

Factores de predisposici3n gen3ticos y epigen3ticos de los trastornos de ansiedad

Genetic and epigenetic predisposition factors of anxiety disorders



Laura Juliana Dueñas Amaya



Rip
12²

Volumen 12 #2 may-ago
| 12 Años

Revista Iberoamericana de
Psicología

ISSN-L: 2027-1786 | e-ISSN: 2500-6517

Publicaci3n Cuatrimestral

ID: 10.33881/2027-1786.RIP.12206

Title: Genetic and epigenetic
predisposition factors of anxiety
disorders

Título: Factores de predisposición genéticos
y epigenéticos de los trastornos de
ansiedad

Alt Title / Título alternativo:

[en]: Genetic and epigenetic
predisposition factors of anxiety
disorders

[es]: Factores de predisposición genéticos
y epigenéticos de los trastornos de
ansiedad

Author (s) / Autor (es):

Dueñas Amaya

Keywords / Palabras Clave:

[en]: Anxiety disorders; Epigenetics;
Behavioral genetics; Personality

[es]: Trastornos de Ansiedad; Epigenética;
Genética comportamental;
Personalidad

Submitted: 2019-02-17

Accepted: 2019-05-28

Resumen

Los trastornos de ansiedad constituyen un grupo de alteraciones psicológicas y neurológicas que representan varias formas de miedo y ansiedad anormales o patológicas (Orozco & Baldares, 2012). Aunque alrededor del 14% de la población del planeta ha sufrido algún trastorno de ansiedad, las causas que desencadenan el mismo no son del todo claras (Posada, 2013). La aproximación clásica de los estudios para la identificación de los factores de predisposición de estos trastornos neuropsiquiátricos se ha orientado a las teorías de la personalidad como la Teoría de Eysenck (Mitchell & Kumari, 2016) y la Teoría Bio-Psicológica de la personalidad (Knyazev, Pylkova, Slobodskoj-Plusnin, Bocharov, & Ushakov, 2015). Sin embargo, a partir de estos estudios, han surgido nuevas propuestas involucrando los aspectos neuroanatómicos y neurofuncionales. La transmisión eléctrica y química de la información y como esta se asocia a distintas conductas demuestran la relevancia de la regulación de la producción y recaptación de neurotransmisores en sistema nervioso central (SNC). Aunque esta regulación se encuentra directamente relacionada con la expresión genética, em tanto se han identificado ciertos genes candidatos que aportan un porcentaje a esta predisposición, estos no son totalmente determinantes. Actualmente, dado a este vacío, se ha comenzado a investigar la influencia de factores epigenéticos que en conjunto con los factores genéticos permitirían ampliar la explicación de los factores de predisposición de ciertos trastornos neuropsiquiátricos que anteriormente eran considerados de etiología ambiental.

Abstract

Anxiety disorders are a group of psychological and neurological disorders that represent various forms of abnormal or pathological fear and anxiety (Orozco & Baldares, 2012). Even though around 14% of the planet's population has suffered from an anxiety disorder, the causes that trigger it are not entirely clear (Posada, 2013). The classical approach of studies for the identification of the predisposing factors of these neuropsychiatric disorders has been oriented to personality theories such as the Eysenck Theory (Mitchell & Kumari, 2016) and the Bio-Psychological Theory of Personality (Knyazev, Pylkova, Slobodskoj-Plusnin, Bocharov, & Ushakov, 2015). However, from these studies, new proposals involving neuroanatomical and neurofunctional aspects have emerged. The electrical and chemical transmission of the information and how it is associated with different behaviors demonstrate the relief of the regulation of the production and reuptake of neurotransmitters in the central nervous system (CNS). This regulation is directly related to genetic expression, however, although certain candidate genes that contribute a percentage to this predisposition have been identified, these are not totally determinant (Montag, Reuter, Newport, Elger & Weber, 2008). Currently, given this gap, we have begun to investigate the influence of epigenetic factors that, together with genetic factors, would allow us to expand the explanation of the predisposing factors of certain neuropsychiatric disorders that were previously considered to be of environmental etiology.

Citar como:

Dueñas Amaya, L. J. (2019). Factores de predisposición genéticos y epigenéticos de los trastornos de ansiedad. *Revista Iberoamericana de Psicología*, 12 (2), 61 - 68. Obtenido de: <https://reviberopsicologia.ibero.edu.co/article/view/1570>

Laura Juliana **Dueñas Amaya**, Msc Psi

AutorID: [56100388200](https://orcid.org/56100388200)

ORCID: [0000-0002-7095-9829](https://orcid.org/0000-0002-7095-9829)

Source | Filiación:

Universidad Nacional de Colombia

BIO:

Psicóloga. Máster en Neuropsicología Clínica, finalizando Maestría en Neurociencias. Sus líneas de investigación y acción son Neurodesarrollo, Neurogenética y Neuropsiquiatría.

City | Ciudad:

Bogotá [co]

e-mail:

lduenasa@unal.edu.co

Factores de predisposición genéticos y epigenéticos de los trastornos de ansiedad

Genetic and epigenetic predisposition factors of anxiety disorders

Laura Juliana Dueñas Amaya

Introducción

Las emociones permiten que los individuos se aproximen o se alejen dependiendo de la identificación de estímulos (aversivo/ agradable), lo cual se considera un proceso adaptativo y necesario evolutivamente (Varas & Serrano, 2016). La emoción modula la memoria, facilita la toma de decisiones, influye en el aprendizaje y proporciona la motivación para una acción crítica frente a los incentivos del medio ambiente. La emoción también es materia de diferencias individuales y es un componente clave para muchas de las dimensiones fundamentales de la personalidad y los factores de vulnerabilidad que rigen el riesgo para la psicopatología (Davidson & Irwin, 1999).

