

Revisión

Alma Dzib-Goodin¹, Elisa K. Jiménez², Roberto Estévez³, Linda Sanders⁴

¹Learning and Neuro-Development Research Center, USA.

²California Mental Health Connection, USA

³Learning and Neuro-Development Research Center, España.

⁴Learning and Neuro-Development Research Center, USA.

Sistemas biológicos involucrados en el trastorno de estrés post traumático

Biological systems involved in the post traumatic stress disorder

Resumen

El estrés es un estado fisiológico que prepara a los organismos para responder de manera defensiva, necesario para proceso cognitivos como el aprendizaje y la memoria; sin embargo, ante eventos extremos, el mismo proceso lleva a la formación de recuerdos traumáticos que son perjudiciales para el organismo y conducen a trastornos psiquiátricos. Tal es el caso del trastorno de estrés postraumático (TEPT), que puede inducir a una disfunción social profunda resultado de las respuestas al miedo que imitan la exposición al trauma original. Las personas con TEPT pueden experimentar dificultades para dormir, se asustan fácilmente y tienen problemas en la concentración y la memoria, lo cual comienza a manifestarse después de que la persona ha experimentado un evento traumático como la tortura, una violación, el secuestro, un asalto a mano armada, la muerte violenta de un familiar, o el embate de desastres naturales como inundaciones o terremotos, concomitante con factores a largo plazo como la violencia familiar, escolar, o situaciones de pobreza extrema, que se manifiesta en una desregulación del eje Hipotalámico-Hipofisiario-Adrenal (HHA) y su interacción con glucocorticoides. Ante ello, este artículo analiza los sistemas biológicos tanto a nivel molecular, endocrinológico neuronal, genético y epigenético, capaces de dar inicio al TEPT, en busca de biomarcadores que permitan la prevención del trastorno. Sin embargo, los mecanismos no son claros, pues se encuentran personas expuestas al trauma que no generan el trastorno, por lo que se desconoce si la regulación epigenética explica la actividad del eje, pues existen diferencias individuales en el número GR y el mecanismo por el cual los recursos genéticos influyen en el riesgo de trastorno. Surge de ello la epigenética intergeneracional, que analiza la sensibilización de la respuesta fisiológica al estrés en la descendencia de individuos altamente traumatizados debido a la activación inmune por la actividad materna.

Palabras clave

Trastorno de estrés post traumático, glucocorticoides, eje Hipotalámico-Hipofisiario-Adrenal, metilación, epigenética.

Abstract

Stress is a physiological state that prepares organisms to respond defensively. It is necessary for cognitive process as learning and memory; however, extreme events, can lead to the formation of traumatic memories that are harmful to the body and create psychiatric disorders. Such is the case of post-traumatic stress disorder (PTSD), which can induce a profound social dysfunction result of fear responses that mimic the original trauma exposure. People with PTSD may experience sleep disorders, they are easily frightened and have problems with concentration and memory, which begins to manifest after the person has experienced a traumatic event such as torture, rape, kidnapping, robbery with gun, violent death of a family member, or the onslaught of natural disasters such as floods or earthquakes, concomitant with long-term factors such as family violence, school, or extreme poverty, manifested in a dysregulation of the hypothalamic -Pituitary-Adrenal axis (HPA) in response to glucocorticoids. This article analyses biological systems at the molecular, neural, genetic and epigenetic levels capable to ignite the PTSD, looking for biomarkers to endocrine disorder prevention, but, the mechanisms are unclear, since it's possible to find people exposed to trauma that do not generate the disorder, however unknown whether epigenetic regulation explains the activity of the HPA axis, as there are individual differences in the GR number and mechanism genetic resources which influence the risk of disorder. It arises from intergenerational epigenetic, which analyses the awareness of the physiological response to stress in the offspring of highly traumatized individuals due to immune activation by the mother.

Keywords

Post Traumatic Stress Disorder, glucocorticoids, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, methylation, epigenetics

Correspondencia:

Alma Dzib-Goodin

Correo electrónico: alma@almadzib.com

Introducción

Diversos organismos tienen mecanismos innatos y automáticos para responder al estrés ambiental, el cual es un estado fisiológico altamente activo que prepara al organismo de dos maneras: 1) la energía y los recursos se desvían de los procesos no esenciales (por ejemplo, la digestión) y se movilizan para el sistema sensorio motor que es necesario para una respuesta defensiva, y 2) la respuesta conductual se limita a comportamientos defensivos, a menudo simples, innatos,¹ que evolucionaron de manera adaptativa. Dichos comportamientos defensivo-adaptativos pueden variar ampliamente entre especies, y por lo general se rigen por la percepción de proximidad de una amenaza, y las opciones de comportamiento dictadas por el medio ambiente.² Debido a ello, se establecen recuerdos para los aspectos emocionales y contextuales del evento estresante, los cuales requieren la intervención de la amígdala, el hipocampo y de hormonas glucocorticoides,¹ las cuales aumentan la formación de los recuerdos, lo que indica que la respuesta al estrés, es esencial para el aprendizaje y la memoria.³ Por supuesto, es importante que el sistema sea capaz de responder al estrés adaptativo a través de una red de activación fiable, pero lo suficientemente flexible como para producir diversas acciones de comportamiento, por lo que también debe ser transitoria, para proteger los recursos corporales críticos como la digestión, cuando la amenaza se desvanece.⁴ Ante ello se reconoce la importancia adaptativa de la respuesta ante el estrés, pues recordar un evento estresante en la vida es esencial para la pervivencia de un organismo⁵, ya que esto admite una respuesta adaptativa apropiada en caso de que la misma situación se repita. Sin embargo, ante eventos extremos, el mismo proceso lleva a la formación de los recuerdos traumáticos que son perjudiciales para el organismo y conducen a trastornos psiquiátricos. Tal es el caso del trastorno de estrés postraumático (TEPT) el cual puede conducir a una profunda disfunción social que puede resultar en respuestas al miedo que imitan la exposición original. Las personas con TEPT pueden experimentar dificultades para dormir, se asustan

fácilmente y tienen problemas en la concentración y la memoria.^{1,6,7,8,9}

El término estrés se empleó por primera vez por el endocrinólogo Hans Selye en la década de 1930. Más tarde se amplió y popularizó el concepto para reconocer que implica una respuesta fisiológica apropiada a nivel biológico ante cualquier demanda. En su contexto clínico el TEPT es un proceso complejo y heterogéneo que se desarrolla después de un traumatismo que con frecuencia incluye características perceptivas, cognitivas, afectivas, fisiológicas, y psicológicas,⁴ por lo que se refiere tanto a la condición como a la situación estresante que abarca una amplia gama de fenómenos, desde una irritación hasta trastornos serios para la salud¹⁰, de magnitud tal que las personas con TEPT presentan mayores tasas de alteraciones cardio-metabólicas y mortalidad temprana, como implicaciones biológicas de la enfermedad⁷. Entre los síntomas se describen el miedo, impotencia, u horror tras amenaza de lesiones o muerte, hiperexcitación, pensamientos intrusivos, aumento en respuestas de sobresalto, flashbacks, pesadillas, alteraciones del sueño, rigidez emocional, hipervigilancia, y el aumento de evitación persistente de los estímulos asociados con el trauma que se acompañan de una angustia intensa a nivel fisiológico.^{11,12}

El TEPT es el quinto trastorno psiquiátrico más común con una tasa de incidencia de alrededor de 6.8% en los Estados Unidos^{11,13,14}. Mientras que entre los soldados Norteamericanos que participaron en los conflictos bélicos de Irak y Afganistán ("Operación Libertad Iraquí" y "Operación Libertad Duradera"), la prevalencia del TEPT es de aproximadamente 18% y 12%, respectivamente^{15,16}. Entre los Estados Iberoamericanos no se cuenta con datos epidemiológicos sobre el trastorno.

