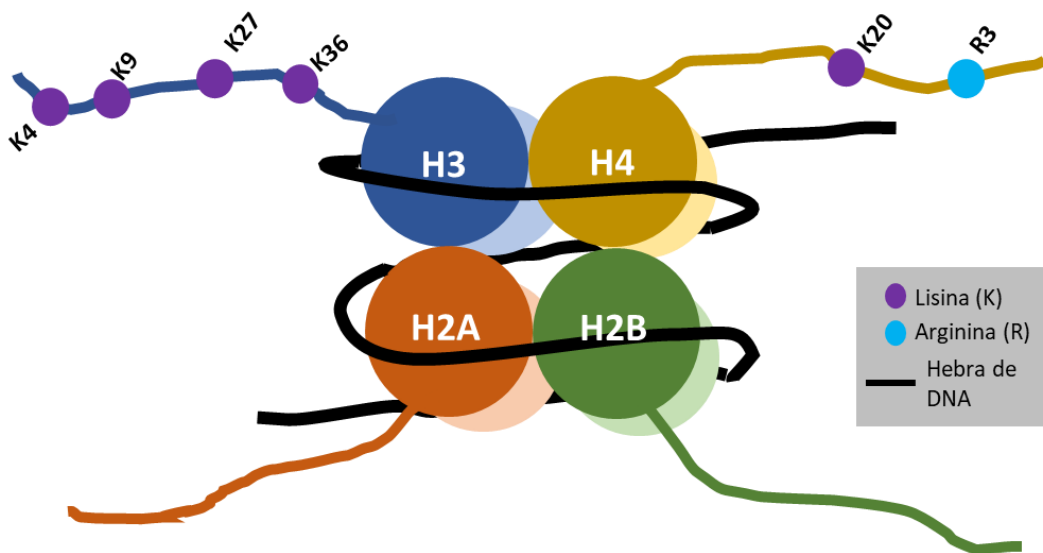


FIG.4.2.1 Representación de un nucleosoma En la imagen se puede observar la representación de un nucleosoma formado por los 4 diferentes tipos de histonas y su respectiva cola N-terminal donde se localizan los residuos de aminoácidos que más comúnmente son metilados. Elaborado en agosto 2022.

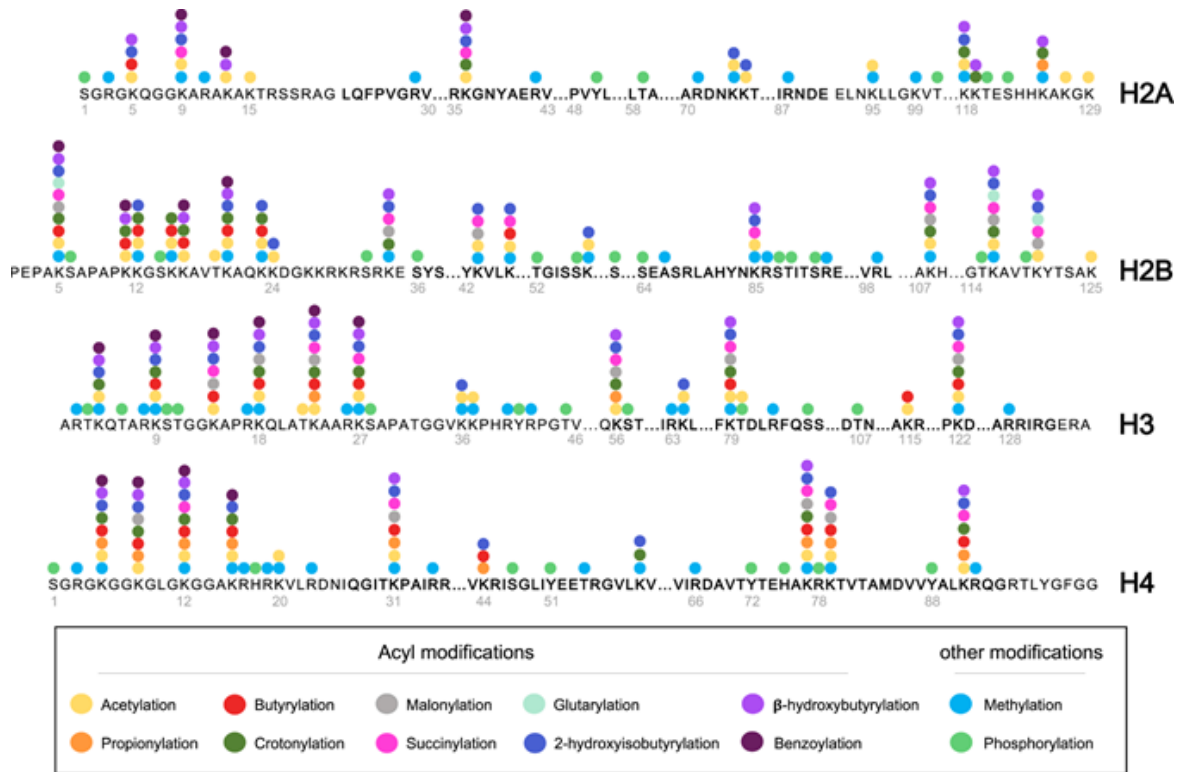


FIG 4.2.2 Secuencia de aminoácidos Sitios de las diferentes modificaciones de las histonas, incluyendo la metilación, en H2A, H2B, H3 y H4 presentes en los nucleosomas en especies eucariotas. imagen obtenida de: <https://doi.org/10.1042/EBC20180061>(descargada 3 marzo 2021 16:02)

En el caso de la acetilación, la reacción es catalizada por las enzimas llamadas HAT (histone acetyltransferases), las cuales acetilan el grupo ϵ -amino de los residuos de lisina (K) presentes en las colas de las histonas; Este grupo acilo proviene de la acetil-CoA y al unirse a la lisina forma ϵ -N-acetil lisina. (Fig. 4.2.3). Al llevarse a cabo esta acetilación se propicia una neutralización de las cargas positivas de las histonas lo cual desestabiliza la interacción entre las histonas y el DNA, el cual tiene carga negativa, reduciendo la afinidad de la histona con el DNA

y así modificando la estructura de la cromatina de una condensada a una menos compacta y, por lo tanto, más abierta dejando al DNA más expuesto permitiendo así el acceso a activadores o inhibidores de genes transcripcionales. La acetilación es reversible, el proceso de desacetilación es llevada a cabo por las enzimas HDAC (histone deacetylase) estas enzimas remueven los grupos acetil de los residuos de lisina presentes en histonas y otras proteínas mediando así la estructura de la cromatina.

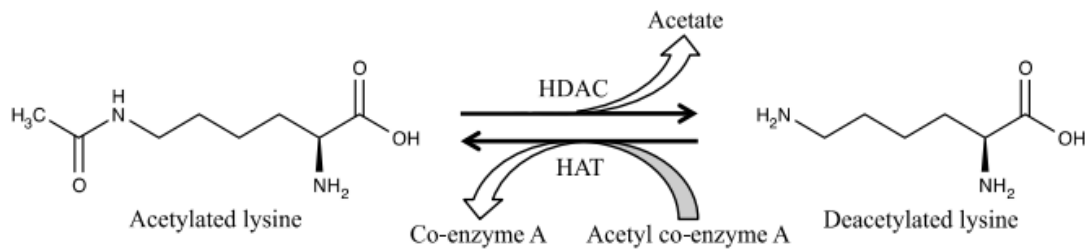


FIG. 4.2.3: Reacción de la enzima HAT. Representación de la reacción de acetilación y desacetilación catalizada por las enzimas HAT y HDAC respectivamente. Imagen obtenida de <https://doi.org/10.3390/molecules21111608> (descargada el 24 de Septiembre del 2022.)

5 FISIOPATOLOGÍA

Incluyendo las ya mencionadas características o síntomas psiquiátricos que se presentan en el TEPT, se incluyen también cambios biológicos como lo es a nivel del eje hipófisis-pituitario-adrenal (HPA) a través de la alteración de la secreción de la hormona liberadora de corticotropina lo que conlleva a una cascada de modificaciones de la liberación de hormonas, culminando en la liberación alterada

de cortisol que a su vez, actúa en la transcripción de varios genes modificando la misma; Otro cambio se propicia en la fisiología del cerebro y su actividad, como modificación del volumen del hipocampo responsable de generar memoria explícita, el córtex prefrontal medial y amígdala cerebral específicamente el complejo basolateral encargada de la formación de memoria relacionada con el miedo y el aprendizaje de supervivencia. Estas modificaciones culminan en la sintomatología del TEPT; A nivel genético las modificaciones son por medio de procesos como lo es la metilación de ciertos genes incluidos el *NR3C1* (Tyrka et al., 2012) y *FKBP5* entre otros a nivel epigenético. (Flasbeck & Brüne, 2021)

5.1 EL GEN NR3C1.

El gen *NR3C1* se encuentra presente en el brazo largo del cromosoma 5, el cual codifica para el receptor de glucocorticoides (GR). Este receptor es muy importante ya que forma parte de varias vías metabólicas, entre ellas la vía del cortisol, una conocida hormona corticoesteroide. En su estado basal, el GR se encuentra localizado en el citoplasma, pero en cuanto se activa uniéndose a una hormona corticoesteroide, se trasloca al núcleo a través de la red de microtúbulos. Al estar en el núcleo se puede unir directamente al DNA en sitios blanco del DNA asociados a genes regulados por hormonas llamados GRE's (elementos de respuesta a glucocorticoides) con los cuales forma un homodímero que sirve como base para formar complejos moleculares los cuales se involucran con la maquinaria transcripcional. (Heitzer et al., 2007) Estos sitios blanco o GRE's son secuencias palindrómicas de 15 pares de bases y se sitúan en la región 5' promotora de los genes diana. (Rojas et al., 2011) Algunos ejemplos donde los receptores de

glucocorticoides actúan como factor transcripcional aumentando la transcripción de los genes *ANXA1*, *ADRB2*, *SLPI* y *IL10* mientras que donde se disminuye la transcripción es en los genes *PLA2G4A*, *COX-2* y *CCL3* por nombrar algunos ejemplos. (Cosío et al., 2005) Se ha encontrado en diversos estudios que el número de genes por célula que responden a glucocorticoides es entre 10 y 100²⁴ (Mullol I Miret et al., 1996).