Dentro de las respuestas emocionales propuestas se encuentran el miedo y la ansiedad. El miedo definido como una respuesta emocional innata a una amenaza inminente, sea real o percibida (Wilson, Krause, & Antony, 2016) y caracterizado por una activación fisiológica, así como por pensamientos relacionados con el peligro inmediato y la emisión de conductas de escape. La ansiedad es considerada un estado emocional subjetivo de aprensión o tensión que puede ser vivenciado como desagradable o amenazador (Julian, 2011). La amenaza inminente puede ser representada por un estímulo que evoca una respuesta innata o aprendida. En este estado emocional existe una anticipación ante una amenaza futura que desencadena conductas de evitación (Wilson, Krause, & Antony, 2016). Los trastornos de ansiedad constituyen un grupo de trastornos psicológicos y neurológicos que representan varias formas de miedo y ansiedad anormales o patológicos. Actualmente, los criterios diagnósticos psiquiátricos reconocen una amplia variedad de trastornos de ansiedad (Orozco & Baldares, 2012), sin embargo, no se han logrado determinar los factores de predisposición que actúan como detonantes para estos trastornos neuropsiquiátricos.

Con las nuevas investigaciones y tecnologías se ha logrado esclarecer un poco más la etiología, no obstante, existen muchos vacíos que no permiten asociar directamente un factor de predisposición específico a los trastornos de ansiedad y es por eso que hoy en día la etiología de los mismos es considerada principalmente ambiental. Ahora bien, nuevas aproximaciones desde la genética y la epigenética han podido determinar un grado de predicción que da una luz para futuras investigaciones

Marco teórico

Neurofisiología de la ansiedad

Las principales áreas y sistemas involucrados en los mecanismos neurofisiológicos de la ansiedad, son el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), el sistema límbico y la corteza prefrontal (CPF) (Rodríguez, García, & Franco, 2013). El eje HPA es un importante sistema neuroendocrino que controla las reacciones al estrés y regula muchos procesos corporales, incluyendo la digestión, el sistema inmune, el estado de ánimo y las emociones, la sexualidad y el almacenamiento y gasto de energía (Agorastos, Pervanidou, Chrousos, & Kolaitis, 2018). La reacción frente a una situación de estrés está controlada en sus componentes emocionales, conductuales y fisiológicos por la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Las neuronas hipocámpicas (que hacen parte del sistema límbico) son muy sensibles al exceso o a la insuficiencia de glucocorticoides, la variación de la eficacia de este sistema de freno debería dar cuenta de las diferencias individuales de reactividad al estrés. Asimismo, la reciprocidad de las interacciones entre el sistema inmune y el sistema nervioso central, a través de la combinación citoquinas-glucocorticoides, constituye otro elemento regulador cuyo funcionamiento alterado puede estar en el origen de varias patologías (Duval, González, & Rabia, 2010).

El funcionamiento de las estructuras límbicas se encarga de las redes emocionales en el cerebro; dentro de estas estructuras, la amígdala parece ser una estructura principal asociada al miedo y a la atribución de valor emocional a los estímulos, mientras que la corteza orbitofrontal (COF) tiene como principal objetivo modular la percepción del significado de las situaciones sociales, recibiendo información del tálamo, la corteza temporal y otras estructuras límbicas (Felix-Ortiz, Burgos-Robles, Bhagat, Leppla, & Tye, 2016).

Hikosaka y Watanabe (2000) postulan que las amplias conexiones recíprocas entre la CPF y la amígdala provocan que los procesos relacionados con la expectativa de recompensa pueden ocurrir primero en la COF y luego la información se transmita a la CPF lateral en donde la integración emocional y cognitiva ocurriría. La CPF ventromedial y orbital, en la respuesta afectiva, modulan el curso del tiempo de la respuesta emocional, particularmente el tiempo de recuperación. Morgan, Romanski & LeDoux (1993) demostraron, a través de estudios con ratas, que las lesiones de la CPF medial prolongan drásticamente el mantenimiento de una respuesta aversiva condicionada. Estos hallazgos implican que la CPF medial normalmente inhibe a la amígdala como un componente activo de la extinción. En ausencia de esta entrada inhibitoria normal, la amígdala permanece sin marcar y continúa manteniendo la respuesta aversiva aprendida (Marek, Strobel, Bredy, & Sah, 2013).

Principales neurotransmisores

Ahora bien, los principales neurotransmisores que se relacionan con las respuestas emocionales son la adrenalina, las hormonas esteroideas (o glucocorticoides), la serotonina y la dopamina. La adrenalina hace que los nutrientes almacenados en los músculos estén disponibles para proporcionar la energía necesaria, mientras que las hormonas esteroideas aumentan el flujo sanguíneo de los músculos, incrementando así la respuesta cardíaca. Algunas de las respuestas comportamentales y fisiológicas producidas por eventos aversivos son moduladas por la adrenalina en el hipotálamo, la corteza frontal y la amígdala. (Pertierra, Olmo, Aznar, & López, 2001).

El cortisol tiene como función principal incrementar el nivel de azúcar en la sangre a través de la gluconeogénesis, suprimir el sistema inmunológico y ayudar al metabolismo de las grasas, proteínas y carbohidratos (Agorastos, Pervanidou, Chrousos, & Kolaitis, 2018). Se han observado cambios en los patrones de niveles séricos de cortisol en relación con niveles anormales de hormona adrenocorticotropa en trastornos del estado de ánimo, como el trastorno depresivo mayor, en trastornos de ansiedad, estrés psicológico y factores de estrés fisiológico como hipoglucemia, fiebre, trauma, miedo, dolor o temperaturas extremas.