A diferencia de otros trastornos psiquiátricos cuya etiología es difusa, el TEPT comienza después de que la persona ha experimentado un evento traumático como la tortura, una violación, el secuestro, un asalto a mano armada, la muerte violenta de un familiar, o el embate de desastres naturales como inundaciones o terremotos, concomitante con factores a largo

plazo como la violencia familiar, la violencia escolar, o situaciones de pobreza extrema.^{15,17} A pesar de que el TEPT aún está categorizado como un trastorno psicológico desde 1980, en los últimos años la investigación omica intenta comprender los orígenes del trastorno a nivel biomolecular,¹⁴ que es el tema de este artículo.

Uno de los avances es el reconocimiento de que el TEPT puede tener efectos intergeneracionales, impactando a los hijos como resultado de la exposición por parte de los padres a un estímulo estresante que puede ser más o menos específico en el descendiente parental, quien puede experimentar indirectamente los sucesos traumáticos vividos por sus padres. Dichas observaciones se habían centrado en que los padres son modelos de comportamiento, y los niños aprenden a reaccionar a su ambiente en forma similar a sus padres o bien, por el tipo de crianza de los niños sin asumir necesariamente explicaciones moleculares de transmisión entre generaciones, los cuales pueden ser una indicación semejante a riesgos genéticos, más que una indicación de transmisión intergeneracional del efecto biológico. Sin embargo este tipo de transmisión concuerda más con un modelo tradicional de la genética, pero no explica la transmisión de los efectos del estrés.¹⁸

Sistemas biológicos del estrés post traumático

El TEPT implica el proceso de memoria, que requiere el refinamiento complejo de estructuras sinápticas para producir cambios duraderos en la plasticidad, que apoyan para mantener un rastro del proceso de memoria el cual parece producir un bucle programado en el caso de TEPT¹⁹, dicho proceso se centra en las neuronas del hipocampo, y especialmente en la modificación de las histonas nucleares, ya que reciben señales celulares e integran esta información molecular en la transcripción y traducción de señales que modulan la plasticidad sináptica, para ello es necesario la unión del glutamato a un N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA-R) lo cual abre el canal catiónico que permite el flujo de Sodio (Na^+)/ Calcio (Ca^{2+}) en las células causando un aumento

en la concentración intracelular de los niveles de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. El aumento de Ca^{2+} dentro de la neurona activa produce calmodulina quinasa II (CaMKII), adenilato ciclasas 1 y 8 (AC1, AC8), lo cual da paso a la proteína quinasa A (PKA) a la regulación de la vía Ras/Raf/MEK/ERK postulando que los recursos genéticos pueden ejercer acción indirectamente influyendo en la actividad de la NMDA y ERK vía MAPK, sin embargo esto requiere la activación simultánea de los recursos genéticos del receptor NMDA para la formación de la histona H3 fosfoacetilación y de c-Fos en el giro dentado y en las neuronas granulares del giro dentado.¹

A este proceso se agrega la acción de los glucocorticoides que interactúan con el sistema noradrenérgico en la amígdala basolateral que permiten una mayor activación de la vía proteína quinasa A (PKA). Se ha demostrado que una vez que el glutamato induce la afluencia de Ca^{2+} se permite la unión de los glucocorticoides, con lo cual se une a la proteína (Cyclic AMP Response Element-Binding Protein) CREB o CBP la cual se activa en el hipocampo y las neuronas corticales. A diferencia del glutamato, los glucocorticoides pueden unirse a un receptor citoplasmático y una vez activado, parecen tener un papel en la formación de la memoria.¹⁷ A diferencia, los inhibidores de histona-desacetilasa (HDAC) promueven la acetilación de la histona y se ha hipotetizado que esto cambia la arquitectura sináptica de las dendritas, lo que permite nuevas sinapsis durante la formación de la memoria.²¹ Sin embargo, si los HDAC se sobre expresan, producen déficits en el aprendizaje y la memoria.²²

A ello se agrega la necesidad de la activación del receptor glucocorticoide (GR, GCR) también conocido como NR3C1, en las neuronas durante la fase de consolidación y formación de la memoria, para permitir la respuesta de inmovilidad en futuras ocasiones.¹ A partir de ello el GR intracelular una vez unido a la hormona glucocorticoide, se dimeriza y se transloca en el núcleo donde puede actuar como factor de transcripción mediante la unión a elementos en la región sensible glucocorticoides, también interactúa con diversas moléculas de señalización lo cual puede incluir

factores de transcripción o modificadores de enzimas,¹ hay evidencia que sugiere que las alteraciones en la regulación del eje Hipotalámico-Hipofisiario-Adrenal (HHA) que es activado por las vías del tronco cerebral y límbicas y del pontino ascendente,¹⁰ a través de la estimulación de las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN). Estas neuronas permiten la liberación de neuropéptidos, como la hormona corticotropina (CRH) y la arginina-vasopresina (AVP), lo cual conduce a la secreción de la hormona adrenocorticotropina (ACTH) desde la hipófisis anterior hacia el torrente sanguíneo provocando la secreción de glucocorticoides de la corteza suprarrenal, cerrando el ciclo neuroendocrino, los glucocorticoides ejercen un bucle negativo sobre los mecanismos de secreción de conducción a través de los recursos genéticos en la parte anterior pituitaria y PVN. Es por ello que un elevado número GRS representan un factor de riesgo para comenzar el TEPT. De ahí que existan diferencias individuales en el número GR y el mecanismo por el cual los recursos genéticos influyen en el riesgo de trastorno, siguen sin conocerse del todo, aunque se encuentra que la tensión inducida por los GR son por lo general más pronunciados en hombres.^{22,23}

Si bien la comprensión del circuito biológico podría ser suficiente para explicar el TEPT, la ausencia de éste en personas expuestas a situaciones traumáticas desafía las concepciones iniciales del trastorno y abre la puerta a una comprensión más profunda del trauma lo cual justifica la búsqueda de los factores de riesgo y la activación fisiológica^{4,24} y para considerar si existen características que diferencian a los sobrevivientes de trauma de aquellos diagnosticados con TEPT.²⁵ Es así que los estudios del TEPT se centran en examinar la correlación neural, química y hormonal del miedo con el fin reconocer los sistemas involucrados,²⁵ principalmente porque un evento estresante implica relativamente poca interpretación cognitiva y por lo general, resulta en una respuesta automática que produce la liberación de hormonas como la adrenalina y la noradrenalina, secretadas por la médula suprarrenal y el sistema simpático, mismas que facilitan la respuesta de lucha o huida.