El GR posee una unión con un complejo polimérico que presenta 2 subunidades hsp90 (90 kDa heat shock protein), que al unirse en este caso el GR con el cortisol, se separa de la unión con la hsp90 generándose un cambio conformacional en el receptor, activándolo. Esta activación provoca la translocación del receptor de glucocorticoides al núcleo donde se unirá al DNA (Cosío et al., 2005). Esta unión desencadena la transcripción y posteriormente traducción para generar más GR. (Fig. 5.1.1)

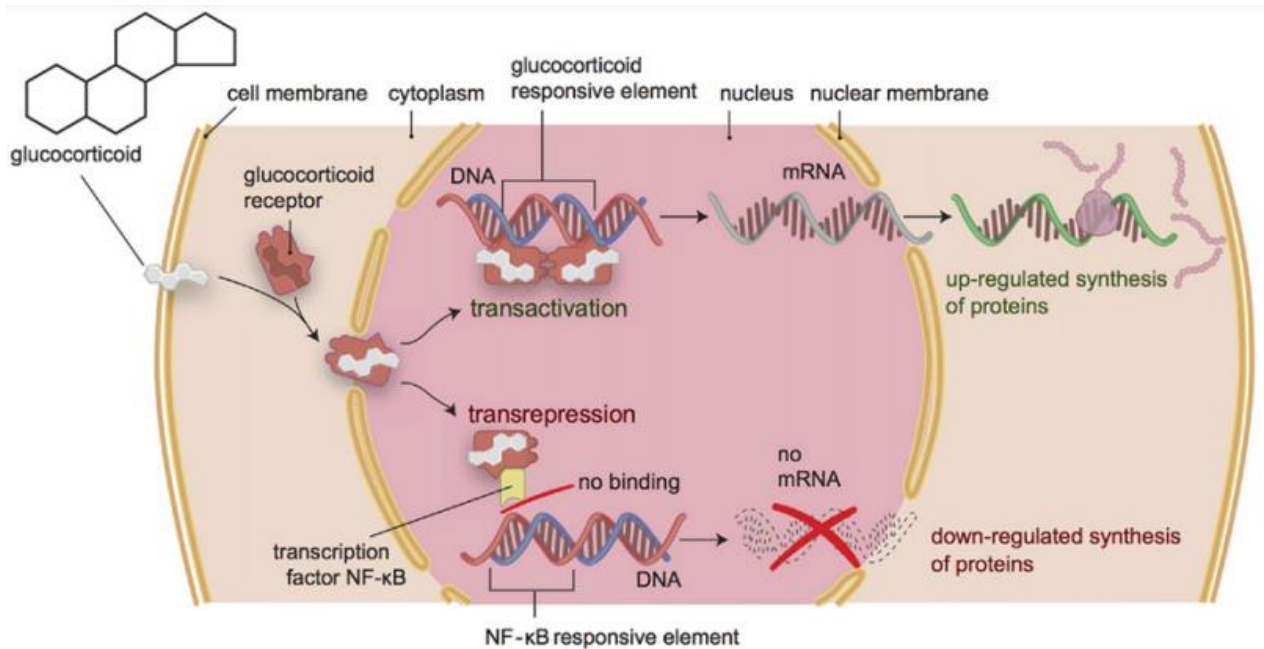


Fig. 5.1.1. Esquema de la vía de transcripción de genes a través de la activación por medio de la translocación del receptor de glucocorticoides. Imagen obtenida de <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.044> (descargada el 23 de septiembre del 2022)

5.2 EI GEN FKBP5.

Este gen codifica para la proteína 51 de unión FK506 (también llamada FKBP51) la cuál regula el complejo del receptor de glucocorticoides a través de la unión impidiendo la traslocación del receptor de glucocorticoides al núcleo. Altos niveles de FKBP51 controla la regulación mediante feedback negativo prolongando así la respuesta ante el estrés a través de la reducción de la secreción del cortisol.

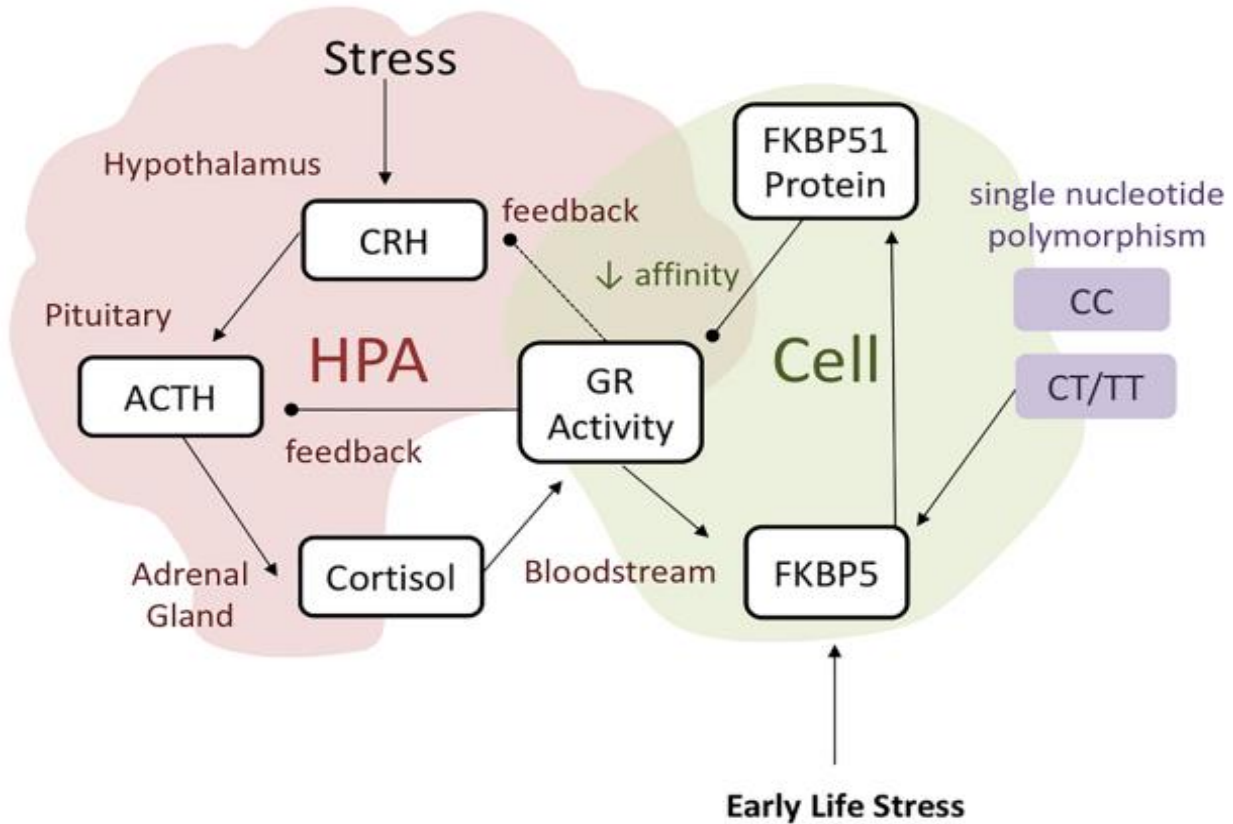


Fig. 5.2.1: Esquema del proceso de regulación del eje HPA llevado a cabo por el *FKBP5*. El estrés activa la liberación de glucocorticoides (GC) y activa los receptores de glucocorticoides, los cuales se translocan al núcleo celular y se unen a los elementos de respuesta a glucocorticoides para activar o reprimir la transcripción genética. Los glucocorticoides regulan el feedback negativo que se relaciona con la activación de los receptores de glucocorticoides y con la secreción de la hormona liberadora de corticotropina y a su vez la hormona adenocorticotropina. Imagen obtenida de <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104604> (descargada el 12 de septiembre del 2022).

5.3 CAMBIOS EN EL EJE HPA.

En el caso del eje HPA sucede una desregulación debido a la presencia de estrés crónico causado por el trauma. El estrés altera la secreción circadiana y diurna de hormonas como la adenocorticotropina (ACTH) y el cortisol.

Fisiológicamente, en situaciones de estrés, el hipotálamo produce la hormona liberadora de corticotropina (CRH) que viaja a la pituitaria estimulando la liberación de ACTH, la cual viaja al córtex adrenal para propiciar la liberación de cortisol. El cortisol llega al GR donde es capturado. El GR se transloca al núcleo y actúa como factor de transcripción de varios genes. Así mismo, el cortisol funciona a su vez como regulador de la liberación de CRH y ACTH por medio de un feedback negativo (Hoge et al., 1987).

En pacientes con TEPT, se produce un estrés crónico que desencadena una respuesta exagerada al feedback negativo del eje HPA lo que conlleva a una disminución de liberación de ACTH propiciada por la CRH. Generando así bajos niveles de cortisol en fluidos corporales como lo es la orina, sangre y saliva (González Ramírez et al., 2020).

El efecto generado del estrés crónico no solo es sobre genes con actividad en niveles de cortisol, sino sobre varios tipos de genes que tienen otro tipo de funciones principales, que pueden desencadenar otras enfermedades como el desorden depresivo o enfermedades cardiovasculares; Al final, algunas de estas modificaciones genéticas afectan indirectamente al eje HPA y su mecanismo y se interconectan. Como ejemplo de estos genes se encuentra el gen *DES* que codifica

la proteína llamada Desmin, la cual se encuentra en los músculos tanto cardíacos como esqueléticos. Se ha encontrado indicios de la metilación de este gen se encuentra relacionado con la miocardiopatía dilatada(Zhang et al., 2019). Otro ejemplo del estrés afectando genes es el gen *HIF3A*, el cual codifica la proteína HIF-3 α la cual regula la concentración de oxígeno en la célula y promueve la diferenciación de adipocitos. Se encontró que la expresión de *HIF3A* es mayor en la placenta como respuesta al estrés maternal durante el embarazo, pero únicamente en fetos varones.(Mansell et al., 2019)

Resumiendo, la *fig. 5.3.1* demuestra el efecto previamente mencionado.

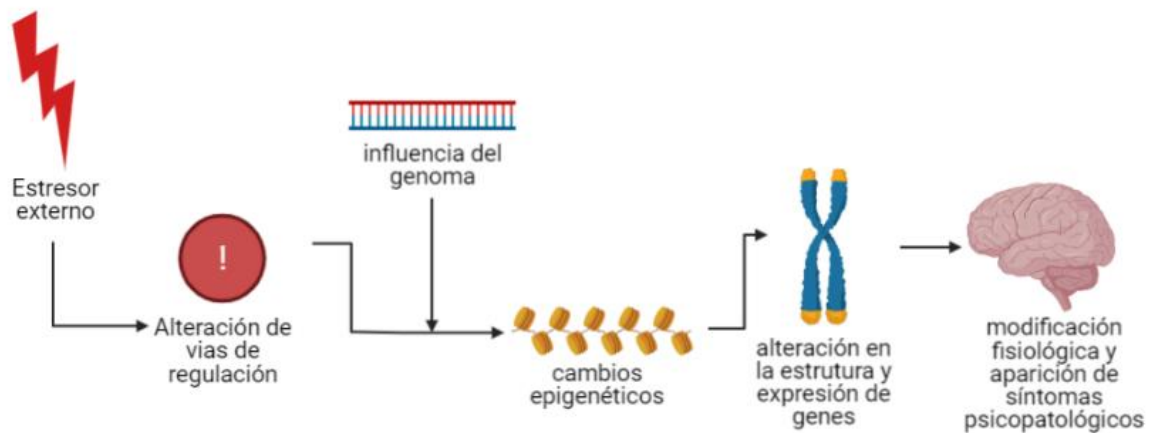


FIG 5.3.1 Vía por medio de la cual se presume que se relaciona el efecto de un estresor sobre alguna psicopatología. Elaborado en biorender.com febrero de 2021.

