



Tesis Psicológica

ISSN: 1909-8391

ISSN: 2422-0450

Fundación Universitaria Los Libertadores

Reyes-Gualtero, Reynaldo Andrés; García-Aguirre, Jhonny  
Fernando; Cardona-Londoño, Kelly J.; Orrego-Cardozo, Mary  
Marcadores genéticos en el trastorno por estrés postraumático: polimorfismos en SLC6A4 y BDNF1  
Tesis Psicológica, vol. 17, núm. 2, 2022, -, pp. 1-36  
Fundación Universitaria Los Libertadores

DOI: <https://doi.org/10.37511/tesis.v17n2a3>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=139076704003>

- ▶ [Cómo citar el artículo](#)
- ▶ [Número completo](#)
- ▶ [Más información del artículo](#)
- ▶ [Página de la revista en redalyc.org](#)

UNEN [redalyc.org](https://www.redalyc.org)

Sistema de Información Científica Redalyc  
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso  
abierto

***PUBLICACIÓN ANTICIPADA EN LÍNEA*** (Versión previa a la diagramación). La Revista Tesis Psicológica informa que este artículo fue evaluado por pares externos y aprobado para su publicación en las fechas que se indican en la siguiente página. Este documento puede ser descargado, citado y distribuido, no obstante, recuerde que en la versión final pueden producirse algunos cambios en el formato o forma.

# Marcadores genéticos en el trastorno por estrés postraumático: polimorfismos en SLC6A4 y BDNF<sup>1</sup>

Genetic markers in posttraumatic stress disorder: polymorphisms in SLC6A4 and BDNF

Reynaldo Andrés Reyes-Gualtero<sup>2</sup>

Jhonny Fernando García-Aguirre<sup>3</sup>

Kelly J. Cardona-Londoño<sup>4</sup>

Mary Orrego-Cardozo<sup>5</sup>

*Recibido: Octubre 08 de 2021 Revisado: Marzo 17 de 2022 Aprobado: Agosto 10 de 2022*

**Cómo citar este artículo:** Reyes-Gualtero, R., García-Aguirre, J. F., Cardona-Londoño, K. & Orrego-Cardozo, M. (2022). Marcadores genéticos en el trastorno por estrés postraumático: polimorfismos en SLC6A4 y BDNF. *Tesis36s Psicológica*, 17(2) X-X. <https://doi.org/10.37511/tesis.v17n2a3>

<sup>1</sup>Derivado del proyecto de investigación: Identificación de marcadores moleculares sanguíneos de estrés y, polimorfismos y niveles de metilación en el gen del transportador de serotonina en víctimas del conflicto armado colombiano. Grupo de investigación: Neuroaprendizaje de la Universidad Autónoma de Manizales, Colombia. Entidad financiadora: Minciencias. Año de ejecución: 2019-2020.

<sup>2</sup>Joven investigador de pregrado Minciencias 2019-2020. Ingeniero Biomédico e Ingeniero Electrónico, Universidad Autónoma de Manizales. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8352-7518> Correspondencia: [reynaldo.reyesg@autonoma.edu.co](mailto:reynaldo.reyesg@autonoma.edu.co)

<sup>3</sup>Médico Cirujano. Estudiante de Doctorado en Ciencias Cognitivas. Docente investigador, Universidad Autónoma de Manizales. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2941-1001> Correspondencia: [jfergarcia@autonoma.edu.co](mailto:jfergarcia@autonoma.edu.co)

<sup>4</sup>MSc. en Bioinformática y Biología Computacional, Estudiante de Doctorado en Bioingeniería (KAUST). Docente investigadora, Universidad Autónoma de Manizales. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7111-3609> Correspondencia: [cardonakelly11@gmail.com](mailto:cardonakelly11@gmail.com)

<sup>5</sup>PhD. en Bioquímica y Biología Molecular. Docente del Doctorado en Ciencias Cognitivas. Departamento de Ciencias Básicas, Universidad Autónoma de Manizales. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9416-2355> Correspondencia: [maryorrego@autonoma.edu.co](mailto:maryorrego@autonoma.edu.co)

## Resumen

El trastorno por estrés postraumático (en adelante TEPT) es un desorden neuropsiquiátrico desarrollado en sujetos tras la exposición a un trauma, caracterizado por un amplio espectro de síntomas. Múltiples causas hacen que un individuo sea más sensible al estrés y, en consecuencia, presente mayor vulnerabilidad a desarrollar TEPT. Esta vulnerabilidad parece ser influenciada por factores genéticos. El objetivo de esta reflexión es presentar hallazgos relevantes en estudios de asociación entre TEPT y dos genes candidatos extensamente explorados, *SLC6A4* y *BDNF*, además de entender las bases moleculares de la influencia de los polimorfismos más estudiados (*5-HTTLPR* y Val66Met) en estos genes sobre la vulnerabilidad del TEPT. En general, se han encontrado asociaciones positivas, específicamente del alelo "S" (gen *SLC6A4*) y del alelo Met (gen *BDNF*) y su interacción con factores ambientales como variaciones de riesgo en el TEPT. Sin embargo, algunos resultados no son concluyentes, por tanto, es necesario que nuevos estudios empleen enfoques genéticos más acertados, contemplen múltiples genes o aborden sus estudios con GWAS.

