

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA




“Expresión genética de factores de vías inflamatorias, vía WNT y de neurotropismo en relación con antecedente de exposición a Eventos Vitales Estresantes”

Por

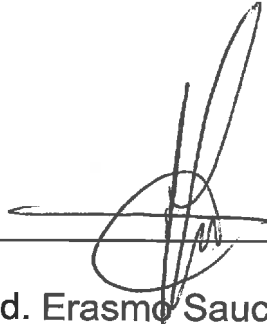
Dra. Glenda Merari Lugo Ocaña

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA

Febrero 2022



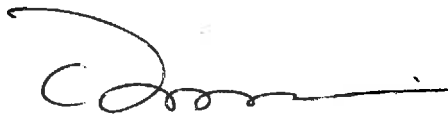
Dr. Alfredo Bernardo Cuéllar Barboza
Director de Tesis y Coordinador de Enseñanza



Dr. Med. Erasmo Saucedo Uribe
Coordinador de Investigación



Dr. Stefan Mauricio Hernández Zambrano
Jefe de Departamento



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

Agradecimientos

Existen muchas maneras de acompañar:

Desde la generosidad y el puerto seguro que siempre serán mi madre, mi padre y mis hermanos Adrián y Dámaris.

Desde la horizontalidad y las afinidades electivas que representan mis compañeros de generación, especialmente Daniel, José, Adrián y Carolina.

Desde la disposición, la experiencia y la estructura que ofreció el equipo de trabajo: Dr. Alfredo Cuéllar, Dr. Jorge Sánchez, Lic. Sarai González, Dra. Carolina Padrón.

Desde los paréntesis necesarios: Sussan, Scarlett, Flor, Lorena, Carlos, Jesús, Iveth, Iván.

Desde el ejemplo de resiliencia y la razón de ser de cada idea de investigación que representa cada persona que acude a consulta.

Desde la mirada clínica y compasiva: Dr. Roberto González, Dr. Omar Kawas.

Desde las palabras y las coincidencias que fueron: Miikka, Alfredo, Raúl.

Desde los sueños y las coincidencias que son: Rasmus Laursen.

Desde este amor a la humanidad y al conocimiento, que ha vuelto mi práctica, mucho más que un acto de resistencia a las condiciones universales de la vida.

A todos estos seres humanos, mi agradecimiento profundo. Por la colectividad. Por estar. Por convertir cada esfuerzo en resultado tangible.

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	11
2. METODOLOGÍA	18
6. RESULTADOS	27
7. CONCLUSIONES	34
8. ANEXOS	37
9. BIBLIOGRAFÍA	57
9. RESUMEN BIOGRÁFICO	65

“Anybody who has survived his childhood has enough information about life to last
him the rest of his days.”

— Flannery O'Connor, *Mystery and Manners: Occasional Prose*

“We look at the world once, in childhood.
The rest is memory.”

— Louise Glück

1. INTRODUCCIÓN

Al considerar el cuerpo sólido de evidencia que respalda la asociación entre eventos traumáticos en etapas tempranas de la vida con el desarrollo de enfermedades mentales y físicas en la vida adulta (10,11,14), donde además de una edad de inicio temprano de diversas patologías, se ha encontrado relación con un curso clínico tórpido de las mismas, resistencia al tratamiento, patrones de comportamiento desadaptativos y deterioro crónico, (9,12), surgen preguntas con la finalidad de encontrar los mecanismos subyacentes en que dicha exposición deviene en tales resultados.

Las Experiencias Adversas en la Infancia — ACEs, por sus siglas en inglés —, como concepto, son usualmente definidas como exposición a eventos estresantes o traumáticos que suceden en las primeras etapas de la vida. Se incluyen, entre otras, la negligencia física y emocional; abuso físico, emocional y sexual. Su estudio es de relevancia epidemiológica y salud pública, ya que de acuerdo con una revisión reciente que utilizó datos basados en la población de aproximadamente la mitad de los países del mundo, al menos el 44% de los niños de 2 a 17 años en los países desarrollados y el 59% en los países en desarrollo habían experimentado violencia en el último año. (15)

Existen al menos dos constructos teóricos como resultado de la integración de los datos disponibles: La primera es el concepto de carga alostática (34), que implica

un ajuste de los sistemas reguladores ante las demandas de la vida cotidiana para mantener la estabilidad, lo que se conoce como alostasis. De esta manera, cuando los diferentes sistemas fisiológicos, los cuales se encuentran altamente relacionados entre sí, se enfrentan a una exposición crónica y repetida a ACEs, deben realizar ajustes repetidos para mantener la estabilidad, lo que conlleva la posibilidad de perder su capacidad para funcionar correctamente, dando lugar a un impacto adverso en la salud. (37). La segunda, llamada Hipótesis de la vulnerabilidad aprendida, argumenta que la propensión a desarrollar problemas de salud mental puede entenderse como el resultado de cambios en un conjunto de sistemas neurocognitivos que a su vez son reflejo de una adaptación o calibración alterada ante entornos de negligencia o maltrato en etapas tempranas de la vida. Es así como una mayor vigilancia neurocognitiva ante amenazas de repetición, o el impacto de estas sobre el procesamiento de memoria y recompensa, refleja una calibración no adaptativa, que confiere vulnerabilidad a largo plazo (19).

En la línea de obtener evidencia de dichos procesos, previamente se ha demostrado que los ACEs tienen impacto que comprende desregulación neuroendocrina, senescencia celular acelerada, alteraciones en la estructura y función del cerebro, así como en vías de señalización inflamatorias. Estos hallazgos se han identificado consistentemente como correlatos biológicos que sugieren efectos interactivos a través de los ejes (16). En el caso de estudios que se han enfocado en encontrar relación con alteración en diferentes vías, como es el caso de factores de inflamación, una gran parte de este trabajo se ha realizado midiendo los niveles de proteínas plasmáticas. Teniendo en cuenta que los mecanismos de regulación de

los niveles de proteína y ARNm relacionados con el mismo gen a menudo se llevan a cabo por separado (20), estas mediciones no reflejan necesariamente la expresión génica, por lo que estudiar la expresión es esencial para comprender cuál es su participación ante la exposición a ACEs y sus consecuencias en el desarrollo de un individuo con esta historia personal.

En lo que respecta a evidencia de alteraciones a nivel molecular en diferentes vías, quizás una de las relaciones mayormente estudiadas es aquella entre Trastorno Depresivo Mayor y alteración en las vías inflamatorias. En esta línea, se ha tratado de establecer una relación entre exposición a estrés crónico y genes específicos, derivando en una de las teorías más representativas, la cual implica disfunción de vías psiconeuroinmunológicas (39). Se ha propuesto que la depresión mayor es el resultado de estresores crónicos que modifican sistemas de respuesta a estrés y resultan en un aumento de citocinas inflamatorias, mismas que participan en la fisiopatología de la obesidad. En particular, en un metaanálisis realizado en 2009, Howren et al, encontraron que PCR, IL-6 e IL-1 se encontraban significativamente aumentados en pacientes con depresión. En preescolares, una variante de IL-1B se asoció con síntomas de MDD, asociados a su vez, con estresores contextuales (38). Asimismo, se encontró una relación de IL-6 aumentada en cerebro de roedores expuestos a estrés crónico, con comportamiento depresivo y resistencia a fármacos. (Rizzo, 2012). También ha sido encontrada relación entre dolor crónico, depresión y niveles elevados de TNF-a. (41). En otro estudio, en población caucásica, la expresión de factores de inflamación como IL-6, IL-B, MIF o TNF-a de importancia

para predecir respuesta positiva o negativa a tratamiento con antidepresivos (Uher et al., 2014).

Por otra parte, se ha demostrado en múltiples estudios que niveles hipocampales disminuidos de BDNF, cuya función se relaciona con la supervivencia neuronal y en la plasticidad sináptica del sistema nervioso central y periférico, están correlacionados con atrofia en estructuras límbicas y a su vez, con comportamiento depresivo inducido por estrés (Duman and Monteggia, 2006); también ha sido demostrado que su polimorfismo Val66Met en interacción con estresores en etapas tempranas de la vida y acontecimientos recientes, predice estilos cognitivos y emocionales negativos (8).

Otros genes de interés también han sido estudiados, por ejemplo, se ha asociado estrés crónico a pérdida selectiva de P11 y conductas depresivas en modelos animales (21). En roedores, GSK3B, asocia obesidad con depresión y proliferación celular en núcleo dentado del hipocampo. (22). MIF, como mediador neuroinmune, relación de síntomas depresivos con inflamación y la desregulación del HPA en respuesta a estrés agudo. (43) y exposición a estrés crónico en ratas relacionado a decremento en los niveles de fosforilación de mTor. Déficits en las vías de señalización de este último, han sido encontradas en corteza prefrontal de personas con MDD. (23).

La evidencia existente de impacto a nivel molecular en diferentes vías en relación a ACEs se desarrolla en los párrafos siguientes:

1.1 ACEs y genes involucrados en neurotropismo

Se ha descrito que el polimorfismo Val66Met del BDNF, una neurotrofina de gran importancia para el crecimiento y plasticidad neuronal, en interacción con estresores en etapas tempranas de la vida, predice estilos cognitivos y emocionales negativos (8). Esto es consistente con literatura que ha encontrado asociación entre maltrato infantil y volúmenes más bajos de materia gris en la corteza prefrontal ventral y dorsal, incluidas las cortezas orbitofrontal y cingulada anterior, hipocampo, ínsula y cuerpo estriado. Además de hallazgos en la disminución de la integridad estructural de la sustancia blanca entre estas regiones. Los volúmenes corticales prefrontales e hipocampales más pequeños después del maltrato infantil se informan consistentemente en la depresión unipolar y otros trastornos psiquiátricos. Otro hallazgo de interés describe que recién nacidos varones muestran una mayor expresión de BDNF si ha ocurrido exposición materna al abuso infantil. En contraste, recién nacidas mostraron una expresión significativamente reducida de BDNF cuando se le asocia con mayor miedo materno (35). En modelos animales, también se han encontrado diferencias en la regulación del gen BDNF asociados con respuesta a miedo y consolidación de la memoria (36).

1.1 ACEs y genes de vías proinflamatorias

En relación con los marcadores inflamatorios, se ha encontrado que las respuestas neuroendocrinas al estrés pueden ejercer una regulación positiva

sobre la inflamación al inducir la transcripción de genes como la interleucina-1 beta (IL1B), la interleucina-6 (IL6), la interleucina-8 (IL8), ciclooxigenasa 2 (COX2 / PTGS2) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF). (40). Esto apoya la hipótesis en la que se plantea que las alteraciones relacionadas con el estrés en las vías proinflamatorias son uno de los principales vínculos entre respuestas biológicas e impacto en la salud (39).

1.2 ACEs y genes de la vía WNT

Con respecto a otros genes de interés, el estrés crónico se ha asociado con la pérdida selectiva de P11 y conductas depresivas en modelos animales (21). Los componentes de la vía de señalización canónica de Wnt como la glucógeno sintasa quinasa-3 beta (GSK-3B) se han asociado en el desarrollo de enfermedades mentales en modelos animales identificando a GSK3B como un mecanismo molecular de la plasticidad desadaptativa similar a la depresión (28) y con diferencias en el volumen del hipocampo que sugieren una trayectoria para el desarrollo del deterioro cognitivo (24). mTOR, que se ha relacionado con la respuesta a la ketamina, se ha implicado en estudios previos de expresión génica del suicidio. Además, se han encontrado déficits en las vías de señalización de este último en la corteza prefrontal de personas con Trastorno Depresivo Mayor. (23).

Se han investigado varios mecanismos para dilucidar cómo las ACE se integran biológicamente durante los períodos críticos de desarrollo. En esta línea, a partir de hallazgos que sugieren que el impacto de la exposición a ACEs en la infancia sobre la variabilidad en la expresión de ADNm, es aún mayor si ocurren en un período de ventana a una edad menor a 3 años de edad. (27). A pesar de estos avances, quedan dudas sobre cómo el hecho de pasar por períodos de estrés durante las etapas formativas críticas de la vida tiene efectos moleculares duraderos, lo que permite que el individuo tenga una respuesta adaptativa al estrés a través de alteraciones en la metilación del ADN, la acetilación de histonas y la unión del factor de transcripción.

Para abordar estas cuestiones, el objetivo del presente estudio fue investigar si el historial de exposición a ACEs está asociado con diferencias en la expresión genética de los genes candidatos. Se consideraron 16 genes por su implicación en determinadas vías biológicas: IL1A, IL1B, IL4, IL6, IL7, IL8, IL10, MIF y TNFA (vía inflamatoria); BDNF, p11 y VGF (vía de plasticidad sináptica y neurotropismo); TCF7L2, APC y GSK3B (vía de señalización canónica Wnt) y mTOR. Además, exploramos la fuerza de la asociación entre diferentes tipos y niveles de trauma infantil entre esta población.

Metodología

2.1 Muestra

Nuestra muestra consistió en veintiún voluntarios latinos (71.42% mujeres; edad media = 25.76 años DE \pm 5.796) reclutados como parte del protocolo con clave PS19-00007.

Esta muestra fue seleccionada a partir de los participantes de un estudio más extenso de expresión genética y respuesta al tratamiento con inhibidores selectivos de la serotonina llevado a cabo en el Centro de Salud Afectiva del Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario, Universidad Autónoma de Nuevo León en Monterrey, México cuyo protocolo se tituló "Identificación de biomarcadores genéticos de diagnóstico y respuesta a tratamiento en Depresión Mayor: Expresión genética de factores inflamatorios" con clave de aprobación PS16-00028. Este contó originalmente con una muestra base N=100, de los cuales 50 pertenecían al grupo "Casos" donde se clasificó a personas que cumplieron criterios de Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y el grupo "Controles" que consideró 50 individuos sanos, sin TDM, pareados por edad y género. Los sujetos tenían entre 18 y 65 años y reclutados desde la Consulta Externa del Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Como requisito para su inclusión como Caso, los pacientes debían cursar con un episodio activo de Depresión Mayor (valorado mediante clínica y la escala PHQ-9) y no haber sido tratados con Inhibidores de la Recaptura de Serotonina (ISRS) en las últimas 2 semanas.