En cuanto a la fisiología cerebral, se ha encontrado que varias zonas del cerebro se ven afectadas en cuanto a su estructura y actividad. Esto sucede porque estos circuitos neuronales se ven involucrados tanto en el aprendizaje, memoria,

detección de amenazas y regulación y ejecución de emociones que se ven modificados al presentarse TEPT.

El hipocampo se encarga de generar la memoria explícita la cuál es la recolección consciente de información y experiencias previas, así mismo, el hipocampo tiene un rol crucial en la respuesta biológica ante el estrés. En estudios realizados en pacientes con TEPT usando imágenes por resonancia magnética se observó que el volumen del hipocampo perteneciente a pacientes con TEPT posee un menor volumen que el de los grupos controles.(Kamiya & Abe, 2020). Aunque no son conclusivos ya que el estrés genera disminución reversible en el volumen del hipocampo, estos resultados coinciden con las memorias intrusivas y los déficits en la memoria explícita que son síntomas característicos del TEPT.

La amígdala cerebral se encuentra relacionada con el reconocimiento de peligro, respuesta al miedo, emociones y motivación. El complejo basolateral de la amígdala cerebral (BLC) se encarga de la formación de memoria relacionada con el miedo, así como del aprendizaje de supervivencia. Este complejo es la entrada al núcleo de la amígdala, el cual es el origen de las expresiones fisiológicas y comportamiento ante el miedo. En estudios de imagen por resonancia magnética funcional se reporta una mayor actividad de la amígdala en pacientes con TEPT (Kamiya & Abe, 2020).

El córtex prefrontal medial posee dos subregiones involucradas en el TEPT. Estas subregiones presentan anomalías funcionales que se ven reflejados en las redes relacionados con los síntomas del trastorno. En consecuencia, el córtex prefrontal medial presenta una disminución de volumen frente al TEPT (Kamiya & Abe, 2020)

Respecto al perfil genético, en una investigación efectuada por (González Ramírez et al., 2020) los niveles de expresión del gen *NR3C1* entre los diagnosticados con TEPT fueron 4 veces mayores con respecto a los del grupo control, lo que sugiere una asociación con la enfermedad. Así mismo, hubo una separación de pacientes de acuerdo con la gravedad del TEPT que presentaban y se encontró que en TEPT agudo se encontraba mayormente expresado que en pacientes con el trastorno crónico. Esto podría dirigirse a hacer del *NR3C1* un biomarcador de TEPT en etapas tempranas evitando así los cambios irreversibles previamente descritos que conlleva el padecer esta enfermedad a largo plazo y sin tratamiento y diagnóstico oportuno.

6 TRABAJOS RELACIONADOS CON TEPT EL ÚLTIMO AÑO (2021)

El último año [\(2021\)](#), se han llevado a cabo varios trabajos tanto experimentales como teóricos acerca de la relación que tienen los genes con el desarrollo y herencia del TEPT.

Uno de los más interesantes trabajos fue el que se realizó en 2021 el cual propone la infección por Covid-19 como una comorbilidad para algunas enfermedades psiquiátricas, entre ellas el TEPT. Para esto lograron comparar los GWAS (Genome Wide Association Study), un enfoque utilizado en la investigación genética para asociar variaciones genéticas específicas con ciertas enfermedades, de pacientes que presentaban Covid-19 contra los obtenidos de pacientes que presentaban desórdenes psiquiátricos como lo es la esquizofrenia, desorden bipolar y TEPT (Moni et al., 2021)

De igual importancia, fue el trabajo realizado en 2021 en animales donde se encontró indicios de la forma en la que el TEPT afecta la amígdala cerebral y la neuro adaptación por medio de modificaciones en el receptor de serotonina. También prueban la administración de serotonina directo a la amígdala como tratamiento para el TEPT (Warhaftig et al., 2021)

En abril del 2021, se redactó un trabajo de investigación donde concluyeron que la ausencia de los alelos 10R/10R del transportador de dopamina (DAT1) está relacionado con el riesgo de padecer TEPT (Zuschlag et al., 2021)

Las investigaciones acerca del TEPT y su epigenética no solo se enfoca en los síntomas y en los órganos que afecta sino también conducen a posibles e innovadores tratamientos; como es el caso del trabajo de Wenuganen et al. (2021) por medio de meditación, lograron reducir los efectos negativos en mecanismos moleculares, los cuales e involucran en TEPT, ansiedad entre otros trastornos. Estas diferencias fueron cotejadas por medio de un análisis transcripcional de una amplia lista de genes seleccionados a través de microarreglos (Wenuganen et al., 2021). Así mismo, en mayo del 2021, se demostró que la fotobiomodulación (PBM), terapia con luz infraroja LED para reducir dolor entre otras cosas, en ratas puede modular la actividad cerebral en respuesta a eventos traumáticos y de estrés y que, de llevarse a cabo una intervención temprana, se puede prevenir la presencia de comorbilidades relacionadas con el TEPT (Li et al., 2021)

7 JUSTIFICACIÓN. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Ya que, en México, como en otros países del mundo, la violencia de cualquier índole se encuentra al alza; así como también a lo largo de todo el mundo a menudo se producen desastres naturales que pueden también llegar a ser un detonador de TEPT, se busca diagnosticar esta enfermedad de manera oportuna y lo más pronto posible para evitar un daño permanente y mucho más severo al paciente. Estos daños se dan conforme el paso del tiempo al presentar un TEPT crónico. Si se llegase a diagnosticar a tiempo y con esto ser tratado de manera oportuna, el daño podría incluso ser reversible. De manera alterna, conociendo la relación de estos genes con el TEPT se pueden llegar a encontrar nuevos blancos de tratamiento para dicha enfermedad.

Hasta ahora, se han realizado varios estudios que evalúan diferentes genes y su correlación con el TEPT incluido el receptor de Glucocorticoides (GR) y el *FKBP5* e incluso algunos otros genes involucrados en otras vías. Estos han sido evaluados tanto a nivel DNA como RNA por medio de diferentes metodologías. El presente trabajo busca encontrar y resaltar, en una revisión documental ante varios artículos relacionados con el TEPT, un gran conjunto de genes involucrados en el TEPT y describir la relación entre ellos.

8 OBJETIVOS

8.1 OBJETIVO GENERAL

- Llevar a cabo una investigación bibliográfica acerca de los principales genes que se encuentran alterados en su expresión o metilados en condiciones de TEPT.

8.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar los genes cuya expresión genética se encuentre alterada en TEPT.
- Identificar las regiones comúnmente metiladas en genes asociados a TEPT.
- Proponer una vía o ruta metabólica que se encuentre alterada en TEPT a causa de metilaciones genéticas.
- Explicar el TEPT y presentar la sintomatología involucrada tomando como base de información los manuales utilizados para el diagnóstico y estudio de esta patología.
- Describir la relación de la fisiopatología del TEPT con ciertos genes reportados en la literatura.
- Condensar los resultados y conclusiones obtenidas en diferentes estudios acerca de la correlación de ciertos genes con TEPT.

9 PROCEDIMIENTO

Se seleccionaron entre una amplia gama de genes los listados a continuación; Estos contaban con ser objeto de estudio de un mayor número de trabajos, así como metodologías similares para poder contrastar los hallazgos de cada autor.

9.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

El criterio de inclusión consistió en buscar artículos científicos relacionados con el tema: *Post-traumatic stress disorder* en PubMed y Google Scholar. La búsqueda fue limitada a humanos, ambos géneros, documentos publicados durante los últimos 5 años, en inglés primordialmente (no excluyendo español), del tipo de documento de artículos científicos o meta-análisis. En esta estrategia de búsqueda también se incluyeron los subencabezados (subheadings): Genes, diagnosis, PTSD, therapy, treatment, epigenetics, statistics, genetics, PTSD risk, TEPT.

9.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los criterios de exclusión consistieron en elegir los artículos o metaanálisis que incluyeran en su estudio genes relacionados con el cortisol, su regulación ante el estrés y el eje hipotalámico- pituitario-adrenal o que formaran parte de alguna ruta que posiblemente desencadene alguno de los síntomas principales utilizados para el diagnóstico del TEPT. La medición del cortisol debía ser en sangre periférica. La elección de los 5 genes reportados fue basada en la cantidad de información encontrada y los resultados obtenidos en cada estudio por parte de los investigadores.

10 RESULTADOS

La tabla 1 presenta la lista de genes en los que se ha reportado una región metilada y que se han asociado con TEPT.

Tabla 10.1 Genes seleccionados que tienen alguna región metilada que resulta en subexpresión.

Gen	Localización del gen	Región Metilada
<i>NR3C1</i>	Chr 5: 142,783,541– 142,783,911	Promotor 1F
<i>FKBP5</i>	Chr 6: 35,590,711- 35,590,741	Intrón 7
<i>SLC6A4</i>	Chr 17: 28,562,752-28,563,675	Promotor
<i>BDNF</i>	Chr 11: 27,654,893-27,722,058	Promotor
<i>CACNA1C</i>	Chr 12: 1,970,772-2,697,950	Intrón 3

A continuación, se desglosa una explicación breve de cada uno de los genes y la razón por la cual se seleccionaron de entre tantos genes que se ha descubierto que son alterados al momento de presentar TEPT, ya sea por la relación con síntomas del trastorno o comorbilidades relacionadas con el mismo anteriormente.

10.1 GEN NR3C1.

El gen *NR3C1*, codifica para el receptor de glucocorticoides (GR) que es una pieza clave involucrada en el sistema de respuesta ante algún estrés. Como ya hemos mencionado, se ha observado una relación entre la metilación de islas CpG en este gen, no solo con el TEPT, sino con una gran cantidad de trastornos mentales como lo es la depresión mayor y la ansiedad entre otras psicopatologías. En el artículo del 2019 Holmes et al., (2019) donde se lleva a cabo la revisión de varios artículos, se

resalta la hipermetilación en las islas CpG presentes en el promotor 1F del gen *NR3C1* que se encuentra a -3146 *upstream* del codón de inicio en 3'. En cuanto a la epigenética, dicha hipermetilación conlleva a un alto riesgo de presentar TEPT ante un evento traumático. De igual forma en el artículo escrito de González Ramírez et al., (2020) se compara la expresión del gen *NR3C1* en sujetos sanos como control versus pacientes con TEPT a través de una PCR cuantitativa en tiempo real. Los resultados fueron que hubo una mayor expresión del gen *NR3C1* en pacientes con TEPT ante la expresión de dicho gen en sujetos sanos. (Fig. 10.1.1) Posteriormente, analizaron la concentración plasmática de cortisol en sujetos sanos como control versus pacientes con TEPT donde observaron que la concentración de cortisol en plasma era significativamente mayor en los sujetos sanos que en los pacientes con TEPT. Llevaron a cabo una correlación de Pearson para analizar si había una relación entre la concentración de cortisol en plasma y la expresión del gen *NR3C1* y encontraron una correlación, por lo tanto, llevaron a cabo un modelo de regresión lineal y encontraron que la expresión de dicho gen se relaciona inversamente con la presencia de cortisol en suero perteneciente a sangre periférica.