Es por ello que durante la última década se ha recopilado información respecto a la identidad de las vías de señalización, factores de transcripción y la modificación de las histona acetiltransferasa (HAT) que intervienen en la fosforilación de los factores de transcripción es el caso de la Calmodulin -dependiente proteína kinasa II (CaMKII) y proteína Kinasa A (PKA) necesaria para el aprendizaje y la memoria, ya que parecen reclutar co-activadores de la cromatina tales como CBP y p300 para formar el complejo HAT. La importancia de p300 en consolidación de la memoria ha sido demostrada a través de ratones transgénicos que expresan una forma negativa de p300 que se traduce en la formación de la memoria al miedo contextual.²⁶

Esta reacción es esencial para hacer frente a un situación de estrés de una manera apropiada con el fin de aumentar las posibilidades de pervivencia.²⁷ En este sentido, las respuestas al estrés también implican sistemas neuroendocrinos, en particular el eje (HHA).²⁸ Los glucocorticoides también actúan sobre los recursos genéticos en otras partes del cerebro (por ejemplo, hipocampo, corteza insular²⁹, amígdala, corteza prefrontal⁹, tronco cerebral y los núcleos del pontino) algunos de los cuales proporcionan un control sobre la actividad aferente PVN. Las hormonas glucocorticoides son reguladas por el eje HHA, que al mismo tiempo segregan cortisol^{22,25,30} y son conocidas por su papel en el mantenimiento y la recuperación de la homeostasis, pues aumentan la gluconeogénesis y potencian la consolidación de la memoria después de los acontecimientos estresantes, lo que sugiere un papel en la formación de la memoria mecánica mediada por el estrés.¹

En respuesta al estrés, las neuronas parvocelulares del hipotálamo son estimuladas para secretar corticotropina (CRH) y vasopresina (AVP) en el sistema, lo cual activa la síntesis y liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) de la pituitaria anterior. La ACTH estimula la corteza suprarrenal para sintetizar y liberar glucocorticoides (GCs), en particular cortisol. Estas hormonas tienen una multiplicidad de funciones, que son necesarias para la adaptación al estrés, sin embargo en el TEPT la regulación del eje

HHA es encuentra perturbado, debido no solo a la reducción de los niveles de cortisol,³¹ sino también por una deficiencia en la respuesta de ACTH.³² Esto impulsó diversos estudios longitudinales, pues los niveles más bajos de cortisol se han señalado como factor de riesgo,³³ junto al aumento de los niveles de norepinefrina, hormona CRH y citoquinas proinflamatorias.^{14,21}

Al respecto, diversas hipótesis han sido propuestas para explicar la relación entre los sistemas inmunes periféricos y centrales, incluyendo: (1) El transporte pasivo a través de las áreas cerebrales que carecen de una barrera hematoencefálica; (2) la activación por citoquinas periféricas de los receptores en las vías de síntesis y liberación de citoquinas por el SNC, tales como el nervio vago que terminan en el Núcleo Solitario (NTS). Las citoquinas secretadas por la microglía, astrocitos y, bajo algunas circunstancias, las neuronas; (3) unión de receptores periféricos a las citoquinas en el endotelio vascular cerebral, provocando la liberación de mensajeros secundarios que producen una respuesta inmune central; (4) la liberación de los macrófagos periféricos que pueden atravesar la barrera hematoencefálica; (5) El transporte de citoquinas periféricas en el cerebro por las compañías activas; y (6) la activación de CRH que contiene terminales situados fuera de la barrera hematoencefálica, que luego puede conducir a un aumento actividad CRH en el cerebro,^{15, 21,34,35,36} correlacionado con el tamaño de los telómeros, la regulación homeostática del sistema endocrino, los niveles del óxido nítrico (NO) y la actividad mitocondrial.^{8,37}

Las mitocondrias son orgánulos generadores de energía de la célula, que se nutre de oxígeno, para la conversión de los sustratos energéticos (hidratos de carbono y lípidos) y otros compuestos a través de la producción de trifosfato de adenosina (ATP), que es transportado al citoplasma de la célula para alimentar la mayoría de las reacciones celulares. Más allá de la producción energética, las mitocondrias juegan un papel clave en procesos tales como la apoptosis regular y necrótica, la regulación de la expresión génica, y la transducción de señales para la proliferación celular y la diferenciación. Esto quiere decir que las deficiencias mitocondriales se

asocian con enfermedades psiquiátricas y somáticas generalizadas, en el cerebro y el corazón ya que cada mitocondria contiene múltiples copias de su propio genoma que codifica 37 genes esenciales para la producción de energía conocido como ADN mitocondrial (ADNm), Ante esto se ha encontrado evidencia de que el granulocitos mtADNcn disminuyen en los hombres expuestos a combate y con diagnóstico de TEPT, encontrándose una forma de "U invertida" en relación con la gravedad de los síntomas de TEPT.⁸

Factores neurológicos y endocrinológicos

El TEPT se caracteriza por la atrofia en el circuito prefrontal-límbico. Esta red abarca no solo regiones corticales, como la mesial temporal y regiones prefrontales dorsolaterales, orbitofrontal, la corteza cingulada posterior y la corteza insular, sino también subcortical como la amígdala y el hipocampo,¹⁰ y el núcleo talámico, accumbens,³⁸ mostrando una pérdida en el volumen de materia gris.^{9,39}

El hipocampo fue una de las primeras regiones que se examinaron debido a su papel destacado tanto en la respuesta neuroendocrina al estrés y las alteraciones de la memoria.¹¹ A ello se agrega la corteza posterior cingulada (PCC), un tramo del haz del cíngulo que facilita la comunicación entre el hipocampo y la corteza cingulada, afectando numerosos procesos cognitivos, en parte porque el giro dentado es la puerta de entrada del hipocampo conocido por desempeñar un papel importante en la separación de patrones sensoriales a partir de la información entrante y la formación de la memoria. El giro dentado recibe información sensorial de la corteza entorrinal (CE) y la envía a las neuronas piramidales en el área CA3 del hipocampo, donde la información es integrada y procesada, para posteriormente ser transmitida a la zona CA1, que es la principal región de salida del hipocampo.^{1,40}