Durante esta visita, a los pacientes con dichas características, previo consentimiento informado, les fueron aplicadas escalas relacionadas a severidad, ansiedad, cognición, autoestima, calidad de sueño y estilos cognitivos; además, se recabaron datos de somatometría (peso, estatura y circunferencia abdominal) y una muestra de hemoderivados por cada sujeto mediante venopunción siguiendo las precauciones universales y los lineamientos de seguridad del hospital.

Para el presente estudio, el reclutamiento consideró inclusión de ambos grupos de Casos y Controlés sin distinción. El diseño del estudio fue revisado y aprobado por la Junta de Revisión Institucional y se llevó a cabo de acuerdo con la última versión de la Declaración de Helsinki. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de participar, después de que se les explicara completamente la naturaleza de los procedimientos. Los participantes que completaron la entrevista inicial y la recolección de muestras de sangre fueron invitados a participar en una fase secundaria del estudio en la que se administraron escalas adicionales, incluido el Cuestionario sobre Trauma en la Infancia, versión breve (CTQ-SF). Para su inclusión, se consideraron de manera adicional, los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- Pacientes entre los 18 y 65 años de la población general de Nuevo León y del Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” previamente enrolados en el grupo Casos del protocolo “Identificación de biomarcadores genéticos de diagnóstico y respuesta a tratamiento en Depresión Mayor: Expresión genética de factores inflamatorios”.
- Pacientes que acepten participar y, en consecuencia, firmen el Consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Incapacidad para hablar español.
- Incapacidad para comprender o falta de deseo de completar el formulario de consentimiento informado.
- Pacientes clínicamente descompensados y que no se encuentren en condiciones de proveer un consentimiento informado.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no terminen el estudio.

En caso de que durante la entrevista se mostraran datos importantes que pongan en riesgo la integridad del paciente (ideación suicida activa, riesgo de heteroagresión, síntomas psicóticos y/o sintomatología clínica severa de la enfermedad que comprometa el juicio) y requiriese un manejo en forma urgente, se estableció que se contactaría de inmediato a un médico y se informaría al paciente de esta situación para definir el manejo.

2.2 Descripción de escalas aplicadas

1. Escala de Reajuste Social de Holmes y Rahe (SRRS, por sus siglas en inglés).

Es uno de los instrumentos más utilizados para medir la magnitud de estrés que ha experimentado una persona durante el último año. El cuestionario plantea una lista de sucesos vitales clasificados en distintos ámbitos: salud,

trabajo, casa y familia, personal, social y finanzas. Los acontecimientos no son sólo negativos sino sucesos que suponen un cambio importante en la vida de las personas.

Es autoaplicable, con un tiempo aproximado de aplicación de 10 minutos y enlista 43 eventos vitales que comúnmente experimentan las personas adultas.

En población mexicana se encontró un alfa de Cronbach igual a .95 para los 43 eventos en su conjunto. El alfa fue igual a .85 para los eventos experimentados y de .91 para los no experimentados.

2. Cuestionario para Experiencias Traumáticas (Davidson y colaboradores).

Es un instrumento originalmente diseñado para el cribado de pacientes con Trastorno por Estrés Postraumático.

Incluye un listado de experiencias traumáticas: 18 ítems que investigan sobre la existencia o no de experiencias traumáticas a lo largo de la vida y en caso afirmativo la edad a que sucedió y la duración.

Es autoaplicable, con una duración aproximada de 15 min.

El coeficiente de consistencia interna, alfa de Cronbach es de 0,67 y una adecuada validez discriminante.

3. Cuestionario de Trauma en la Infancia (CTQ, por sus siglas en inglés).

Este es un instrumento autoinformado de 28 ítems que evalúa cinco tipos de maltrato infantil: abuso emocional (EA), abuso físico (PA), abuso sexual (SA), negligencia emocional (EN) y negligencia física (NP). Los participantes califican cada elemento en una escala Likert de cinco puntos ('nunca es cierto' a 'muy a menudo cierto'). Agregamos puntuaciones de cada subescala de trauma infantil y categorizamos la puntuación total en 4 niveles de gravedad según los puntos de corte de las escalas de tipo Likert en el manual CTQ-SF (ninguno, bajo, moderado y severo).

Se requieren aproximadamente 5 minutos para completar la prueba y para las respuestas se utiliza una escala de 5 puntos que van desde nunca/verdadero a muy a menudo/verdadero.

Coeficientes de fiabilidad: coeficientes de 0,93-0,95, 0,88-0,92, 0,84-0,89 y 0,81-0,86, para cada tipo de maltrato respectivamente.

4. Escala Mexicana de Resiliencia (RESI-M).

Este instrumento consiste en un cuestionario tipo Likert de 43 ítems con recorrido de 1 a 4 puntos (de “totalmente en desacuerdo” a “totalmente de acuerdo”, conformado por las subescalas de Fortaleza y confianza en sí mismo (ítems 1-19, $\alpha = 0.93$), competencia social (ítems 20-27, $\alpha = 0.87$), Apoyo familiar (ítems 28-33, $\alpha = 0.87$), Apoyo social (ítems 34-38, $\alpha = 0.84$) y Estructura (ítems 39-43, $\alpha = 0.79$). La escala presenta una consistencia total α de Cronbach de 0.93, que explica 43.60% de la varianza.

Es autoaplicable, con una duración aproximada de 10 minutos.

2.3 Obtención, procesamiento de muestras y análisis de expresión genética

Utilizando tubos preparados con anticoagulante (EDTA), recolectamos 4 ml de sangre periférica de todos los sujetos, las cuales fueron trasladadas al laboratorio de Genética del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, previamente identificadas. Se usó NucleoSpin® RNA Bloodkit (MACHEREY-NAGEL GmbH & Co. KG) para extraer el ARN total de las muestras. La calidad fue determinada por Bioanalyzer (Agilent Technologies). Se utilizó el kit Superscript IV Vilo Master Mix (ThermoFisher) para sintetizar ADN complementario (ARNc) a partir de 1 μ g de ARN, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Posteriormente se realizó la

transcripción inversa con High Capacity RNA-to-cDNA Kit (Life Technologies, Carlsbad, CA, United States) y se analizó la calidad y cantidad del mismo para poder garantizar un buen análisis, considerando que el ADN extraído debe cumplir con los siguientes intervalos de calidad: La relación de Abs 260/230 y 260/280 debe ser mayor o igual a 1.8 y menor de 2.2.

La expresión génica se midió mediante PCR cuantitativa (qPCR), utilizando el sistema de detección Step One Plus (Applied Biosystems) en un formato de placa de 96 pocillos. Se utilizaron tres genes de mantenimiento como controles internos y para la normalización de datos: Beta-2-Microglobulina (B2M), Gliceraldehído 3-Fosfato deshidrogenasa (GAPDH) y Subunidad del tallo lateral de la proteína ribosómica P0 (RPLPO). Los valores de cuantificación relativa (RQ) del ARNm se obtuvieron utilizando el método 2-DCt con el software ArrayStudio (Qiagen).

Obtuvimos las sondas TaqMan para cada gen de interés (IL1A, IL1B, IL4, IL6, IL7, IL8, IL10, MIF, TNFA, BDNF, p11, VGF, TCF7L2, APC, mTOR, GSK3B) de Applied Biosystems. La qPCR procedió de la siguiente forma: 1 ciclo a 95 ° C durante 5 minutos para activar la polimerasa, se realizaron 50 ciclos; cada ciclo consistió en un paso de desnaturalización a 95 ° C durante 30 segundo (s), un paso de alineación a 60 ° C durante 30 sy un paso de alargamiento a 72 ° C durante 30 s.

Los valores de Ct se normalizaron con el software ArrayStudio (Qiagen). Los valores de cuantificación relativa (RQ) del ARNm se obtuvieron utilizando el método de comparación 2- $\Delta\Delta$ Ct. Las reacciones de amplificación se realizaron por triplicado.

Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS (IBM) versión 25. Se asumió una distribución normal para la expresión génica dada la representación limitada de la dispersión en escenarios con un número limitado de réplicas.

Para el análisis estadístico, primero exploramos la asociación entre el nivel global de maltrato infantil y los niveles de expresión. Se construyó un indicador CTQ dicotómico general para separar el informe de trauma en presencia de trauma en cualquiera de los cinco dominios (grupo 1) del trauma en ninguno de los dominios (grupo 2). Se realizaron pruebas T de muestras independientes para probar las diferencias entre la expresión media de ARNm de genes diana en ACE frente a sin ACE.

Para un segundo análisis estadístico, se utilizó One-way ANOVA para probar las diferencias de expresión génica entre los subgrupos de gravedad de CTQ-SF, con corrección de comparaciones múltiples mediante el método de Bonferroni. Para la obtención de gráficos de BoxPlot, se utilizó Rstudio.

Resultados

El 71,42% (N = 15) de los participantes eran mujeres; la edad media fue de $25,76 \pm 5,796$. La siguiente tabla muestra los resultados relacionados a los datos sociodemográficos y clínicos de la muestra:

Características	Valores (N=21)
Edad (años), promedio (sd)	25.7 (+-5.79)
Género	
Mujer	15 (71.43%)
Hombre	6 (28.57%)
BMI	23.75 (+-5.11)
Peso bajo	1 (4.76%)
Peso Adecuado	15 (71.43%)
Sobrepeso	4 (19.05%)
Obesidad	2 (9.52%)
Estado civil	

Soltero	16 (76.19%)
Casado	3 (14.29%)
Otro	2 (9.52%)
Nivel Académico	
Preparatoria	2 (9.52%)
Estudios universitarios	15 (71.42%)
Posgrado	4 (19.04%)

Del total de participantes que respondieron CTQ, el 19,04% (4/21) experimentaron Abuso físico, el 23,8% (5/21) Negligencia física el 14,28% (3/21) Abuso sexual, el 42,8% (9/21) Abuso emocional y el 38,09% (21/9) Negligencia Emocional. Los valores promedio obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

Trauma en la infancia, promedio	37.38 (+-11.28)
Abuso emocional	9.33 (+-5.11)
Abuso físico	6.61 (+-2.83)
Abuso sexual	5.66 (+-1.85)
Negligencia emocional	9.33 (+-3.79)

Negligencia física	6.42 (+-1.71)
--------------------	---------------

La siguiente tabla muestra las proporciones por grado de gravedad y subtipo de trauma:

	None	Low	Moderate	High
Emotional abuse (n,%)	12 (57.14%)	3 (14.28%)	3 (14.28%)	3 (14.28%)
Physical abuse (n,%)	17 (80.95%)	2 (9.52%)	1 (4.76%)	1 (4.76%)
Sexual abuse (n,%)	18 (85.71%)	1 (4.76%)	2 (9.52%)	0 (0%)
Emotional neglect (n,%)	13 (61.9%)	5 (23.8%)	3 (14.28%)	0 (0%)
Physical neglect (n,%)	16 (76.19%)	4 (19.04%)	1 (4.76%)	0 (0%)

Cuando se consideró únicamente la exposición a cualquier cantidad de ACE resultó en una diferencia marginalmente significativa en la expresión de IL4 ($p = .048$).

Al considerar el análisis por grado y subtipo de trauma. Además, cuando solo se tiene en cuenta la exposición a Abuso emocional solo, encontramos una diferencia

significativa en la expresión de TNFA entre los grupos ($F = 4.101$, $p = 0.038$). Además, la exposición a Abuso físico resultó en diferencias significativas en los niveles de expresión de APC ($p = 0.047$, $F = 3.67$), TFC7L2 ($p = 0.011$, $F = 6.024$) e IL-7 ($p = 0.040$, $F = 3.950$) entre grupos, que permanecieron significativos después de la corrección de Bonferroni: APC ($p = 0.046$) .TFC7LD ($p = 0.016$). IL7 ($p = 0,038$). Los valores obtenidos tras el análisis One-way ANOVA, se ilustran en la siguiente tabla. En anexos, se adjuntan gráficos de Boxplot para la visualización gráfica de los mismos.

	GSK3B	APC	TCF7L2	MTOR	IL1A	IL1B	IL4	IL6	IL7	IL8	IL10	TNFA	BDNF	P11	VGf	MIF
Emotional abuse	,751	,652	,596	,543	,716	,613	,290	,985	,596	,230	,663	,038	,365	,403	,248	,251
Physical abuse	,960	,047	,011	,165	,702	,238	,711	,627	,040	,000	,622	,234	,900	,852	,924	,515
Sexual abuse	,851	,657	,711	,873	,307	,249	,471	,863	,984	,792	,867	,659	,038	,000	,518	,938
Physical neglect	,997	,450	,810	,314	,724	,212	,437	,276	,739	,000	,038	,419	,885	,750	,757	,327
Emotional neglect	,469	,266	,551	,850	,146	,338	,328	,696	,941	,571	,895	,441	,083	,755	,569	,892

Conclusiones

Nuestros resultados sugieren que la exposición infantil a experiencias traumáticas se asocia con una expresión diferente de genes de vías proinflamatorias y canónicas Wnt con trayectorias que llegan hasta la edad adulta. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de la vulnerabilidad latente (19), que sugiere que un ambiente de negligencia o abuso en las primeras etapas del desarrollo se traduce en una cascada de respuestas fisiológicas que impacta en múltiples sistemas neurocognitivos como un reflejo de la adaptación o una calibración alterada., lo que confiere un riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos y físicos más adelante en la vida.