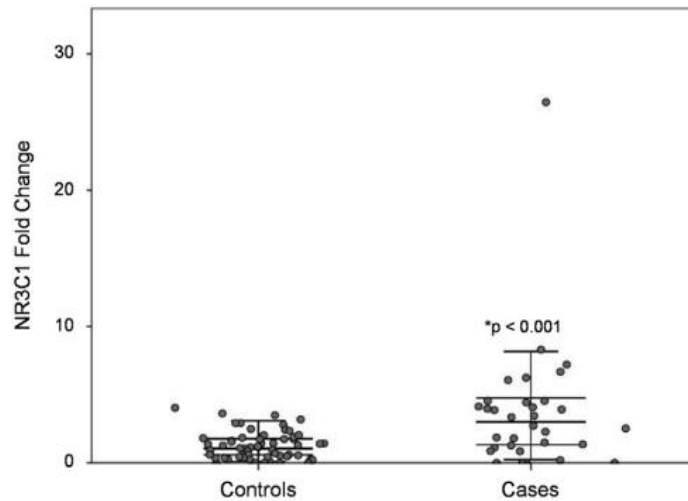


Fig.10.1.1 La figura extraída del artículo de *González et al.* representa la comparación de la expresión del gen *NR3C1* entre pacientes con TEPT (32) y sujetos sanos (59) usando RT-qPCR; donde encontraron una sobre expresión de dicho gen en los pacientes con TEPT. Recuperada de: González C. (2020) *The NR3C1 gene expression is a potential surrogate biomarker for risk and diagnosis of posttraumatic stress disorder.*

Aunque ha habido varios artículos que concluyen que la hipometilación del gen *NR3C1*, la mayoría, y los cuales han sido utilizados en artículos de metaanálisis y de revisión, concuerdan con que es la hipermetilación del gen la que se involucra en el TEPT. De igual manera, se ha encontrado que la metilación de este gen está relacionada con el trastorno de estrés postraumático materno desembocando en desapego a los hijos por parte de la madre Schechter et al. (2015). En otro estudio se encuentra evidencia amplia que hay una correlación negativa entre la hipermetilación del promotor del gen *NR3C1* y la baja expresión del mismo las cuales se identifican como silenciamiento transcripcional (Watkeys et al., 2018a). (Tabla 10.1.1) También, Vangeel et al., (2015) encontró una relación entre la

metilación del gen *NR3C1* pero con la fatiga crónica ocasionada por trauma en la etapa infantil ya que este gen propicia la hipofunción del eje HPA. La metilación del gen *NR3C1* no solo afecta genéticamente al paciente, de la misma forma se ve involucrado en modificaciones a nivel fisiológico como lo observaron en el artículo de Qi et al., (2021) donde se demostró una conectividad interrumpida de la red en el hipocampo independientemente si se desarrollase TEPT o no posteriormente de que los padres hayan sufrido la pérdida de su hijo único como trauma. En tanto Miller et al., (2020), pusieron a prueba la relación entre la metilación de los genes *NR3C1* y *FKBP5* con la severidad del TEPT, así como con el aumento de la severidad de los síntomas del trastorno de estrés postraumático y la resiliencia; donde pudieron confirmar que, en sus experimentos, la metilación del gen está asociada con respuestas posteriores al trauma tanto positivas como negativas. En otro artículo de revisión, Tomassi & Tosato (2017), menciona como Romens et al., (2015) demostró una hipermetilación del gen *NR3C1* en las islas CpG en 3, 6 y 7 en niños con antecedentes de maltrato, mientras que menciona también el trabajo de Tyrka et al., (2012) donde se demostró la hipermetilación en las islas CpG en 1 y 3 en adultos sanos con antecedentes de muerte de los padres durante la infancia, ambos trabajos relacionando la metilación del gen *NR3C1* con trauma infantil provocado por el primer episodio de psicosis. Por último, el estudio realizado en 2018 en gemelos homocigotos y probando varios sitios específicamente donde se encontrasen islas CpG de genes que han sido remarcados como posibles influencias de TEPT (Peng et al., 2018), se comprobó que es mejor probar los diferentes genes como posibles biomarcadores epigenéticos (haciendo hincapié en *NR3C1* y *BDNF*) en conjunto en lugar de hacerlo individualmente ya que la

metilación de estos genes en conjunto podrían dar una respuesta más certera e incluso desenmascarar una ruta molecular por la que se desencadenan los síntomas y precursores del TEPT. Todos estos hallazgos relacionan la metilación del gen *NR3C1* con síntomas del TEPT, posibles precursores del TEPT o intentan explicar la epigenética y encaminar al descubrimiento de un mecanismo molecular que relacione el gen, incluso en conjunto con otros genes, con el desarrollo de la enfermedad.

10.2 GEN FKBP5

Por el mismo camino, el gen *FKBP5* también cubre un papel importante en la vía de los glucocorticoides ya que codifica a una proteína chaperona al GR llamada FKBP51, la cual participa en la regulación de la sensibilidad del GR y previene la traslocación del GR en el núcleo. Este gen se expresa mayormente en tejido adiposo y en menor proporción en los nódulos linfáticos y el bazo. La proteína FKBP51 se está presente en adipocitos y células tipo T, aunque también se ha observado su expresión en células sanguíneas y tejido de piel. Se localiza en el citoplasma y mitocondria y se transloca al núcleo. (Rotoli et al., 2016) (Hähle et al., 2019). La expresión de GR es alterada ya que se regula por medio de un mecanismo de regulación por retroalimentación propiciado por la traslocación del GR. Estudios han señalado que una baja expresión de este gen se encuentra relacionado tanto con el volumen del hipocampo como con el volumen del córtex orbitofrontal medial, este último relacionado con el procesamiento cognitivo de la toma de decisiones. Altos niveles de FKBP51 provocan una disminución de la retroalimentación negativa del eje HPA prolongando la respuesta al estrés por medio de una secreción

disminuida de cortisol a largo plazo. El mismo Tomassi, (Tomassi & Tosato, 2017), en su artículo de revisión, menciona la asociación del trauma infantil con la hipometilación de gen *FKBP5* que fue encontrada por 2 autores (Klengel et al., (2013) y (Weder et al., (2014) respectivamente. En los resultados de la investigación arrojaron que la hipometilación del *FKBP5* en el intrón 7 está relacionada con la presencia del polimorfismo rs1360780 del alelo T y el trauma infantil. (Mihaljevic et al., 2021). En cuanto a lo que Bierer et al., (2020) comprobó, a través de pirosecuenciación, la presencia de una hipometilación en el sitio 6 del intrón 7 en el gen *FKBP5* en descendientes de madres sobrevivientes del Holocausto durante la infancia y lo expone como un mecanismo programado por el desarrollo materno, explicando la epigenética alrededor de esta hipometilación y el gen *FKBP5*. (Fig. 10.2.1) Mientras tanto, Kang et al., (2019) demostró que la modulación genética y epigenética del gen *FKBP5* está relacionada con la fisiopatología del TEPT. Los combatientes veteranos de su experimento presentaban diferentes alteraciones en los niveles de metilación del gen usando el polimorfismo rs1360780 del gen en cuestión. De igual manera, Grasso et al., (2020) comprobó la relación entre la metilación del gen *FKBP5* con la presencia de trauma infantil y síntomas de TEPT pero encontrando diferente el grado de metilación entre las madres, las cuales presentaban una correlación negativa con el gen *FKBP5*; es decir que al presentar síntomas del TEPT y efectos adversos causados por trauma infantil, se presentó una hipometilación en estos sujetos. En cuanto a sus hijos, estos presentaban una correlación positiva entre la metilación del gen y trauma infantil materno y severidad de los síntomas de TEPT prenatal. En 2020, Misiak et al., (2020) encontraron que la hipometilación del gen *FKBP5* en pacientes controles se traduce en bajo

rendimiento de la memoria inmediata y de la habilidad lingüística mientras que la hipometilación en pacientes que ya presentaron su primer episodio de psicosis presentan un mejor rendimiento cognitivo y mayor capacidad funcional lo que los llevo a concluir que la hipometilación del gen *FKBP5* aparece en las etapas tempranas de la psicosis y se relaciona con eventos traumáticos de la infancia de los cuales destacan la antipatía por parte de los padres a los hijos y abuso sexual. En 2016, Yeo et al., (2017) hizo un seguimiento a varios artículos que se llevaron a cabo anteriormente y con el que concluyó que el trauma infantil queda impreso en la memoria celular y eso aunado a cambios genéticos se produce una respuesta anormal al estrés por parte de los GR. También el mismo Yeo citó los trabajos de Binder et al. (2008) y Roy et al. (2010) donde demostraron que el polimorfismo rs1360780 interactúa con el trauma infantil para poder predecir desordenes relacionados con el estrés como el TEPT y comportamiento suicida.

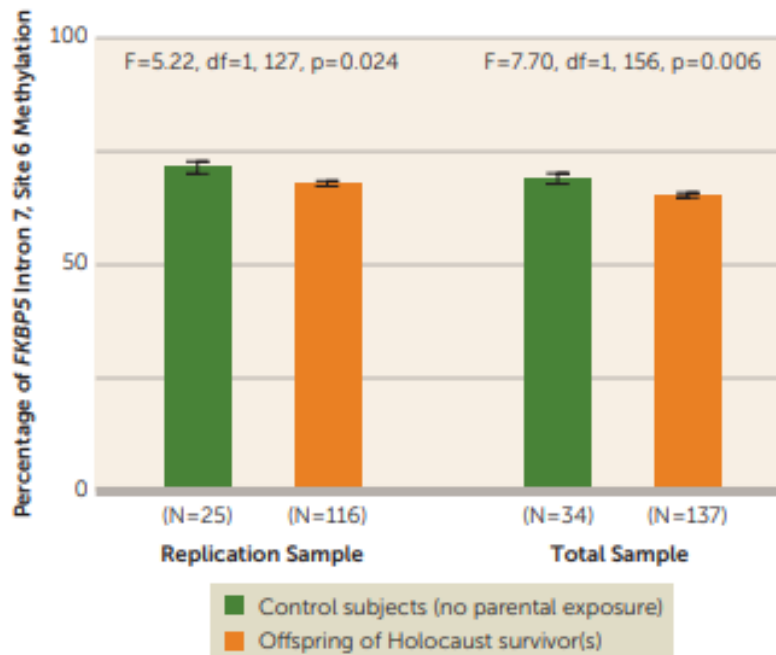


Fig. 10.2.1 Resultado de la comparación de la metilación del sitio 6 en el intrón 7 del gen *FKBP5* presente en hijos de sobrevivientes judíos del holocausto versus sujetos judíos como control. (Bierer et al., 2020)

Flasbeck & Brüne, (2021) encuentran una correlación entre los síntomas presentados en el desorden de límite de personalidad, que son ansiedad y comportamiento obsesivo compulsivo con la metilación del gen *FKBP5*, pero una correlación negativa con la toma de perspectiva y empatía. (Fig. 10.2.2) Esto es consistente con artículos anteriores mencionados por Flasbeck que indican una correlación negativa con la hipermetilación de *FKBP5* y altos niveles de depresión, ansiedad y síntomas del TEPT. Aunque hacen hincapié en que la metilación del gen *FKBP5* pudo haber sido afectada ya que los pacientes fueron previamente tratados con psicoterapia y fármacos. En este artículo concluyen que la angustia personal es un factor de riesgo ante psicopatologías futuras.