**Palabras clave:** TEPT, marcadores genéticos, polimorfismos, *SLC6A4*, *BDNF*.

## Abstract

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a neuropsychiatric disorder that develops in subjects following exposure to a traumatic event and manifests in a broad spectrum of symptoms. Multiple factors can turn an individual more sensitive to stress and consequently, have a higher vulnerability to develop PTSD. It seems that this vulnerability is influenced by genetic factors. The aim of this reflection is to provide an overview of relevant findings in genetic associations studies in PTSD in two widely explored candidate genes, *SLC6A4* and *BDNF*, in addition to understand the molecular basis of the most studied polymorphism influence of these genes (*5-HTTLPR* and Val66Met) on PTSD vulnerability. Overall, positive associations have been found, particularly the *SLC6A4* "S" allele and the *BDNF* Met allele as risk variants and its

interaction with environmental factors in PTSD. Nevertheless, some findings are inconclusive, thus, new studies need to use more successful genetic approaches, to consider other genes, or address their studies with GWAS.

**Keywords:** PTSD, genetic markers, polymorphisms, SLC6A4, BDNF.

## Introducción

El TEPT es una condición y desorden neuropsiquiátrico altamente debilitante desarrollada en individuos que han experimentado experiencias traumáticas contra su integridad física o la de otros (American Psychiatric Association 2020; Kessler et al. 1995) como accidentes, exposición a zona de combate, violencia sexual o física, desastres naturales, entre otros (Almli *et al.*, 2014). Estadísticas muestran que, alrededor del 40-90% de la población ha experimentado en su vida, al menos uno de los posibles eventos desencadenantes del TEPT, sin embargo, la prevalencia del trastorno es solo de 5.6%, demostrando que no todas las personas con incidencias de trauma cumplen los criterios de diagnóstico (Kessler *et al.*, 1995, 2005; K. C. Koenen *et al.*, 2017); ésta marcada desproporción sugiere que existen factores que afectan la susceptibilidad individual a este desorden, como la predisposición a la resiliencia o la mitigación de las afectaciones ambientales.

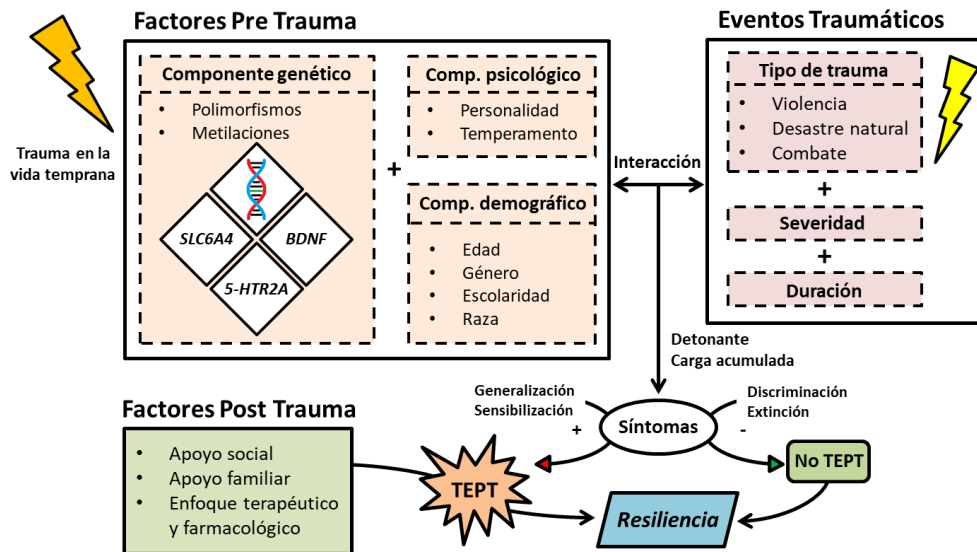
De acuerdo con la quinta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) (American Psychiatric Association 2022), el TEPT pasa de ser un desorden relacionado con la ansiedad y se reconoce como un trastorno debido a traumas y estresores que puede ocurrir a cualquier persona que haya sido testigo de eventos traumáticos de diferente índole, y cuyos síntomas se encuentren dentro de las siguientes 4 principales categorías o criterios de diagnóstico: intrusión, evitación de triggers, alteraciones negativas en la cognición y el humor, y cambios en el Arousal y reactividad (American Psychiatric Association 2020, 2022).