Si bien la incidencia y la coocurrencia altamente interrelacionadas de ACE ha sido bien establecida, existe evidencia que apoya la posibilidad de que la exposición a subtipos específicos podría conducir a resultados comunes en términos de síntomas psiquiátricos a lo largo de la vida. Específicamente, la EA fue reconocida previamente como un predictor independiente del mal funcionamiento individual. (17) Nuestros resultados muestran que EA y PA pueden tener un efecto deletéreo diferente en la expresión génica de marcadores inflamatorios y miembros de la vía canónica Wnt, lo que proporciona evidencia inicial de que podrían estar involucradas diferentes interacciones a nivel molecular.

Solo tres participantes reportaron SA en cualquier nivel. Esto es consistente con la prevalencia reportada en 2020, en la población adolescente mexicana es de 2.5%

(3.8% para mujeres y 1.2% para hombres). Dada la limitación del tamaño la muestra, se deben realizar estudios adicionales para determinar las consecuencias de esos subtipos en la expresión génica y el desarrollo posterior de síntomas psicopatológicos, ya que la plétora de síntomas y psicopatología asociados con la incidencia de estos subtipos específicos se ha descrito previamente. (44),

En nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa la diferencia entre la expresión génica de la vía Wnt y ACEs en humanos. La vía de señalización canónica Wnt tiene una relevancia crítica en los procesos de desarrollo neuronal con un papel en la modulación de la función sináptica y la regulación de la neurogénesis desde las primeras etapas del desarrollo hasta la edad adulta, manteniendo la actividad neural basal (29). Específicamente, encontramos la expresión de TCF7L2, un gen también conocido como TCF4, que codifica un factor de transcripción downstream de la vía canónica Wnt, como la asociación más significativa en comparación con la exposición a Abuso físico (PA). PA, a su vez, se asoció previamente como un factor independiente de mala respuesta al litio en pacientes con trastorno bipolar (TB) (30), proporcionando así un nuevo mecanismo prometedor en el que PA podría afectar la neuroplasticidad de una manera que podría reflejarse en la resistencia al tratamiento. El análisis de las interacciones entre el IMC y su expresión no está disponible debido a las limitaciones del tamaño de la muestra. Este es un rasgo promisorio para incluir en análisis posteriores, ya que se ha descrito un efecto modificador de las interacciones entre las variantes de TCF7L2 y el IMC sobre la susceptibilidad a BD (4). Hallazgos publicados

anteriormente por nuestro equipo de trabajo y que utilizaban una extensión mayor de esta muestra (2) mostraron una correlación positiva de la expresión del gen TCF7L2 con autoestima y una correlación negativa con los rasgos cognitivos asociados con la vulnerabilidad al TDM. Hay una serie de explicaciones hipotéticas para estos resultados: Primero, relacionado con el sesgo, debido a la diferencia en el diseño de este estudio que incluyó una población mayor dividida en casos y controles, con y sin TDM. En segundo lugar, considerando el escenario hipotético en el que nuestros resultados se mantuvieran después de ajustarlo a las mismas características de la muestra, podría proporcionar una explicación potencial en la que el trauma conduce a una mayor expresión de ciertos genes con una función protectora como mecanismos compensatorios.

A su vez, la vía de señalización de Wnt tiene un regulador de proteínas codificado por el gen APC, que participa en la migración celular, la adhesión y la activación transcripcional. Aunque APC tuvo valores significativos en el grupo de PA, no hay evidencia que respalde el impacto de esta expresión genética específica en el desarrollo del cerebro, como resultado, se deberán realizar estudios adicionales para sostener o confirmar la asociación entre un ambiente temprano desfavorable y niveles de expresión distintos.

En cuanto a las alteraciones genéticas en las vías inflamatorias, solo la expresión de IL-4 se encontró levemente significativa cuando se restringe a variables dicotómicas -ausencia o presencia de cualquier nivel o tipo de traumatismo-. IL-4 es una citoquina característica de la respuesta inmune tipo 2, se ha demostrado que su expresión está regulada en varios niveles, incluyendo vías de señalización,

factores de transcripción, modificaciones epigenéticas, microARN y ARN largo no codificante. Estudios previos han establecido que los niveles de IL-4, entre otros mediadores, no difieren significativamente entre individuos con trastorno depresivo y controles sanos. (Khöler, MA, et.al.2017). La exposición a PA evidenció un valor significativo para IL-7 entre los sujetos del estudio. Se trata de una citocina que regula principalmente el desarrollo de las células T y las células B y las tareas inmunitarias. El valor de TNFA fue significativo solo entre el grupo de EA. Un estudio previo encontró que solo el TNFA, entre otras citocinas proinflamatorias, estaba genéticamente asociado con el TDM, que, de replicarse nuestros resultados en muestras superiores, podría sugerir un el desempeño de un rol en la fisiopatología de la depresión. Existen estudios clínicos que reportan la correlación entre los niveles sanguíneos bajos de TNFA y la reducción de los síntomas depresivos en individuos con TDM, además de esto, el tratamiento efectivo de esta entidad clínica normalizó los niveles sanguíneos de la citoquina al usar antidepresivos o terapia electroconvulsiva (33) También observamos por primera vez una asociación entre EA y PA y TNFA e IL7.

El impacto de nuestros hallazgos está moderado por una serie de limitaciones. Primero, al tratarse de un tamaño de muestra pequeño, no está claro si los hallazgos observados en el estudio actual se generalizarán a poblaciones más grandes, además, el uso de un tamaño de muestra más grande podría permitir la posibilidad de ajustar los resultados de acuerdo a la información fenotípica, como el IMC, y características del individuo (por ejemplo, edad y sexo), para encontrar una

asociación más específica entre los datos obtenidos. Tenemos también, que el antecedente de ACEs fue autoinformado retrospectivamente, por lo tanto, el sesgo de memoria podría ser una limitación. De acuerdo con un estudio anterior que sugiere una mayor relevancia de la edad de exposición sobre la presencia única o el efecto acumulativo del trauma al considerar cambios a nivel molecular (29), los análisis probablemente se beneficiarían del ajuste a ventanas específicas de edad a la que presentó el tipo de ACE. Además, existe evidencia de que las personas que experimentan eventos adversos en la vida temprana tienen más probabilidades de experimentar adversidad en la edad adulta, lo que desafía a los investigadores a separar las influencias de la adversidad en la vida temprana y la que se presenta durante las etapas posteriores de la vida (40). Recomendamos aplicar las variables evaluadas, en el contexto de un diseño longitudinal para establecer la direccionalidad. Por último, la evidencia que ha intentado evaluar si los patrones de expresión cerebral son consistentes con los del tejido periférico es mixta, no obstante, los resultados finales de esta investigación encontraron que existe una correlación entre las experiencias traumáticas anteriores y la expresión de genes previamente descritos. Dado que se trata de un estudio que involucra expresión genética, los resultados deben tomarse como específicamente representativos del tejido y la población de la que se han extraído: en este caso, sangre periférica de ascendencia latina.

Dado que la información sobre los procesos epigenéticos moleculares avanza a una continuamente, estudios futuros indudablemente contribuirán a comprender de una manera más integral, el maltrato infantil y su impacto en la expresión genética y la

salud mental en la edad adulta. Estos resultados sugieren un marco inicial para futuras investigaciones.

Anexos:

Gráficos Boxplot para Resultados ONE-way anova de expresión genética de acorde a subgrupos:

En el eje Y, se encuentra el gen candidato.

En el eje X, las siguientes siglas tienen los siguientes significados:

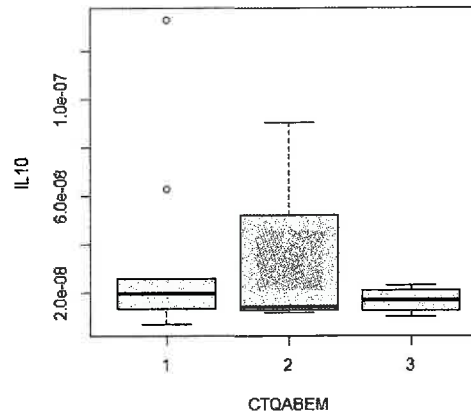
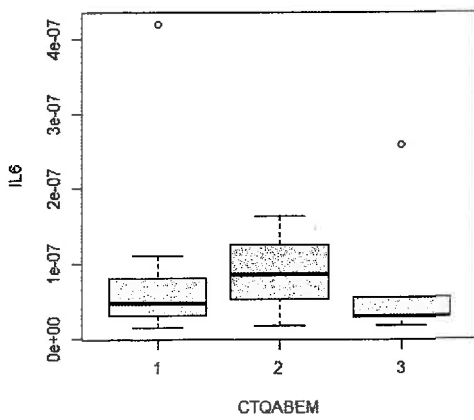
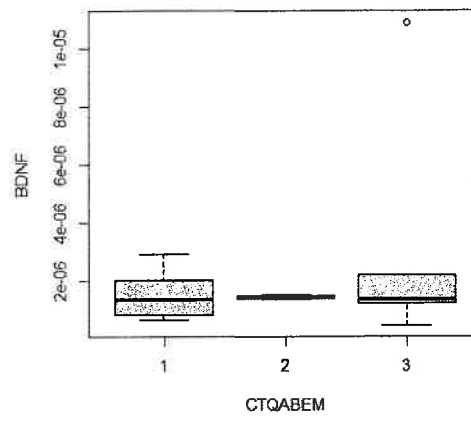
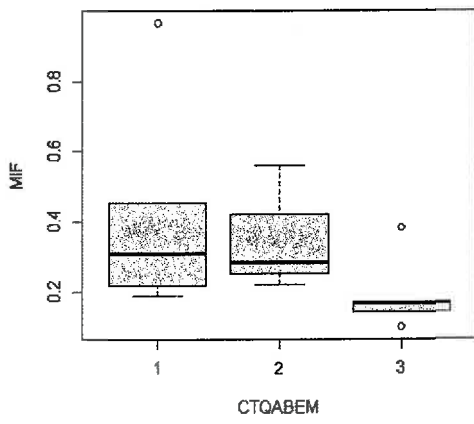
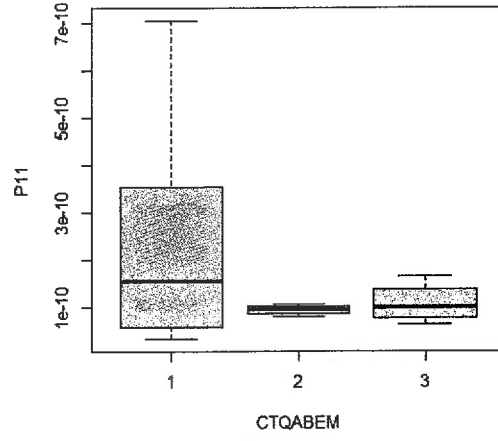
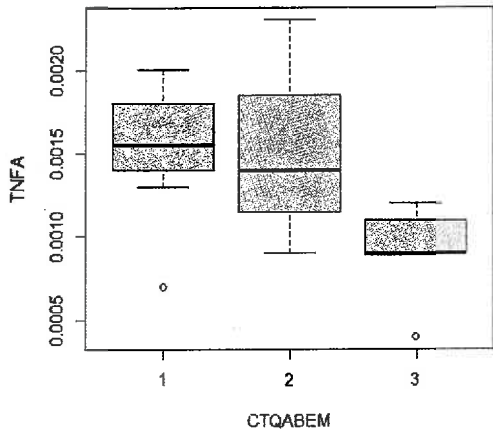
CTQABEM: Abuso emocional.