	FKBP5 bin 1	FKBP5 bin 2	FKBP5 mean	NR3C1 mean
Perspective taking	-0.202 (0.059)	-0.335* (0.001)	-0.294* (0.005)	0.075 (0.487)
Fantasy	-0.068 (0.528)	-0.266* (0.012)	-0.174 (0.105)	0.105 (0.329)
Empathic concern	-0.108 (0.317)	-0.185 (0.084)	-0.142 (0.186)	0.085 (0.427)
Personal distress	0.115 (0.287)	0.055 (0.611)	0.091 (0.398)	-0.197 (0.064)

Bonferroni correction for IRI for each region/bin: $0.05/4 = 0.0125^*$.

Significant correlations are printed in bold, correlation surviving correction due to multiple correction are marked with *.

Fig. 10.2.2. Resultados de la correlación obtenida entre los síntomas presentados en el desorden límite de la personalidad con los intervalos 1 y 2 (conformados por los intervalos 1-1,1-2, 2-1, 2-2, 2-3) del gen FKBP5 y la media calculada. (Flasbeck & Brüne, 2021)

Por último, Bishop et al., (2018) llevaron a cabo un estudio evaluando la metilación del gen *FKBP5* antes y después del tratamiento con meditación en veteranos que presentaron TEPT a largo plazo donde se concluyó que se obtuvo una respuesta positiva ante este tratamiento aunque recalca que deben hacerse estudios de cohorte para validar los resultados obtenidos.

10.3 GEN SLC6A4

El gen *SLC6A4* es otro gen involucrado en diferentes trastornos mentales como el TEPT. Este gen codifica para el transportador de serotonina 5-HTT (también conocidos como receptores 5-HT). Este transportador está relacionado con varios sistemas como el cardiovascular, el gastrointestinal y el sistema nervioso central donde actúa en la regulación del ánimo, consolidación de la memoria, agresividad y, al igual que el *NR3C1*, está involucrado con la respuesta al estrés. A partir de la literatura, sabemos que una expresión alterada causada por la metilación del gen

SLC6A4 puede aumentar las probabilidades de desarrollar TEPT tras eventos traumáticos, así como la hipermetilación del gen puede lograr disminuir la respuesta al tratamiento con antidepresivos ante la presencia de un diagnóstico de depresión. Bakusic et al., (2020) llevó a cabo un estudio donde comparan el grado de metilación del gen SLC6A4 con el nivel de cortisol en sangre (*Fig. 10.3.1.*) y el efecto en el eje HPA presente en pacientes con desorden depresivo mayor que es una de las comorbilidades del TEPT. En el estudio, pudieron comprobar que existe una relación entre la disminución del cortisol y la presencia de depresión mayor, lo que coincide con la literatura. Bakusic, cita varios trabajos (Burke et al., 2005), (Ahrens et al., 2008), (Booij et al., 2013) donde se describe una presencia disminuida de cortisol al exponer al paciente, con previo diagnóstico de depresión, a algún estresor psicosocial y menciona el metaanálisis de Burke et al., (2005) donde acotan este suceso a aproximadamente 25 minutos después de la tarea estresora.

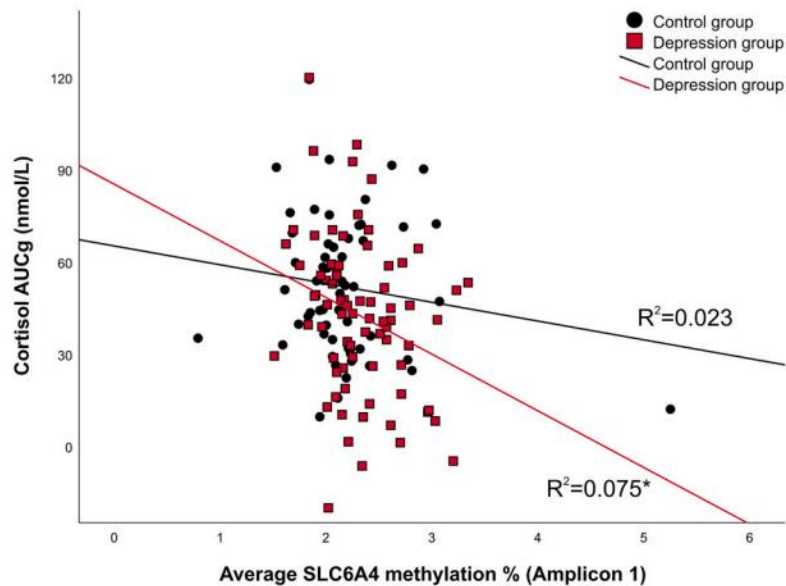


Fig. 10.3.1 Gráfica del porcentaje de metilación del gen *SLC6A4* presente en el amplicón 1 de CpG 8-12 ante un estresor. Los puntos negros representan el grupo control sano y los rojos representan los pacientes con depresión. (Los valores de R^2 fueron obtenidos para cada grupo por separado por medio de una regresión lineal) (Bakusic et al., 2020)

Bakusic también demuestra que en su estudio el cortisol tuvo una baja/ aplanamiento del pico de concentración a los 25, 35, 45 y 60 min los cuales caen en el periodo de recuperación; es decir, esta disminución en los picos se refleja como una adaptación del sistema de respuesta al estrés frente a un periodo prolongado de eventos estresores y los niveles elevados de cortisol, lo cual probablemente esté ligado a un afrontamiento ineficaz hacia los factores catalizadores por parte del sistema de respuesta al estrés. También encontró que la hipermetilación del gen *SLC6A4* está ligada a la disminución en los picos en la actividad del eje HPA y la hipermetilación del mismo gen presente en pacientes

deprimidos. Ambos descubrimientos coinciden con la literatura. Mientras tanto, halló que la metilación de SLC6A4 esta negativamente correlacionada con las concentraciones de cortisol halladas en el cabello y que los niveles de cortisol no se ven afectados por los diferentes polimorfismos pero que si hay una interacción significativa entre la metilación del gen y un genotipo del polimorfismo 5-HTTLPR en las concentraciones de cortisol en el cabello. Demostró que una alta concentración de cortisol en el cabello se liga a una hipometilación del gen SLC6A4. Añadido al gen FKBP5, Bishop et al., (2018) llevó de la misma forma un análisis de alguna posible relación entre la metilación del gen SLC6A4 y el tratamiento con meditación en veteranos pero no lograron encontrar respuesta significativa al tratamiento a menos de que fuese adicional al tratamiento con fármacos como lo fue en los trabajos citados por el mismo Bishop. (Kang et al., 2013) (Domschke et al., 2014)

10.4 GEN BDNF

Uno de los genes que ha destacado en los estudios de genes implicados en el TEPT es el gen *BDNF*. Este gen puede formar parte de la regulación de la respuesta al estrés, así como también se ha demostrado que forma parte de la neuroplasticidad, mecanismos de cognición, memoria e incluso se ha encontrado una disminución de su expresión en enfermedades psiquiátricas como lo es el Alzheimer, Parkinson y Huntington. El gen consiste en 11 exones que dan como resultado diferentes transcritos del mismo gen por medio de promotores alternativos y eventos de splicing. El gen *BDNF* codifica para el factor neurotrófico derivado del cerebro el cual es una proteína perteneciente a la familia de las neurotrofinas que actúa como

factor de crecimiento regulando la supervivencia y crecimiento neuronal la cual es encontrada en su mayoría en el cerebro y en la médula espinal; Es sintetizada en el sistema nervioso central y en varias células periféricas, como lo son los monocitos y linfocitos, en células endoteliales y células del músculo esquelético Las neuronas del ganglio de la raíz dorsal también sintetizan la proteína BDNF; mientras que las neuronas piramidales (encontradas en diversas secciones del cerebro como lo son la amígdala, la corteza cerebral y el hipocampo) son las que responden a estímulos ocasionados por la presencia de la proteína BDNF.(Cappoli et al., 2020) Esta proteína lleva a cabo su función a través de la unión y consecuente activación del TrkB (receptor quinasa B de la tirosina) el cual se encuentra localizado en las membranas pre y post sinápticas. La unión de BDNF con TrkB conlleva al a dimerización y autofosforilación de los residuos de tirosina en el dominio intracelular lo cual provoca la activación de diversos mecanismos de señalización, así como también lleva a cabo un papel dentro de la transcripción, traducción y transporte de proteínas en diversas fases del desarrollo sináptico lo que deriva a neuroplasticidad en diversas áreas del cerebro. Se ha encontrado evidencia del rol que funge la proteína BDNF en la fisiopatología de diversos desordenes psiquiátricos como la depresión mayor, esquizofrenia, desorden de ansiedad y bipolaridad (todos estos relacionados con el TEPT) así como su participación en mecanismos de inflamación y la función del eje HPA los cuales se muestran alterados en dichos desordenes psiquiátricos. (Poliakova et al., 2015) (Mitchelmore & Gede, 2014) (Autry et al., 2012). En 2017, T. Y. Kim et al., (2017) Kim tomó en cuenta que el gen modula la resiliencia y modula la vulnerabilidad ante el estrés y encontró una relación entre la hipermetilación del mismo gen y el TEPT, así mismo halló también una relación ente

la hipermetilación de dicho gen y la severidad de los síntomas del TEPT. En el trabajo, Voisey et al., (2019) concluyó tras su investigación, al igual que Kim, una asociación entre el gen y el TEPT pero contradictoria, ya que observó una asociación entre la hipometilación del gen BDNF y el TEPT en 3 sitios CpG. Así mismo, Voisey citó el trabajo de Zheleznyakova (2016) donde también el hallazgo fue una hipometilación del gen asociada con diversos desordenes psiquiátricos. Voisey adjudica sus resultados a que algunos de sus sujetos de estudio estaban llevando a la par tratamiento psicoterapéutico; Concluye que sus resultados se vieron modificados ya que según el estudio de Perroud et al., (2013) hay una variación en la metilación del gen BDNF tras la psicoterapia y esta variación dependiendo de si el paciente responde o no ante medicamentos, la metilación será disminuida o exacerbada. Perroud concluye que la metilación del gen es dinámica y puede verse alterada tanto por un tratamiento con medicación como por tratamiento con psicoterapia. Voisey también encontró una relación entre ejercicios físicos que optimizan la memoria y el aprendizaje y la hipometilación del gen; resultados que compara con los hallazgos de Vaynman et al., (2004) que indican un aumento en BDNF mRNA al llevar a cabo dichos ejercicios y los de Gómez-Pinilla del 2011 que indican aumento del BDNF mRNA y una disminución de la metilación del BDNF. Entre otros estudios, encontramos el de Sagarkar et al., (2017) que demostró que una conmoción cerebral en ratas causa una metilación en promotores del BDNF lo que conlleva a una disminución en los niveles del gen y esto deriva a un aumento en niveles de ansiedad visualizados en la amígdala cerebral.