La serotonina, por su parte, se asocia a trastornos de ansiedad como el trastorno obsesivo-compulsivo en niveles bajos (Menchon, y otros, 2019). Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son la primera línea de tratamiento para los trastornos de ansiedad. Sin embargo, un estudio en 2003, usando técnicas de imagen funcional cerebral, sugiere que los ISRS alivian la ansiedad resultado de su acción directa en las neuronas GABA, en vez de ser consecuencia de la mejora del humor (Nemeroff, 2003). Igualmente, la dopamina es uno de los neurotransmisores más importantes que participan en las respuestas conductuales a los estímulos ambientales naturalmente ansiógenos y, que, por ende, desempeña un papel fundamental en la ansiedad y el miedo (Zarrindast & Khakpai, 2015)

Ansiedad, genética y epigenética

En cuanto a la etiología de los trastornos de ansiedad, se ha evidenciado en varios estudios que, si bien se reconoce un factor de predisposición, estos son no-específicos y heterogéneos (Musante & Ropers, 2014). En la actualidad se ha aumentado el interés en los factores de predisposición genéticos a la psicopatología dado que la liberación y recaptación de neurotransmisores se encuentran fuertemente influenciados por el genotipo, los trastornos del comportamiento no facilitan la identificación de los genes asociados ya que su etiología es compleja (Montenegro, 2000). Uno de los primeros estudios realizado sobre los factores genéticos de los trastornos de ansiedad fue conducido por Torgersen (1983), en donde buscaron investigar los factores genéticos en la determinación de trastornos de ansiedad en un estudio de 32 gemelos monocigotos (MZ) y 53 dicigotos (DZ). A manera de conclusión se encontró que los factores genéticos parecen influir en el desarrollo de trastornos de ansiedad, especialmente el trastorno de pánico y la agorafobia con ataques de pánico (Torgersen, 1983).

En estudios posteriores se evidenció que las estimaciones de heredabilidad para los trastornos de ansiedad oscilaban entre el 30% para el trastorno de ansiedad generalizada, las fobias simples y el trastorno de estrés postraumático (TEP). Adicionalmente se estima un 48% de heredabilidad para los trastornos de pánico, un **51%** para la

fobia social y un 67% para la agorafobia (Hettema, Neale, & Kendler, 2001). Sin embargo, la susceptibilidad genética a los trastornos de ansiedad no sigue un patrón específico de herencia. Más bien, se ha demostrado que los trastornos de ansiedad pertenecen al grupo de los llamados trastornos multifactoriales, en los que múltiples genes de susceptibilidad de pequeño efecto individual interactúan entre sí y con factores ambientales para constituir el riesgo general del trastorno (Domschke & Maron, 2013)

Uno de los genes candidatos es el gen RGS2 que está involucrado en regular la señalización de las proteínas G que modulan los receptores de serotonina y norepinefrina cerebrales, los cuales juegan un rol esencial en las respuestas emocionales (Gottschalk & Domschke, 2017). Un locus de rasgo cuantitativo en el cromosoma 1 de ratón ha sido el locus más ampliamente replicado relacionado con fenotipos de temperamento ansioso en ratones. Los ratones knock-out RGS2 exhiben una mayor ansiedad y comportamiento temeroso, una plasticidad sináptica hipocámpica alterada y un tono simpático elevado (Yalcin, y otros, 2004).

En el estudio dirigido por Smoller et al (2008), se examinó si la variación en el locus RGS2 influye en los fenotipos intermedios para el trastorno de ansiedad a nivel del comportamiento y la función cerebral. En un primer lugar, los autores evaluaron la asociación de los marcadores RGS2 con la inhibición del conducto (BI); en un segundo lugar relacionaron el rasgo de introversión (baja extraversión) de la personalidad adulta con BI y, por último, evidenciaron las respuestas límbicas a las caras emocionales en la resonancia magnética funcional (fMRI). A manera de resultados encontraron que los marcadores que abarcan RGS2 se asociaron con la inhibición conductual infantil (Smoller, y otros, 2008). Concluyendo así que un gen que influye en la ansiedad en ratones se asocia con fenotipos intermedios para los trastornos de ansiedad humanos a través de múltiples niveles de evaluación, incluidos el temperamento infantil, la personalidad adulta y la función cerebral (Smoller, y otros, 2008).

Otro gen identificado como gen candidato es el gen SLC6A4 que codifica la proteína SERT (Serotonin Transporter) y es responsable de la recaptación de serotonina (5-HT) extracelular (Forstner, et al., 2017). Este gen se localiza en el cromosoma 17 y se tiene identificado un polimorfismo en el promotor del mismo denominado 5-HTTLPR que se caracteriza por la inserción/delección de 44 pares de bases. La expresión de la variante corta del gen procesa la serotonina con menor eficacia que la variante larga. Así, la variante corta evidencia una mayor reactividad en la amígdala (Hariri, et al., 2002).

Por su parte el gen CRHR1 codifica la estructura de los receptores cerebrales del factor liberador de corticotropina (CRH) que se segrega en una situación de peligro o durante un estrés prolongado (Bale, et al., 2000). La CRH media las respuestas adaptativas fisiológicas y conductuales al estrés y la amenaza percibida (Rogers, y otros, 2013). Varios estudios indican que la variación genética dentro del receptor de CRH1 gen (CRHR1) afecta la reactividad al estrés y que la función alterada de CRHR1 se asocia con psicopatología relacionada con el estrés, particularmente ansiedad y trastornos depresivos (Binder & Nemeroff, 2010).

Ahora bien, la dopamina, al igual que la adrenalina y la noradrenalina, hace parte de las catecolaminas las cuales son degradadas por la enzima Catecol-O-metiltransferasa que se encuentra codificada en el gen COMT (Matsumoto, y otros, 2003). El gen COMT se encuentra en el cromosoma 22 y tiene variantes alélicas que se correlacionan con los niveles de la enzima. La variante más estudiada es la conocida como Val158Met y exhibe un polimorfismo funcional en el codón 158 donde una sustitución de adenina (A) por guanina (G) en la secuencia del

gen produce una sustitución de metionina (Met) por valina (Val) en la proteína COMT (Nohesara, y otros, 2011). La variante Met158 codifica niveles inferiores de la enzima descomponiendo menos dopamina, razón por la cual persisten niveles más altos de dopamina en la sinapsis. Lo niveles elevados de dopamina en la corteza prefrontal se relacionan con estados de ansiedad y agitación, produciendo una mayor inhibición conductual y una mayor intensidad en las reacciones fisiológicas de sobresalto (Stein, Newman, Savitz, & Ramesar, 2006).