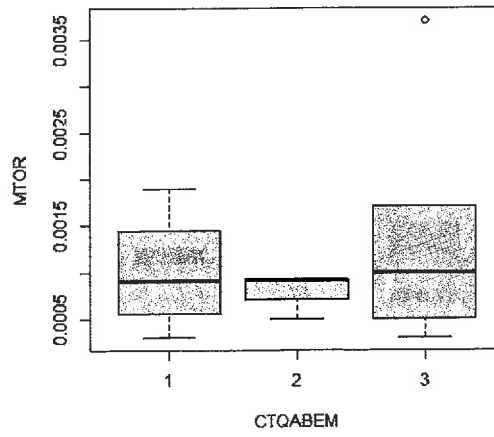
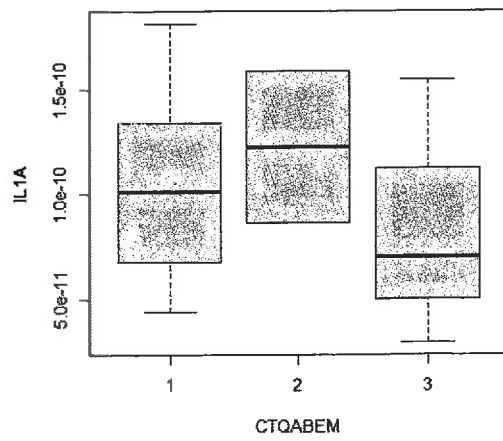
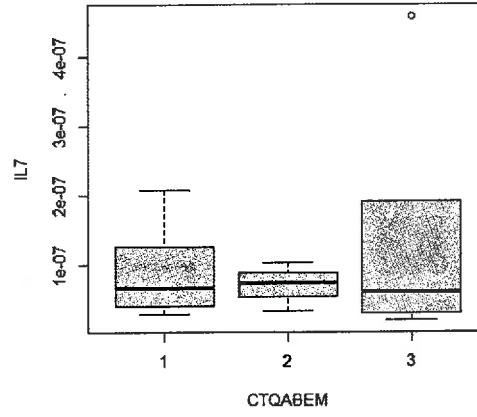
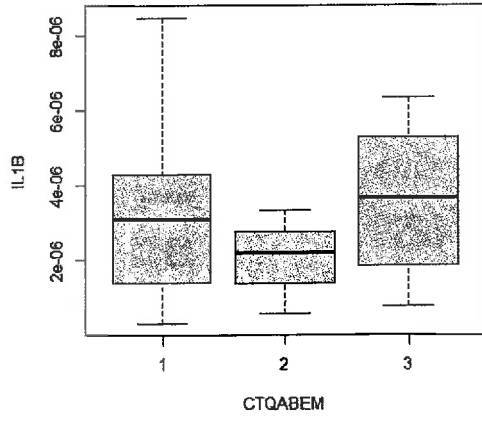
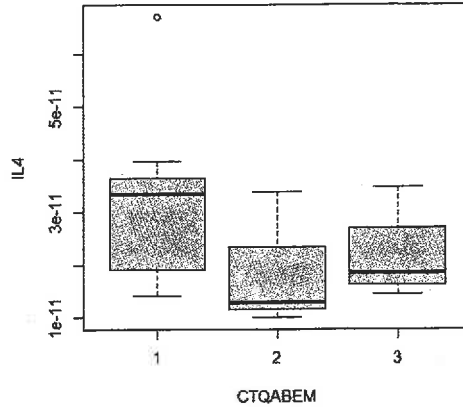
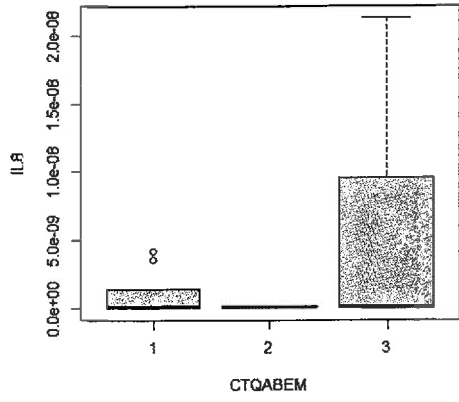
CTQABFIS: Abuso físico.

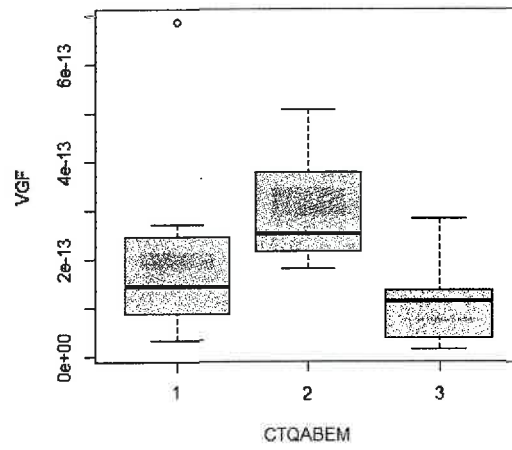
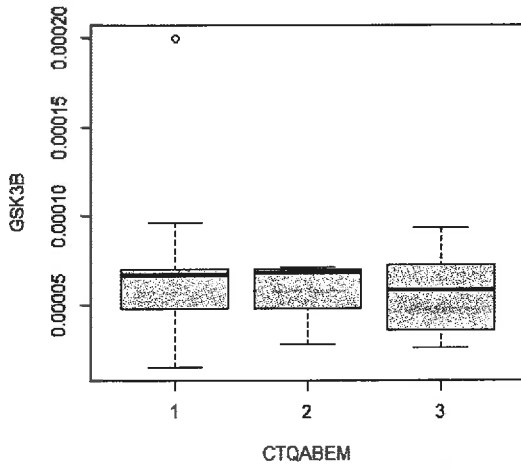
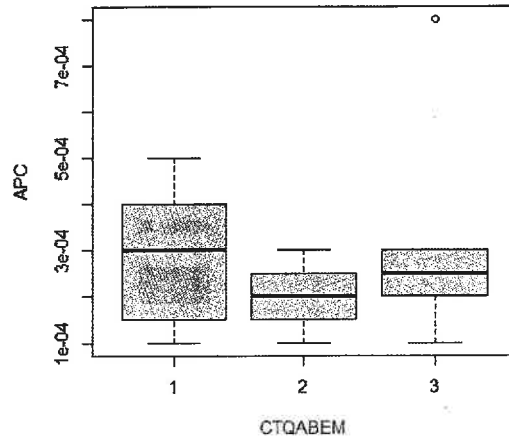
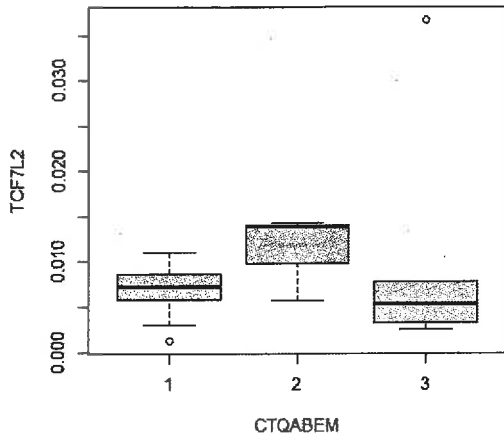
CTQABSEX: Abuso sexual.

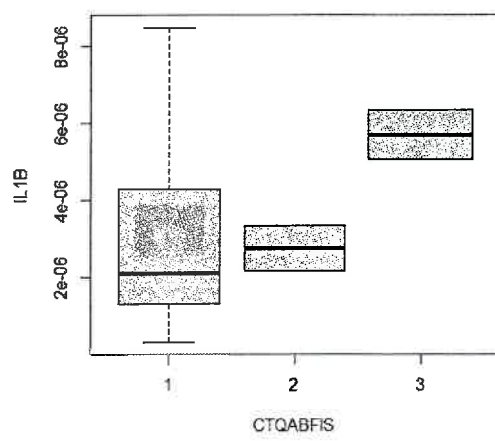
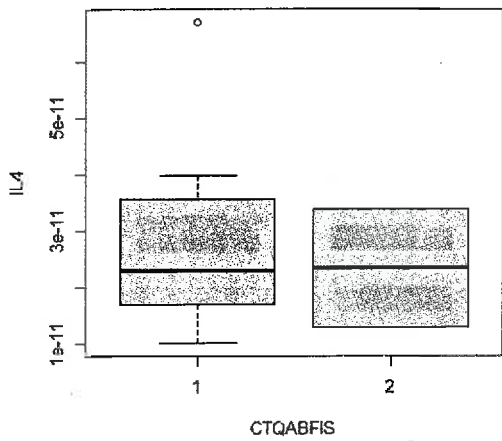
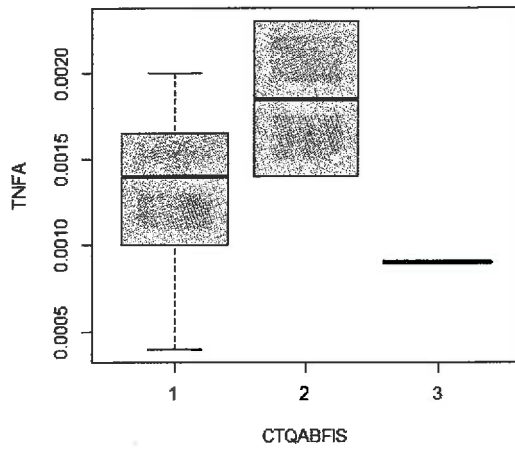
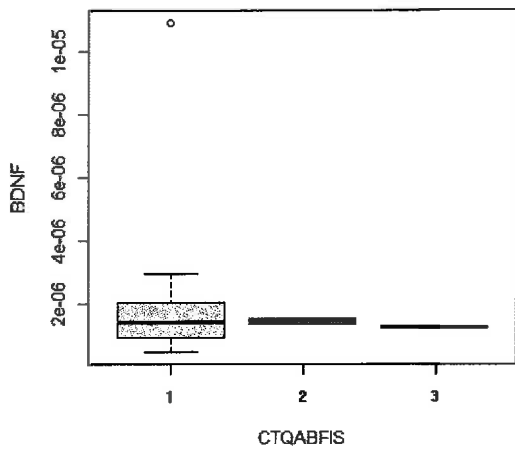
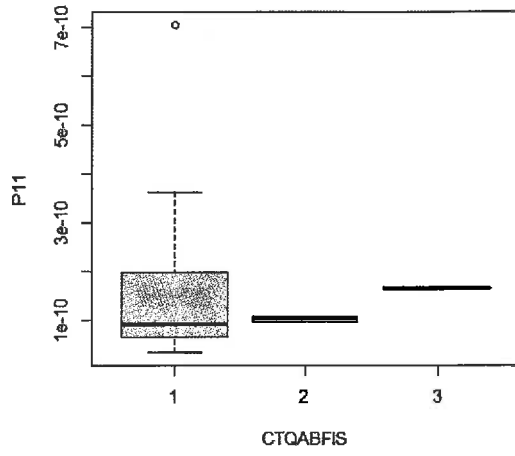
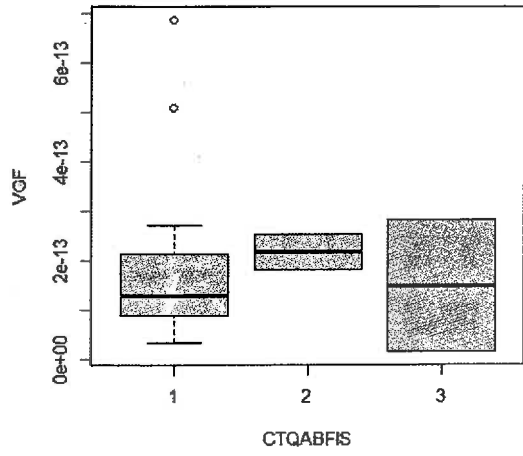
CTQNEGFIS: Negligencia física.

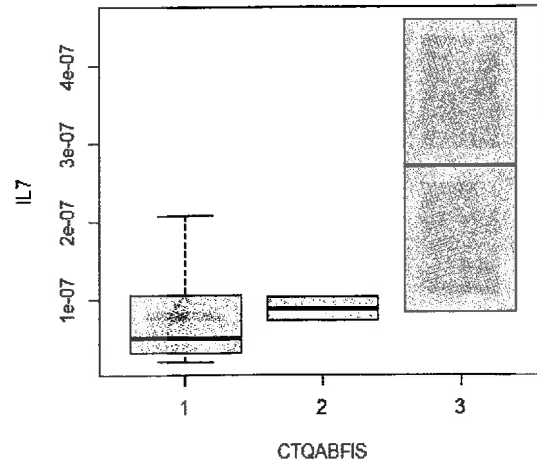
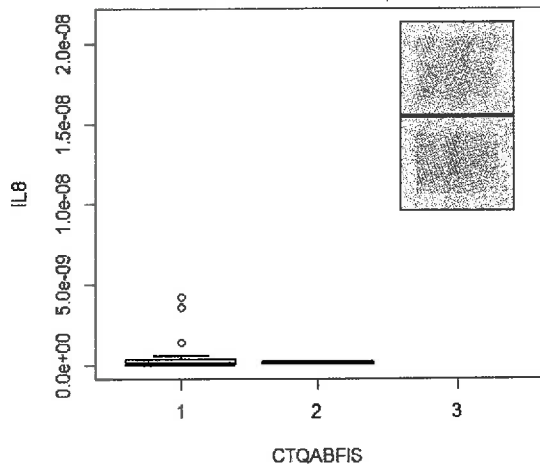
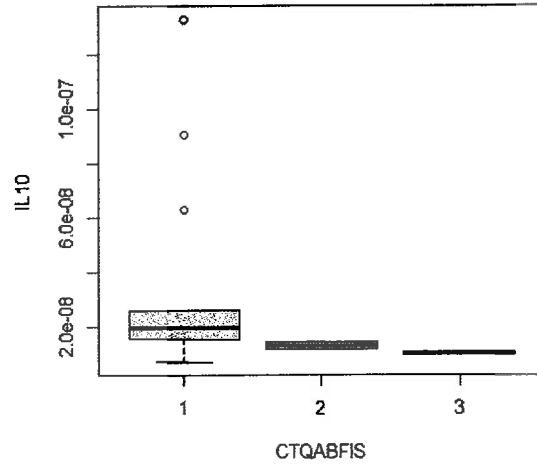
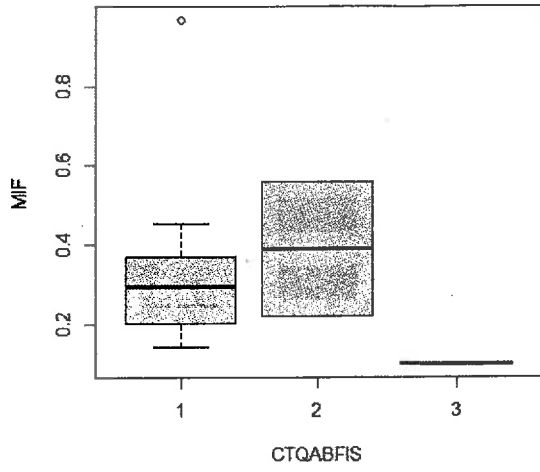
CTQNEGEM: Negligencia emocional.