Los estudios de imagen realizados a pacientes con TEPT muestran una disminución en el volumen de hipocampo,^{11, 41} la corteza ventromedial prefrontal, y la corteza insular, la corteza anterior y

dorsal cingulada^{7,19,23} sin embargo no está claro si esta disminución es causada por el trauma extremo o simplemente representa un factor de riesgo, pues se ha encontrado en niños con TEPT, posiblemente debido a la falta de maduración neuronal.⁴²

Como se ha mencionado, la respuesta al estrés incluye múltiples componentes fisiológicos, incluyendo el eje HHA, y las respuestas simpáticas⁴³. Diversos neuroquímicos son clave para el componente de excitación-activación de la respuesta al estrés, y probablemente contribuyen a los síntomas de hiper-activación prolongada en el TEPT⁴⁴ especialmente se han analizado la norepinefrina (NE), el factor liberador de corticotropina (CRF), y el cortisol (CORT).⁴³

Se encuentra que NE es un mediador crítico de la excitación a través de efectos directos e indirectos sobre los procesos centrales y periféricos, porque las neuronas del tronco cerebral que responden a la NE se encuentran sobreexcitadas en el TEPT, por lo que en pacientes diagnosticados se encuentra un mayor nivel de NE en plasma, especialmente cuando los factores de estrés son debidos a un trauma específico. Notamos un aumento de la sensibilidad de los receptores adrenérgicos. La disfunción en NE también se ha implicado en la memoria asociativa.⁴ A ello se agrega que el CRF inicia la respuesta del eje HHA al estrés, desde el hipotálamo que se une a los receptores en la pituitaria anterior, y causando la liberación de ACTH en la circulación. ACTH a su vez desencadena la liberación CORT de la corteza suprarrenal, que actúa sobre los receptores de glucocorticoides en la periferia y el cerebro; mientras que CRF se reconoce como un modulador potente de las respuestas defensivas al estrés, y la memoria. En el TEPT el CRF en el líquido cefalorraquídeo son elevados mientras que los niveles de CORT son bajos. Esto sugiere que las respuestas a trauma conducen a cambios neuroendocrinos y las funciones inmunes que debilitan la capacidad para combatir la enfermedad y aprender estrategias de afrontamiento eficaces, lo cual altera críticamente la plasticidad sináptica en los circuitos cerebrales especialmente la amígdala. La evidencia más fuerte proviene de estudios del núcleo lateral de la amígdala (LA),

donde el fortalecimiento de la sinapsis entre las neuronas aferentes sensoriales es crítico para el aprendizaje.⁴⁵

Factores genéticos en el TEPT

La heredabilidad del TEPT se calcula entre el 30% y el 46%,^{6,41} sin embargo, se reconoce que el TEPT se debe a circunstancias ambientales. Entre los factores genéticos se encuentran que un aumento de la prevalencia del trastorno entre gemelos no comparte las circunstancias ambientales traumáticas,^{24,41} a la fecha, muy pocos genes han sido identificados, aunque se encuentran asociaciones significativas con el número variable de repeticiones en tandem (VNTR) en una región no traducida de la dopamina (DA),¹¹ el papel del transportador de serotonina humano (transportador 5-hidroxitriptamina, 5-HTT) (SLC6A4),⁴⁶ Sin embargo existen divergencias entre los estudios y no encuentran suficiente relación con el TEPT.²⁴

La mayor dificultad para localizar genes, es identificar las variantes alélicas de los genes que podrían estar asociados con el trastorno. Esto es posible mediante el examen de los genes candidatos, observados en la alteración biológica. Las variantes de genes se pueden identificar mediante el examen de [casi] todo el genoma simultáneamente. Los estudios de genes candidatos son la forma más común en el campo de la genética para explicar el TEPT hasta el momento. Dichos estudios examinan las variaciones genotípicas en loci específicos en un gen o genes para comparar el genotipo o frecuencias alélica entre las personas que desarrollan el TEPT dentro de un grupo de sobrevivientes expuestos al mismo proceso traumático.²⁴

Yehuda y sus colaboradores han estudiado por mucho tiempo el TEPT entre sobrevivientes e hijos de sobrevivientes del Holocausto, encontrando disminuciones significativas entre la secreción de cortisol en los hijos adultos, y los síntomas del TEPT entre los padres que implican una vulnerabilidad preexistente al desarrollo de este trastorno,^{31,48,49,50} el efecto de los síntomas maternos relacionadas con los niveles de cortisol de los infantiles se encuentra desde el primer año de vida, y puede estar asociada

con efectos del estrés en el útero de la madre.^{31,49} Se cree que si la actividad de 11 β -HSD-2 fue menor durante el embarazo en las madres sobrevivientes, esto podría exponer el feto a los altos niveles de glucocorticoides maternos, dando como resultado la adaptación de alto nivel en la actividad de enzima Cortico-esteroide 11- β -dehydrogenasa isozyma 2 (11 β -HSD-2) en la descendencia y como resultado una mayor susceptibilidad al síndrome de hipertensión y problemas metabólicos.⁵⁰

Otros estudios han analizado a los bebés de madres que presentan TEPT desarrollado como respuesta a la exposición directa a los ataques al World Trade Center (WTC) en los Estados Unidos. Dichos infantes mostraron una disminución de los niveles de cortisol salival en los primeros años de vida, comparados con los recién nacidos de madres expuestas a la misma situación traumática que no desarrollaron el trastorno. Este efecto fue más evidente en los niños cuyas madres fueron expuestas durante su tercer trimestre de embarazo.^{18, 28, 42,48}

Factores epigenéticos

El estrés es uno de los principales factores ambientales que desencadena cambios epigenéticos capaces de dar inicio al TEPT, ante ello se ha estudiado el papel de la metilación de genes específicos.

El término epigenética se definió por primera vez por Conrad Waddington en 1942 como “la rama de la biología que estudia las interacciones causales entre los genes y su productos, que dan lugar al fenotipo de un ser”.⁵¹ Con pocas excepciones, todas las células de un organismo pluricelular tienen un genotipo idéntico, y sin embargo el desarrollo produce una amplia gama de tipos de células diferenciadas con diferentes perfiles de expresión génica de conducción divergente de las funciones celulares, sugiriendo que la epigenética juega un importante papel en los trastornos psiquiátricos.⁶

Para fines de este escrito, es relevante hacer notar dos procesos: por un lado la modificación de las histonas H2A, H2B, H3 y H4 que contienen aproximadamente 150 pares de bases (pb) de ADN envuelto alrededor de un complejo de 2 copias de cada uno que componen las unidades universales

de la cromatina conocido como los nucleosomas, el núcleo de la histona sobresale del nucleosoma cambiando proteínas después del proceso de la traducción (PTM), que son transformaciones químicas de los residuos de aminoácidos de las proteínas, y la metilación del ADN de una variación en paralelo de los nucleótidos en el ADN. Estas modificaciones son reacciones químicamente simples, tienen un papel crucial en la regulación de la expresión génica y la función de las proteínas, pues las variaciones pueden alterar la conformación de ADN o proteínas y por ende controlar su capacidad para asociarse con otras moléculas, haciendo a los PTM pasos clave en la biosíntesis de proteínas para la introducción de la gama completa de funciones de la proteína. Por ejemplo, la fosforilación de proteínas (unión de fosfato), es un mecanismo común para la activación o inactivación de las enzimas que altera la conformación de la proteína en sitios activos. La remodelación de la cromatina a través de las PTM influye en el grado de en que el ADN se asocia con las histonas.