Asimismo, se han considerado genes que son indirectamente relevantes para la función de la dopamina, como los genes del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (Matsumoto, y otros, 2003) El gen BDNF tiene efectos sobre la vía dopaminérgica mesolímbica (Notaras, Hill, & Van Den Buuse, 2015). Se ha encontrado que el alelo Met158 del gen COMT se relaciona con una mayor respuesta neural y psicofisiológica a la anticipación de la recompensa (Dreher, Kohn, Kolachana, Weinberger, & Berman, 2009). Por su parte, la variante BDNF Met66 + se ha relacionado con la activación de la amígdala a señales de amenaza y una mayor evitación de daños (Montag, Reuter, Newport, Elger, & Weber, 2008).

Dado que los factores genéticos identificados nos son determinísticos, se ha desatado el interés por estudiar estos trastornos psiquiátricos por medio de la epigenética, puesto que esta propone definir los fenotipos a diferentes niveles, teniendo en cuenta factores tanto exógenos como endógenos (Petronis, 2010). Existen tres mecanismos de iniciación y mantenimiento de las modificaciones epigenéticas: la metilación del ADN que tiene como función principal interrumpir la transcripción silenciando la expresión génica, la acetilación de las histonas que determina la estructura de la cromatina y, las acciones de los ARNs no codificantes que no codifican para una proteína (Feil & Fraga, 2012).

Un estudio conducido por Nohesara et al., (2011) buscó analizar los datos genéticos y epigenéticos combinados en correlación con el papel de las interacciones gen-ambiente, proporcionando evidencia de la sobreactividad del gen COMT en el lóbulo frontal de pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar debido a la sobreexpresión del gen resultante de la hipometilación del ADN del promotor epigenético. La sobreexpresión del gen COMT observada en la esquizofrenia y en el trastorno bipolar podrían conducir a un aumento significativo en la tasa de degradación de la dopamina en la hendidura sináptica, dando como resultado un estado hipo-dopaminérgico e hipo actividad de la corteza prefrontal. Del mismo modo, un alelo Met hipoactivo y la metilación del promotor e hipo-expresión del gen COMT podrían conducir a un nivel de dopamina sináptica mayor que podría impedir efectos protectores (Nohesara, y otros, 2011).

Anteriormente se tenía la creencia que las alteraciones epigenéticas eran posibles principalmente en el ambiente prenatal, perinatal y postnatal; sin embargo, se ha evidenciado que existen diferentes etapas de la vida susceptibles a estas modificaciones. Recientemente se ha demostrado que el estrés prenatal causa la hipermetilación del promotor GR 1-7 en el hipocampo y la hipometilación del promotor de CRH en el hipotálamo y la amígdala central de ratones machos adultos. Estas respuestas diferenciales se correlacionan con la expresión de varios genes en la placenta, incluidas las ADN metiltransferasas DNMT1 (Hunter & McEwen, 2013). En seres humanos, el aumento de la metilación de 11b-HSD2 se asocia con un crecimiento más lento del recién nacido y un comportamiento anormal (Marsit, Maccani, Padbury, & Lester, 2012).

Otra etapa susceptible a los cambios epigenéticos es la etapa postnatal. Se ha demostrado que el promotor 1-F está hipermetilado en casos de suicidios con antecedentes de abuso infantil; recientemente se demostró que estos efectos se extendieron también a la expresión y

metilación de los promotores 1-B, 1-C y 1-H (Labonte, et al., 2012). Sin embargo, es importante resaltar que estos hallazgos son complejos (1-H está hipermetilado pero la transcripción está aumentada), y que existe un pequeño grupo de estudios que sugieren conexiones simples entre el estado de metilación de GR y los trastornos mentales que pueden ser difíciles de alcanzar (Hunter & McEwen, 2013).

Por otra parte, las variaciones en las respuestas altas y bajas de ansiedad de las ratas frente a situaciones novedosas se han relacionado con las diferencias de neurodesarrollo en la expresión de DNMT1 en el hipocampo y la amígdala (Simmons, Howard, Simpson, Akil, & Clinton, 2012). Los hallazgos revisados han establecido firmemente el poder del ambiente posnatal para impactar el epigenoma, el eje del estrés, el comportamiento y la plasticidad sináptica (Hunter & McEwen, 2013).

En la etapa adulta, el hipocampo juega un rol principal siendo una estructura cerebral clave para la memoria episódica y espacial y también para la regulación del estado de ánimo, siendo un tejido altamente sensible al estrés. El hipocampo evidencia una plasticidad en respuesta a estresores agudos y crónicos, así como tratamientos antidepressivos e igualmente frente tareas de aprendizaje espacial y episódico (Trollope, y otros, 2012). Miller & Sweatt (2007) demostraron que el condicionamiento del miedo aumenta la expresión de DNMT3A y 3B en el hipocampo, y que el tratamiento con inhibidores de la metiltransferasa de ADN perjudicó la consolidación de la memoria (Miller & Sweatt, 2007). El condicionamiento del miedo también alteró el estado de metilación de los genes Reelin, PP1 y BDNF (Lubin, Roth, & Sweatt, 2008).

A diferencia de la metilación del ADN y de las modificaciones de la cromatina, los miARN han recibido menos atención con respecto al estrés y la plasticidad cerebral. No obstante, se han identificado varios miARNs que están implicados en la regulación de GR, incluidos miR-124a y miR-18a (Uchida, y otros, 2008). El estrés agudo y crónico también modula la expresión de miR-34 en la amígdala, donde suprime la expresión del receptor CRHR1 y, por lo tanto, reduce la ansiedad (Haramati, et al., 2011).