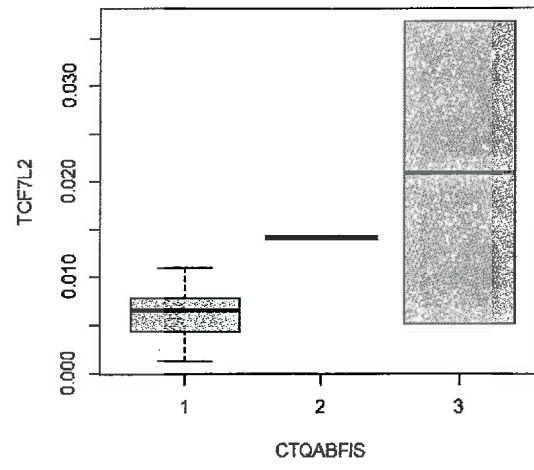
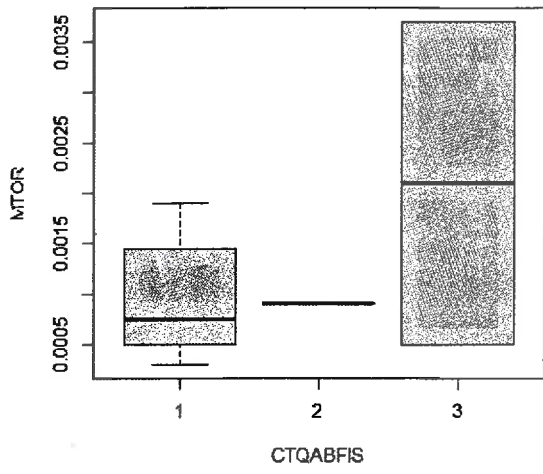
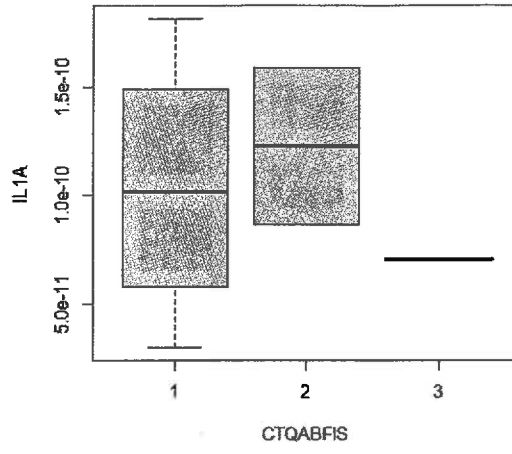
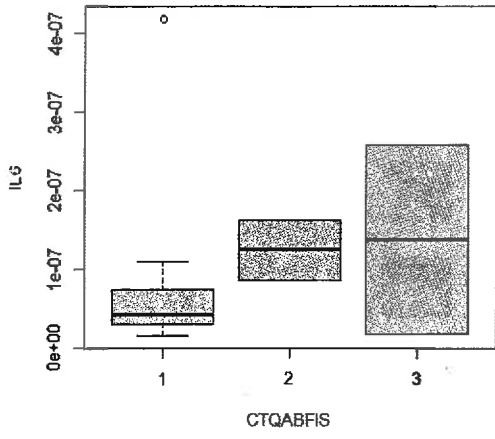


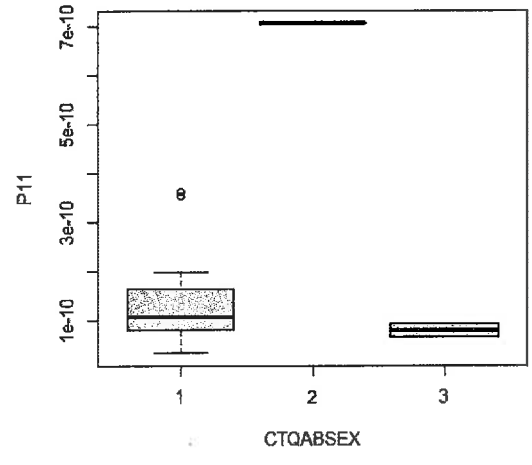
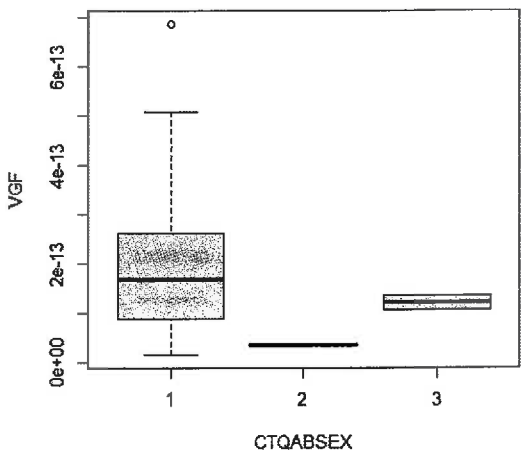
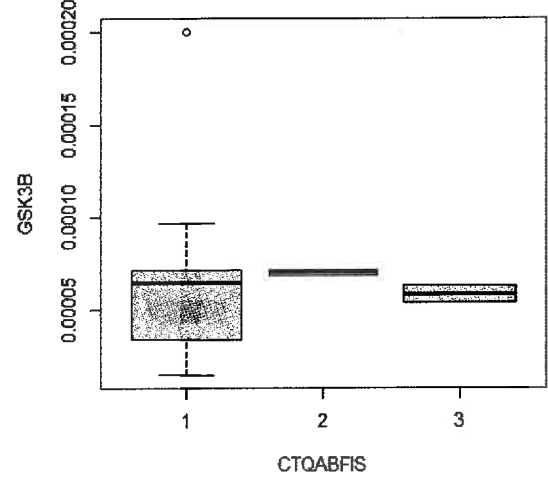
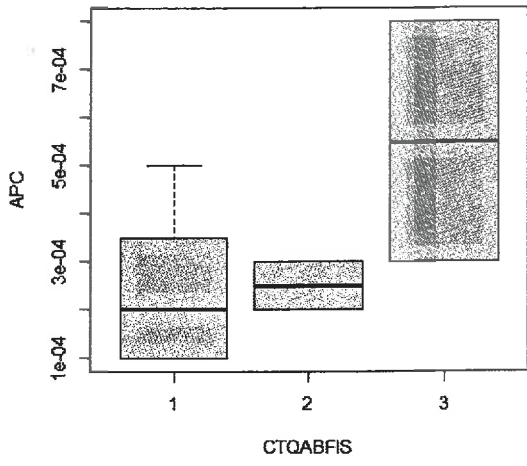


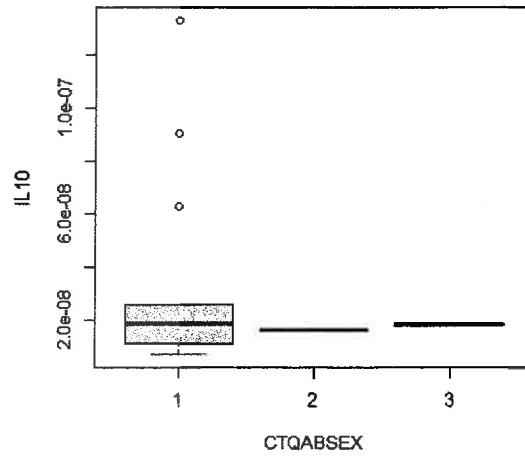
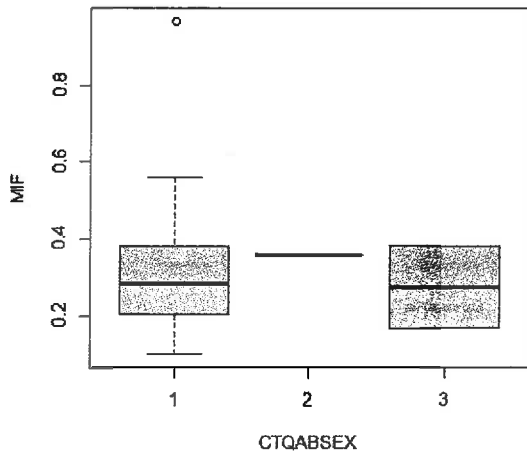
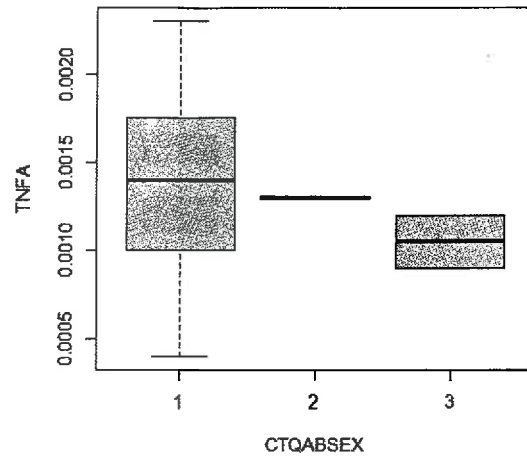
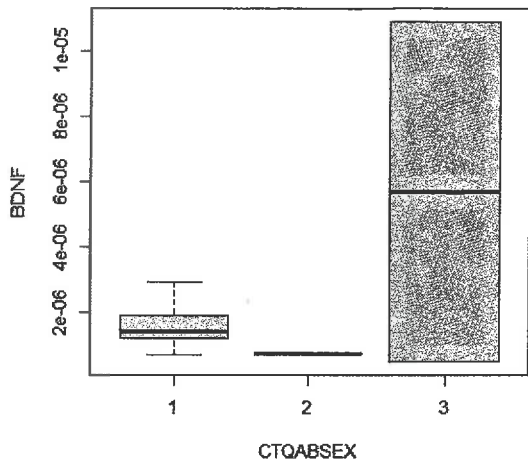


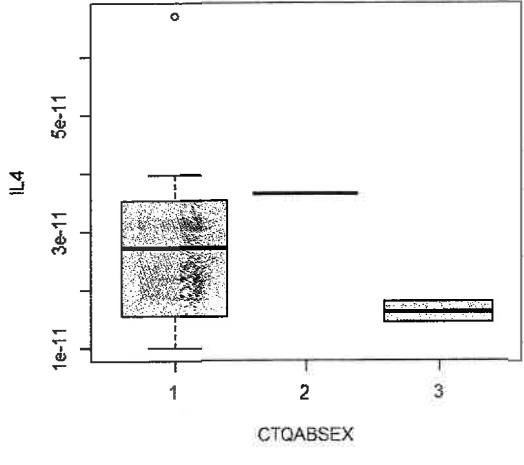
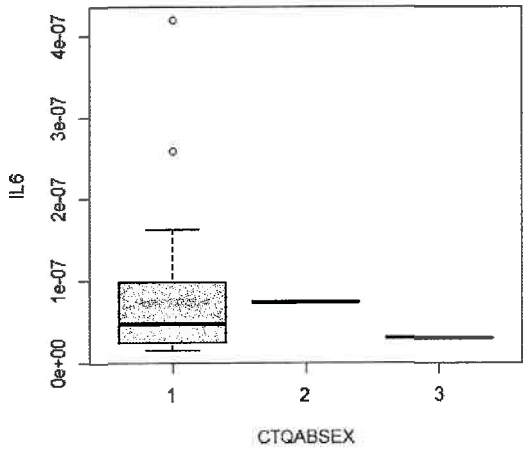
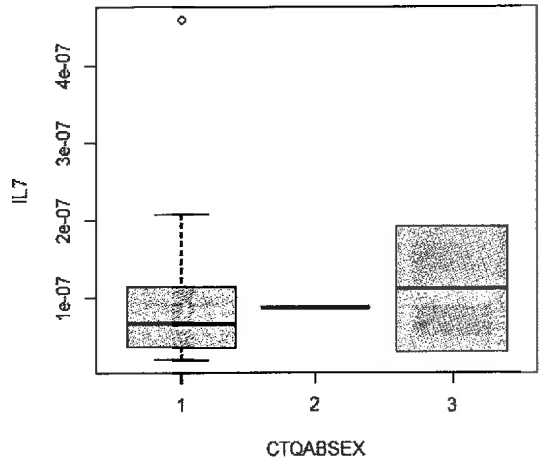
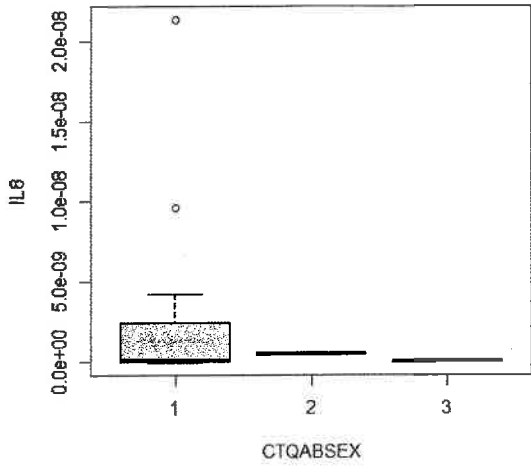


