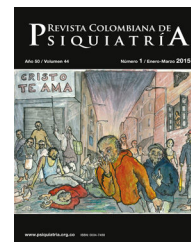




REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA

www.elsevier.es/rcp



Artículo de revisión

Avances genéticos en el trastorno por estrés postraumático

Hernan Felipe Guillén-Burgos^{a,b,*} y Karol Gutiérrez-Ruiz^{a,b,c}

^a Grupo de Estudios Químicos y Biológicos, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad Tecnológica de Bolívar, Cartagena, Colombia

^b Grupo de Neurociencia Traslacional, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad Tecnológica de Bolívar, Cartagena, Colombia

^c Grupo de Investigación Desarrollo, Salud y Desempeño Humano, Programa de Psicología, Universidad Tecnológica de Bolívar, Cartagena, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de julio de 2016

Aceptado el 2 de diciembre de 2016

On-line el 9 de enero de 2017

Palabras clave:

Genética

Trastorno por estrés postraumático

Epigenética

R E S U M E N

El trastorno por estrés postraumático (TEPT) es una condición que afecta a un subgrupo de individuos que han sufrido un evento traumático con la capacidad de generar cambios psicológicos y conductuales. Estos cambios interfieren el entorno personal, familiar y social de los individuos. Diferentes genes se han identificado como marcadores de riesgo de esta enfermedad; sin embargo, la heterogeneidad poblacional y las diferencias individuales (genéticas y ambientales) han hecho difícil la identificación de marcadores genéticos válidos en los estudios realizados. Por tal motivo, han cobrado gran importancia en las últimas dos décadas los estudios de relación entre gen y ambiente con la intención de identificar fenotipos propios de la enfermedad. Se han estudiado ampliamente genes como *SLC64A*, *FKBP5* y *ADCYAP1R1*, entre otros. Poco se conoce de su interacción con las vías y los circuitos moleculares y neuronales que subyacen al TEPT, pero su identificación y asociación con estímulos y ambientes específicos condicionantes de la aparición del TEPT los hacen centro de interés para el estudio de identificación de variables genómicas en TEPT. A su vez, las modificaciones epigenéticas que regulan la expresión de genes vinculados en el eje hipotálamo-pituitario-adrenal y en el circuito amígdala-corteza prefrontal media-hipocampo son de gran interés para la identificación de biomarcadores y endofenotipos en TEPT. En esta revisión se podrá elucidar los avances en genética y epigenética que han acontecido en la comprensión genómica del TEPT.

© 2016 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: felipe.guillenmd@gmail.com (H.F. Guillén-Burgos).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2016.12.001>

0034-7450/© 2016 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Genetic Advances in Post-traumatic Stress Disorder

A B S T R A C T

Keywords:

Genetics

Post-traumatic stress disorder

Epigenetics

Post-traumatic stress disorder, or PTSD, is a condition that affects a subgroup of individuals that have suffered a previous traumatic event capable of generating changes at a psychological and behavioural level. These changes affect the personal, family, and social environment of those who suffer from this condition. Different genes have been identified as risk markers for development of this disorder. The population heterogeneity and individual differences (genetic and environmental) of each subject have made it difficult to identify valid markers in previous studies. For this reason, studies of Gene x Environment ($G \times E$) have gathered importance in the last two decades, with the aim of identifying of the phenotypes of a particular disease. These studies have included genes such as *SLC64A*, *FKBP5*, and *ADCYAP1R1*, among others. Little is known about the interaction between the genes, pathways, and the molecular and neural circuitry that underlie PTSD. However their identification and association with stimuli and specific environments that stimulate the development of PTSD makes it focus of interest for identify genomic variations in this disorder. In turn, the epigenetic modifications that regulate the expression of genes involved in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and the amygdala-hippocampal-medial prefrontal cortex circuits play a role in the identification of biomarkers and endophenotypes in PTSD. In this review, the advances in genetic and epigenetic that have occurred in the genomic era in PTSD are presented.

© 2016 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Se considera evento traumático el suceso que tenga la capacidad de generar miedo, impotencia o terror ante la inminencia de lesión o muerte¹. Aproximadamente 2 tercios de la población pueden sufrir un evento traumático a lo largo de la vida². El trastorno por estrés postraumático (TEPT) es una condición que afecta a un subgrupo de personas que han sufrido un evento traumático que genera cambios psicológicos y conductuales, con síntomas desadaptativos para la salud mental y física de quien lo padece y limitaciones en el entorno social y familiar³⁻⁵. En Estados Unidos la prevalencia del TEPT a lo largo de la vida se estima en un 6,8%⁶. En Colombia, según la Encuesta de Salud Mental 2015, el 40,2% de los adultos de 18-44 años y el 41,4% de los mayores de 45 han sufrido por lo menos un evento traumático en su vida. La prevalencia para medir el indicador positivo de riesgo de TEPT es del 3,29% de los varones y el 3,84% de las mujeres⁷.

Poco se conoce acerca de las bases neurobiológicas implicadas en el desarrollo del TEPT. Los sistemas que regulan la respuesta al estrés incluyen componentes endocrinos y vías de neurotransmisión en áreas cerebrales como la amígdala, implicadas en la respuesta al miedo y el estrés⁸. En relación con lo anterior, el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) actúa como el principal organizador de la respuesta endocrina al estrés⁹⁻¹¹. Diversos estudios han identificado disfunciones en el eje HPA en la respuesta al estrés¹², ansiedad¹³ y TEPT¹⁴. En relación con los neurotransmisores, se han asociado alteraciones en catecolaminas, serotonina, glutamato y GABA, los cuales han sido implicados en los neurocircuitos que regulan la respuesta al miedo y el estrés⁸, por lo que se ha teorizado

sobre ellos y posteriormente se los ha investigado en el desarrollo de TEPT.

A partir del avance en técnicas de secuenciación genómica, se han identificado diferentes genes que confieren riesgo de sufrir la enfermedad¹⁵⁻¹⁸. Sin embargo, muchos de los genes involucrados han perdido validez estadística, ya que su asociación ha sido débil en los estudios de secuenciación y en ocasiones no se han identificado en distintas poblaciones de estudio debido a la heterogeneidad poblacional que se presenta en el TEPT (niños maltratados, mujeres víctimas de abuso sexual, varones y mujeres combatientes en la guerra, etc.)¹⁹. Esto ha conllevado en las últimas 2 décadas una visión más traslacional para el abordaje genético de la enfermedad. Estudios de variaciones genéticas asociados a una condición ambiental determinada para identificar un fenotipo de interés han cobrado importancia en los estudios genético-poblacionales en enfermedades neuropsiquiátricas²⁰. De igual manera, los estudios de secuenciación del genoma completo (*Genome-wide Association Studies* [GWAS]) y los de secuenciación exómica han vislumbrado nuevos marcadores genéticos vinculados al riesgo de padecer el TEPT^{19,21}. Uno de los aspectos interesantes de este trastorno como modelo de estudio es que se desarrolla debido a una experiencia traumática previa, lo que ha conducido a grupos de investigación a plantearse preguntas en relación con las variaciones genéticas que confieren riesgo de enfermar, a las que condicionan la gravedad de los síntomas o a los cambios epigenéticos heredables que modifican la expresión de genes vinculados al desarrollo de la enfermedad sin generar cambios en la secuencia de estos genes.

El propósito de este estudio es dar a conocer los avances y nuevas perspectivas en la genética y la epigenética del TEPT.

Se realizó una revisión narrativa de la literatura en la base de datos PubMed en mayo de 2016. Se seleccionaron artículos de revisión, estudios observacionales y estudios analíticos relacionados con el propósito de este trabajo. Se incluyeron en la búsqueda los siguientes términos MeSh: ("genetics" OR "gene" OR "epigenetic" OR "genetic advances") AND ("post-traumatic stress disorder" OR "ptsd"). Se seleccionaron artículos desde el año 2000 hasta la fecha.