La importancia de la identificación de estos biomarcadores como factores de predisposición para los trastornos de ansiedad reside en la posible aproximación psicoterapéutica y farmacológica en edad temprana (Hans & Hiller, 2013).

Discusión

El interés desde el punto de vista genético de los trastornos psiquiátricos y psicológicos, surge de la identificación de ciertos patrones comportamentales asociados a trastornos de neurodesarrollo. Durante el neurodesarrollo se establecen un conjunto de reglas que van a determinar al ser humano, y si bien existe un determinismo genético, éste es parcial. El genoma humano es invariable por lo que juega un papel determinístico, sin embargo, en la actualidad, partiendo de la idea de invariabilidad en el genoma, se han desarrollado tecnologías que permitirían modificarlo en etapas tempranas o tardías del neurodesarrollo (Federico, Verri, & Vries, 2016).

Si bien, actualmente se ha desatado el interés por el estudio de los trastornos neuropsiquiátricos desde el punto de vista de la genética y la epigenética, se han identificado varios genes que podrían estar aportando a la predisposición de alguno de estos trastornos más allá de los factores ambientales; sin embargo, estos no son determinantes, resaltando que existe un componente ambiental esencial en la

detonación de estos mismos. Igualmente, dado que en la literatura se encuentran muchos estudios contradictorios, todavía no se ha podido establecer cuáles de estos genes estarían directamente involucrados en los trastornos de ansiedad y no en ciertas características como los endofenotipos.

Existen áreas críticas para la aparición de alteraciones epigenéticas y las que más han sido estudiadas son la etapa prenatal, perinatal y postnatal (DiCorcia & Tronick, 2011). Se considera la etapa temprana del infante como la raíz determinante de las futuras posibles alteraciones que podría llegar a padecer, yaciendo allí la importancia de identificar una o más correlaciones entre los trastornos del neurodesarrollo y los trastornos comportamentales con el propósito de realizar una intervención temprana que ayude a mitigar o eliminar las características clínicas de los trastornos neuropsiquiátricos y psicológicos.

Ahora bien, con los avances en las neurociencias y con la identificación específica de los genes que generaría la patología, se podría evitar el desarrollo de estos trastornos y hasta la eliminación de estos. A partir de la revolución biotecnológica de la ingeniería genética aparece el sistema de edición CRISPR que sirve para editar de forma específica una región de ADN genómico. Esto abre las puertas para curar enfermedades que hasta el momento se consideraban intratables (Doudna & Charpentier). Con la tecnología CRISPR-Cas9 se puede, por una parte, regular la expresión génica, igualmente permite realizar una modificación epigenética en el desarrollo y, por último, posibilita la visualización de regiones del genoma (Simeonov & Marson, 2019).

Otra posible aproximación, especialmente para eliminar o promover la metilación de estos genes identificados, sería por medio de la nutrición. Las modificaciones epigenéticas pueden tener su origen en estímulos ambientales, y uno de los más importantes es la dieta. A pesar de que los mecanismos por los cuales la dieta altera la epigenética no se conocen bien, existen algunos ejemplos claros. Las personas expuestas al hambre cuando se encontraban en el útero tienen un nivel más bajo de metilación en un gen implicado en el metabolismo de la insulina (el gen del factor de crecimiento insulínico tipo II) que sus hermanos no expuestos (Heijmans, et al., 2008). Esto implica que, aunque los cambios epigenéticos son en teoría reversibles, los cambios útiles que ocurren durante el desarrollo embrionario pueden persistir en la vida adulta, aunque ya no sean útiles y puedan ser incluso perjudiciales. En la comida hay muchos componentes con potencial para causar modificaciones epigenéticas. Un ejemplo de esto son los vegetales de la familia de las crucíferas los cuales contienen isotiocianatos, capaces de aumentar la acetilación de las histonas. Por otro lado, la soja contiene la isoflavona genisteína, que se piensa que puede disminuir la metilación del ADN en ciertos genes (Gerhauser, 2012). El compuesto polifenol del té verde epigallocatequina-3-galato tiene muchas actividades biológicas incluyendo la inhibición de la metilación del ADN. La curcumina, un componente de la cúrcuma puede tener efectos múltiples en la activación genética porque inhibe la metilación del ADN y también modula la acetilación de las histonas (Siddiqui, Saleem, Adhami, Asim, & Mukhtar, 2007). Si bien la mayoría de las investigaciones que demuestran la efectividad de la nutrición en las modificaciones epigenéticas han sido en temas de cáncer, esto abre una puerta de posibilidades para tratamientos alternativos en las enfermedades neuropsiquiátricas y psicológicas.

Conclusiones

Aun cuando alrededor del **14%** de la población mundial ha sufrido algún trastorno de ansiedad, según cifras de la Organización Mundial

de la Salud (OMS), aún se desconocen las causas que desencadenan el mismo y cómo se genera en condiciones normales (Posada, 2013).

En varios estudios se ha evidenciado que, si bien existe un factor genético de predisposición en los trastornos de ansiedad, también los factores ambientales juegan un papel fundamental en su desarrollo. Es importante identificar dichas predisposiciones genéticas y/o epigenéticas, ya que esto facilita el predecir si la población es propensa a padecer de trastornos de ansiedad en algún momento de su vida, logrando así controlar el ambiente adecuadamente con el fin de prevenir su desencadenamiento. Estos análisis podrían, igualmente, ayudar a determinar subtipos de los trastornos de ansiedad y servir como soporte clínico al momento de encontrar el tratamiento terapéutico y farmacológico más adecuado para cada individuo.