El segundo proceso requiere de la cromatina la cual se compone de 147 pares de bases de ADN envueltos alrededor de un octámero de histonas que consiste en un tetrámero H3-H4, así como dos pares dedímeros H2A-H2B. La Eucromatina es un paquete ligeramente lleno de cromatina (ADN, ARN y proteínas) rico en genes, y a menudo (pero no siempre) bajo transcripción, por lo que comprende la parte más activa del genoma dentro del núcleo de la célula. Por otra parte la heterocromatina son regiones de la cromatina más compactas que se encuentran en las regiones peri centrales de los cromosomas y en los telómeros. La importancia de ello es que los residuos de lisina de las histonas pueden sufrir una serie de modificaciones incluyendo, pero no limitado, acetilación, metilación, y fosforilación. Usualmente, la acetilación y la fosforilación de histonas promueven la transcripción de genes mientras que la metilación de histonas puede reprimir o activar la transcripción de genes.⁴⁵

La cromatina contiene las histonas H1, denominada la histona de enlace, que se encuentra en la diáda nucleosomal, ejerciendo influencia en la expresión génica. Por otra parte, la acetilación de las histonas

H3 y H4 es asociada con una conformación de la cromatina abierta, por lo que el ADN es accesible a los complejos de remodelación de proteínas; mientras que la histona H3 se asocia con la condensación de cromosomas durante la metafase de la mitosis.

El otro proceso epigenético importante es la metilación del ADN, que implica la adición covalente de un grupo metilo a la posición 5 del nucleótido citosina (5-metilcitosina; 5meC) dentro de la estructura del ADN por enzimas conocidas como ADN metil-transferasas (DNMTs). Esto se produce en los sitios ricos CpG que son regiones de ADN, donde un nucleótido citosina es seguido por un nucleótido de guanina en la secuencia lineal de bases a lo largo de su 5' → 3'. CpG es una abreviatura para 5'-C-fosfato-G-3', es decir, citosina y guanina separados por sólo un fosfato. La metilación del ADN se produce en las zonas CpG que se encuentran a menudo en la región promotora de los genes. La familia de enzimas que llevan a cabo la metilación del ADN, los DNMTs, vienen en dos variantes, DNMTs de mantenimiento, incluyendo DNMT1, y novo DNMTs, incluyendo DNMT3a y 3b. La función de los novo DNMTs es para metilar lo que no fue previamente metilado en los sitios CpG.⁴⁶

La metilación del ADN se asocia con la represión de la transcripción génica a través de impedimento del factor de transcripción de unión o por medio de reclutamiento de proteínas con dominios de unión a metil-(CMBD) que puede comprometerse más complejos co-represor. La evidencia reciente sugiere que la desmetilación del ADN activo es igualmente importante para la plasticidad neuronal y la cognición,⁴⁵ y se estudia el papel de los eventos ambientales en los primeros años de vida y sus efectos en la estructura y función del tejido nervioso. Además se sabe que los mediadores de los glucocorticoides pueden estar involucrados en este proceso. Por lo tanto los cambios en el sistema de glucocorticoides están mediados por los cambios específicos de tejido en la expresión génica.^{12,48}

Se ha reconocido que los trastornos en el metabolismo y la actividad de los glucocorticoides tienen efectos perdurables debido a trauma

extremo y aparecen estar parcialmente relacionado con la edad de la exposición, y se han encontrado diversas explicaciones como por ejemplo una deficiencia placentaria de la enzima Cortico-esteroide 11-β-dehydrogenasa isozyma 2 (11β HSD-2), ya sea como consecuencia del tratamiento con glucocorticoides exógenos, el estrés materno, privación nutricional durante el embarazo, o la inhibición directa del mismo, dando lugar a la exposición excesiva a nivel fetal de glucocorticoides. Los glucocorticoides de origen fetal y maternos desempeñan un papel clave en la inducción de la maduración terminal en los órganos fetales para prepararse para la vida extrauterina. Sin embargo, la exposición excesiva de glucocorticoides durante la gestación puede resultar en vulnerabilidad del feto a enfermedades que se manifiestan con la edad, que pueden ser trastornos del comportamiento o psiquiátricos.^{50,52}

Entre los posibles efectos del (GR) se asocia con la proteína FKBP5⁵³ que en los humanos está codificada por el gen FKBP5, la proteína codificada por este gen es un miembro de la familia de proteínas inmunofilinas, que desempeñan un papel en la inmunorregulación y procesos celulares básicos que implican el plegamiento de proteínas. La inducción de FKBP5 ofrece un breve bucle de retroalimentación intracelular negativa, donde FKBP5 reduce su propia transcripción por lo que dificulta la translocación del complejo GR,³³ modificando la resistencia a los GR.^{53,54}

Los niveles elevados de glucocorticoides circulantes inducidos por estrés crónico interfiere con la señalización del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y aumenta la ansiedad. Tanto BDNF y los glucocorticoides regulan la liberación de corticotropina factor de liberación en el hipotálamo, por lo que se encuentra relación con los trastornos relacionados con el estrés, síntomas depresivos maternos prenatales,^{55,56} además se reconoce que el cuidado materno regula la metilación del promotor GR en el hipocampo, que a su vez, regula la expresión de GR, en otras palabras, la capacidad de retroalimentación negativa de glucocorticoides, y las respuestas del eje HHA al estrés,³³

De ahí la importancia del análisis de los mecanismos epigenéticos de las experiencias estresantes en la vida temprana y el condicionamiento del miedo y como pueden modificar la expresión de genes sin alterar la secuencia del ADN.⁵⁴ Entre los hallazgos se ha identificado un polimorfismo en la región promotora de la transportadora de la serotonina (*SLC6A4*) que modera la influencia de los acontecimientos estresantes de la vida y el maltrato infantil en la depresión.⁴³ Este mismo polimorfismo más tarde fue encontrado asociado con el TEPT en individuos que tenían una historia de maltrato infantil.⁶ Con lo que se ha demostrado que la estructura neuronal se ve comprometida en su función debida al abuso o negligencia infantil, tanto prenatal como postnatalmente como consecuencia a la reducción de la expresión del mRNA y los niveles de proteína BDNF que persisten en la edad adulta.^{55,56}