El TEPT es particularmente único debido al amplio espectro de manifestaciones clínicas que pueden presentarse en cada persona, sin embargo, mantiene un patrón

básico que permite ser diagnosticado (Stein *et al.*, 2002). En esencia, se caracteriza por un permanente estado de miedo y terror causado por recuerdos intrusivos que reviven un trauma, llevan a la sensibilización del individuo ante otros estímulos, lo que provoca fallas en la discriminación y extinción de estos recuerdos intrusivos (Banerjee *et al.*, 2017). Se categorizan los síntomas más comunes como afectivos, cognitivos, conductuales y fisiológicos (Krasowska *et al.*, 2018). En relación con síntomas afectivos, las personas son incapaces de experimentar emociones positivas, expresan sentimientos negativos sobre sí mismos o los demás, dificultad para mantener relaciones personales y son pesimistas respecto al futuro. Los síntomas cognitivos se expresan en forma de pensamientos intrusivos como pesadillas y *flashbacks*, estados de hiperactivación como insomnio. Si es un trauma muy severo, un estímulo inesperado puede desencadenar una respuesta de exaltación exagerada, dando lugar a manifestaciones conductuales, como aumento en el estado de alerta (hipervigilancia) y evitación de estímulos asociados al trauma (Hoge *et al.*, 2004). Finalmente, se presentan cambios fisiológicos como incremento del ritmo cardíaco, transpiración, dolores musculares o viscerales y pérdida de habilidades ya aprendidas como el habla o el control de esfínteres (Krasowska *et al.*, 2018; Morrison & Ressler, 2014).

La etiología del TEPT no es comprendida en su totalidad y se ha concluido que es multifactorial; incluso se reporta que tiene un alto nivel de heterogeneidad, existiendo 636.120 formas de presentación (Galatzer-Levy & Bryant, 2013). Además de los posibles eventos que pueden desencadenar sus manifestaciones clínicas, otros factores de riesgo o protección pueden tener influencia acumulativa sobre los traumas e influir en la vulnerabilidad o resiliencia del trastorno (Banerjee *et al.*, 2017) como factores ambientales, heredabilidad genética, rasgos de personalidad, forma del trauma, estrés en la vida temprana y redes de apoyo (Almli *et al.*, 2014). Para relacionar estas influencias en la vulnerabilidad o resiliencia se consideran 3 áreas de investigación: factores pre-trauma, factores relacionados con el evento traumático y factores post-trauma (Krasowska *et al.*, 2018) representados en la figura 1.

**Figura 1: Factores que influyen en la vulnerabilidad o resiliencia del TEPT**



Fuente: Autores

Se muestran factores de riesgo o protectores del TEPT en 3 categorías: primero, factores pre-trauma como heredabilidad de **genes de riesgo** (polimorfismos y patrones de metilación), psicológicos y demográficos (edad y género) que interactúan con posibles traumas de la vida temprana, induciendo una carga acumulada por exposición que puede ser detonante de riesgo para un trastorno de ansiedad como el TEPT bajo condiciones ambientales propicias. Segundo, los factores vinculados con la experiencia traumática “actual” relacionan el tipo de trauma (violencia, desastres naturales, combate) con su severidad y duración; de esta forma, si durante el trauma existe una carga acumulada (pre-trauma), se presenta mayor vulnerabilidad. Esto causa que el recuerdo del trauma (memoria de miedo aprendida) se consolide a largo plazo induciendo síntomas característicos del TEPT; si no se cuenta con factores protectores, se falla en discriminar y extinguir estos recuerdos, desarrollando TEPT crónico. Por último, los factores post-trauma, intentan contrarrestar los efectos de la carga acumulada con apoyo social o enfoques terapéuticos no farmacológicos (basados en exposición) y farmacológicos. De esta forma se puede concebir el desarrollo del TEPT como un proceso que recibe contribuciones ambientales y genéticas, con influencia en

los procesos de respuesta al estrés (Almli *et al.*, 2014; Mark W. Logue *et al.*, 2015) (Esquema elaborado por los autores).

Existe creciente evidencia que respalda al TEPT como una condición heredable, que indica la existencia de mecanismos biológicos de susceptibilidad genética, que subyacen al riesgo y protección para el desarrollo del trastorno (Afifi *et al.*, 2010). Los estudios en gemelos y familiares han sido clave en fundamentar esta influencia; de acuerdo con Stein *et al.* (2002), los padres con TEPT tienen hijos con mayores tasas de esta alteración que la población general. En sobrevivientes al holocausto con TEPT se encontró mayor probabilidad de tener hijos con este trastorno que población sin TEPT (Yehuda *et al.*, 1998); resultado que coincide con la tasa de 12,9% de TEPT en la descendencia de refugiados en Camboya cuando ninguno de los padres era diagnosticado con esta patología, pero, si uno de los dos padres tenía TEPT la tasa aumentaba y, si ambos padres habían sido diagnosticados, se incrementaba hasta 41,2% (SACK *et al.*, 1995). Por otro lado, se ha identificado que gemelos monocigóticos tienen mayor probabilidad de desarrollar TEPT que aquellos dicigóticos (Stein *et al.*, 2002); un estudio encontró que había una mayor prevalencia en gemelos monocigóticos y que, tras el trauma, las contribuciones genéticas representaban aproximadamente un tercio (30%) de la variación en el riesgo del trastorno (True *et al.*, 1993). Resultados que dan soporte teórico para que se realicen estudios biológicos del TEPT que permitirían, eventualmente, caracterizar a nivel molecular y genético el trastorno y, en compañía de la caracterización psiquiátrica, proporcionar nuevas alternativas para abordar eficaz e integralmente este trastorno desde su diagnóstico temprano hasta el tratamiento.