10.5 GEN CACNA1C

Como último gen de análisis de este escrito, se encuentra el gen CACNA1C el cual codifica para la subunidad 1C α del canal de Calcio tipo L mediado por voltaje (LTCC) también conocida como Cav 1.2. 80% de esta subunidad se expresa en el cerebro, aunque también se le encuentra en el corazón y células endócrinas. Los canales de calcio regulan el flujo de iones Ca^{2+} en las células mediante polarización. Los canales cuentan con 24 segmentos transmembranales. Cav 1.2 se une y es inhibida por dihidropiridinas y tiene una participación en la señalización y plasticidad neuronal. El gen CACNA1C ha sido implicado primordialmente con el desorden bipolar pero también se han realizado hallazgos de alteraciones en el gen presentes en esquizofrenia, déficit de atención e hiperactividad, depresión mayor, autismo y TEPT. Se ha demostrado que los LTCCs son altamente reactivos ante los glucocorticoides lo que también coloca a Cav 1.2 dentro de la cascada de reacciones que se llevan a cabo en el eje HPA. De acuerdo a un estudio de Y. J. Kim et al., (2017) a través de imágenes de resonancia magnética funcional, encontraron relación entre la metilación del gen CACNA1C y mecanismos neurobiológicos del comportamiento suicida, encontrando metilación en sitios CpG de intrones donde se encontraban diversos sitios de unión de factores de transcripción (*Fig.10.5.1*). Kim hizo esta relación citando el trabajo de Sokolowski et al., (2015) donde propone al gen como un candidato indirecto asociado al comportamiento suicida a través de procesos de plasticidad sináptica sensible al estrés, la cual resulta importante para procesos de memoria, cognitivos y control de emociones. Unido a lo anterior, a través del trabajo de Reisch et al. (2010), Kim sostiene que los recuerdos del episodio suicida están asociados con la

disminución de la activación del córtex prefrontal, incluyendo el córtex dorsolateral prefrontal izquierdo el cual ejerce efecto en la regulación y planificación motora, así como la corteza prefrontal medial; mientras que los recuerdos de la acción suicida aumentan la actividad en áreas de la corteza prefrontal medial. Así mismo, Kim recurre al trabajo de Giakoumatos et al., (2013) donde se observó una disminución en el volumen del tálamo en pacientes con desórdenes psiquiátricos que presentaron intentos suicidas. Esto coincide con sus hallazgos donde encuentra que hay una correlación entre la metilación de diversos sitios CpG del gen CACNA1C y la intensidad de señalización en el tálamo izquierdo. Kim y compañía especulan que el comportamiento suicida se ve propiciado, bajo ciertas condiciones, por la respuesta emocional desinhibida o la total falta de respuesta adaptativa y estas atribuidas a las alteraciones fisiológicas del tálamo causadas a su vez por la regulación de dicho gen a través de la metilación.

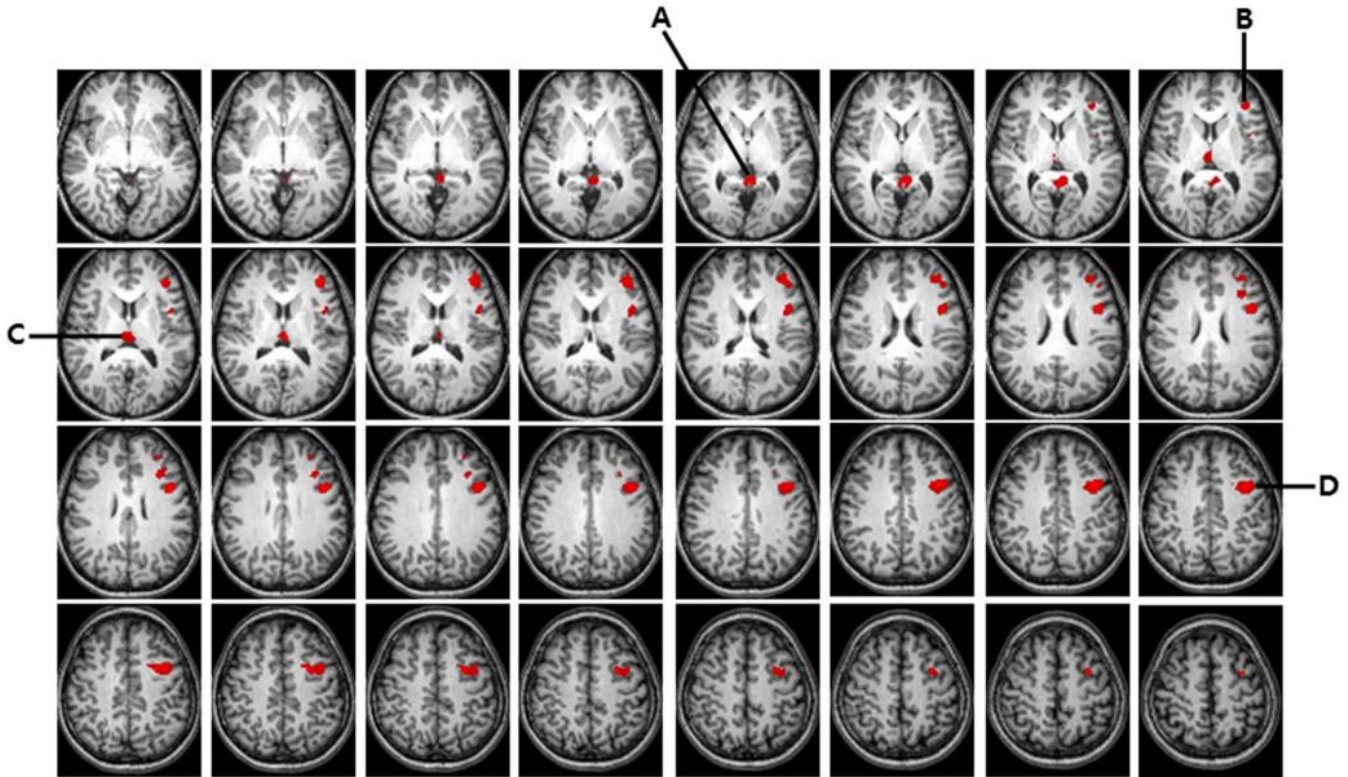


Fig.10.5.1. Resonancia magnética funcional. Esta imagen presenta las diferentes regiones cerebrales con mayor activación en pacientes con antecedentes de intentos de suicidio mientras se les presentaban imágenes que evocaban a la violencia como lo fueron cuchillos en este caso. A: se presenta el giro cingulado posterior que forma parte de los lóbulos frontal y parietal en la cara cerebral medial. B: se presenta el giro frontal inferior el cual forma parte de la corteza prefrontal. C: se observa el tálamo izquierdo situado en el centro del encéfalo. D: se presenta el giro frontal medio izquierdo que pertenece al lóbulo frontal.

Starnawska et al., (2016) llevó a cabo un estudio de pacientes con desorden bipolar y sujetos control donde encontró en 5 islas CpG localizadas en el intrón 3 una hipermetilación del gen CACNA1C en los pacientes con desorden bipolar. Starnawska describe la presencia de SNP's cercanos podría influenciar el nivel de

metilación de los genes. También observó una diferencia significativa entre el número de casos femeninos metilados lo que sugiere una influencia del género hacia la metilación de dicho gen. Concluye que hay una probabilidad de que haya un efecto regulatorio por parte de las variantes no codificantes involucrado en la metilación de genes como el CACNA1C.

11 MODELO FISIOPATOLÓGICO

Por la falta de información que aún se tiene acerca de algunas de las complejas cascadas de señalización que se llevan a cabo en la actividad del eje HPA, así como de todas las funciones que llevan a cabo los genes en el organismo podemos solo hacer hipótesis acerca de la relación que tienen estos genes entre sí para con el TEPT. Esta hipótesis se hace basada en toda la información recopilada de trabajos anteriores, tratando de construir y explicar esta red de situaciones que conllevan al desarrollo del trastorno de estrés posttraumático. Nuestra hipótesis basada solo en los datos recopilados propone que, al encontrarse ante una situación de estrés constante, el nivel del cortisol se mantiene alto y no hay pie para la autorregulación de este, la expresión de genes que fungen un papel dentro de la captación del cortisol y los que regulan la sensibilidad de estos, como lo es el *NR3C1* y *FKBP5* respectivamente, se ven alterados. La expresión de las proteínas para las cuales codifican dichos genes se ven alteradas y por lo tanto sus funciones. El GR se ve modificado tanto en sus niveles, sensibilidad y se evita la traslocación de este lo cual evita la autorregulación. Al frenarse la autorregulación del GR, se ve modificada la transcripción del mismo gen que lo codifica lo que conlleva a una alteración completa del eje HPA el cual, entre tantas funciones,

regula el estado del ánimo. Esta alteración constante, a su vez, provoca una alteración en SLC6A4 el cual también participa en la cascada de eventos que propician la regulación del estado del ánimo. La alteración a SLC6A4 provoca un cambio paulatino a la morfología cerebral, la cual también se ve influenciada por, entre otros elementos, el gen BDNF. A largo plazo, el cambio en la fisiología cerebral modifica la expresión del BDNF haciendo aún más cambios a la estructura. Aquí es donde entran los canales de calcio codificados por el gen CACNA1C los cuales controlan la expresión génica al acoplarse a la proteína de unión de respuesta a AMPc (CREB) a través de la vía de PKA. CREB se une a un elemento de respuesta a calcio en BDNF para desencadenar la transcripción. Por esta vía, BDNF y CREB inician el proceso de aprendizaje negativo/condicionamiento del miedo y procesos de memoria. Esta cadena de eventos produce todos los cambios morfológicos y psicológicos que se describen anteriormente desembocando en los síntomas de TEPT que son ansiedad, depresión, dependencia a drogas, recuerdos intrusivos, alteración del ánimo, agresividad e intentos suicidas, así como posteriormente aumentando el riesgo de padecer comorbilidades como Parkinson, Alzheimer, desorden bipolar y esquizofrenia por nombrar algunos.

12 CONCLUSIONES

Al llevar a cabo este trabajo de investigación bibliográfico pudimos percatarnos que aún falta un gran camino por recorrer para entender por completo las causas y factores que propician el desarrollo del TEPT. Sin embargo, varios autores han marcado las pautas para poder encaminar una investigación profunda acerca de los genes posiblemente involucrados; Ya que ha quedado más que claro que esta

enfermedad y su prevalencia son influenciados por varios genes y una gran diversidad de factores externos. Cabe destacar que un punto importante que se menciona en varios artículos que no fueron seleccionados para este trabajo y que podría ayudar a localizar más fácilmente sitios de metilación en puntos clave de los genes es la influencia de los SNP's que podrían propiciar una apertura para que las enzimas logren llevar a cabo la metilación de los genes o en caso contrario generar un impedimento para la metilación de estos. El TEPT es una red tanto de eventos sucesivos como simultáneos que debe ser estudiada a fondo para lograr encontrar la combinación ideal de genes como posibles biomarcadores para un diagnóstico oportuno y certero de la enfermedad.