Estudios genéticos familiares y en gemelos idénticos

En estudios familiares se ha demostrado la vinculación de variaciones genéticas en familias de pacientes con TEPT. Un estudio realizado por Yehuda et al. demostró que los hijos de padres sobrevivientes al holocausto con TEPT tuvieron mayor riesgo de TEPT que los hijos de padres sobrevivientes al holocausto sin diagnóstico de TEPT ($p < 0,0005$)²². Sin embargo, estos estudios se enfrentan a la dificultad de que no se pueda diferenciar entre las exposiciones ambientales propias que cada miembro de la familia pueda tener o haber tenido y los riesgos genéticos inherentes a cada una de las familias.

Se han identificado factores genéticos asociados a riesgo de exposición a eventos traumáticos en estudios de gemelos idénticos^{15,16}. Lyon et al. estudiaron una muestra de gemelos varones del registro de Vietnam para examinar factores genéticos y ambientales asociados a la exposición a eventos traumáticos durante el combate. La heredabilidad explicó entre el 35 y el 47% de la varianza en la exposición al evento traumático durante el combate, pero el ambiente familiar no mostró un efecto importante en la variable de interés^{17,18}. Otros estudios, como la estimación de la heredabilidad de los síntomas de TEPT²³, la comorbilidad²⁴⁻²⁹ y la condición física³⁰⁻³², y estudios de interacción genes-ambiente³³ se han realizado en gemelos monocigotos y dicigotos, con resultados positivos a la asociación o vinculación de genes. Sin embargo estos estudios, pese a indicar que hay un riesgo de heredabilidad en el desarrollo del TEPT, no pueden identificar qué genes el vinculan directamente que confiere el riesgo de TEPT debido al componente multifactorial y poligénico de este trastorno y, en general, las enfermedades neuropsiquiátricas.

Correlación multifactorial en el TEPT: estudios de genes $\times$ ambiente

La condición multifactorial presente en las enfermedades mentales ha permitido entender, durante la investigación en trastornos neuropsiquiátricos, que un solo gen no puede explicar el trastorno mental y más aún que esta interacción gen-ambiente va más allá de las simples suposiciones epistemológicas³⁴. Por esta razón los estudios de interacción gen $\times$ ambiente ($G \times A$) han cobrado gran interés en los últimos años. Los primeros estudios en psiquiatría que evaluaron la interacción de las condiciones genéticas en relación con la exposición a estímulos o ambientes que permitieran identificar diferentes fenotipos de enfermedad se realizaron en niños maltratados con un genotipo que confiere bajas concentraciones de la enzima monoaminooxidasa A (MAOA) en relación

con la aparición de trastornos del comportamiento, conducta antisocial y violencia, comparados con niños maltratados que tenían altas concentraciones de esta enzima³⁵.

Lo anterior conduce a la pregunta: ¿qué enfermedades psiquiátricas permitirían una mejor aproximación a los estudios $G \times A$? Respecto al TEPT, se puede considerar que esta entidad es un candidato ideal para los estudios $G \times A$, ya que este trastorno requiere como criterio diagnóstico la previa exposición al evento traumático o la exposición a un ambiente hostil que facilite que se produzca el evento traumático²⁰ (fig. 1).

De los estudios $G \times A$, el realizado por Ressler et al. identifica una asociación de riesgo genético positiva entre el polimorfismo de nucleótido único (SNP) rs2267735 en mujeres afroamericanas con antecedentes de traumatismos de la niñez y la adultez, y el riesgo de sufrir TEPT³⁶. Este estudio confiere la asociación de riesgo de TEPT en el receptor pituitary adenylate-cyclase 1 (PAC1), implicado en el desarrollo del sistema nervioso, la homeostasis endocrina, el metabolismo y la respuesta al estrés crónico^{36,37}. Estos hallazgos indican que el sistema pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)/PAC1 está involucrado en la respuesta psicológica y fisiológica al estrés debido a trauma.

Otro estudio que encuentra asociación positiva entre un gen y el ambiente propicio a los eventos traumáticos es el realizado por Kolassa et al. en pacientes refugiados del genocidio en Ruanda, que analizó a 408 sujetos (218 varones y 190 mujeres) que vivían refugiados en un campo en el suroeste de Uganda. Todos los sujetos habían vivido múltiples situaciones traumáticas. Los resultados de este trabajo reportaron que el gen SLC6A4 que codifica el gen transportador de 5-hidroxitriptamina, implicado en estudios anteriores de depresión y respuesta a medicamentos³⁸, confiere un riesgo de asociación a sufrir TEPT después de eventos traumáticos³⁹. Otros estudios han asociado diferentes genes y polimorfismos vinculados a variables ambientales (tabla 1).

Eje hipotálamo-pituitario-adrenal en el circuito neuronal del TEPT

El eje HPA está vinculado a la respuesta neuroendocrina al estrés. El hipotálamo controla la secreción de corticotropina (ACTH) desde la glándula pituitaria anterior y estimula la consecuente secreción de cortisol por la glándula suprarrenal⁴⁰. En condiciones de estrés agudo, los pulsos de liberación de corticorelina (CRH) y vasopresina (AVP) se incrementan, con lo que aumentan la liberación de ACTH y cortisol y otros factores, como angiotensina II, varias citocinas y mediadores de la inflamación⁴⁰⁻⁴² (fig. 2). La interacción neurobiológica entre genes que actúan con el eje HPA se ha estudiado ampliamente en distintas enfermedades neuropsiquiátricas como la depresión⁴³, el trastorno bipolar⁴⁴, el abuso de sustancias⁴⁵, el alcoholismo⁴⁶ y el TEPT²⁰.

Las proteínas citosólicas inmunofilinas fueron descubiertas por su habilidad de unión y mediación del efecto inmunosupresor de fármacos como la ciclosporina y la rapamicina⁴⁷. El gen FKBP5 (FK506 Binding Protein 5) codifica una de las inmunofilinas que se une al inmunosupresor FK506 y rapamicina⁴⁸ y lo ha asociado como gen regulador del eje HPA⁴⁹. Diversos estudios han identificado el gen FKBP5 en la

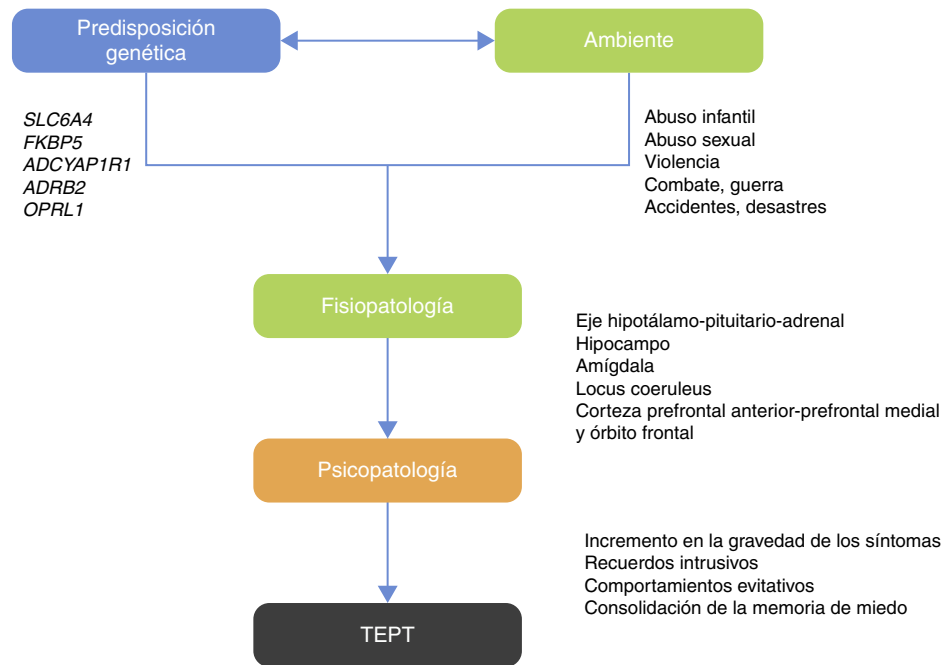


Figura 1 – Interacción entre genes y ambiente con el desarrollo fisiopatológico del trastorno por estrés postraumático.