De ahí que la llamada epigenética intergeneracional cobre sentido como área de estudio pues la sensibilización de la respuesta fisiológica al estrés en la descendencia de individuos altamente traumatizados debido a la activación inmune por la actividad materna, induce un desequilibrio en los niveles de citoquinas.^{36,50,60} Desde un punto de vista biológico, múltiples influencias ambientales en genes centrales distintos potencialmente redundantes pueden facilitar la capacidad de respuesta de adaptación, por lo que la detección temprana de dichas marcas epigenéticas permitiría avanzar en el desarrollo de estrategias preventivas para hacer frente a las secuelas de la exposición a trauma intergeneracional.³³

Es posible que los procesos inflamatorios durante el embarazo aumenten el riesgo para el desarrollo de los trastornos neuro-psiquiátricos en la descendencia. Debido a anomalías cerebrales morfológicas combinadas, mismas que pueden ser observadas en pacientes tanto con TEPT como en el autismo^{35,36} y la esquizofrenia, con lo que se ha demostrado que la infección aguda puede inducir cambios en los niveles de citoquinas maternas que a su vez afectan el desarrollo cerebral del feto.⁶⁰ Esto ha permitido una mayor comprensión de los efectos en las neuronas granulares de la circunvolución dentada respecto a la consolidación de la memoria ante la

respuesta al estrés. El aprendizaje durante eventos estresantes evocan la activación concomitante de los recursos genéticos y NMDA-R, de este modo la activación de las vías MAPK y ERK que tienen a crear modificaciones de la cromatina, que conducen a cambios después de la traducción en las moléculas de histonas tales como el H3 que resulta en la formación de la doble modificación H3S10p-K14ac, y la posterior inducción de la transcripción génica de c-Fos y otros productos genéticos específicamente en las neuronas granulares del giro dentado. Estos eventos son fundamentales para la consolidación de la memoria en el hipocampo.¹

Como se ha mencionado el TEPT se ha asociado con el desarrollo alterado del hipocampo, así como una disfunción de HHA.^{57,58,59} Recientemente se encontraron diferencias epigenéticas de un glucocorticoide específico en neuronas del hipocampo en muestras obtenidas post-mortem de víctimas de suicidio con una historia de abuso infantil, lo que indica la participación de estos mecanismos de adaptación humana al estrés,⁶⁰ asociados con una disminución de los niveles de los GR, así como de transcripciones del ARNm que llevan al empalme de los GR,²⁶ implica que estas personas difieren en el nivel de riesgo a padecer TEPT.⁶¹

La identificación de marcadores de riesgo, incluyendo los marcadores epigenéticos son un paso importante para la comprensión de los fundamentos biológicos del riesgo a sufrir TEPT y puede dar lugar al desarrollo de herramientas para identificar a aquellos individuos en mayor riesgo de desarrollarlo.^{61,62}

Conclusión

Los animales aprenden de las experiencias estresantes y memorias para enfrentar futuras ocurrencias, con fines de adaptación. La consolidación de estas memorias se ha demostrado que requieren señalización distinta y mecanismos epigenéticos en las neuronas de la sistema nervioso central.⁶

El TEPT está relacionado etiológicamente con el estrés del medio ambiente con un importante componente epigenético, al que se han relacionado variaciones en la atención materna, mismas que regulan los GR en hipocampo y la metilación que a su vez, determina la expresión del GR en el hipocampo, y la eficiencia de la regulación de retroalimentación negativa de glucocorticoides como la hormona corticotropina hipotalámica¹⁶ y la magnitud de la respuesta del eje HHA ante el estrés. Se reconocen factores genéticos, aunque los mecanismos de transformación no son claros aún y se desconoce si la regulación epigenética también explica la actividad del eje HHA en otras condiciones adversas que puedan explicar el por qué no todas las personas expuestas al trauma desarrollan el TEPT.⁶² De ahí la importancia de la correlación entre los factores riesgo y la activación fisiológica para la prevención de la enfermedad mental y el TEPT.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

Referencias

1. Trollope AF, Gutiérrez-Mecinas M, Mifsud KR, Collins A, Saunderson EA, Reul JMHM. Stress, epigenetic control of gene expression and memory formation. *Experimental Neurology* 2012; 233: 3-11.
2. Dzib-Goodin A. La evolución del aprendizaje: más allá de las redes neuronales. *Revista Chilena de Neuropsicología* 2013; 8: 20-25.
3. Dzib-Goodin A. La arquitectura cerebral como responsable del proceso de aprendizaje. *Revista Mexicana de Neurociencia* 2013; 14: 81-85.
4. Cain CK, Maynard GD, and Kehne JH. Targeting memory processes with drugs to prevent or cure PTSD. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2012; 21: 1323-1350.
5. Kwapis JL, and Wood MA. Epigenetic mechanism in fear conditioning: implications for treating post-traumatic stress disorder. *Trends in Neurosciences* 2014; 37: 706-720.
6. Voisey J, Young RM, Lawford BR, Morris CP. Progress towards understanding the genetics of posttraumatic stress disorder. *Journal of Anxiety Disorders* 2014; 28: 873-883.
7. Pregelj P, Videtič A. Possible involvement of epigenetic mechanism in the neurobiology of the PTSD 2016: 21-30. In Wiederhold BK (ed) NATO science for peace and security series -E: human and societal dynamics 2016.
8. Bersani FS, Morley C, Lindqvist D, Epel ES, Picard M, Yehuda R, Flory J, Bierer LM, Makotkine I, Abu-Amara D, Coy M, Reus VI, Lin J, Blackburn EH, Marmar C, Wolkowitz OM, Mellon SH. Mitochondrial DNA copy number is reduced in male combat veterans with PTSD. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 2015; 64: 10-17.
9. Mueller SG, NG P, Neylan T, Mackin S, Wolkowitz O, Mellon S, Yan X, Flory J, Yehuda R, Marmar CR, Weiner MW. Evidence for disrupted gray matter structural connectivity in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2015; 234: 194-201.
10. Zovkic IB, and Sweatt JD. Epigenetic mechanism in learned fear: implications for PTSD. *Neuropsychopharmacology Reviews* 2012; 38: 77-93.
11. Yehuda R, and LeDoux J. Response variation following Trauma: A translational neuroscience approach to understanding PTSD. *Neuron Review* 2007; 56: 19-32.
12. Sipahi L, Wildman DE, Aiello AE, Koenen KC, Galea S, Abbas A, and Uddin M. Longitudinal epigenetic variation of DNA methyltransferase genes is associated with vulnerability to post-traumatic stress disorder. *Psychological Medicine* 2014; 44: 3165-3179.
13. Yehuda R, Pratchett LC, Elmes MW, Lehrner A, Daskalakis NP, Koch E, Makotkine I, Flory JD, and Bierer LM. Glucocorticoid-related predictors and correlates of post-traumatic stress disorder treatment response in combat veterans. *Interface Focus* 2014; 4: DOI: <http://dx.doi.org/10.1098/rsfs.2014.0048>.
14. Thakur GS, Daigle Jr BJ, Dean KR, Zhang Y, Rodriguez-Fernandez M, Hammamieh R, Yang R, Jett M, Palma J, Petzold LR, and Doyle III FJ. Systems biology approach to understanding post-traumatic stress disorder. *Molecular BioSystems* 2015; 11: 980-993.
15. Lindqvist D, Wokolowitz OM, Mellon S, Yehuda R, Flory JD, Henn-Haase C, Bierer LM, Abu-Amara D, Coy M, Neylan TC, Makotkine I, Reus VI, Yan X, Taylor NM, Marmar CR, Dhabhar F. Proinflammatory milieu in combat-related PTSD is independent of depression and early life stress. *Brain, Behavior, and Immunity* 2014; 42: 81-88.
16. Labonté B, Azoulay N, Yerko V, Turecki G, and Brunet A. Epigenetic modulation of glucocorticoid receptors in posttraumatic stress disorder. *Translational Psychiatry* 2014; 4: e368; doi:10.1038/tp.2014.3.
17. Sillivan SE, Vaissière T, Miller CA. Neuroepigenetic regulation of pathogenic memories. *Neuroepigenetics* 2015; 1: 28-33.
18. Bowers ME, and Yehuda R. Intergenerational transmission of stress in humans. *Neuropsychopharmacology Reviews* 2016; 41: 232-244.
19. Daskalakis NP, De Kloet ER, Yehuda R, Malaspina D, and Kranz TM. Early life stress effects on glucocorticoid-BDNF interplay in hippocampus. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 2015; <http://dx.doi.org/10.3389/fnmol.2015.00068>.
20. Agell N, Bachs O, Rocamora N, Villalonga P. Modulation of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway by Ca²⁺, and Calmodulin. *Cellular Signalling* 2002; 14: 649-654.