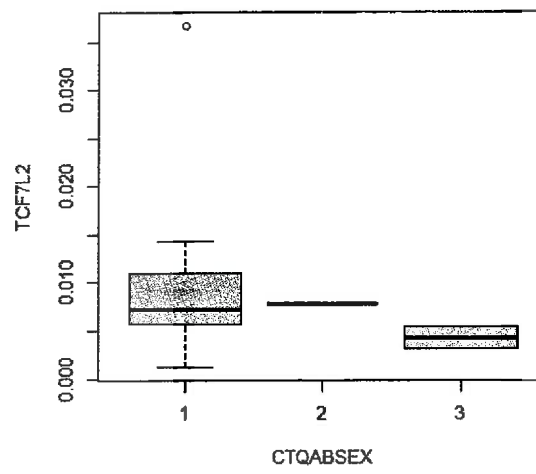
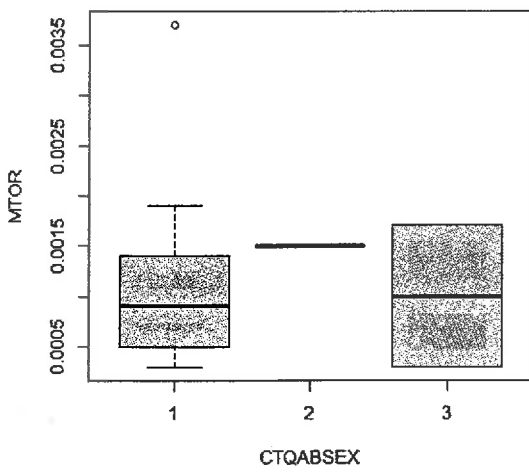
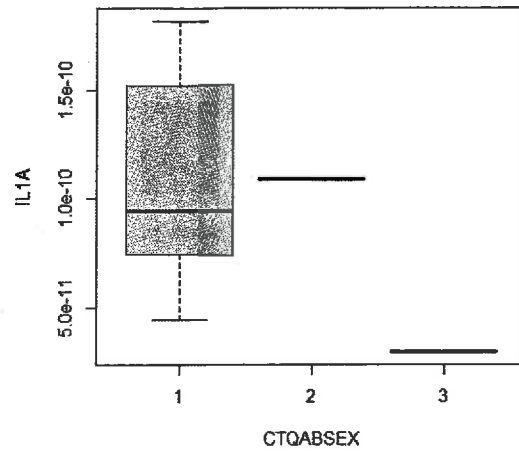
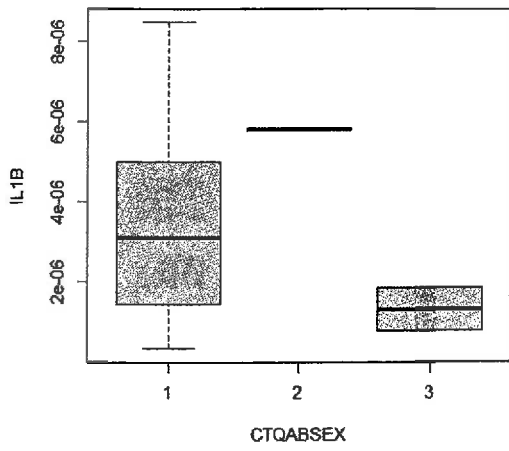


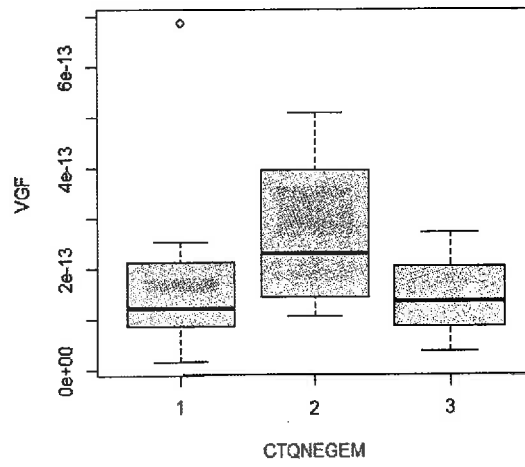
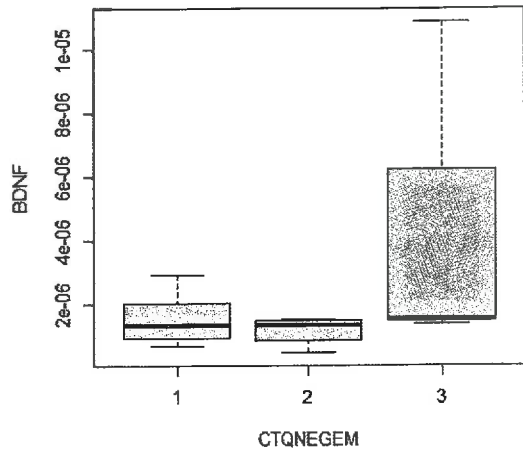
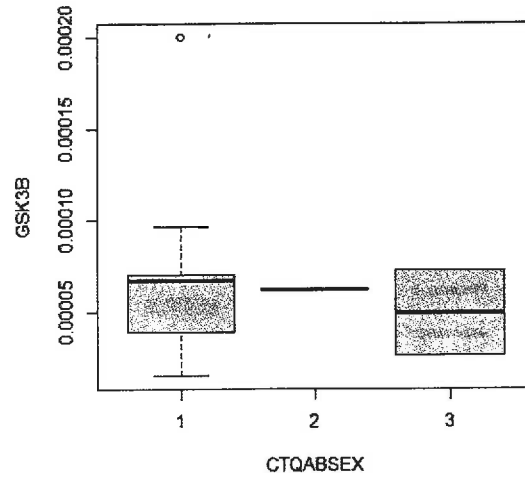
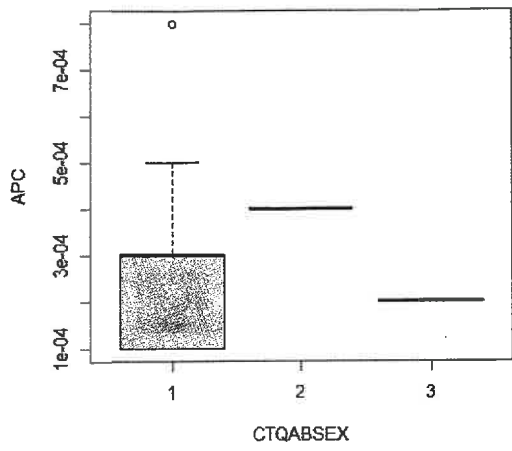


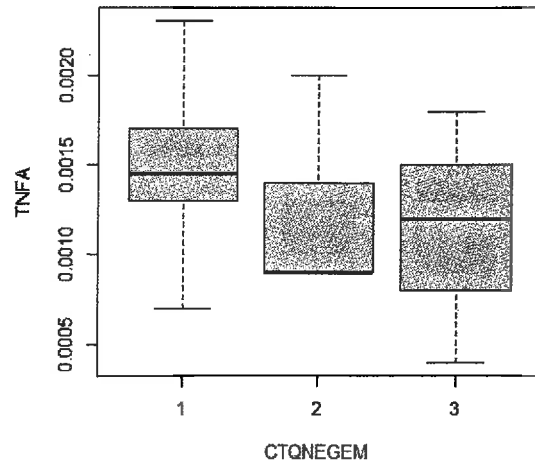
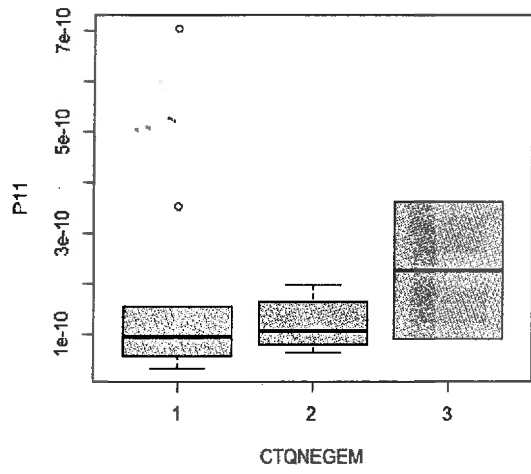


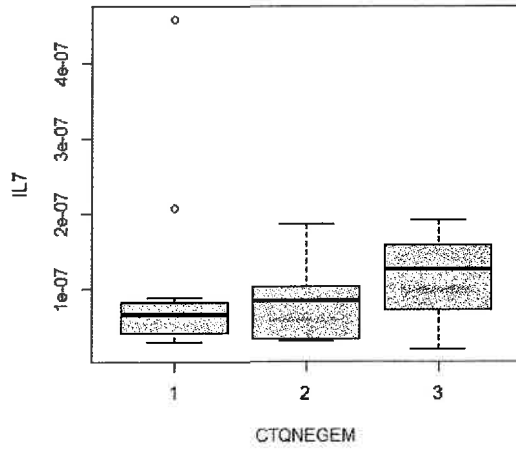
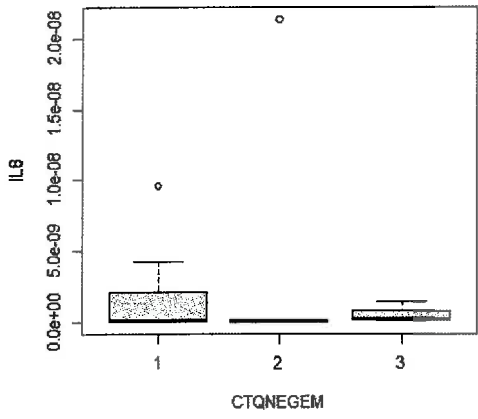
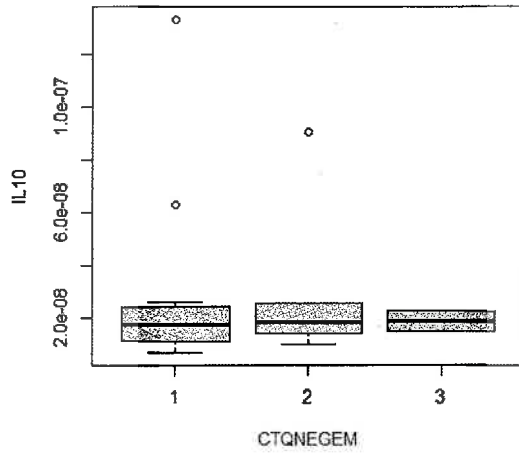
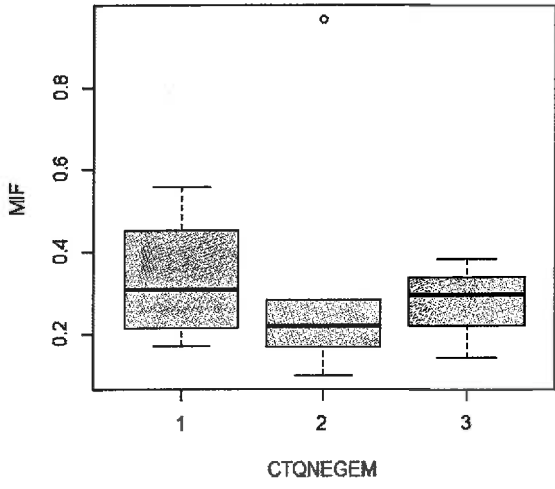


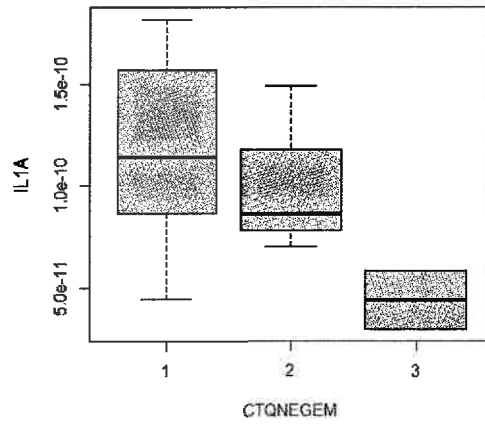
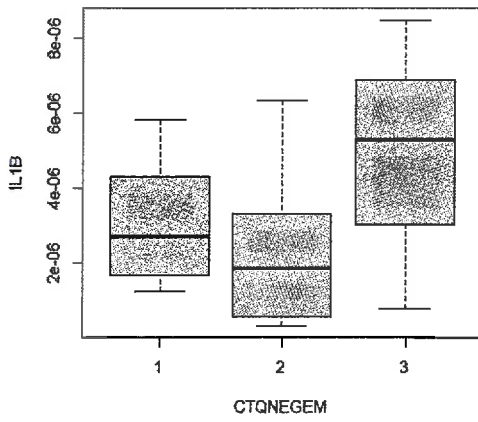
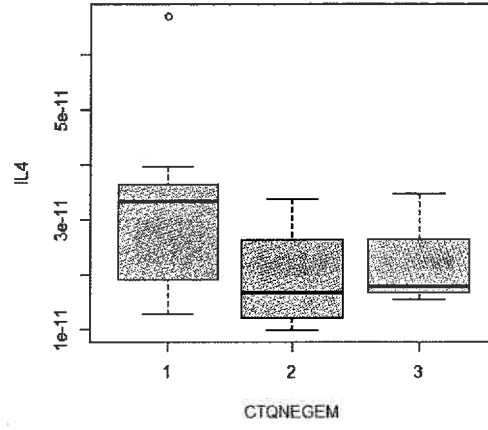
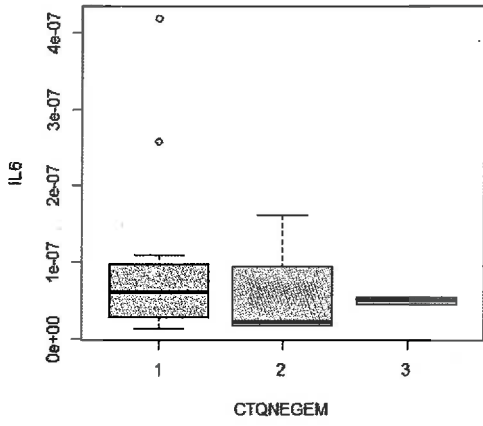