13 REFERENCIAS

American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5a. ed) Washington, DC EE. UU

Atwoli, L., Stein, D. J., Koenen, K. C., & McLaughlin, K. A. (2015). Epidemiology of posttraumatic stress disorder. *Current Opinion in Psychiatry*, 28(4), 307–311.
<https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000167>

Bakusic, J., Vrieze, E., Ghosh, M., Bekaert, B., Claes, S., & Godderis, L. (2020). Increased methylation of NR3C1 and SLC6A4 is associated with blunted cortisol reactivity to stress in major depression. *Neurobiology of Stress*, 13, 100272. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2020.100272>

Barnes, C. E., English, D. M., & Cowley, S. M. (2019). Acetylation & Co: an expanding repertoire of histone acylations regulates chromatin and transcription. *Essays in Biochemistry*, 63(1), 97–107.
<https://doi.org/10.1042/EBC20180061>

Bierer, L. M., Bader, H. N., Daskalakis, N. P., Lehrner, A., Provençal, N., Wiechmann, T., Klengel, T., Makotkine, I., Binder, E. B., & Yehuda, R. (2020). Intergenerational Effects of Maternal Holocaust Exposure on FKBP5 Methylation. *American Journal of Psychiatry*, 177(8), 744–753.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19060618>

Bishop, J. R., Lee, A. M., Mills, L. J., Thuras, P. D., Eum, S., Clancy, D., Erbes, C. R., Polusny, M. A., Lamberty, G. J., & Lim, K. O. (2018). Methylation of FKBP5 and SLC6A4 in Relation to Treatment Response to Mindfulness Based Stress

Reduction for Posttraumatic Stress Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 9(SEP), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00418>

Cappoli, N., Tabolacci, E., Aceto, P., & Dello Russo, C. (2020). The emerging role of the BDNF-TrkB signaling pathway in the modulation of pain perception. *Journal of Neuroimmunology*, 349(September), 577406. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577406>

Chan, D., & Trasler, J. (2011). Sperm Chromatin. *Sperm Chromatin*. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6857-9>

Coimbra, B. M., Yeh, M., D'Elia, A. T., Maciel, M. R., Carvalho, C. M., Milani, A. C., Mozzambani, A., Juruena, M., Belangero, S. I., Jackowski, A. P., Poyares, D., Mello, A. F., & Mello, M. F. (2020). Posttraumatic Stress Disorder and Neuroprogression in Women Following Sexual Assault: Protocol for a Randomized Clinical Trial Evaluating Allostatic Load and Aging Process Acceleration. *JMIR Research Protocols*, 9(11), e19162. <https://doi.org/10.2196/19162>

Cosío, B. G., Torrego, A., & Adcock, I. M. (2005). Molecular Mechanisms of Glucocorticoids. *Archivos de Bronconeumología ((English Edition))*, 41(1), 34–41. [https://doi.org/10.1016/S1579-2129\(06\)60392-3](https://doi.org/10.1016/S1579-2129(06)60392-3)

Farhood, L., Fares, S., & Hamady, C. (2018). *PTSD and gender : could gender differences in war trauma types , symptom clusters and risk factors predict gender differences in PTSD prevalence ?* 725–733.

Flasbeck, V., & Brüne, M. (2021). Association between childhood maltreatment,

psychopathology and DNA methylation of genes involved in stress regulation: Evidence from a study in Borderline Personality Disorder. In *PLoS ONE* (Vol. 16, Issue 3 March). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248514>

González Ramírez, C., Villavicencio Queijeiro, A., Jiménez Morales, S., Bárcenas López, D., Hidalgo Miranda, A., Ruiz Chow, A., Tellez Cárdenas, L., & Guardado Estrada, M. (2020). The NR3C1 gene expression is a potential surrogate biomarker for risk and diagnosis of posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*, 284, 112797. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112797>

Grasso, D. J., Drury, S., Briggs-Gowan, M., Johnson, A., Ford, J., Lapidus, G., Scranton, V., Abreu, C., & Covault, J. (2020). Adverse childhood experiences, posttraumatic stress, and FKBP5 methylation patterns in postpartum women and their newborn infants. *Psychoneuroendocrinology*, 114(December 2019), 104604. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104604>

Hähle, A., Merz, S., Meyners, C., & Hausch, F. (2019). The many faces of FKBP51. *Biomolecules*, 9(1). <https://doi.org/10.3390/biom9010035>

Heitzer, M. D., Wolf, I. M., Sanchez, E. R., Witchel, S. F., & DeFranco, D. B. (2007). Glucocorticoid receptor physiology. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 8(4), 321–330. <https://doi.org/10.1007/s11154-007-9059-8>

8

Henderson, I. R., & Jacobsen, S. E. (2007). Epigenetic inheritance in plants. *Nature*, 447(7143), 418–424. <https://doi.org/10.1038/nature05917>

- Hoge, C. W., Riviere, L. A., Wilk, J. E., Herrell, R. K., Weathers, F. W., & Reed, W. (1987). The prevalence of post-traumatic stress disorder (PTSD) in US combat soldiers : a head-to-head comparison of DSM-5 versus DSM-IV-TR symptom criteria with the PTSD checklist. *The Lancet Psychiatry*, 1(4), 269–277. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70235-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70235-4)
- Holmes, L., Shutman, E., Chinaka, C., Deepika, K., Pelaez, L., & Dabney, K. W. (2019). Aberrant Epigenomic Modulation of Glucocorticoid Receptor Gene (NR3C1) in Early Life Stress and Major Depressive Disorder Correlation: Systematic Review and Quantitative Evidence Synthesis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(21), 4280. <https://doi.org/10.3390/ijerph16214280>
- Howie, H., Rijal, C. M., & Ressler, K. J. (2019). A review of epigenetic contributions to post-traumatic stress disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 21(4), 417–428. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.4/kressler>
- Jiang, S., Postovit, L., Cattaneo, A., Binder, E. B., & Aitchison, K. J. (2019). Epigenetic Modifications in Stress Response Genes Associated With Childhood Trauma. *Frontiers in Psychiatry*, 10(November), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00808>
- Kamiya, K., & Abe, O. (2020). Imaging of Posttraumatic Stress Disorder. *Neuroimaging Clinics of North America*, 30(1), 115–123. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2019.09.010>
- Kang, J. I., Kim, T. Y., Choi, J. H., So, H. S., & Kim, S. J. (2019). Allele-specific

DNA methylation level of FKBP5 is associated with post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 103(September 2018), 1–7.

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.12.226>

Kim, T. Y., Kim, S. J., Chung, H. G., Choi, J. H., Kim, S. H., & Kang, J. I. (2017).

Epigenetic alterations of the BDNF gene in combat-related post-traumatic stress disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(2), 170–179.

<https://doi.org/10.1111/acps.12675>

Kim, Y. J., Park, H. J., Jahng, G.-H., Lee, S. M., Kang, W. S., Kim, S. K., Kim, T.,

Cho, A. R., & Park, J. K. (2017). A pilot study of differential brain activation to suicidal means and DNA methylation of CACNA1C gene in suicidal attempt patients. *Psychiatry Research*, 255(March), 42–48.

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.03.058>

Laisné, M., Gupta, N., Kirsh, O., Pradhan, S., & Defossez, P. A. (2018).

Mechanisms of DNA methyltransferase recruitment in mammals. *Genes*, 9(12). <https://doi.org/10.3390/genes9120617>

Leal-Morales, E. I., Vázquez-Martínez, V. H., & Cantú-Solís, O. N. (2013).

Prevalencia de estrés postraumático en unidades de medicina familiar de seis ciudades de la frontera México-Estados Unidos de América. *Atención Familiar*, 20(4), 114–117. [https://doi.org/10.1016/S1405-8871\(16\)30106-7](https://doi.org/10.1016/S1405-8871(16)30106-7)

Li, Y., Dong, Y., Yang, L., Tucker, L., Yang, B., Zong, X., Hamblin, M. R., & Zhang,

Q. (2021). Transcranial photobiomodulation prevents PTSD-like comorbidities in rats experiencing underwater trauma. *Translational Psychiatry*, 11(1), 270.

<https://doi.org/10.1038/s41398-021-01389-5>

Lyko, F. (2018). The DNA methyltransferase family: A versatile toolkit for epigenetic regulation. *Nature Reviews Genetics*, *19*(2), 81–92.

<https://doi.org/10.1038/nrg.2017.80>

Mansell, T., Ponsonby, A. L., Januar, V., Novakovic, B., Collier, F., Burgner, D., Vuillermin, P., Ryan, J., Saffery, R., Carlin, J., Allen, K., Tang, M., Ranganathan, S., Dwyer, T., Jachno, K., & Sly, P. (2019). Early-life determinants of hypoxia-inducible factor 3A gene (HIF3A) methylation: A birth cohort study. *Clinical Epigenetics*, *11*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0687-0>

Misiak, B., Karpiński, P., Szmidła, E., Grażlewski, T., Jabłoński, M., Cyranka, K., Rymaszewska, J., Piotrowski, P., Kotowicz, K., & Frydecka, D. (2020). Adverse Childhood Experiences and Methylation of the FKBP5 Gene in Patients with Psychotic Disorders. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(12), 3792. <https://doi.org/10.3390/jcm9123792>

Moni, M. A., Lin, P.-I., Quinn, J. M. W., & Eapen, V. (2021). COVID-19 patient transcriptomic and genomic profiling reveals comorbidity interactions with psychiatric disorders. *Translational Psychiatry*, *11*(1), 160. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01151-3>

Mullol I Miret, J., Pujols, L., & Picado, C. (1996). Mecanismos de acción de los glucocorticoides. Aplicación al tratamiento de la inflamación respiratoria. *Archivos de Bronconeumología*, *32*(10), 527–534.

[https://doi.org/10.1016/s0300-2896\(15\)30689-x](https://doi.org/10.1016/s0300-2896(15)30689-x)

Peng, H., Zhu, Y., Strachan, E., Fowler, E., Bacus, T., Roy-Byrne, P., Goldberg, J., Vaccarino, V., & Zhao, J. (2018). Childhood Trauma, DNA Methylation of Stress-Related Genes, and Depression: Findings From Two Monozygotic Twin Studies. *Psychosomatic Medicine, 80*(7), 599–608.