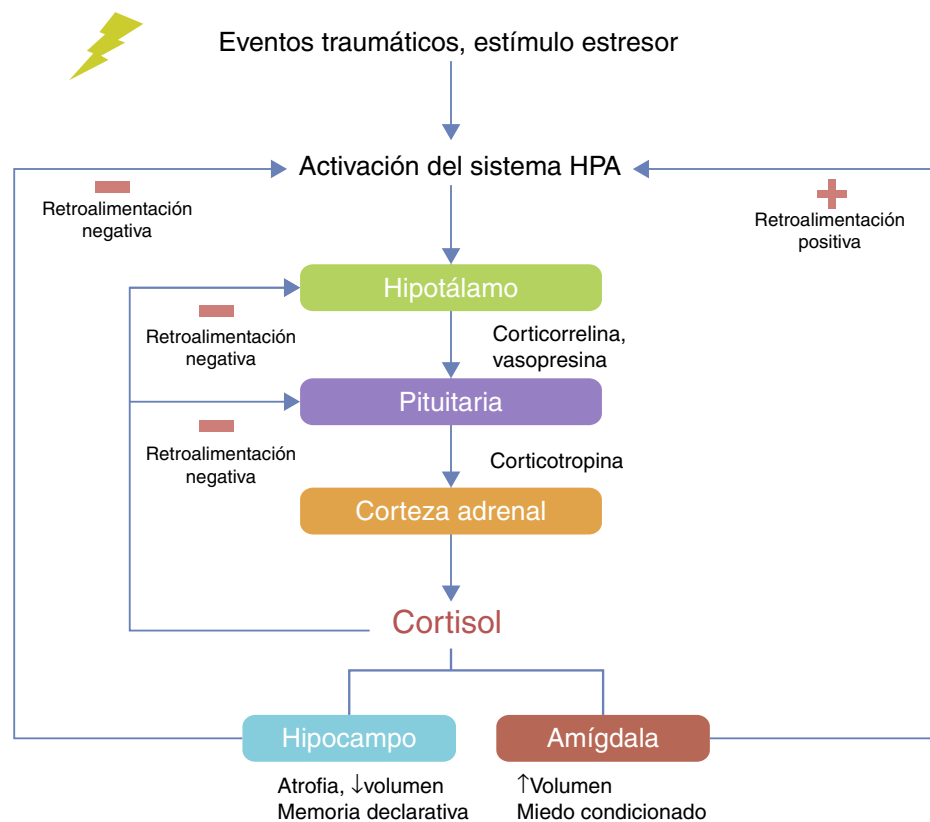


Figura 2 – Eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA).

aparición de TEPT⁵⁰⁻⁵²; entre las primeras investigaciones que asociaron este gen, se encuentra la de Koenen et al. en 2005, en la que se incluyeron a 46 niños que ya habían sufrido accidentes automovilísticos, heridas por arma de fuego o arma

blanca y otros tipos de trauma. Los polimorfismos rs3800373 y rs1360780 resultaron intensamente asociados al desarrollo de disociación peritraumática en este grupo de pacientes⁵². En un estudio de 900 sujetos mayoritariamente caucásicos, 4 SNP

Tabla 1 – Estudios de interacción entre gen y ambiente en TEPT publicados

Gen	Variación	Trauma	Variable ambiental	Población	Autor	Año
SLC6A4	5HTTLPR	Huracán en Florida	Huracán y soporte social	Caucásica	Kilpatrick	2007
FKBP5	rs4713916, rs1360780, rs3800373, rs992105, rs9296158, rs737054, rs1334894, rs9470080	Traumas diversos	Traumas de la infancia y la adultez	Africana	Binder	2008
SLC6A4	5HTTLPR	Huracán en Florida	Desempleo y tasas de criminalidad	Caucásica	Koenen	2009
	5HTTLPR	Traumas diversos	Traumas de la infancia y la adultez	Afroamericanos y estadounidenses europoides	Xie	2009
SLC6A4	5HTTLPR, rs25531	Traumas diversos	Traumas diversos	Caucásicos	Grabe	2009
FKBP5	rs3800373, rs9296158, rs1360780, rs9470080	Abuso de niños	Maltrato en la infancia	Afroamericanos y estadounidenses europoides	Xie	2009
RGS2	rs4606	Huracán en Florida	Huracanes y soporte social	Caucásico	Armstadter	2009
GABRA2	rs279836, rs279826, rs279858, rs279871	Traumas diversos	Traumas de la infancia	Australiana	Nelson	2009
SLC6A4	5HTTLPR	Genocidio de Ruanda	Eventos relacionados con la guerra y la no violencia	Africana	Kolassa	2010
ADCYAP1R1	rs2267735	Traumas de la infancia y la adultez	Traumas diversos	Afroamericanos	Ressler	2011
	PAC1 (rs2267735-alelo C)	Maltrato en la infancia	Traumas diversos	Afroamericanos	Almli	2013
COBL	rs406001	Traumas de la infancia y la adultez	Traumas diversos	Afroamericanos y estadounidenses europoides	Xie	2013
ADRB2	rs2400707-alelo A	Trauma en la infancia	Traumas diversos	Afroamericanos	Liberzon	2014
COBL	rs406001	Maltrato en la infancia	Traumas diversos	Afroamericanos	Almli	2014

5HTTLPR: Serotonin-Transporter-Linked Polymorphic Region; ADCYAP1R1: Adenylate Cyclase Activating Polypeptide 1 (Pituitary) Receptor Type I; ADRB2: Adrenoceptor Beta 2, Surface; COBL: Cordon-Bleu WH2 Repeat Protein; FKBP5: FK506 Binding Protein 5; GABRA 2: Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) A Receptor, Alpha 2; PAC1: Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide Type I Receptor; RGS2: Regulator of G-Protein Signaling 2; SLC6A4: Solute Carrier Family 6 (transportador de neurotransmisores) Member 4.

de FKBP5 interactuaron con la gravedad del abuso sexual de los niños como predictores de síntomas de TEPT en la adultez⁵³.

Un reciente estudio evaluó los polimorfismos de FKBP5 (rs9296158, rs3800373, rs1360780, rs947008) en 2 poblaciones de veteranos excombatientes militares estadounidenses europoides. La primera población, de 1.585 veteranos y la segunda, de 577. Los resultados de este estudio indican que los 4 polimorfismos se asocian con los síntomas de gravedad del TEPT en ambas muestras⁵⁰. Esta variación genética es un factor de riesgo de posterior TEPT en la adultez, lo que ya se había vinculado en niños víctimas de abuso sexual^{53,54}. Estos resultados indican que el abuso infantil y la presencia de estos polimorfismos en una población expuesta a un evento traumático en la vida (como las poblaciones de este estudio) confieren riesgo de sufrir síntomas de TEPT graves en la edad adulta.

Además, FKBP5 como cochaperona en la regulación del receptor de glucocorticoides (GCCR/NR3C1) tiene un papel fundamental en la consolidación de memorias intrusivas. Este tipo de memorias son repetitivas y no deseadas y generan una experiencia sensorio-perceptual involuntaria que generalmente se asocia a recuerdos negativos en los pacientes con TEPT⁵⁵.