Existen esfuerzos encaminados a estudiar la influencia genética del TEPT para encontrar marcadores válidos que sugieran un cambio en el riesgo de padecerlo. Las investigaciones se centran en identificar genes candidatos involucrados en la neurobiología y fisiopatología del TEPT; por ejemplo, variaciones en genes relacionados con su desarrollo, como polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) o número variable de repeticiones en tándem (VNTR) en regiones codificantes, en secuencias promotoras y reguladoras que influyen en los niveles y patrones de expresión génica (D'Souza & Craig, 2006). El TEPT se ha abordado para este fin como un fenotipo heterogéneo del trastorno del miedo y del estrés, en el que participan

distintos sistemas neuro-hormonales y de neurotransmisión de múltiples áreas cerebrales como la amígdala, el hipocampo, la corteza prefrontal, entre otras, involucradas en los procesos que dan lugar a las manifestaciones clínicas (Newport & Nemeroff, 2000; Shin & Liberzon, 2010). Por ejemplo, el hipocampo es importante en el procesamiento efectivo del trauma y la formación de nuevos recuerdos. Es decir, cuando esta región es afectada por acción del estrés, ocurre un proceso de regulación negativa debido a la alta liberación de cortisol por el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), lo que puede dañar permanentemente esta estructura y ocasionar alteración crónica de procesos de consolidación de recuerdos recientes y finalmente, disminuir la capacidad para discriminar estímulos sensoriales que pueden estar o no relacionados a un trauma, provocando manifestaciones como recuerdos o *flashbacks* disociativos (Krasowska *et al.*, 2018). Esta afectación se evidencia como daño neuronal con subsecuente disminución en el volumen hipocampal, alteración asociada con una mayor susceptibilidad al TEPT (Reyes Ticas, 2008).

Se han abordado genes que participan en las vías de señalización subyacentes al TEPT: el eje HHA (*FKBP5*, *CNR1*, *GCCR*, *CRH1R*), las vías serotoninérgicas (*SLC6A4*, *5-HTR2A*), dopaminérgicas (*SLC6A3*, *DRD2*, *DRD4*), de neuropéptidos (*NPY*), el locus cerúleo-noradrenérgico (*COMT*, *ADRB1*, *ADRB2*) y, consolidación y estabilización de la memoria (*WWC1*, *PRKCA*) (Mark W. Logue *et al.*, 2015; Z. Wang *et al.*, 2011). Aunque estos genes tienen un sustento importante para su estudio, el gen transportador de serotonina (*SLC6A4*) ha sido el marcador genético más explorado en la etiología del TEPT por su participación en mecanismos de regulación emocional e interacción con las vías de respuesta al estrés (Ryan *et al.*, 2016). Adicionalmente, este transportador es el blanco terapéutico de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) como primera línea de tratamiento farmacológico para el TEPT y otros desórdenes afectivos, lo que aporta más evidencia de *SLC6A4* como un potencial gen candidato (Brady *et al.*, 2000).

Por otro lado, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), neurotrofina que se encuentra en el sistema nervioso central y periférico como un factor de crecimiento y supervivencia neuronal, ha cobrado gran importancia debido a su rol en la modulación de la respuesta al miedo y regulación de la respuesta al estrés; éste se

expresa en procesos de crecimiento y diferenciación neuronal, plasticidad de estructuras como el hipocampo; además, modula los cambios sinápticos como la potenciación a largo plazo (LTP) en la formación de la memoria asociativa (Bliss & Collingridge, 1993; Miller *et al.*, 2017).

La sustancial evidencia sugiere que existen variables de riesgo en genes que pueden implicar susceptibilidad individual para el desarrollo o resiliencia del TEPT (Seligowski *et al.*, 2020). Sin embargo, estos mecanismos no están claros y los resultados de estudios no son concluyentes. Esta reflexión aborda hallazgos relevantes en estudios que relacionan el componente genético con el TEPT y que incluyen variables genéticas en dos genes candidatos (*SLC6A4* y *BDNF*), explora sus interacciones con factores ambientales y su papel en la susceptibilidad de padecer TEPT o en la severidad de los síntomas. Además, busca entender la influencia de los polimorfismos en las bases moleculares del trastorno. Para esta reflexión se realizó una búsqueda de literatura en las bases de datos Scopus, Web of Science y PubMed con la ecuación: “PTSD” AND “Stress” AND “Polymorphism”, restringiendo la aparición de estos términos al título y palabras clave de artículos de investigación, revisión y capítulos de libros que abordan asociaciones de polimorfismos genéticos de *SLC6A4* y *BDNF* con TEPT.