Actualmente existen diferentes estudios sobre los factores de predisposición genéticos y epigenéticos, sin embargo, la documentación existente presenta un vacío en cuanto al estudio de la relación entre ambos factores y el porcentaje de predisposición. Los resultados obtenidos a la fecha no han arrojado datos concluyentes sobre este tema, aunque cabe mencionar que han permitido evidenciar el rol que desempeñan ciertos genes principales, lo cual marca la importancia de correlacionar los datos obtenidos de cada uno de los genes y los efectos ambientales estresores que se presentan en las etapas críticas del desarrollo, los cuales pueden incentivar la metilación de ciertas partes del promotor y que a su vez, en combinación con diferentes polimorfismos, inhabilitarían la funcionalidad del mismo.

Gracias a la identificación de estos biomarcadores se podría determinar los subtipos de cada trastorno psiquiátrico. Como bien se evidencia en el documento, los trastornos de ansiedad se encuentran asociados a diferentes neurotransmisores y sus intervenciones dependen asimismo de ellos. Hoy en día se tiene un gran estigma frente a los psicofármacos dado a que tienen efectos secundarios que podrían resultar más incapacitantes. Con esta identificación de la asociación de cada neurotransmisor a su psicopatología, la intervención desde el punto de vista psicofarmacológico sería mucho más efectiva y resultaría con menos efectos secundarios negativos.

En conclusión, es importante mantener la investigación de la condición de factores de predisposición de los factores genéticos y epigenéticos frente a los trastornos de ansiedad, habiendo llegado a un punto de validación en el cual se ha podido demostrar diferentes correlaciones a su vez que se promueven cierto tipo de aproximaciones con base en los hallazgos. Aun así, el no haber estudiado estos factores de manera holística ha retrasado los avances de los análisis genéticos y epigenéticos como factores determinantes en la detonación de una enfermedad neuropsiquiátrica como, por ejemplo, los trastornos de ansiedad. Igualmente, este vacío en la investigación dificulta el desarrollo de una cura efectiva para atacar estos factores.

Referencias

- Agorastos, A., Pervanidou, P., Chrousos, G., & Kolaitis, G. (2018). Early life stress and trauma: developmental neuroendocrine aspects of prolonged stress system dysregulation. *Hormones*, 17(4), 507-520. doi:[10.1007/s42000-018-0065-](https://doi.org/10.1007/s42000-018-0065-)
- Bale, T. L., Chan, R., Gold, L., Sawchenko, P., Koob, G., Wylie, W., & Lee, K. (2000). Mice deficient for corticotropin-releasing hormone receptor-2 display anxiety-like behaviour and are hypersensitive to stress. *Nature genetics*, 24(4), 410-414. doi:[10.1038/74263](https://doi.org/10.1038/74263)
- Binder, E., & Nemeroff, C. (2010). The CRF system, stress, depression and anxiety—insights from human genetic studies. *Molecular psychiatry*, 15(6), 574-588. doi:[10.1038/mp.2009.141](https://doi.org/10.1038/mp.2009.141)
- Davidson, R., & Irwin, W. (1999). The functional neuroanatomy of emotion and affective style. Trends in cognitive sciences. *Trends in cognitive sciences*, 3(1), 11-21. doi:[10.1016/S1364-6613\(98\)01265-0](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(98)01265-0)
- DiCorcia, J., & Tronick, E. (2011). Quotidian resilience: Exploring mechanisms that drive resilience from a perspective of everyday stress and coping. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(7), 1593-1603. doi:[10.1016/j.neubiorev.2011.04.008](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.04.008)
- Domschke, K., & Maron, E. (2013). Genetic factors in anxiety disorders. (Elsevier, Ed.) *Anxiety disorders*, 29, 24-46. doi:[10.1159/000351932](https://doi.org/10.1159/000351932)
- Doudna, J., & Charpentier, E. (s.f.). The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*, 346(6213). doi:[10.1126/science.1258096](https://doi.org/10.1126/science.1258096)
- Dreher, J., Kohn, P., Kolachana, B., Weinberger, D., & Berman, K. (2009). Variation in dopamine genes influences responsivity of the human reward system. *Proceedings of the National Academy*, 106(2), 617-622. doi:[10.1073/pnas.080551710](https://doi.org/10.1073/pnas.080551710)
- Duval, F., González, F., & Rabia, H. (2010). Neurobiología del estrés. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 48(4), 307-318. doi:[10.4067/S0717-92272010000500006](https://doi.org/10.4067/S0717-92272010000500006)
- Federico, A., Verri, A., & Vries, P. (2016). Early/late&life adversities and behavioural phenotypes: insight into metabolomics, genomics and connectomics. *Journal of Intellectual Disability Research*, 60(9), 833-834. doi:[10.1111/jir.12326](https://doi.org/10.1111/jir.12326)
- Feil, R., & Fraga, M. (2012). Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nature Reviews Genetics*, 13(2), 97-198. doi:[10.1038/nrg3142](https://doi.org/10.1038/nrg3142)
- Felix-Ortiz, A., Burgos-Robles, A., Bhagat, N., Leppla, C., & Tye, K. (2016). Bidirectional modulation of anxiety-related and social behaviors by amygdala projections to the medial prefrontal cortex. *Neuroscience*, 321, 197-298. doi:[10.1016/j.neuroscience.2015.07.041](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.07.041)
- Forstner, A., Rambau, S., Friedrich, N., Ludwig, K., Böhmer, A., Mangold, E., ... Conrad, R. (2017). Further evidence for genetic variation at the serotonin transporter gene SLC6A4 contributing toward anxiety. *Psychiatric genetics*, 27(3), 95-102. doi:[10.1097/YPG.0000000000000171](https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000171)
- Gerhauser, C. (2012). Cancer chemoprevention and nutri-epigenetics: state of the art and future challenges. *Natural products in cancer prevention and therapy*, 329, 73-132. doi:[10.1007/128_2012_360](https://doi.org/10.1007/128_2012_360)
- Gottschalk, M., & Domschke, K. (2017). Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. *Dialogues in clinical neuroscience*, 19(2), 159-168. Obtenido de https://www.researchgate.net/publication/319666351_Genetics_of_generalized_anxiety_disorder_and_related_traits
- Hans, E., & Hiller, W. (2013). A meta-analysis of nonrandomized effectiveness studies on outpatient cognitive behavioral therapy for adult anxiety disorders. *Clinical Psychology Review*, 33(8), 954-964. doi:[10.1016/j.cpr.2013.07.003](https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.07.003)
- Haramati, S., Navon, I. I., Ezra-Nevo, G., Gil, S., Zwang, R., Hornstein, & Chen, A. (2011). MicroRNA as repressors of stress-induced anxiety: the case of amygdalar miR-34. *Journal of Neuroscience*, 31(40), 14191-14203. doi:[10.1523/JNEUROSCI.1673-11.2011](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1673-11.2011)
- Hariri, A., Mattay, V. S., Tessitore, A., Kolachana, B., Fera, F., Goldman, D., ... Weinberger, D. (2002). Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*, 297(5580), 400-403. doi:[10.1016/j.cpr.2013.07.003](https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.07.003)
- Heijmans, B. T., Stein, A., P. H., Blauw, G., Susser, E., Slagboom, E., & Lumey, L. (2008). Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(44), 17046-17049. doi:[10.1073/pnas.0806560105](https://doi.org/10.1073/pnas.0806560105)
- Hettema, J., Neale, M., & Kendler, K. (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry*, 158(10), 1568-1578. doi:[10.1176/appi.ajp.158.10.1568](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.10.1568)