<https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000604>

Perroud, N., Salzmann, A., Prada, P., Nicastro, R., Hoeppli, M.-E., Furrer, S., Ardu, S., Krejci, I., Karege, F., & Malafosse, A. (2013). Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene. *Translational Psychiatry, 3*(1), e207–e207. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.140>

Qi, R., Luo, Y., Zhang, L., Weng, Y., Surento, W., Xu, Q., Jahanshad, N., Li, L., Cao, Z., Lu, G. M., & Thompson, P. M. (2021). Decreased functional connectivity of hippocampal subregions and methylation of the NR3C1 gene in Han Chinese adults who lost their only child. *Psychological Medicine, 51*(8), 1310–1319. <https://doi.org/10.1017/S0033291720000045>

Rojas, Á. M., Escobar, R. R., Caballero, A. M., López, J. M., & Sierra, O. R. (2011). *Receptor glucocorticoide humano y sus mecanismos génicos The human glucocorticoid receptor and its genetic mechanisms.* 9–15.

Romens, S. E., McDonald, J., Svaren, J., & Pollak, S. D. (2015). Associations Between Early Life Stress and Gene Methylation in Children. *Child Development, 86*(1), 303–309. <https://doi.org/10.1111/cdev.12270>

Rotoli, D., Morales, M., Maeso, M. D. C., García, M. D. P., Morales, A., Ávila, J., &

- Martín-Vasallo, P. (2016). Expression and localization of the immunophilin FKBP51 in colorectal carcinomas and primary metastases, and alterations following oxaliplatin-based chemotherapy. *Oncology Letters*, 12(2), 1315–1322. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4772>
- Sagarkar, S., Bhamburkar, T., Shelkar, G., Choudhary, A., Kokare, D. M., & Sakharkar, A. J. (2017). Minimal traumatic brain injury causes persistent changes in DNA methylation at BDNF gene promoters in rat amygdala: A possible role in anxiety-like behaviors. *Neurobiology of Disease*, 106, 101–109. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.06.016>
- Shalev, A., Liberzon, I., & Marmar, C. (2017). Post-Traumatic Stress Disorder. *New England Journal of Medicine*, 376(25), 2459–2469. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1612499>
- Spoont, M. R., Williams, J. W., Kehle-Forbes, S., Nieuwsma, J. A., Mann-Wrobel, M. C., & Gross, R. (2015). Does This Patient Have Posttraumatic Stress Disorder? *JAMA*, 314(5), 501. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.7877>
- Starnawska, A., Demontis, D., Pen, A., Hedemand, A., Nielsen, A. L., Staunstrup, N. H., Grove, J., Als, T. D., Jarram, A., O'Brien, N. L., Mors, O., McQuillin, A., Børghlum, A. D., & Nyegaard, M. (2016). CACNA1C hypermethylation is associated with bipolar disorder. *Translational Psychiatry*, 6(6), e831–e831. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.99>
- Steckler, T., & Risbrough, V. (2012). Pharmacological treatment of PTSD – Established and new approaches. *Neuropharmacology*, 62(2), 617–627.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.06.012>

Tomassi, S., & Tosato, S. (2017). Epigenetics and gene expression profile in first-episode psychosis: The role of childhood trauma. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 83(October), 226–237.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.018>

Tyrka, A. R., Price, L. H., Marsit, C., Walters, O. C., & Carpenter, L. L. (2012).

Childhood Adversity and Epigenetic Modulation of the Leukocyte Glucocorticoid Receptor: Preliminary Findings in Healthy Adults. *PLoS ONE*, 7(1), e30148. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030148>

Vangeel, E., Van Den Eede, F., Hompes, T., Izzi, B., Del Favero, J., Moorkens, G., Lambrechts, D., Freson, K., & Claes, S. (2015). Chronic Fatigue Syndrome and DNA Hypomethylation of the Glucocorticoid Receptor Gene Promoter 1F Region. *Psychosomatic Medicine*, 77(8), 853–862.

<https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000224>

Voisey, J., Lawford, B., Bruenig, D., Harvey, W., Morris, C. P., Young, R. M., & Mehta, D. (2019). Differential BDNF methylation in combat exposed veterans and the association with exercise. *Gene*, 698(November 2018), 107–112.

<https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.02.067>

Warhaftig, G., Sokolik, C. M., Khermesh, K., Lichtenstein, Y., Barak, M., Bareli, T., Levanon, E. Y., & Yadid, G. (2021). RNA editing of the 5-HT_{2C} receptor in the central nucleus of the amygdala is involved in resilience behavior.

Translational Psychiatry, 11(1), 137. <https://doi.org/10.1038/s41398-021->

01252-7

Watkeys, O. J., Kremerskothen, K., Quidé, Y., Fullerton, J. M., & Green, M. J. (2018a). Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) DNA methylation in association with trauma, psychopathology, transcript expression, or genotypic variation: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 95(August), 85–122. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.08.017>

Watkeys, O. J., Kremerskothen, K., Quidé, Y., Fullerton, J. M., & Green, M. J. (2018b). Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) DNA methylation in association with trauma, psychopathology, transcript expression, or genotypic variation: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 95, 85–122. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.08.017>

Wenuganen, S., Walton, K. G., Katta, S., Dalgard, C. L., Sukumar, G., Starr, J., Travis, F. T., Wallace, R. K., Morehead, P., Lonsdorf, N. K., Srivastava, M., & Fagan, J. (2021). Transcriptomics of Long-Term Meditation Practice: Evidence for Prevention or Reversal of Stress Effects Harmful to Health. *Medicina*, 57(3), 218. <https://doi.org/10.3390/medicina57030218>

Yeo, S., Enoch, M.-A., Gorodetsky, E., Akhtar, L., Schuebel, K., Roy, A., & Goldman, D. (2017). The influence of FKBP5 genotype on expression of FKBP5 and other glucocorticoid-regulated genes, dependent on trauma exposure. *Genes, Brain and Behavior*, 16(2), 223–232. <https://doi.org/10.1111/gbb.12342>

Zhang, P., Li, T., Liu, Y. Q., Zhang, H., Xue, S. M., Li, G., Cheng, H. Y. M., & Cao,

J. M. (2019). Contribution of DNA methylation in chronic stress-induced cardiac remodeling and arrhythmias in mice. *FASEB Journal*, 33(11), 12240–12252. <https://doi.org/10.1096/fj.201900100R>

Zuschlag, Z. D., Compean, E., Nietert, P., Lauzon, S., Hamner, M., & Wang, Z. (2021). Dopamine transporter (DAT1) gene in combat veterans with PTSD: A case-control study. *Psychiatry Research*, 298(February), 113801. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113801>

Tabla 10.1.1: Tabla con un resumen de 10 artículos elegidos para sustentar la teoría de la correlación negativa entre la metilación y la expresión del gen *NR3C1*. (Watkeys et al., 2018b)

Estudio	Grupo experimental	Sexo (% masc.)	Tamaño de muestra	Evaluación de la Metilación	Tejido	Edad a la recolección de la muestra	Regiones evaluadas (número de sitios en la región)
Alt (2010)	Individuos fallecidos con desorden depresivo mayor (MDD) y sin desorden depresivo	67% (MDD) Y 50% (HC)	MDD=6 HC=6	Pirosecuenciación	Tejido cerebral	MDD media=70.83 (SD =16.04) HC media =72.67 (SD =12.9)	Exones 1B, 1E, 1F y 1J (42 sitios CpG comprendiendo 1J 2-9; 1E 10-14; 1B 17-36; y 1F 30-38)

	o mayor (HC)						
Bromer (2013)	Pares de madres e hijos	45 %	186 pares (de estos, un subgrupo de 17 sujetos fueron usados para análisis de RNA)	Pirosecuenciación	Placenta	Media de recién nacidos = 39.1 (SD = 1.1) semanas gestantes. Media materna = 28.1 (SD 5.8)	Promotor 1F (13 sitios CpG – 1F 35-47)
Cao-Lei (2013)	Población en general (postmortem)	80%	5	Pirosecuenciación	Tejido cerebral	Media = 40 (SD = 17.4)	Modificaciones de sitios CpG a lo largo de los promotores 1F y 1H (1F = 1B 42-46,

							1F 1- 39; 1H = 1H 1-58)
Labont e (2012)	Sujetos con historial de abuso infantil que llevaron a cabo suicidio (AS) y sin llevar a cabo suicidio (NAS) y un grupo control (HC)	100%	AS= 21 NAS= 21 HC= 14	Pirosecue nciación	Tejido cerebral	Media AS = 37.3 (SEM ± 2.1) Media NAS = 40.8 (SEM ± 2.8) Media HC = 39.8 (SEM ±3.9)	Regiones promotoras 1B, 1C, and 1H (43 Sitios CpG– 1J/1E/1B 2- 13; 1C 42- 59; y 1H 1-13)

Labonte (2014)	Individuos con TEPT (PTSD) y sujetos control (HC)	50% (PTSD) 50% (HC)	PTSD = 30 HC = 16	Espectros copía de masas	Sangre	Media PTSD = 43.4 (SD = 12.1) Media HC = 36.9 (SD = 11.2)	Regiones promotoras 1B and 1C (83 sitios CpG-1J/1E/1B 1-29; y 1C 1-54)
Mata-Greenwood (2015)	Pares de madres e hijos	40%	25 pares	Espectros copía de masas	Células endoteliales de vena umbilical	Media células maternas sensibles a dexametasona = 31.5 (SEM = 2.0) Media de células maternas resistentes a dexametasona = 30.4 (SEM = 2.3) Media de células del recién nacido sensibles a dexametasona = 39.8 (SEM = 0.3)	Regiones promotoras 1B, 1C, 1D, 1F, y 1H

						semanas de gestación. Media de células resistentes a dexametasona= 39.1 (SEM = 0.4) semanas de gestación	
Schur (2013)	Oficiales militares de sexo masculino	100%	91	Pirosecue nciación	Sangre	media= 27.5 (SD=9-3)	Promotor 1F y exón (52 sitios CpG – 1B 42-46; y 1F 1-47)
Vukoje vic (2014)	Sobrevivientes del genocidio de Rwanda con o sin TEPT	55%	152 (de estos, 24 se usaron para el análisis de RNA)	Pirosecue nciación	Saliva	Mediana=35 (rango 30-41)	Promotor 1F (1 CpG– CpG 37)

Yehuda (2014)	Sujetos con ambos padres sin TEPT (NPTSD), el padre con TEPT (PPTSD), la madre con TEPT (MPTSD) o ambos padres con TEPT	48.4% (NPTSD) 36.4% (PPTSD) 18.2% (MPTSD) 19.4% (BPTSD)	NPTSD = 31 PPTSD = 11 MPTSD = 22 BPTSD = 31	Secuenciación	Sangre	Media NPTSD = 57.13 (SD = 7.78) Media PPTSD = 47.64 (SD = 7.93) Media MPTSD = 57.63 (SD = 8.1) Media BPTSD = 58.68 (SD = 7.91)	Promotor 1F (39 sitios CpG – 1F 1-39)
------------------	---	--	--	---------------	--------	--	---------------------------------------

	(BPTSD)						
Yehuda (2015)	Veteranos de combate con TEPT y sin TEPT. (HC)	100%	TEPT= 61 HC= 61	Secuenciación	Sangre	Media PTSD = 34.2 (SD = 8.8) Media HC = 33 (SD = 8.6)	Promotor 1F (39 sitios CpG– 1F 1-39)

*SD= Standard Deviation (Desviación estandar); SEM= standard error of the mean (desviación estandar de la media)