## **TEPT y región polimórfica del transportador de serotonina**

*Sistema Serotoninérgico: Serotonina e Influencia en el TEPT:* La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es un neurotransmisor con amplia distribución en el sistema nervioso central, fundamental en la modulación de la respuesta al estrés en la amígdala, así como en la regulación del comportamiento emocional (Wang *et al.*, 2011); el sueño; la agresión y el neurodesarrollo. Además, influye en plasticidad cerebral, alteraciones en función neuroendocrina y algunos desórdenes afectivos (Esau *et al.*, 2008). Así, la alteración de los niveles de serotonina en la hendidura sináptica de las neuronas de este sistema ha sido relacionado con el TEPT (Banerjee *et al.*, 2017; Sayin *et al.*, 2010). Algunos genes de este sistema están involucrados en: modificaciones

estructurales (neuroplasticidad del hipocampo) (Rabl *et al.*, 2014) y funcionales de regiones límbicas (respuesta emocional al miedo y algunos rasgos de ansiedad) como un mecanismo de adaptación a cambios ambientales y respuesta a los niveles de cortisol ante el estrés agudo (Nees *et al.*, 2018a, 2018b).

Gen del transportador de serotonina, función de la proteína, variaciones polimórficas: El gen que codifica el transportador de serotonina (SERT por sus siglas en inglés), conocido como *SLC6A4* (solute carrier family 6 member 4) o *5-HTT* (5-HT transporter), está ubicado en el cromosoma 17q11 en humanos (Mendonça *et al.*, 2019) y expresa una proteína integral de membrana en el botón presináptico que controla la duración y cantidad de serotonina en la sinapsis, regula la homeostasis y distribución espacial e intensidad de la señal de serotonina con sus receptores al transportar la serotonina desde la hendidura sináptica a la neurona presináptica (Esau *et al.*, 2008; Mendonça *et al.*, 2019).

Región Polimórfica 5-HTTLPR (Enfoque Bialélico “S” y “L”). Se han reportado dos polimorfismos potencialmente funcionales en *SLC6A4*. *5-HTTLPR* (*serotonin-transporter-linked polymorphic region*) es la región polimórfica más estudiada, ubicada en la región promotora, 1 kpb “upstream” del sitio de inicio de transcripción (A. Heils *et al.*, 1995). Por su localización, esta región modula: la tasa transcripcional de *SLC6A4*, la disponibilidad de 5-HTT y la recaptación de 5-HT (K. P. Lesch *et al.*, 1994). Es un polimorfismo de inserción o delección (ins/del) de 44 pb que da lugar a dos alelos, el largo “L” (long) con 16 repeticiones o el corto “S” (short) con 14 repeticiones (Armin Heils *et al.*, 1996). Distintos autores han reportado que el alelo “S” reduce la eficiencia transcripcional del gen *SLC6A4*, lleva a un bajo nivel de ARNm y proteína y, a menor actividad de recaptación celular de serotonina (Y. M. Wang *et al.*, 2012). Así, el mayor riesgo de desarrollar TEPT, como susceptibilidad genética ante la exposición a un evento estresante o traumático está asociado a ser portador del alelo “S” para el polimorfismo *5-HTTLPR* (H. J. Lee *et al.*, 2005).

Este efecto sobre la disponibilidad de 5-HTT por cambios polimórficos se ha estudiado por asociación entre genotipos de *5-HTTLPR* y varios rasgos de ansiedad o depresión (Caspi *et al.*, 2003; Gotlib *et al.*, 2008; Kim *et al.*, 2007; Klaus Peter Lesch *et*

*al.*, 1996a; Mendonça *et al.*, 2019), incluido el TEPT. El primer reporte fue publicado por Lee *et al.* (2005), en un estudio de casos-controles, donde examinaron la influencia del genotipo de *5-HTTLPR* en la susceptibilidad de desarrollar TEPT. Encontraron que la frecuencia del genotipo “S/S” era significativamente mayor en estos pacientes comparado con controles sanos y concluyeron que el genotipo “S/S” es uno de los factores genéticos de riesgo de sufrir TEPT.

En relación con las influencias ambientales, se ha reportado interacción gen-ambiente (GxE); por ejemplo, Tian *et al.* (2015) examinaron mediante un modelo de regresión logística si los factores ambientales podrían interactuar con el alelo de riesgo de *5-HTTLPR* y afectar el desarrollo del TEPT en adolescentes sobrevivientes a terremotos. Este modelo mostró un efecto positivo de la región polimórfica en la incidencia de TEPT, la probabilidad de desarrollar el trastorno era casi el doble en individuos con el alelo “S” y con una alta exposición al evento traumático. Asociaciones similares han sido encontradas por Kilpatrick *et al.* (2007), quienes reportaron que el alelo “S” de baja expresión del gen aumenta el riesgo de TEPT sólo si la exposición a un huracán había sido intensa y no presentaba un sistema de apoyo emocional o social. Otros estudios respaldan estos hallazgos (Navarro-Mateu *et al.*, 2019), por ejemplo, individuos chinos, sobrevivientes de terremotos, con el genotipo “L/L” y una alta exposición a trauma experimentaron menos síntomas de intrusión y evitación, de acuerdo con el DSM-5, que aquellos portadores del alelo “S” (L. Liu *et al.*, 2018).