- Hikosaka, K., & Watanabe, M. (2000). Delay activity of orbital and lateral prefrontal neurons of the monkey varying with different rewards. *Cereb Cortex*, 10, 263-271. doi:[10.1093/cercor/10.3.263](https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.263)
- Hunter, R., & McEwen, B. (2013). Stress and anxiety across the lifespan: structural plasticity and epigenetic regulation. *Epigenomics*, 5(2), 177-194. doi:[10.2217/epi.13.8](https://doi.org/10.2217/epi.13.8)
- Julian, L. (2011). Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis care & research*(63), S467-S472.
- Knyazev, G., Pylkova, L., Slobodskoj-Plusnin, J., Bocharov, A., & Ushakov, D. (2015). Personality and the neural efficiency theory. *Personality and Individual Differences*, 86, 67-72. doi:[10.1016/j.paid.2015.06.002](https://doi.org/10.1016/j.paid.2015.06.002)
- Labonte, B., Yerko, V., Gross, J., Mechawar, N., Meaney, M., Szyf, M., & Turecki, G. (2012). Differential glucocorticoid receptor exon 1B, 1C, and 1H expression and methylation in suicide completers with a history of childhood abuse. *Biological psychiatry*, 72(1), 41-48. doi:[10.1016/j.biopsych.2012.01.034](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.034)
- Lubin, F., Roth, T., & Sweatt, J. (2008). Epigenetic regulation of BDNF gene transcription in the consolidation of fear memory. *Journal of Neuroscience*, 28(42), 10576-10586. doi:[10.1523/JNEUROSCI.1786-08.2008](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1786-08.2008)
- Marek, R., Strobel, C., Bredy, T., & Sah, P. (2013). The amygdala and medial prefrontal cortex: partners in the fear circuit. *The Journal of physiology*, 591(10), 2381-2391. doi:[10.1113/jphysiol.2012.248575](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.248575)
- Marsit, C., Maccani, M., Padbury, J., & Lester, B. (2012). Placental 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase methylation is associated with newborn growth and a measure of neurobehavioral outcome. *PloS one*, 7(3), e33794. doi:[10.1371/journal.pone.0033794](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033794)
- Matsumoto, M., Shannon, C., Akila, M., Lipskaa, B., Hydea, T., Hermana, M., . . . Weinberger, D. (2003). Catechol O-methyltransferase mRNA expression in human and rat brain: evidence for a role in cortical neuronal function. *Neuroscience*, 116(1), 127-137. doi:[10.1016/S0306-4522\(02\)00556-0](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00556-0)
- Menchon, J., Bobes, J., Alamo, C., Alonso, P., García, M., Ibáñez, Á., . . . Saiz, J. (2019). Tratamiento farmacológico del trastorno obsesivo-compulsivo en adultos: una guía de práctica clínica basada en el método ADAPTE. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 12(2), 77-91. doi:[10.1016/j.rpsm.2019.01.003](https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.01.003)
- Miller, C., & Sweatt, J. (2007). Covalent modification of ADN regulates memory formation. *Neuron*, 53(6), 857-869. doi:[10.1016/j.neuron.2007.02.022](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.02.022)
- Mitchell, R., & Kumari, V. (2016). Hans Eysenck's interface between the brain and personality: Modern evidence on the cognitive neuroscience of personality 103. *Personality and Individual Differences*, 103, 74-81. doi:[10.1016/j.paid.2016.04.009](https://doi.org/10.1016/j.paid.2016.04.009)
- Montag, C., Reuter, M., Newport, B., Elger, C., & Weber, B. (2008). The BDNF Val66Met polymorphism affects amygdala activity in response to emotional stimuli: evidence from a genetic imaging study. *Neuroimage*, 42(4), 1554-1559. doi:[10.1016/j.neuroimage.2008.06.008](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.06.008)
- Montenegro, H. (2000). La psiquiatría del niño y del adolescente. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 38(3), 143-146. doi:[10.4067/S0717-92272000000300001](https://doi.org/10.4067/S0717-92272000000300001)
- Morgan, M., Romanski, L., & LeDoux, J. (1993). Extinction of emotional learning: Contribution of medial prefrontal cortex. *Neurosci Letters*, 163, 109-113. doi:[10.1016/0304-3940\(93\)90241-C](https://doi.org/10.1016/0304-3940(93)90241-C)
- Musante, L., & Ropers, H. (2014). Genetics of recessive cognitive disorders. *Trends in Genetics*, 30(1), 32-29. doi:[10.1016/j.tig.2013.09.008](https://doi.org/10.1016/j.tig.2013.09.008)
- Nemeroff, C. (2003). The role of GABA in the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. *Psychopharmacology bulletin*, 37(4), 133-146. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15131523>