Distintos estudios han señalado que el cortisol potencia la consolidación de la memoria emocional^{56,57}. Mediante un estudio de 46 sujetos incluidos para análisis genético, se analizaron los SNP rs3800373, rs9296158, rs1360780 y rs9470080 presentes en FKBP5, y se concluyó que los participantes homocigotos para los alelos de riesgo de los polimorfismos estudiados tienen mayor posibilidad de consolidar memorias de imágenes negativas debido a la modulación por FKBP5 del receptor GCCR/NR3C1 en la respuesta al estrés⁵⁸.

Amígdala, hipocampo y corteza prefrontal en pacientes con TEPT

La relación de la amígdala con el hipocampo y la corteza prefrontal ha sido objeto de investigación neurobiológica en el TEPT. Estas regiones cerebrales son ricas en receptores de glucocorticoides y muy sensibles al estrés, lo que las convierte en un circuito de gran importancia para el condicionamiento del miedo⁵⁹⁻⁶².

Estudios de neuroimagen han investigado la activación de estas áreas durante la exposición a estímulos relacionados con la experiencia traumática. Se ha encontrado que la corteza prefrontal medial (CPFm), que incluye el cíngulo anterior, la corteza subcallosa y el giro frontal medio, está implicada en los procesos de extinción del miedo condicionado^{63,64}. En veteranos excombatientes se ha identificado incrementos en el flujo sanguíneo cerebral en la amígdala y disminución del flujo en el giro frontal medio a través de tomografía por emisión de positrones⁶⁵, lo que indicaría hipersensibilidad en la respuesta de la amígdala a estímulos relacionados con un evento traumático⁶⁶. En el trabajo de Kirby et al.⁶⁷ se demostró que las emociones afectan a la formación de memorias. En situaciones de miedo, la amígdala basolateral induce en el hipocampo, estructura implicada en la formación de memorias declarativas, la generación de nuevas neuronas a partir de una población única de células madre neuronales en el giro dentado del hipocampo del adulto. La formación de estas nuevas neuronas se ha asociado al hecho de que los eventos emocionales se recuerden con más facilidad y durante más tiempo que las vivencias cotidianas, lo que tiene implicaciones importantes en la fisiopatología del TEPT⁶⁸. En un estudio reciente en el que participaron jóvenes maltratados con TEPT, se encontró una disminución en el volumen de la corteza prefrontal ventromedial (CPFvm) a través de imagen por resonancia magnética funcional⁶².

Estudios de expresión de genes identificados en áreas involucradas en el circuito neuronal de TEPT arrojan diferentes marcadores genéticos que cobran interés en el estudio genético y molecular de esta condición, tanto en modelos animales como en humanos. Este es el caso del gen *OPRL1* (*opioid receptor-like 1*) que codifica el receptor de nociceptina/orfanina FQ. Este sistema de receptor-ligando regula una variedad de funciones biológicas, como la respuesta al estrés⁶⁹, la ansiedad⁷⁰, el aprendizaje y la memoria⁷¹, la actividad locomotriz⁷² y las respuestas inmunitaria e inflamatoria⁷³. En el modelo animal murino, se encontró expresión de este gen en la amígdala central. Utilizando la técnica de microarreglos, fue mayor la regulación del ARNm de *OPRL1* en el grupo de animales con expresión de miedo que en el grupo de control⁷⁴. En ese mismo estudio, Andero et al. utilizaron el péptido SR-8993, un nuevo agonista selectivo del receptor de nociceptina, como potenciador del deterioro del miedo aprendido (condicionado). Los hallazgos de ese estudio indican que la inyección intraperitoneal en el modelo animal de SR-8993 previene la consolidación de la memoria de miedo⁷⁴. Además, este grupo de investigadores buscó encontrar asociación entre polimorfismos presentes en el gen *OPRL1* y el desarrollo de TEPT. Utilizaron a 1.847 sujetos que ya habían sufrido eventos traumáticos, y se evidenció una asociación positiva del SNP rs6010719 y el incremento en los síntomas de individuos con TEPT con antecedente de abuso infantil.

El gen *OPRL1* merece más atención y que se profundice la investigación biomédica y en estudios $G \times A$, ya que en anteriores estudios se ha vinculado al alcoholismo⁷⁵, condición frecuentemente compartida por los individuos que cursan con TEPT⁷⁶⁻⁷⁸. Además, también tiene un papel importante en el circuito del eje HPA en la respuesta al estrés. Hay evidencia que implica el sistema de la nociceptina en la respuesta al estrés a través de un control de la regulación en el eje HPA⁷⁹⁻⁸¹.

Devine et al. demostraron que la administración de nociceptina/orfanina FQ incrementa el cortisol en plasma de ratas experimentales⁷⁹.

El gen *FKBP5*, como ya se ha comentado, modula la actividad del receptor de glucocorticoides y tiene gran expresión en el hipocampo. Se ha encontrado una asociación positiva del alelo de riesgo (T) SNP rs1360780 con un incremento en la transcripción de *FKBP5*, lo que genera un consecuente aumento en la inhibición de la señalización de glucocorticoides⁸². Las bajas concentraciones de glucocorticoides se han asociado a riesgo de TEPT⁶⁵. También se ha relacionado este alelo con diferencias estructurales en el cíngulo posterior izquierdo caracterizadas por una disminución en la densidad de las fibras, diámetro axonal y mielinización en esta región⁸³. El polimorfismo rs1360780 (TT/TC) se ha vinculado con alteraciones en la estructura del hipocampo izquierdo en la región CA1 e incremento en la atención hacia las señales de amenaza en tareas de atención⁸⁴.

Otros genes de interés relacionados con diferencias en el funcionamiento cerebral en TEPT son *SLC6A4* (gen transportador de serotonina) y *ADCYAP1R1*. Los alelos SNP rs16965628 G y 5-HTTLPR S están asociados a disminución en la expresión de *SLC6A4*; el primero afecta a la actividad del córtex prefrontal ventrolateral (CPFvl), en tanto que el segundo afecta a la actividad de la amígdala⁶⁵. El receptor PAC1 es codificado por el gen *ADCYAP1R1*. Este receptor se encuentra ampliamente expresado en la amígdala, el hipotálamo y el hipocampo, y está asociado con un incremento en el riesgo de TEPT, especialmente en las mujeres⁸⁵. El alelo de riesgo SNP de *ADCYAP1R1* rs2267735 (C) se ha asociado con una disminución de la expresión de *ADCYAP1R1* y menor de su ARNm; este alelo modula la actividad de la amígdala y el hipocampo, lo que se evidencia en una mayor activación de estas estructuras ante estímulos amenazantes⁸⁶.

Algunas otras variaciones genéticas asociadas con diferencias en la estructura cerebral en TEPT involucran a los genes *COMT* y *BDNF*. Las variaciones genéticas en el SNP de *COMT* rs4680 se asocian con disminución del volumen de la sustancia gris de la corteza del cíngulo anterior (CCA)⁸⁷ y en el SNP rs6265 de *BDNF* se asocian con una alteración en la extinción del miedo en humanos y en modelos animales murinos⁸⁸. Se ha encontrado que *BDNF* interactúa con la señalización de glucocorticoides (importantes para la plasticidad cerebral), y los mayores niveles de *BDNF* se asocian con una mejora en la señalización de glucocorticoides y una menor vulnerabilidad al estrés⁸⁹.

Estos datos indican que la vinculación de genes implicados en el circuito amígdala-CPFm-hipocampo podrían ser objeto de estudio para la identificación de marcadores biológicos de TEPT en individuos con exposición previa a eventos traumáticos.