En contraste con los hallazgos previos, múltiples estudios no han reportado asociación directa entre *5-HTTLPR* y TEPT. Mellman *et al.* (2009) no encontraron asociación significativa entre TEPT y los alelos clasificados de acuerdo con el nivel de expresión funcional en una población de adultos afroamericanos. Además, las frecuencias de los alelos difieren de los reportados en otros estudios (H. J. Lee *et al.*, 2005). Igualmente, se exploró la posible asociación entre *5-HTTLPR*, la severidad del TEPT y los mecanismos de afrontamiento sin obtener resultados concluyentes que soporten una conexión entre *5-HTTLPR* y este rasgo fenotípico (Kraviü *et al.*, 2019). Xiao *et al.* (2019) no encontraron efectos estadísticamente significativos del *5-HTTLPR* en el riesgo de sufrir TEPT en adolescentes sobrevivientes a un terremoto. Incluso, se ha reportado un efecto contrario de los alelos, en el cual sugieren al alelo “S” con un rol

protector en el riesgo de desarrollar TEPT (Thakur *et al.*, 2009). Grabe *et al.* (2009) estudiaron la interacción del genotipo de *5-HTTLPR* y el número de eventos traumáticos para predecir el desarrollo del trastorno; encontraron un efecto aditivo del número de eventos traumáticos con el alelo “L”, concluyendo que, portadores del alelo de alta expresión “L” son más susceptibles a desarrollar el trastorno, a pesar de la extensa literatura que reporta al alelo de baja expresión “S” como el alelo de riesgo.

Las anteriores discrepancias pueden atribuirse a múltiples influencias de orden étnico-racial, poder estadístico por número de muestras, abordaje analítico, genotipado, influencias poligénicas o variables demográficas. Según la raza de la población estudiada, varía la distribución de la frecuencia de los alelos “S” y “L”; la más marcada diferencia está entre afroamericanos, quienes presentan una mayor frecuencia del alelo “L” respecto a europeos-americanos (Lotrich *et al.*, 2003; Roy *et al.*, 2007). Distribución que podría explicar las inconsistencias en el estudio de Mellman *et al.* (2009), ya que en su población la frecuencia del alelo “L” era menor y la del “S” mayor que lo reportado en otros estudios con afroamericanos (Gelernter *et al.*, 1997; Lotrich *et al.*, 2003; Roy *et al.*, 2007; Xie *et al.*, 2009). Además, estas diferencias pueden relacionarse con las limitaciones del estudio por el tamaño de su muestra. En comparación a razas blancas, los afroamericanos presentan mayores tasas de TEPT (Breslau *et al.*, 2006; Mellman *et al.*, 2009), lo que resulta contradictorio considerando que en esta población es más común encontrar el alelo “L” que no confiere riesgo, esto podría sugerirnos que bajo ciertas condiciones ambientales que aún no se han considerado, el alelo “L” puede jugar un papel modulador en el riesgo del desarrollo de este trastorno o que, específicamente para este tipo de población, existen otras variaciones genéticas con mayor peso e influencia que *5-HTTLPR* sobre las respuestas fisiológicas ante un trauma.

Los resultados opuestos de Grabe *et al.* (2009) y Thakur *et al.* (2009) pueden explicarse a la luz de la hipótesis de susceptibilidad diferencial (Kim-Cohen & Turkewitz, 2012). Esta propone que no existen genes o alelos específicamente de riesgo, existen simplemente genes que generan una respuesta diferencial a las influencias ambientales presentándose como factores de riesgo o protectores en diferentes circunstancias, dependiendo de la naturaleza positiva o negativa de esta influencia. Así, existen genes

que favorecen la plasticidad en lugar de genes de riesgo (J. Belsky *et al.*, 2009; Jay Belsky & Pluess, 2009). Hipótesis con apoyo empírico de Kilpatrick *et al.* (2007) cuando el alelo “S” fue un factor de riesgo para desarrollar TEPT sólo cuando la exposición al huracán era intensa y en ausencia de apoyo social. También concuerda con reportes que asociaron el alelo “S” con un alto riesgo de desarrollar TEPT en ambientes de alto riesgo (altas tasas de crimen y desempleo), mientras que en ambientes de bajo riesgo fue asociado como un factor protector del TEPT (Koenen *et al.*, 2009).

SNP rs25531 (enfoque trialélico de 5-HTTLPR S' y L'). Estudios recientes han identificado un nuevo SNP (*single nucleotide polymorphism*) dentro de 5-HTTLPR con variantes A/G (rs25531), observadas en la posición 6 de las dos primeras repeticiones de 22 pb que forman el alelo “L” (Nakamura *et al.*, 2000), dando lugar así a un polimorfismo funcional trialélico (S, L<sub>A</sub> y L<sub>G</sub>) (Zhao *et al.*, 2017), donde la variante de riesgo es conferida por la base G, porque sus niveles de expresión de *SLC6A4* son similares entre el alelo “L<sub>G</sub>” y el alelo “S” (Parsey *et al.*, 2006). Para fines prácticos, este locus trialélico ha sido reclasificado, unificando 5-HTTLPR y rs25531 de acuerdo con su nivel de expresión en distintos estudios así: “S” y “L<sub>G</sub>” como **S'** (riesgo) y, “L” y “L<sub>A</sub>” como **L'** (no riesgo). Este enfoque podría explicar por qué previas investigaciones que abordaban 5-HTTLPR como un polimorfismo bialélico no eran concluyentes en su intento por replicar los resultados obtenidos por otros investigadores.