21. Zho J, Nagarkatti P, Zhong Y, Ginsberg JP, Singh NP, Zhang J, Nagarkatti M. Dysregulation in microRNA expression is associated with alterations in immune functions in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Plos One* 2014; 23: e94075. doi: 10.1371/journal.pone.0094075.
22. Vokojevic V, Kolassa IT, Fastenrath M, Gschwind L, Spalek K, Milnik A, Heck A, Vogler C, Wilker S, Demougin P, Peter F, Atucha E, Stetak A, Rozendaal B, Elbert T, Papassotiropoulos, A, and de Quervain DJF. Epigenetic modification of the glucocorticoid receptor gene is linked to traumatic memory and post-traumatic stress disorder risk in genocide survivors. *The Journal of Neuroscience* 2014; 34: 10274-10284.
23. Koshibu K, Gräff J, and Mansuy IM. Nuclear protein phosphatase-1: an epigenetic regulator of fear memory and amygdala long term potentiation. *Neuroscience* 2011; 173: 30-36.
24. Navarro-Mateu F, Escámez T, Koenen KC, Alonso J, Sánchez-Meca J. Meta-Analyses of the 5-HTLPR polymorphisms and post-traumatic stress disorder. *Plos One* 2016; 8: e66227. doi:10.1371/journal.pone.0066227.
25. Yehuda R, Koenen KC, Galea S, and Flory JD. The role of genes in defining a molecular biology of PTSD. *Disease Markers* 2011; 30: 67-76.
26. Yehuda R, Flory JD, Bierer LM, Henn-Haase C, Lehrner A, Desrnaud F, Makotkine I, Daskalakis NP, Marmar CR, and Meaney MJ. (Lower methylation of glucocorticoid receptor gene promoter 1F in peripheral blood of veterans with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry* 2014; 77: 356-364.
27. Dzib-Goodin A. La evolución del aprendizaje: más allá de las redes neuronales. *Revista Chilena de Neuropsicología* 2013; 8: 20-25.
28. Schechter DS, Moser DA, Paoloni-Giacobino A, Stenz L, Gex-Fabry M, Aue T, Adouan W, Cordero MI, Suardi F, Manini A, Rossignol AS, Merminod G, Anseret F, Dayer AG, and Rusconi Serpa S. Methylation of NR-C1 is related to maternal PTSD, parenting stress and maternal prefrontal cortical activity in response to child separation among mothers with violence exposure. *Frontiers in Psychology* 2015 <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00690>.
29. Novakovic V, Sher L, Lapidus KAB, Mindes J, Golier JA, and Yehuda R. Brain stimulation in posttraumatic stress disorder. *European Journal of Psychotraumatology*. 2011; 2: 5609 DOI: 10.3402/ejpt.v2i0.5609
30. Yahyavi St, Zarghami M, Marwah U. A review on the evidence of transgenerational transmission of posttraumatic stress disorder vulnerability. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2014; 4: 89-94.
31. Bader HN, Bierer LM, Lehrner A, Makotkine I, Daskalakis NP, and Yehuda R. Maternal age at Holocaust exposure and maternal PTSD independently influence urinary cortisol levels in adult offspring. *Frontiers Endocrinology* 2014; DOI: 10.3389/fendo.2014.00103.
32. McFarlane AC, Barton CA, Yehuda R, Wittert G. Cortisol response to acute trauma and risk of posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36: 720-727.
33. Yehuda R, Daskalakis NP, Desarnaud F, Makotkine I, Lehrner AL, Koch E, Flory JD, Buxbaum JD, Meaney MJ, and Bierer LM. Epigenetic biomarkers as predictors and correlates of symptom improvement following psychotherapy in combat veterans with PTSD. *Frontiers in Psychiatry* 2013; 27: doi: 10.3389/fpsy.2013.00118.
34. Martínez JM, Garaki A, Yehuda R, and Gorman, JM. Proinflammatory and "resiliency" proteins in the CSF of patients with major depression. *Depression and Anxiety* 2012;1: 32-38.
35. Dzib-Goodin A, El virus HHV-6 y sus efectos en el neurodesarrollo: un estudio de caso. *Revista Mexicana de Neurociencia* 2012; 13: 150-153.
36. Dzib-Goodin A, Sanders L. Relación entre la infección viral, citoquinas y trastornos del neurodesarrollo. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2014; 15: 218-223.
37. Bersani FS, Wolkowitz OM, Lindqvist D, Yehuda R, Flory J, Bierer LM, Makotine J, Abu-Amara D, Coy M, Reus VI, Epel ES, Marmar C, Mellon SH. Global arginine bioavailability, a marker of nitric oxide synthetic capacity , is decreased in PTSD and correlated with symptom severity and markers inflammation. *Brain, Behavior, and Immunity* 2016; 52: 153-160.
38. Fani N, Zing TZ, Reiser E, Binder EB, Jovanovic T, Bradley B, and Ressler KJ. FKBP5 genotype and structural integrity of the posterior cingulum. *Neuropsychopharmacology* 2013; 39: 1206-12013.
39. Chalavi S, Vissia EM, Giesen ME, Nijenhuis ERS, Draijer N, Narker GJ, Veltman DJ, Reinders AATS. Similar cortical but not subcortical gray matter abnormalities in women with posttraumatic stress disorder with versus without dissociative identity disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2015; 231: 308-319.
40. Dzib-Goodin A. La arquitectura cerebral como responsable del proceso de aprendizaje. *Revista Mexicana de Neurociencia* 2013; 14: 81-85.