Sistema noradrenérgico

La norepinefrina es un elemento importante en la fisiopatología del TEPT. Esta catecolamina actúa como neurotransmisor sintetizado en el *locus ceruleus* en el tallo cerebral^{90,91} y como hormona liberada por la zona medular de la glándula suprarrenal⁹². Esta molécula ejerce su función biológica en

los grupos de receptores alfa y beta adrenérgicos⁹³ y como principal neurotransmisor del sistema nervioso simpático⁹⁴. Algunos estudios han vinculado el sistema noradrenérgico con la respuesta al estrés y el miedo generados en los pacientes con TEPT⁹⁵. Un grupo de investigadores logró identificar en líquido cefalorraquídeo (LCR) de veteranos de guerra estadounidenses concentraciones tónicas de norepinefrina en los sujetos con TEPT en comparación con los controles^{96,97}. Esto confirma la hipótesis de que el sistema noradrenérgico presenta una hiperactividad en los sujetos con TEPT, así como la sobreconsolidación de la memoria de miedo y los recuerdos intrusivos asociados¹⁶.

La catecolamina-o-metiltransferasa es una enzima implicada en la catálisis e inactivación de catecolaminas como dopamina, norepinefrina y epinefrina. El polimorfismo Val158Met de COMT se ha asociado con aparición de TEPT y abolición de la respuesta al miedo condicionado⁹⁸⁻¹⁰⁰. Este polimorfismo ha sido objeto de experimentación en estudios previos que lo vinculan con trastornos de ansiedad, sobre todo en los portadores homocigotos Met/Met¹⁰¹. Un estudio reciente asocia este polimorfismo a la disminución de la capacidad de los seres humanos para reponerse a eventos traumáticos o situaciones dolorosas, conocida como resiliencia¹⁰². También se ha encontrado que la metilación de islas CpG en regiones de COMT, incluida la región promotora, está influida por la presencia del polimorfismo Val158Met; esto regula la expresión génica y la función de la enzima^{103,104} y se asocia con un deterioro de la inhibición al miedo generado previamente en un modelo de paradigma condicionado¹⁰⁴.

Epigenética en TEPT

Los estudios epigenéticos han cobrado gran interés durante los últimos años. El término epigenética se refiere al «estudio de los cambios en la función del gen que sean mitóticamente heredables y no impliquen un cambio en la secuencia de ADN»¹⁰⁵. De esta manera, identificándolas en estudios experimentales, se han estandarizado modificaciones epigenéticas como: a) metilación de ADN; b) modificación post-traduccional de histonas; c) remodelación de cromatina; d) variantes en histonas, y e) ARN no codificante¹⁰⁶. Los estudios epigenéticos en TEPT podrían explicar diferencias individuales en los sujetos expuestos al trauma que presentan vulnerabilidad para TEPT. De esta manera, estos estudios permiten una aproximación molecular considerando la vulnerabilidad familiar, la predisposición a ciertos ambientes y la exposición prolongada a ciertos efectores de trauma¹⁰⁷.

Hay evidencia de que la metilación del ADN está implicada en todos los estados de consolidación, reconsolidación y mantenimiento de la formación de memoria tanto en el hipocampo como en la corteza cerebral¹⁰⁸. Los estudios en modelos animales murinos permitieron esclarecer que la acetilación de la histona H3 en el área CA1 del hipocampo se presentaba en el modelo de miedo condicionado, y con la utilización de inhibidores de la enzima desacetilasa de histonas, se lograba potenciar la formación de la memoria^{108,109}.

Un grupo de investigadores conducidos por Weaver¹¹⁰ descubrió que los cambios en la metilación del ADN del gen del receptor de glucocorticoides en el hipocampo producidos por

variaciones en el comportamiento materno de las ratas hacia sus descendientes generan una regulación en el eje HPA. El modelo de crianza, en el cual las ratas madres fueron retiradas tempranamente después de haber dado a luz a sus crías para impedir la interacción natural (lamer y asear a sus crías), generó cambios heredables en la expresión del gen del receptor de glucocorticoides en el hipocampo. Estos cambios se generaron por hipermetilación del promotor del gen. También se ha demostrado la metilación del ADN en células de respuesta inmunitaria en sangre periférica de sujetos con TEPT¹¹¹.

Discusión

Los estudios genéticos de identificación de polimorfismos y genes asociados a enfermedad en TEPT han vinculado los genes SLC6A4^{38,39,65,86}, FKBP5^{49-53,58,82-84,100}, ADCYAP1R1^{85,86}, ADRB2¹¹² y OPRL1⁷⁴, entre otros, como candidatos en el riesgo de TEPT. La dificultad que plantean los estudios de asociación genética es la falta de reproducibilidad en los diferentes grupos poblacionales¹⁹. Esto puede deberse a las diferencias del ambiente al que están expuestos los sujetos de estudio y en ocasiones también a los tamaños de muestra utilizados por los investigadores. Sin embargo, son de gran interés los estudios de relación G × A, sobre todo en condiciones psiquiátricas como el TEPT, en las que es necesario el criterio diagnóstico de haber vivido, antes de la aparición de los síntomas, un evento traumático²⁰. Es importante anotar que la mayoría de los estudios de G × A se han realizado con las consideraciones diagnósticas preestablecidas en el DSM-IV para el diagnóstico de TEPT. Sin embargo, desde la publicación en 2013 del DSM-V con las modificaciones diagnósticas y la inclusión de nuevos criterios para el diagnóstico de TEPT, se podría realizar otros estudios considerando no solo a quienes han sufrido directamente el evento traumático, sino también a quienes indirectamente han mostrado síntomas asociados a TEPT. Se podría considerar si las variaciones genéticas más asociadas a riesgo de enfermedad en quienes presenciaron de manera directa el evento traumático podrían ser las mismas de quienes presentan los síntomas de TEPT pero por contacto indirecto con el trauma.

Los primeros estudios moleculares en TEPT centraron su atención en el eje HPA^{20,49}; sin embargo, los estudios de secuenciación genómica de genoma completo (GWAS) en muestras poblacionales grandes vinculan nuevos genes candidatos que cobran interés cuando se estudian de manera experimental los mecanismos moleculares en que estos genes están implicados^{19,21}. Las variaciones genéticas presentes en las enfermedades neuropsiquiátricas implican magnitudes de riesgo de sufrir cierta enfermedad, pero se trata de trastornos mentales poligénicos y multifactoriales^{15,20}, lo cual requiere un estudio más preciso de la interacción: variación genética por vías de señalización intracelular y extracelular; variación genética por expresión de genes; variación genética por cambios estructurales; variación genética por modificaciones epigenéticas. Es posible trasladar todo ello al campo experimental a través de estudios celulares, moleculares y con experimentación en modelos animales.

El sistema amígdala-CPFm-hipocampo requiere más atención experimental en genética y estudios moleculares, en particular en relación con los genes implicados en los mecanismos sinápticos y de neurotransmisión en los procesos de miedo, ansiedad, aprendizaje y memoria. Se ha vinculado distintos neurotransmisores y sus respectivos receptores a procesos cognitivos como la memoria, el aprendizaje y las funciones ejecutivas⁸. Estos componentes cognitivos están vinculados a los síntomas de los pacientes con TEPT, sobre todo los recuerdos intrusivos y las memorias del evento⁶²⁻⁶⁶.

Conclusiones

El TEPT es una condición psiquiátrica grave que genera discapacidad. Aunque la susceptibilidad a sufrir un evento traumático en la vida es > 50%, la prevalencia de este trastorno se encuentra en un 7-12%, dependiendo de la población estudiada, lo cual indica predisposiciones genéticas y ambientes que marcan diferencias entre los sujetos que sufren la enfermedad^{6,113}. Los estudios de interacción G × A buscan asociar variaciones genéticas y características ambientales como factores vinculantes al desarrollo de la enfermedad. Para estos trastornos mentales poligénicos y complejos, la investigación epidemiológica a través de estudios de G × A es una herramienta interesante y útil para abordar las relaciones multifactoriales en el TEPT.