Con este nuevo enfoque, investigadores examinaron, mediante un estudio transversal, los efectos de distintos eventos traumáticos (adversidad infantil y traumas en la vida adulta), los genotipos de 5-HTTLPR y las interacciones GxE en la etiología y riesgo de desarrollar TEPT en dos poblaciones independientes (582 individuos europeos-americanos y 670 afroamericanos) (Xie *et al.*, 2009). Encontraron que el polimorfismo por sí solo no predecía el inicio del TEPT, y que era necesaria la interacción con eventos traumáticos que modulen el riesgo de aparición y la severidad de los síntomas (especialmente en individuos con más de un evento traumático y en combinación con ambos tipos de trauma). El riesgo estaba conferido para aquellos con 1 o 2 copias del alelo S' (ya sea S o L<sub>G</sub>) en contraste a homocigotos para el alelo L'. Diferencias en la frecuencia de los alelos en ambos grupos fueron encontradas: 56.3% y 43.7% de L' y S' respectivamente para los europeos-americanos y, 77.8% y 22.2%

para afroamericanos, frecuencias consistentes con estudios previos (Gelernter *et al.*, 1997).

Posteriormente, Xie *et al.* (2012) llevaron a cabo la replicación de su anterior estudio (Xie *et al.*, 2009) con una muestra aún más grande (n=5178) para explorar la interacción entre *5-HTTLPR* y la adversidad en la infancia en el riesgo de desarrollar TEPT. Encontraron que, como reportaron previamente, en individuos con eventos estresantes durante su infancia y portadores de una o dos copias del alelo "S" se incrementa el riesgo de desarrollar TEPT. Sin embargo, hubo un nuevo hallazgo, esta interacción GxE solo se presentó en europeos-americanos y no en afroamericanos, en los cuales la interacción no fue estadísticamente significativa. Concluyeron que, aunque replicaron sus observaciones y resultados anteriores en relación con el papel de *5-HTTLPR* como moderador de fenotipos de ansiedad y depresión en contextos de estrés y adversidad, estas interacciones aún no son claras en la población afroamericana y se requieren más estudios en esta población, como fue mencionado anteriormente en estudios con enfoque bialélico (Mellman *et al.*, 2009). En la genotipificación, los investigadores abordaron el enfoque bialélico, porque incluir rs25531 no modificó los resultados y los estudios de GxE tampoco lo incluían; este enfoque de análisis permite inferir que al incluir rs25531, posiblemente se hubieran encontrado interacciones GxE (*5-HTTLPR* x Adversidad en la infancia) en la población afroamericana.

En estudio similar con soldados del ejército de Estados Unidos, se examinó la interacción entre el genotipo *5-HTTLPR* y condiciones estresantes en zona de combate para predecir el desarrollo del TEPT, síntomas de ansiedad y depresión (Telch *et al.*, 2015). Hallaron que este polimorfismo modula la relación entre el nivel de los estresores en zona de guerra y los síntomas de afectación emocional. Así, los soldados con altos niveles de exposición a estresores y portadores de uno o dos alelos S' (S o L<sub>G</sub>) presentaron mayor sintomatología de TEPT, depresión y ansiedad en comparación con homocigotos para el alelo L'. Concluyeron que el genotipo *5-HTTLPR* modera la sensibilidad individual a estresores en zonas de guerra y la expresión de afectación emocional, incluyendo síntomas de TEPT.

Se han reportado otras asociaciones positivas entre el riesgo de desarrollar TEPT y este polimorfismo con el enfoque trialélico (Bryant *et al.*, 2010; Graham *et al.*,

2013). En este sentido es relevante el trabajo de Wang *et al.* (2011), quienes investigaron el rol de los tres alelos de *5-HTTLPR* en el diagnóstico y severidad del TEPT en una cohorte de más de 380 veteranos de guerra. Los resultados apoyaron la hipótesis de que la variante S' estaba asociada con el TEPT. Reportaron asociación del genotipo S'/S' con mayores puntajes en el CAPS (Clinical Administered PTSD Scale) y con mayor severidad de los síntomas en comparación con L'/L' y, al considerar que la distribución de los alelos variaba en función del grupo étnico o racial, realizaron los análisis para el diagnóstico y severidad del TEPT en un subgrupo único de europeos-americanos con resultados consistentes a los de la muestra completa. Estos hallazgos coinciden con estudios similares en otras poblaciones con TEPT (Kolassa *et al.*, 2010; H. J. Lee *et al.*, 2005); en el grupo con TEPT el genotipo S'/S' es el más común, seguido de los heterocigotos (S'/L'), mientras que para el grupo control el más común es el heterocigoto (S'/L'). No fue posible analizar las interacciones GxE ya que no se evaluó el trauma acumulativo durante la vida de los sujetos, además de no conocer su severidad en combate en toda la muestra.