- Nohesara, S., Ghadirivafsi, M., Mostafavi, S., Eskandari, M., Ahmadkhaniha, H., Thiagalingam, S., & Abdolmaleky, H. (2011). DNA hypomethylation of MB-COMT promoter in the DNA derived from saliva in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*, 45(11), 1432-1438. doi:[10.1016/j.jpsychires.2011.06.013](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.06.013)
- Notaras, M., Hill, R., & Van Den Buuse, M. (2015). The BDNF gene Val66Met polymorphism as a modifier of psychiatric disorder susceptibility: progress and controversy. *Molecular psychiatry*, 20(8), 916-930. doi:[10.1038/mp.2015.27](https://doi.org/10.1038/mp.2015.27)
- Orozco, W., & Baldares, M. (2012). Trastornos de ansiedad: revisión dirigida para atención primaria. *Revista médica de costa rica y Centroamérica*, 604, 497-507. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2012/rmc125k.pdf>
- Pertierra, A. O., Aznar, C., & López, C. (2001). *Bioquímica metabólica*. Madrid: Editorial Tebar.
- Petronis, A. (2010). Epigenetics as a unifying principle in the aetiology of complex traits and diseases. *Nature*, 465(7299), 721-727. doi:[10.1038/nature09230](https://doi.org/10.1038/nature09230)
- Posada, J. (2013). La salud mental en Colombia. Instituto Nacional de Salud. *Biomedica*, 33(4), 497-498. Obtenido de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572013000400001
- Rodríguez, J., García, M., & Franco, P. (2013). Neurobiología del estrés agudo y crónico: su efecto en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la memoria. *Universitas médica*, 54(4), 472-494. Obtenido de <https://www.redalyc.org/pdf/2310/231029998005.pdf>
- Rogers, J., Raveendran, M., Fawcett, G., Fox, A., Shelton, S., Oler, J., . . . Kalin, N. (2013). CRHR1 genotypes, neural circuits and the diathesis for anxiety and depression. *Molecular psychiatry*, 18(6), 700-707. doi:[10.1038/mp.2012.152](https://doi.org/10.1038/mp.2012.152)
- Siddiqui, I., Saleem, M., Adhami, V., Asim, M., & Mukhtar, H. (2007). Tea beverage in chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer 1. *Acta Pharmacologica Sinica*, 28(9), 1392-1408. doi:[10.1111/j.1745-7254.2007.00693.x](https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2007.00693.x)
- Simeonov, D., & Marson, A. (2019). CRISPR-Based Tools in Immunity. *Annual review of immunology*, 37(2019), 571-597. doi:[10.1146/annurev-immunol-042718-041522](https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718-041522)
- Simmons, R., Howard, J., Simpson, D., Akil, H., & Clinton, S. (2012). ADN methylation in the developing hippocampus and amygdala of anxiety-prone versus risk-taking rats. *Developmental neuroscience*, 34(1), 58-67. doi:[10.1159/000336641](https://doi.org/10.1159/000336641)
- Smoller, J., Paulus, M., Fagerness, J., Purcell, S., Yamaki, L., Hirshfeld, D., . . . Stein, M. (2008). Influence of RGS2 on anxiety-related temperament, personality, and brain function. *Archives of General Psychiatry*, 65(3), 298-308. doi:[10.1001/archgenpsychiatry.2007.48](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2007.48)
- Stein, D., Newman, T., Savitz, J., & Ramesar, R. (2006). Warriors versus worriers: the role of COMT gene variants. *CNS Spectrums*, 11(10), 745-748. doi:[10.1017/S1092852900014863](https://doi.org/10.1017/S1092852900014863)
- Torgersen, S. (1983). Genetic factors in anxiety disorders. *Archives of general psychiatry*, 40(10), 1085-1089. doi:[10.1001/archpsyc.1983.01790090047007](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790090047007)
- Trollope, A., Gutiérrez, M., Mifsud, K., Collins, A., Saunderson, E., & Reul, J. (2012). Stress, epigenetic control of gene expression and memory formation. *Experimental neurology*, 233(1), 3-11. doi:[10.1016/j.expneurol.2011.03.022](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.03.022)
- Varas, N., & Serrano, I. (2016). ¿Pensabas que emocionarse era sencillo?: Las emociones como fenómenos biológicos, cognoscitivos y sociales. *Revista puertorriqueña de psicología*, 13(1), 9-28. Obtenido de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4895925>
- Wilson, G., Krause, K., & Antony, M. (2016). *Anxiety, Panic, and Phobias*. *Encyclopedia of Mental Health*(1). doi:[10.1016/B978-0-12-397045-9.00001-X](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397045-9.00001-X)
- Yalcin, B., Willis, S., Fullerton, J., Meesaq, A., Deacon, R., Rawlins, J., . . . Mott, R. (2004). Genetic dissection of a behavioral quantitative trait locus shows that Rgs2 modulates anxiety in mice. *Nature genetics*, 36(11), 1197-1202. doi:[10.1038/ng1450](https://doi.org/10.1038/ng1450)
- Zarrindast, M., & Khakpai, F. (2015). The Modulatory Role of Dopamine in Anxiety-like Behavior. *Archives of Iranian Medicine (AIM)*, 18(9), 591-603. doi:[0151809/AIM.009](https://doi.org/10.151809/AIM.009)