El eje HPA, el sistema noradrenérgico y el circuito amígdala-CPFm-hipocampo se consideran pivotaes en el circuito neurobiológico implicado en el desarrollo del TEPT. Sin embargo, diferentes genes relacionados con la transmisión sináptica y neurotransmisores como serotonina, glutamato, GABA y dopamina también han sido implicados en estudios de experimentación animal y poblacional.

Los mecanismos epigenéticos como la metilación de islas CpG en regiones promotoras de genes implicados en el desarrollo del TEPT indican mecanismos heredables que merecen atención, ya que podrían dilucidar biomarcadores de riesgo y/o progreso de la enfermedad. La continuidad en los estudios de asociación genética con muestras poblacionales grandes y su reproducibilidad en modelos celulares y animales permitirán entender mejor los mecanismos celulares que subyacen a esta condición.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yehuda R. Post-traumatic stress disorder. *N Engl J Med*. 2002;346:108-14.
2. Galea S, Nandi A, Viahov D. The epidemiology of post traumatic stress disorder after disasters. *Epidemiol Rev*. 2005;27:78-91.
3. Krystal JH, Kosten TR, Southwick S, Mason JW, Perry BD, Giller EL. Neurobiological aspects of PTSD: Review of clinical and preclinical studies. *Behav Ther*. 1989;20:177-98.
4. Bisson J, Andrew M. Psychological treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;3:CD003388.
5. McDonald SD, Calhoun PS. The diagnostic accuracy of the PTSD checklist: a critical review. *Clin Psychol Rev*. 2010;30:976-87.
6. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of twelve-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Arch Gen Psychiatr*. 2005;62:617-27.
7. Gómez-Restrepo C, De Santacruz C, Rodríguez MN, Rodríguez V, Tamayo MN, Matallana D, et al. Encuesta Nacional de Salud Mental Colombia 2015. Protocolo del estudio. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2016;4:5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2016.04.007>.
8. Sherin JE, Nemeroff CB. Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dial Clin Neurosci*. 2011;13:263-78.
9. Kudielka BM, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH, Kirschbaum C. HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29:83-98.
10. Bale TL, Vale WW. CRF and CRF receptors: role in stress responsivity and other behaviors. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 2004;44:525-57.
11. Herman J. Stress response: neural and feedback regulation of the HPA axis. *Neuroendocrinology*. 2010;75.
12. Adinoff B, Junghanns K, Kiefer F, Krishnan-Sarin S. Suppression of the HPA axis stress-response: Implications for relapse. *Clin Exper Res*. 2005;29:1351-5.
13. Van den Bergh BR, Van Calster B, Smits T, Van Huffel S, Lagae L. Antenatal maternal anxiety is related to HPA-axis dysregulation and self-reported depressive symptoms in adolescence: a prospective study on the fetal origins of depressed mood. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:536-45.
14. Klaassens ER, Giltay EJ, Cuijpers P, van Veen T, Zitman FG. Adulthood trauma and HPA-axis functioning in healthy subjects and PTSD patients: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37:317-31.
15. Stein MB, Jang KL, Taylor S, Vernon PA, Livesley WJ. Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a twin study. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1675-81.
16. Skelton K, Ressler KJ, Norrholm SD, Jovanovic T, Bradley-Davino B. PTSD and gene variants: new pathways and new thinking. *Neuropharmacology*. 2012;62:628-37.
17. Lyons MJ, Goldberg J, Eisen SA, True W, Tsuang MT, Meyer JM, et al. Do genes influence exposure to trauma? A twin study of combat. *Am J Med Genet*. 1993;48:22-7.
18. Afifi T, Asmundson GJG, Taylor S, Jang KL. The role of genes and environment on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: A review of twin studies. *Clin Psychol Rev*. 2010;30:101-12.
19. Cornelis MC, Nugent NR, Amstadter AB, Koenen KC. Genetics of post-traumatic stress disorder: review and recommendations for genome-wide association studies. *Curr Psychiatry Rep*. 2010;12:313-26.
20. Mehta D, Binder EB. Gene × environment vulnerability factors for PTSD: The HPA-axis. *Neuropharmacology*. 2012;62:654-62.
21. Xie P, Kranzler HR, Yang C, Zhao H, Farrer LA, Gelernter J. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2013;74:656-63.
22. Yehuda R, Halligan SL, Bierer LM. Relationship of parental trauma exposure and PTSD to PTSD, depressive and anxiety disorders in offspring. *J Psychiatr Res*. 2001;35:261-70.