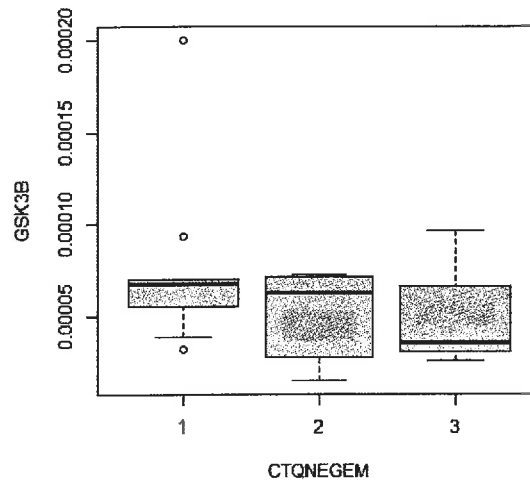
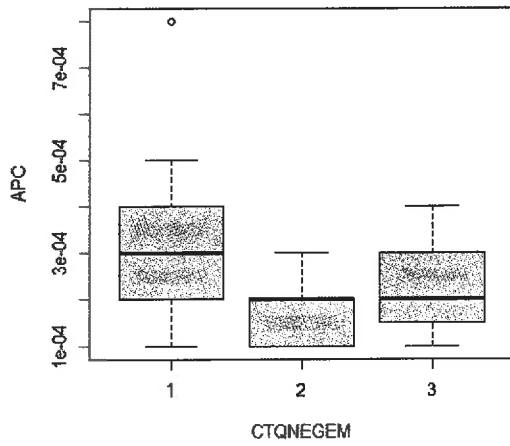
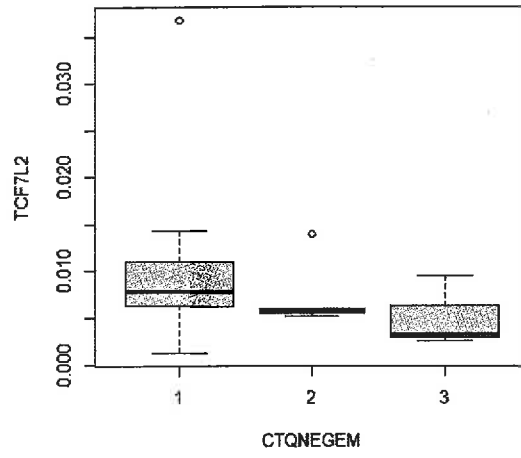
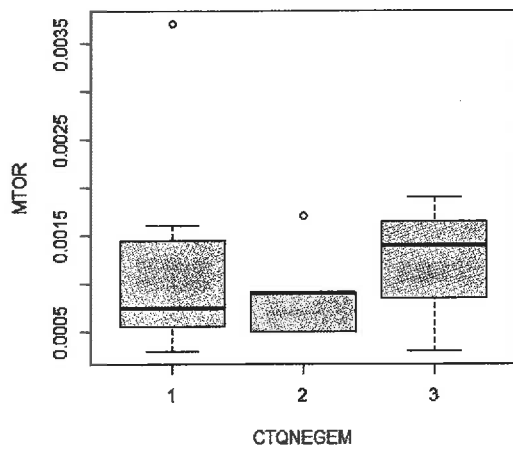


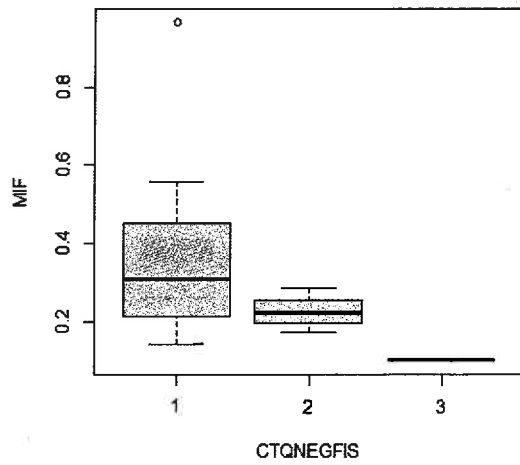
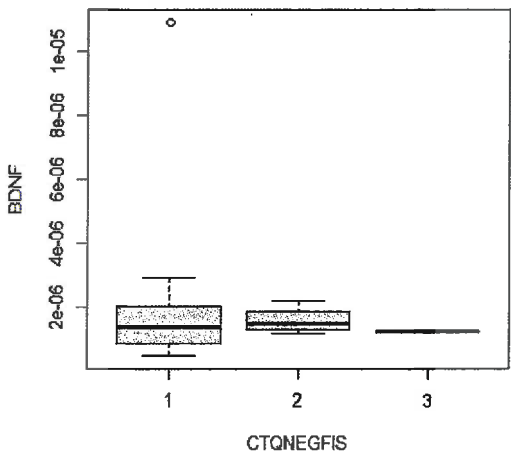
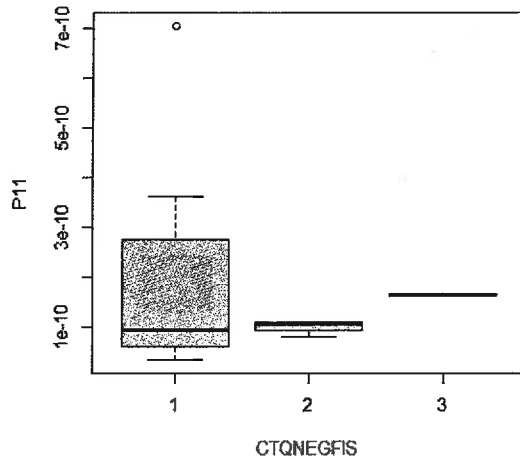
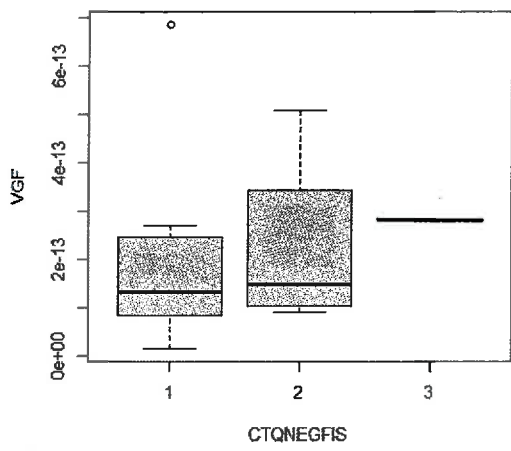


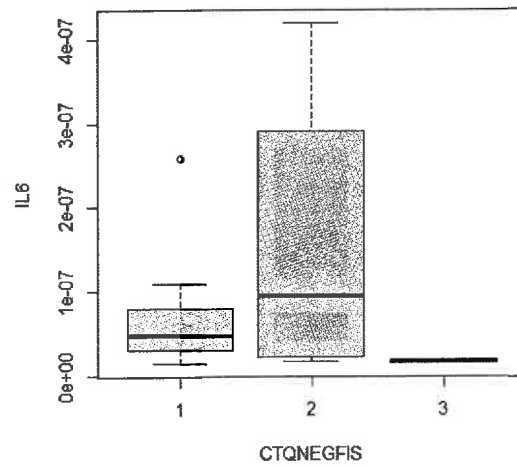
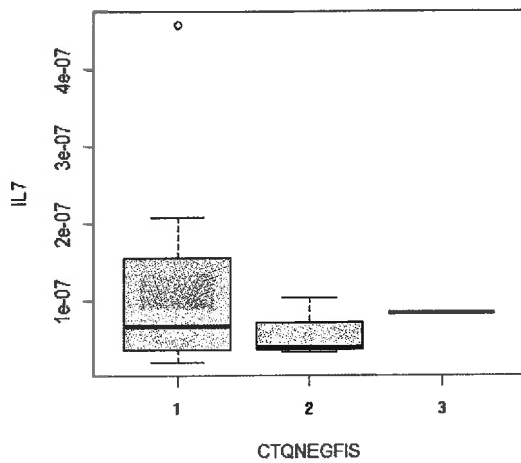
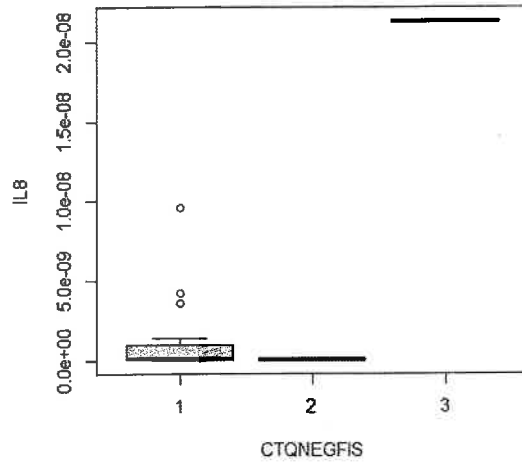
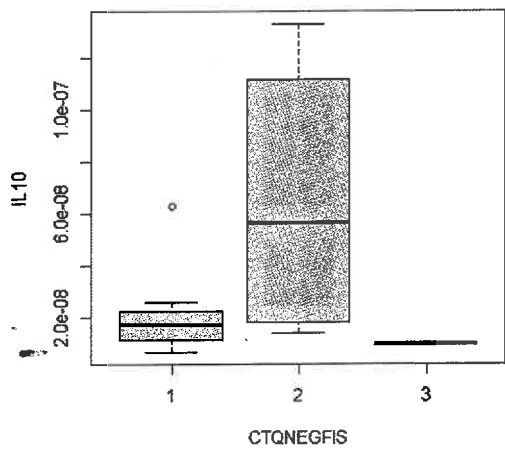


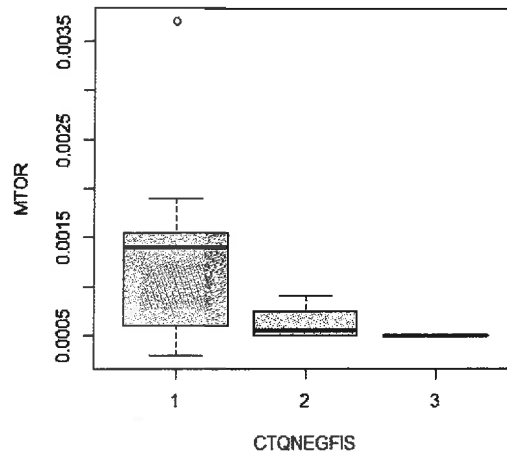
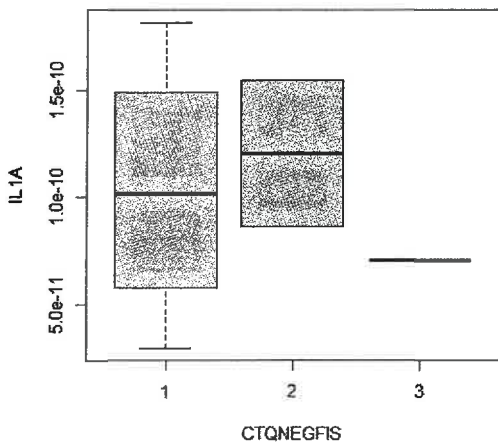
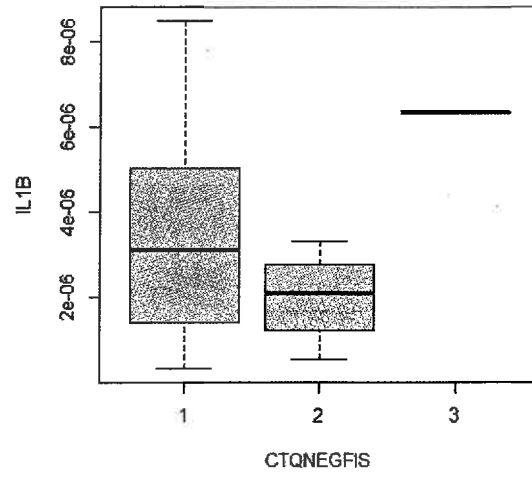
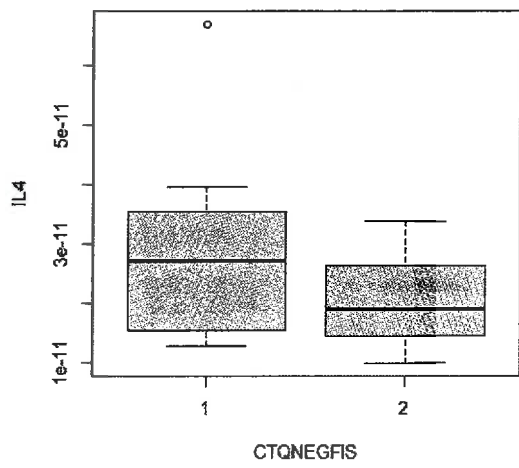