41. Almli LM, Stevens JS, Smith AK, Kilaru V, Meng Q, Flory J, Abu-Amara D, Hammamieh A, Yang R, Mercer KB, Binder EB, Bradley B, Hamilton S, Jett M, Yehuda R, Marmar CH, and Ressler KJ. Genome-Wide identification risk variante for PTSD in a methylation quantitative trait locus and confers decreased cortical activation to fearful faces. *American Journal of Medical Genetics Neuropsychiatric Genetics* 2015; 168B: 327-336.
42. Brand SH, Engel SM, Canfield RL, and Yehuda R. The effect of maternal PTSD following in utero trauma exposure on behavior and temperament in the 9-month-old infant. *Annals of New York Academy of Science* 2006;1071:454-458.
43. Perroud N, Paoloni-Giacobino A, Prada P, Olié E, Salzmann A, Nicastro R, Guillaume S, Mouthon D, Stouder C, Dieben K, Huguelet P, and Malafosse A. Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of child maltreatment: a link with the severity and type of trauma. *Translational Psychiatry* 2011; 1: e59; doi:10.1038/tp.2011.60.
44. Lehrner A, Flory JD, Bierer LM, Makotkine I, Marmar CR, Yehuda R. Sexual dysfunction and neuroendocrine correlates of posttraumatic stress disorder in combat veterans: preliminary findings. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 63:271-275.
45. Rahn EJ, Guzman-Karlsson MC, Sweatt JD. Cellular, molecular, and epigenetic mechanisms in non-associative conditioning: implication for pain and memory. *Neurobiology of Learning and Memory* 2013; 105: 133-150.
46. Zovkic IB, Meadows JP, Kaas GA, and Sweatt D. Interindividual variability in stress susceptibility: a role epigenetic mechanisms in PTSD. *Frontiers in Psychiatry* 2013; 4: <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00060>.
47. Almli LM, Fani N, Smith AK, and Ressler KJ. Genetic approaches to understanding post-traumatic stress disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2014; 17 355-370.
48. Lehrner A, Bierer LM, Passarelli V, Pratchett LC, Flory JD, Bader HN, Harris IR, Bedi A, Daskalakis NP, Makotkine I, Yehuda R. Maternal PTSD associates with greater glucocorticoid sensitivity in offspring of Holocaust survivors. *Psychoneuroendocrinology* 2014;40: 213-220.
49. Yehuda R, Daskalakis NP, Bierer LM, Bader HN, Klengel T, Holsboer F, and Binder EB. Holocaust exposure induced intergenerational effects on FKBP5 methylation. *Biological Psychiatry* 2015; DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.005>
50. Bierer LM, Bader HN, Daskalakis NP, Lehrner AL, Makotkine I, Seckl JR, Yehuda R. Elevation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity in Holocaust survivor offspring: evidence for an intergenerational effect of maternal trauma exposure. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 48: 1-10.
51. Dupont C, Armant DR, Brenner CA. Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. *Seminars in Reproductive Medicine* 2009; 27: 351-357.
52. Perroud N, Paoloni-Giacobino A, Prada P, Olié E, Salzmann A, Nicastro R, Guillaume S, Mouthon D, Stouder C, Dieben K, Huguelet P, and Malafosse A. Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of child maltreatment: a link with the severity and type of trauma. *Translational Psychiatry* 2011; 1: e59; doi:10.1038/tp.2011.60.
53. Sabbagh JJ, O'Leary III JC, Blair LJ, Klengel T, Nordhues BA, Fontaine SN, Binder EB, Dickey CA. Age-associated epigenetic upregulation of the FKBP5 gene selectively impairs stress resilience. *Plos One* 2014; DOI: 10.1371/journal.pone.0107241
54. Yang X, Ewald ER, Huo Y, Tamashiro KL, Salvatori R, Sawa A, Wand GS, and Lee RS. Glucocorticoid-induced loss of DNA methylation in non-neuronal cells and potential involvement of DNMT1 in epigenetic regulation of Fkbp5. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2016; 420: 570-575.
55. Moser DA, Paolo Giacobino, A, Stenz L, Adouan Wa, Manini A, Suardi F, Cordero MI, Vital M, Rossignol AS, Rusconi-Serpa S, Ansermet F, Dayer AG, Schechter DS. BDNF methylation andmaternal brain activity in a violence-related sample. *Plos One* 2015; 10: doi:10.1371/journal.pone.0143427.
56. Stankiewicz, AM, Swiergiel AH, Lisowski P. Epigenetics of stress adaptations in the brain. *Brain Research Bulletin* 2013; 98: 76-92.
57. Almli LM, Stevens JS, Smith AK, Kilaru V, Meng Q, Flory J, Abu-Amara D, Hammamieh A, Yang R, Mercer KB, Binder EB, Bradley B, Hamilton S, Jett M, Yehuda R, Marmar CH, and Ressler KJ. Genome-Wide identification risk variante for PTSD in a methylation quantitative trait locus and confers decreased cortical activation to fearful faces. *American Journal of Medical Genetics Neuropsychiatric Genetics* 2015; 168B: 327-336.

58. Kaminsky Z, Wilcox HC, Eaton WW, Van Eck K, Kilaru V, Jovanovic T, Klengel T, Bradley B, Binder EB, Ressler KJ, and Smith AK. Epigenetic and genetic variation at SKA2 predict suicidal behavior and post-traumatic stress disorder. *Translational Psychiatry* 2015; 5: e627 doi:10.1038/tp.2015.105.
59. Marinova Z, and Maercker A. Biological correlates of complex posttraumatic stress disorder-state of research and future directions. *European Journal of Psychotraumatology* 2015; 6: 25913 - <http://dx.doi.org/10.3402/ejpt.v6.25913>.
60. Smolders S, Smolders SMT, Swinnen N, Gärtner A, Rigo JM, Legendre P, and Brône B. Maternal immune activation evoked by polyinosinic:polycytidylic acid does not evoke microglial cell activation in the embryo. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2015; 9: doi: 10.3389/fncel.2015.00301.
61. Bersani FS, Lindqvist D, Mellon SH, Epel ES, Yehuda R, Flory J, Henn-Hasse C, Bierer LM, Makotkine I, Abu-Amara D, Coy M, Reus VI, Lin J, Blackburn EH, Marmar C, Wolkowitz OM. Association of dimensional psychological health measures with telomere length in male war veterans. *Journal of Affective Disorders* 2016; 190: 537-542.
62. Zovkic IB, Meadows JP, Kaas GA, and Sweatt D. Interindividual variability in stress susceptibility: a role epigenetic mechanisms in PTSD. *Frontiers in Psychiatry* 2013; 4: <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00060>.