23. Roy-Byrne P, Arguelles L, Vitek ME, Goldberg J, Keane TM, True WR, et al. Persistence and change of PTSD symptomatology: A longitudinal co-twin control analysis of the Vietnam Era Twin Registry. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2004;39:681-5.
24. Chantarujkapong SI, Scherrer JF, Xian H, Eisen SA, Lyons MJ, Goldberg J, et al. A twin study of generalized anxiety disorder symptoms, panic disorder symptoms and post-traumatic stress disorder in men. *Psychiatr Res.* 2001;103:133-45.
25. Collimore KC, Asmundson GJG, Taylor S, Jang KL. Socially related fears following exposure to trauma: Environmental and genetic influences. *J Anxiety Disord.* 2009;23:240-6.
26. Xian H, Chantarujkapong SI, Scherrer JF, Eisen SA, Lyons MJ, Goldberg J, et al. Genetic and environmental influences on posttraumatic stress disorder, alcohol and drug dependence in twin pairs. *Drug Alcohol Depend.* 2000;61:95-102.
27. Koenen KC, Lyons MJ, Goldberg J, Simpson J, Williams WM, Toomey R, et al. Co-twin control study of the relationship among combat exposure, combat-related PTSD, and other mental disorders. *J Trauma Stress.* 2003;16:433-8.
28. Koenen KC, Nugent NR, Amstadter AB. Gene-environment interaction in posttraumatic stress disorder: Review, strategy and new directions for future research. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci.* 2008;258:82-96.
29. Koenen KC, Fu Q, Ertel K, Lyons MJ, Eisen SA, True WR, et al. Common genetic liability to major depression and posttraumatic stress disorder in men. *J Affect Disord.* 2008;105:109-15.
30. Eisen SA, Neuman R, Goldberg J, True WR, Rice J, Scherrer JF, et al. Contributions of emotionally traumatic events and inheritance to the report of current physical health problems in 4042 Vietnam era veteran twin pairs. *Psychosom Med.* 1998;60:533-9.
31. Goodwin RD, Fischer ME, Goldberg J. A twin study of post-traumatic stress disorder symptoms and asthma. *Am J Resp Crit Care Med.* 2007;176:983-7.
32. Afari N, Wen Y, Buchwald D, Goldberg J, Plesh O. Are post-traumatic stress disorder symptoms and temporomandibular pain associated? A twin study. *J Orofacial Pain.* 2008;22:41.
33. Jang KL, Taylor S, Stein MB, Yamagata S. Trauma exposure and stress response: Exploration of mechanisms of cause and effect. *Twin Res Hum Genet.* 2007;10:564-72.
34. Newton-Cheh C, Hirschhorn JN. Genetic association studies of complex traits: design and analysis issues. *Muta Res.* 2005;573:54-69.
35. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science.* 2002;297:851-4.
36. Ressler KJ, Mercer KB, Bradley B, Jovanovic T, Mahan A, Kerley K, et al. Post-traumatic stress disorder is associated with PACAP and the PAC1 receptor. *Nature.* 2011;470:492-7.
37. Botia B, Basille M, Allais A, Raoult E, Falluel-Morel A, Galas L, et al. Neurotrophic effects of PACAP in the cerebellar cortex. *Peptides.* 2007;28:1746-52.
38. Wilkie MJ, Smith G, Day RK, Matthews K, Smith D, Blackwood D, et al. Polymorphisms in the SLC6A4 and HTR2A genes influence treatment outcome following antidepressant therapy. *Pharmacogen J.* 2009;9:61-70.
39. Kolassa IT, Ertl V, Eckart C, Glöckner F, Kolassa S, Papassotiropoulos A, et al. Association study of trauma load and SLC6A4 promoter polymorphism in posttraumatic stress disorder: evidence from survivors of the Rwandan genocide. *J Clin Psychiatry.* 2010;71:543-7.
40. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res.* 2002;53:865-71.
41. Holmes MC, Antoni FA, Aguilera G, Catt KJ. Magnocellular axons in passage through the median eminence release vasopressin. *Nature.* 1986;319:126-9.
42. Phillips MI. Functions of angiotensin II the central nervous system. *Ann Rev Physiol.* 1987;49:413-35.
43. Pariante CM, The Lightman SL. HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci.* 2008;31:464-8.
44. Watson S, Gallagher P, Ritchie JC, Ferrier IN, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2004;184:496-502.
45. Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nature Neurosci.* 2005;8:1450-7.
46. Clarke TK, Treutlein J, Zimmermann US, Kiefer F, Skowronek MH, Rietschel M, et al. Review: HPA-axis activity in alcoholism: examples for a gene-environment interaction. *Addict Biol.* 2008;13:1-4.
47. Marks AR. Cellular functions of immunophilins. *Physiol Rev.* 1996;76:631-49.
48. Genecards.org [sede Web]. FKBP5 Gene Rehovot. Weizmann Institute of Science; 1996 [actualizado 2016; citado 10 Oct 2016]. Disponible en: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FKBP5>
49. Supriyanto I, Sasada T, Fukutake M, Asano M, Ueno Y, Nagasaki Y, et al. Association of FKBP5 gene haplotypes with completed suicide in the Japanese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35:252-6.
50. Watkins LE, Han S, Harpaz-Rotem I, Mota NP, Southwick SM, Krystal JH, et al. FKBP5 polymorphisms, childhood abuse, and PTSD symptoms: results from the National Health and Resilience in Veterans Study. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;69:98-105.
51. Kohrt BA, Worthman CM, Ressler KJ, Mercer KB, Upadhyaya N, Koirala S, et al. Cross-cultural gene-environment interactions in depression, post-traumatic stress disorder, and the cortisol awakening response: FKBP5 polymorphisms and childhood trauma in South Asia: GxE interactions in South Asia. *Int Rev Psychiatry.* 2015;27:180-96.
52. Koenen KC, Saxe G, Purcell S, Smoller JW, Bartholomew D, Miller A, et al. Polymorphisms in FKBP5 are associated with peritraumatic dissociation in medically injured children. *Mol Psychiatry.* 2005;10:1058-9.
53. Binder EB, Bradley RG, Liu W, Epstein MP, Deveau TC, Mercer KB, et al. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA.* 2008;299:1291-305.
54. Kaplow JB, Dodge KA, Amaya-Jackson L, Saxe GN. Pathways to PTSD, part II: Sexually abused children. *Am J Psychiatry.* 2005;162:1305-10.
55. Clark DA, Rhyno S. Unwanted intrusive thoughts in nonclinical individuals: implications for clinical disorders. En: Clark DA, editor. *Intrusive thoughts in clinical disorders: Theory, research, and treatment.* New York: Guilford Press; 2005. p. 1-29.
56. Kuhlmann S, Wolf OT. Arousal and cortisol interact in modulating memory consolidation in healthy young men. *Behav Neurosci.* 2006;120:217.
57. Payne JD, Jackson ED, Hoscheidt S, Ryan L, Jacobs WJ, Nadel L. Stress administered prior to encoding impairs neutral but enhances emotional long-term episodic memories. *Learn Mem.* 2007;14:861-8.
58. Cheung J, Bryant RA. FKBP5 risk alleles and the development of intrusive memories. *Neurobiol Learn Mem.* 2015;125:258-64.
59. Davis M, Whalen PJ. The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry.* 2001;6:13-34.