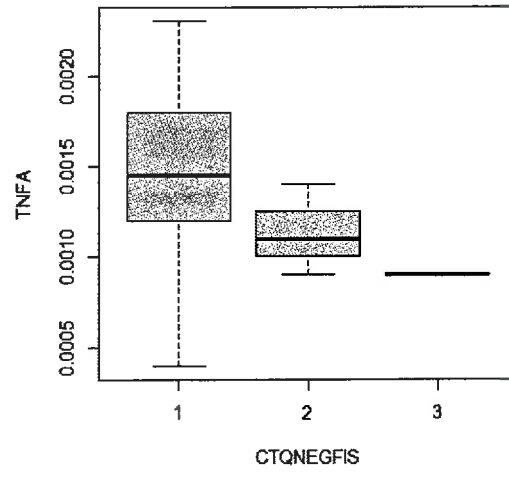
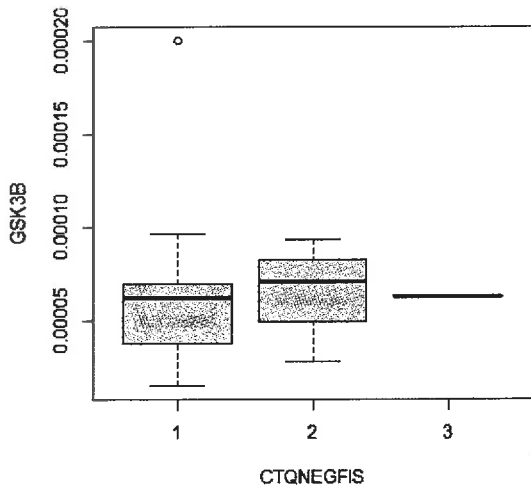
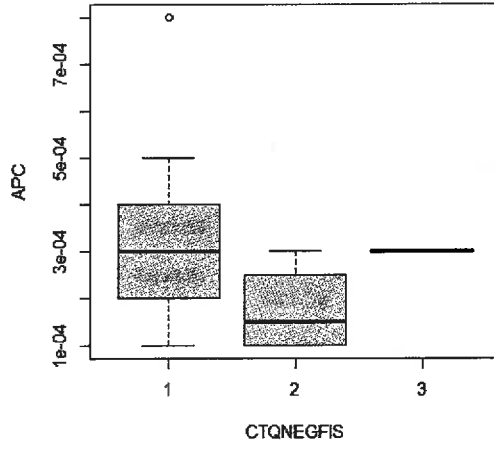
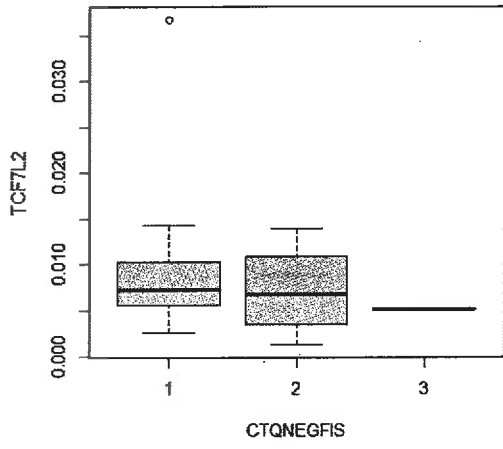












Referencias

1. Baumeister, D., Akhtar, R., Ciufolini, S., Pariante, C. M., & Mondelli, V. (2016). Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . *Molecular psychiatry*, *21*(5), 642–649. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.67>
2. Cuellar-Barboza, A. B., Sánchez-Ruiz, J. A., Rodríguez-Sánchez, I. P., González, S., Calvo, G., Lugo, J., Costilla-Esquivel, A., Martínez, L. E., & Ibarra-Ramírez, M. (2020). Gene expression in peripheral blood in treatment-free major depression. *Acta neuropsychiatrica*, 1–10. Advance online publication. [P](#)
3. Winham, S. J., Cuellar-Barboza, A. B., Oliveros, A., McElroy, S. L., Crow, S., Colby, C., Choi, D. S., Chauhan, M., Frye, M., & Biernacka, J. M. (2014). Genome-wide association study of bipolar disorder accounting for effect of body mass index identifies a new risk allele in TCF7L2. *Molecular psychiatry*, *19*(9), 1010–1016. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.159>
4. Cuellar-Barboza, A. B., Winham, S. J., McElroy, S. L., Geske, J. R., Jenkins, G. D., Colby, C. L., Prieto, M. L., Ryu, E., Cunningham, J. M., Frye, M. A., & Biernacka, J. M. (2016). Accumulating evidence for a role of TCF7L2 variants in

bipolar disorder with elevated body mass index. *Bipolar disorders*, 18(2), 124–135.

<https://doi.org/10.1111/bdi.12368>

5. Bernstein, D. P., & Fink, L. (1998). *Childhood trauma questionnaire: A retrospective self-report manual* San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

6. Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., & Ahluvalia, T. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse & Neglect*, 27, 169–190.

[https://doi.org/10.1016/S0145-2134\(02\)00541-0](https://doi.org/10.1016/S0145-2134(02)00541-0).

7. Budnik, V., & Salinas, P. C. (2011). Wnt signaling during synaptic development and plasticity. *Current opinion in neurobiology*, 21(1), 151–159.

<https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.12.002>

8. Gatt, J. M., Nemeroff, C. B., Dobson-Stone, C., Paul, R. H., Bryant, R. A., Schofield, P. R., Gordon, E., Kemp, A. H., & Williams, L. M. (2009). Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety. *Molecular psychiatry*, 14(7), 681–695. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.143>

9. Lewis, S. J., Arseneault, L., Caspi, A., Fisher, H. L., Matthews, T., Moffitt, T. E., Odgers, C. L., Stahl, D., Teng, J. Y., & Danese, A. (2019). The epidemiology of trauma and post-traumatic stress disorder in a representative cohort of young people in England and Wales. *The lancet. Psychiatry*, 6(3), 247–256.

[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30031-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30031-8)

10. Reuben, A., Moffitt, T. E., Caspi, A., Belsky, D. W., Harrington, H., Schroeder, F., Hogan, S., Ramrakha, S., Poulton, R., & Danese, A. (2016). Lest we forget: comparing retrospective and prospective assessments of adverse childhood experiences in the prediction of adult health. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 57(10), 1103–1112.
<https://doi.org/10.1111/jcpp.12621>
11. Targum SD, Nemeroff CB. The Effect of Early Life Stress on Adult Psychiatric Disorders. *Innov Clin Neurosci*. 2019 Jan 1;16(1-2):35-37. PMID: 31037228; PMCID: PMC6450674.
12. Nanni, V., Uher, R., & Danese, A. (2012). Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis. *The American journal of psychiatry*, 169(2), 141–151.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11020335>
13. Lippard, E., & Nemeroff, C. B. (2020). The Devastating Clinical Consequences of Child Abuse and Neglect: Increased Disease Vulnerability and Poor Treatment Response in Mood Disorders. *The American journal of psychiatry*, 177(1), 20–36. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010020>
14. Hughes, K., Bellis, M. A., Hardcastle, K. A., Sethi, D., Butchart, A., Mikton, C., Jones, L., & Dunne, M. P. (2017). The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Public health*, 2(8), e356–e366. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(17\)30118-4](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30118-4)

15. Hillis, S., Mercy, J., Amobi, A., & Kress, H. (2016). Global Prevalence of Past-year Violence Against Children: A Systematic Review and Minimum Estimates. *Pediatrics*, 137(3), e20154079. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4079>
16. Berens, A. E., Jensen, S., & Nelson, C. A., 3rd (2017). Biological embedding of childhood adversity: from physiological mechanisms to clinical implications. *BMC medicine*, 15(1), 135. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0895-4>
17. Cecil CA, Viding E, Fearon P, Glaser D, McCrory EJ. Disentangling the mental health impact of childhood abuse and neglect. *Child Abuse Negl.* 2017 Jan;63:106-119. doi: 10.1016/j.chiabu.2016.11.024. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27914236.
18. Heim, C., & Binder, E. B. (2012). Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Experimental neurology*, 233(1), 102–111. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.10.032>
19. McCrory, E. J., & Viding, E. (2015). The theory of latent vulnerability: Reconceptualizing the link between childhood maltreatment and psychiatric disorder. *Development and psychopathology*, 27(2), 493–505. <https://doi.org/10.1017/S0954579415000115>.
20. Vogel, C., & Marcotte, E. M. (2012). Insights into the regulation of protein abundance from proteomic and transcriptomic analyses. *Nature reviews. Genetics*, 13(4), 227–232. <https://doi.org/10.1038/nrg3185>

21. Seo JS, Wei J, Qin L, Kim Y, Yan Z, Greengard P. (2018) Cellular and molecular basis for stress-induced depression. *Mol Psychiatry*. 2017 Oct;22(10):1440-1447. doi: 10.1038/mp.2016.118.
22. Papazoglou IK1, Jean A, Gertler A, Taouis M, Vacher CM. (2012) Hippocampal GSK3 β as a Molecular Link Between Obesity and Depression. *Mol Neurobiol*. 2015 Aug;52(1):363-74. doi: 10.1007/s12035-014-8863-x.
23. Chandran A, Iyo AH, Jernigan CS, Legutko B, Austin MC, Karolewicz B. (2013) Reduced phosphorylation of the mTOR signaling pathway components in the amygdala of rats exposed to chronic stress. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Jan 10;40:240-5. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.08.001.
24. Inkster, B. et al. (2018) 'GSK3 β : a plausible mechanism of cognitive and hippocampal changes induced by erythropoietin treatment in mood disorders?', *Translational psychiatry*, 8(1), p. 216. doi: 10.1038/s41398-018-0270-z.
25. Hur, E.-M. and Zhou, F.-Q. (2010) 'GSK3 signalling in neural development.', *Nature reviews. Neuroscience*, 11(8), pp. 539–51. doi: 10.1038/nrn2870.
26. Valvezan, A. J. and Klein, P. S. (2012) 'GSK-3 and Wnt Signaling in Neurogenesis and Bipolar Disorder.', *Frontiers in molecular neuroscience*, 5, p. 1. doi: 10.3389/fnmol.2012.00001.
27. Dunn, E. C., Soare, T. W., Zhu, Y., Simpkin, A. J., Suderman, M. J., Klengel, T., Smith, A., Ressler, K. J., & Relton, C. L. (2019). Sensitive Periods for the Effect of Childhood Adversity on DNA Methylation: Results From a Prospective,

Longitudinal Study. *Biological psychiatry*, 85(10), 838–849.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.12.023>

28. Aceto, G., Colussi, C., Leone, L., Fusco, S., Rinaudo, M., Scala, F., ... & Grassi, C. (2020). Chronic mild stress alters synaptic plasticity in the nucleus accumbens through GSK3 β -dependent modulation of Kv4. 2 channels.

Proceedings of the National Academy of Sciences, 117(14), 8143-8153.

29. Oliva, C. A., Vargas, J. Y., & Inestrosa, N. C. (2013). Wnts in adult brain: from synaptic plasticity to cognitive deficiencies. *Frontiers in cellular neuroscience*, 7, 224.

30. Etain, B., Lajnef, M., Brichant-Petitjean, C., Geoffroy, P. A., Henry, C., Gard, S., Kahn, J. P., Leboyer, M., Young, A. H., & Bellivier, F. (2017). Childhood trauma and mixed episodes are associated with poor response to lithium in bipolar disorders. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 135(4), 319–327.

<https://doi.org/10.1111/acps.12684>

31. Valvezan AJ, Klein PS. GSK-3 and Wnt signaling in neurogenesis and bipolar disorder. *Front Mol Neurosci* 2012;

32. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, Stubbs B, Solmi M, Veronese N, Herrmann N, Raison CL, Miller BJ, Lanctôt KL, Carvalho AF. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 May;135(5):373-387. doi: 10.1111/acps.12698. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28122130.

33. Ma K, Zhang H, Baloch Z. Pathogenetic and Therapeutic Applications of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) in Major Depressive Disorder: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2016 May 14;17(5):733. doi: 10.3390/ijms17050733. PMID: 27187381; PMCID: PMC4881555.
34. McEwen, B. S., & Stellar, E. (1993). Stress and the individual: mechanisms leading to disease. *Arch. Intern. Med.* 153(18), 2093-2101
35. Pilkay, S. R., Combs-Orme, T., Tylavsky, F., Bush, N., & Smith, A. K. (2020). Maternal trauma and fear history predict BDNF methylation and gene expression in newborns. *PeerJ*, 8, e8858. <https://doi.org/10.7717/peerj.8858>
36. Peters et al. (2010) Peters J, Dieppa-Perea LM, Melendez LM, Quirk GJ. Induction of fear extinction with hippocampal-infralimbic BDNF. *Science*. 2010;328:1288–1290
37. Danese, A., & McEwen, B. S. (2012). Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiology & behavior*, 106(1), 29–39. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.08.019>
38. Ridout KK, Parade SH, Seifer R, Price LH, Gelernter J, Feliz P, Tyrka AR. (2014) Interleukin 1B gene (IL1B) variation and internalizing symptoms in maltreated preschoolers. *Dev Psychopathol*. 2014 Nov;26(4 Pt 2):1277-87. doi: 10.1017/S0954579414001023.
39. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009;65:732-

40. Levine, M. E., Cole, S. W., Weir, D. R., & Crimmins, E. M. (2015). Childhood and later life stressors and increased inflammatory gene expression at older ages. *Social science & medicine* (1982), 130, 16–22.
<https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2015.01.030>
41. Fasick V, Spengler RN, Samankan S, Nader ND, Ignatowski TA.(2015) The hippocampus and TNF: Common links between chronic pain and depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015 Jun; 53:139-59. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.03.014.
42. Ridout KK, Parade SH, Seifer R, Price LH, Geiernter J, Feliz P, Tyrka AR. (2014) Interleukin 1B gene (IL1B) variation and internalizing symptoms in maltreated preschoolers. *Dev Psychopathol.* 2014 Nov;26(4 Pt 2):1277-87. doi: 10.1017/S0954579414001023.
43. Edwards KM, Bosch JA, Engeland CG, Cacioppo JT, Marucha PT. (2010) Elevated macrophage migration inhibitory factor (MIF) is associated with depressive symptoms, blunted cortisol reactivity to acute stress, and lowered morning cortisol. *Brain Behav Immun.* 2010 Oct;24(7):1202-8. doi: 10.1016/j.bbi.2010.03.011. Epub 2010 Apr 9.
44. Adams, J., Mrug, S., & Knight, D. C. (2018). Characteristics of child physical and sexual abuse as predictors of psychopathology. *Child abuse & neglect*, 86, 167–177. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2018.09.019>.

Resumen biográfico

Glenda Merari Lugo Ocaña es originaria de Hermosillo, Sonora. Es Médico Cirujano y Partero por la Universidad Autónoma de Nuevo León, misma institución donde estudió la Especialidad en Psiquiatría. Sus áreas de principal interés en Salud Mental son los Trastornos Afectivos y del Espectro Autista, Teoría de apego, Genética en Psiquiatría, Neurobiología de la creatividad, Neuroestética y Filosofía de la Ciencia.