60. Ledoux JE. Emotion circuits in the brain. *Ann Rev Neurosci.* 2003;23:155-84.
61. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Rev Neurosci.* 2009;10:434-45.
62. Morey RA, Haswell CC, Hooper SR, De Bellis MD. Amygdala, hippocampus, and ventral medial prefrontal cortex volumes differ in maltreated youth with and without chronic posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41:791-801.
63. Milad MR, Quirk GJ. Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature.* 2002;420:70-4.
64. Quirk GJ, Russo GK, Barron JL, Lebron K. The role of ventromedial prefrontal cortex in the recovery of extinguished fear. *J Neurosci.* 2000;20:6225-31.
65. Shin LM, Orr SP, Carson MA, Rauch SL, Macklin ML, Lasko NB, et al. Regional cerebral blood flow in the amygdala and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female vietnam veterans with ptsd. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61:168-76.
66. Lebois LA, Wolff JD, Ressler KJ. Neuroimaging genetic approaches to posttraumatic stress disorder. *Exp Neurol.* 2016;284 Pt B:141-52.
67. Kirby ED, Friedman AR, Covarrubias D, Ying C, Sun WG, Goosens KA, et al. Basolateral amygdala regulation of adult hippocampal neurogenesis and fear-related activation of newborn neurons. *Mol Psychiatry.* 2012;17:527-36.
68. DeCarolis NA, Eisch AJ. Hippocampal neurogenesis as a target for the treatment of mental illness: a critical evaluation. *Neuropharmacology.* 2010;58:884-93.
69. Green MK, Devine DP. Nociceptin/orphanin FQ and NOP receptor gene regulation after acute or repeated social defeat stress. *Neuropeptides.* 2009;43:507-14.
70. Goeldner C, Reiss D, Wichmann J, Kieffer BL, Ouagazzal AM. Activation of nociceptin opioid peptide (NOP) receptor impairs contextual fear learning in mice through glutamatergic mechanisms. *Neurobiol Learn Mem.* 2009;91:393-401.
71. Roozendaal B, Lengvilas R, McGaugh JL, Civelli O, Reinscheid RK. Orphanin FQ/nociceptin interacts with the basolateral amygdala noradrenergic system in memory consolidation. *Learn Mem.* 2007;14:29-35.
72. Rutten K, De Vry J, Bruckmann W, Tzschentke TM. Pharmacological blockade or genetic knockout of the NOP receptor potentiates the rewarding effect of morphine in rats. *Drug Alcohol Depend.* 2011;114:253-6.
73. Lambert DG. The nociceptin/orphanin FQ receptor: a target with broad therapeutic potential. *Nature Rev Drug Disc.* 2008;7:694-710.
74. Andero R, Brothers SP, Jovanovic T, Chen YT, Salah-Uddin H, Cameron M, et al. Amygdala-dependent fear is regulated by *Oprl1* in mice and humans with PTSD. *Sci Transl Med.* 2013;5:188ra73.
75. Ehlers CL, Lind PA, Wilhelmsen KC. Association between single nucleotide polymorphisms in the mu opioid receptor gene (*OPRM1*) and self-reported responses to alcohol in American Indians. *BMC Med Genet.* 2008;9:1.
76. Stewart SH. Alcohol abuse in individuals exposed to trauma: a critical review. *Psychol Bull.* 1996;120:83.
77. Epstein JN, Saunders BE, Kilpatrick DG, Resnick HS. PTSD as a mediator between childhood rape and alcohol use in adult women. *Child Abuse Neglect.* 1998;22:223-34.
78. Woodward SH, Kaloupek DG, Streeter CC, Kimble MO, Reiss AL, Eliez S, et al. Hippocampal volume, PTSD, and alcoholism in combat veterans. *Am J Psychiatry.* 2006;163:674-81.
79. Devine DP, Watson SJ, Akil H. Nociceptin/orphanin FQ regulates neuroendocrine function of the limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neurosci.* 2001;102:541-53.
80. Fernandez F, Misilmeri MA, Felger JC, Devine DP. Nociceptin/orphanin FQ increases anxiety-related behavior and circulating levels of corticosterone during neophobic tests of anxiety. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29:59-71.
81. Leggett JD, Harbuz MS, Jessop DS, Fulford AJ. The nociceptin receptor antagonist [Nphe 1, Arg 14, Lys 15] nociceptin/orphanin FQ-NH 2 blocks the stimulatory effects of nociceptin/orphanin FQ on the HPA axis in rats. *Neurosci.* 2006;141:2051-7.
82. Zannas AS, Wiechmann T, Gassen NC, Binder EB. Gene-stress-epigenetic regulation of FKBP5: clinical and translational implications. *Neuropsychopharmacology.* 2015;41:261-74.
83. Fani N, King TZ, Reiser E, Binder EB, Jovanovic T, Bradley B, et al. FKBP5 genotype and structural integrity of the posterior cingulum. *Neuropsychopharmacology.* 2014;39:1206-13.
84. Fani N, Gutman D, Tone EB, Almlil L, Mercer KB, Davis J, et al. FKBP5 and attention bias for threat: associations with hippocampal function and shape. *JAMA Psychiatry.* 2013;70:392-400.
85. Almlil LM, Mercer KB, Kerley K, Feng H, Bradley B, Conneely KN, et al. ADCYAP1R1 genotype associates with post-traumatic stress symptoms in highly traumatized African-American females. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2013;162B:262-72.
86. Stevens JS, Almlil LM, Fani N, Gutman DA, Bradley B, Norrholm SD, et al. PACAP receptor gene polymorphism impacts fear responses in the amygdala and hippocampus. *Proc Nat Acad Sci.* 2014;111:3158-63.
87. Schulz-Heik RJ, Schaer M, Eliez S, Hallmayer JF, Lin X, Kaloupek DG, et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism moderates anterior cingulate volume in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 2011;70:1091-6.
88. Soliman F, Glatt CE, Bath KG, Levita L, Jones RM, Pattwell SS, et al. A genetic variant BDNF polymorphism alters extinction learning in both mouse and human. *Science.* 2010;327:863-6.
89. Arango-Lievano M, Lambert WM, Bath KG, Garabedian MJ, Chao MV, Jeanneteau F. Neurotrophic-priming of glucocorticoid receptor signaling is essential for neuronal plasticity to stress and antidepressant treatment. *Proc Nat Acad Sci.* 2015;112:15737-42.
90. Aston-Jones G, Bloom FE. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci.* 1981;1:876-86.
91. Wakamatsu K, Tabuchi K, Ojika M, Zucca FA, Zecca L, Ito S. Norepinephrine and its metabolites are involved in the synthesis of neuromelanin derived from the locus coeruleus. *J Neurochem.* 2015;135:768-76.
92. Oster H, Damerow S, Hut RA, Eichele G. Transcriptional profiling in the adrenal gland reveals circadian regulation of hormone biosynthesis genes and nucleosome assembly genes. *J Biol Rhythm.* 2006;21:350-61.
93. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale's pharmacology. 7.^a ed. Amsterdam: Elsevier; 2014. p. 177-96.
94. Hamil RW, Shapiro RE, Vizzard MA. Peripheral autonomic nervous system. En: Robertson D, Biaggioni I, Burnston G, Low PA, Paton JFR, editores. *Primer on the autonomic nervous system.* New York: Academic Press; 2012. p. 17-20.
95. Debiec J, LeDoux JE. Noradrenergic signaling in the amygdala contributes to the reconsolidation of fear memory: treatment implications for PTSD. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1071:521-4.

96. Geraciotti TD Jr, Baker DG, Ekhtator NN, West SA, Hill KK, Bruce AB, et al. CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1227-30.
97. Strawn JR, Geraciotti TD. Noradrenergic dysfunction and the psychopharmacology of posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety*. 2008;25:260-71.
98. Kolassa IT, Kolassa S, Ertl V, Papassotiropoulos A, Dominique JF. The risk of posttraumatic stress disorder after trauma depends on traumatic load and the catechol-O-methyltransferase Val 158 Met polymorphism. *Biol Psychiatry*. 2010;67:304-8.
99. Valente NL, Vallada H, Cordeiro Q, Bressan RA, Andreoli SB, Mari JJ, et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT) val158met polymorphism as a risk factor for PTSD after urban violence. *J Mol Neurosci*. 2011;43:516-23.
100. Boscarino JA, Erlich PM, Hoffman SN, Zhang X. Higher FKBP5, COMT, CHRNA5, and CRHR1 allele burdens are associated with PTSD and interact with trauma exposure: implications for neuropsychiatric research and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:131-9.
101. Olsson CA, Anney RJ, Lotfi-Miri M, Byrnes GB, Williamson R, Patton GC. Association between the COMT Val158Met polymorphism and propensity to anxiety in an Australian population-based longitudinal study of adolescent health. *Psychiatr Gen*. 2005;15:109-15.
102. Armbruster D, Mueller A, Strobel A, Lesch KP, Brocke B, Kirschbaum C. Children under stress-COMT genotype and stressful life events predict cortisol increase in an acute social stress paradigm. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15:1229-39.
103. Jones PA, Takai D. The role of DNA methylation in mammalian epigenetics. *Science*. 2001;293:1068-70.
104. Norrholm SD, Jovanovic T, Smith A, Binder EB, Klengel T, Conneely K, et al. Differential genetic and epigenetic regulation of catechol-O-methyltransferase is associated with impaired fear inhibition in posttraumatic stress disorder. *Front Behav Neurosci*. 2013;7:30.
105. Wu CT, Morris JR. Genes, genetics, and epigenetics: a correspondence. *Science*. 2001;293:1103-5.
106. Dupont C, Armant DR, Brenner CA. Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. *Semin Reprod Med*. 2009;27:351-7.
107. Yehuda R, Bierer LM. The relevance of epigenetics to PTSD: Implications for the DSM-V. *J Trauma Stress*. 2009;22:427-34.
108. Zovkic IB, Sweatt JD. Epigenetic mechanisms in learned fear: implications for PTSD. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:77-93.
109. Levenson JM, O'Riordan KJ, Brown KD, Trinh MA, Molfese DL, Sweatt JD. Regulation of histone acetylation during memory formation in the hippocampus. *J Biol Chem*. 2004;279:40545-59.
110. Weaver IC, Szyf M, Meaney MJ. From maternal care to gene expression: DNA methylation and the maternal programming of stress responses. *Endocr Res*. 2002;28:699.
111. Smith AK, Conneely KN, Kilaru V, Mercer KB, Weiss TE, Bradley B, et al. Differential immune system DNA methylation and cytokine regulation in post-traumatic stress disorder. *Am J Med Genet B Neuropsych Genet*. 2011;156:700-8.
112. Liberzon I, King AP, Ressler KJ, Almlil LM, Zhang P, Ma ST, et al. Interaction of the ADRB2 gene polymorphism with childhood trauma in predicting adult symptoms of posttraumatic stress disorder. *JAMA Psychiatry*. 2014;71:1174-82.
113. Newman MG, Llera SJ, Erickson TM, Przeworski A, Castonguay LG. Worry and generalized anxiety disorder: a review and theoretical synthesis of evidence on nature, etiology, mechanisms, and treatment. *Ann Rev Clin Psychol*. 2013;9:275-97.