En contraste con lo anterior, no se encontraron asociaciones en una de dos muestras poblacionales en un estudio de Liu *et al.* (2015) en el que replicaron la investigación de Wang *et al.* (2011) con una muestra mayor y mejor caracterizada fenotípicamente en términos de raza y etnia (muestras independientes de 1.550 veteranos NHB (raza negra no hispánica) y 2.555 veteranos NHW (raza blanca no hispánica)), y segundo, probaron la hipótesis de que el alelo S' modera el efecto de la exposición a combate en el riesgo de desarrollar TEPT (interacción GxE). Observaron un efecto aditivo significativo para *5-HTTLPR* en la muestra NHB, para quienes la probabilidad de tener un diagnóstico de TEPT aumentó 1.502 por cada alelo S' de acuerdo con el OR (*odds ratio*). Asimismo, la tasa de veteranos diagnosticados con TEPT fue mayor en homocigotos S' que en portadores del alelo L'. Sin embargo, interacciones GxE no fueron significativas en el modelo de regresión logística aplicado tanto para NHB como NHW, además, para esta última muestra no se observó ningún efecto significativo del polimorfismo sobre la tasa de prevalencia de TEPT. Aunque replicaron los resultados de Wang *et al.* (2011) solo para la muestra NHB encontraron discrepancias en cuanto a la influencia de *5-HTTLPR* en NHW e interacciones

ambientales en ambos grupos. Existe discusión al respecto, en la que se considera que el enfoque analítico dio lugar a la diferencia de resultados entre NHB y NHW, ya que Wang *et al.* (2011) incluyeron ambos grupos raciales de veteranos en un mismo análisis y posteriormente analizaron sólo europeos-americanos dejando de lado asociaciones específicamente con afroamericanos, mientras que Liu *et al.* (2015) agruparon la muestra por raza. En cuanto a interacciones GxE, se cree que no se presentaron por el tipo específico de trauma y experiencias estresantes de los veteranos que difieren a las evaluadas en poblaciones civiles en estudios GxE donde sí se observan estas interacciones.

El descubrimiento de rs25531 junto a 5-HTTLPR como un polimorfismo funcionalmente trialélico en SLC6A4 implica un replanteamiento de los resultados en estudios que abordan este último como un polimorfismo bialélico. Estos estudios asocian variaciones genéticas en SLC6A4 con cambios fenotípicos como los síntomas o severidad del TEPT, sustentado en alelos de riesgo. En este orden de ideas, no sería preciso indicar que no existe relación entre 5-HTTLPR y el TEPT por estudios donde no se encontraron asociaciones significativas, ya sea porque la distribución del alelo “S” y “L” era casi similar dentro del grupo con TEPT, o porque en el grupo con TEPT había más portadores del alelo “L” que “S”, refutando la hipótesis de que “S” es un alelo de riesgo. Tomando este último caso, pudo suceder que varios portadores del alelo “L” tuvieran contenido el alelo “L<sub>G</sub>” de rs25531 (considerado de riesgo) en el grupo con TEPT y a su vez incrementara el número de sujetos portadores de un alelo de vulnerabilidad. Esto puede verse reflejado en los resultados de Xie *et al.* (2009) sobre el efecto de los genotipos de 5-HTTLPR en el riesgo de desarrollar TEPT que evidenció, tanto para afroamericanos como europeos-americanos, que la frecuencia de los genotipos de riesgo aumentó al incluir rs25531. Inicialmente en afroamericanos la frecuencia de genotipos fue 66% “L/L”, 33.6% “L/S” y 5.4% “S/S”; tras incluir rs25531 la frecuencia de variantes de riesgo cambió así: 32.2% L’/L’, 46.1% L’/S’ y 21.6% S’/S’, validando la hipótesis de que el enfoque bialélico pudo haber sesgado el análisis de los datos. Adicionalmente, en un meta-análisis analizaron la interacción entre 5-HTTLPR, estrés y TEPT en estudios estratificados en clasificación bi-y-trialélica (Zhao *et al.*, 2017); encontraron resultados más robustos y contundentes para aquellos estudios con

enfoque trialélico, sugiriendo que este enfoque refleja mejor y de manera precisa la interacción entre *5-HTTLPR*, estrés y TEPT, ya que la interacción para bialélicos falló en alcanzar el nivel de significancia del meta-análisis. Por esto es importante que estudios de asociación genética con *SLC6A4* se establezca una metodología con enfoque trialélico, teniendo como variable de riesgo S' (S y L<sub>G</sub>) y de no riesgo L' (L y L<sub>A</sub>). Adicionalmente, sería de importancia replicar estudios no concluyentes abordando el enfoque trialélico para *5-HTTLPR*.

### **TEPT y el factor neurotrófico derivado del cerebro**

En casos de adversidad ambiental como estrés crónico, la neuroplasticidad es crítica por su rol en la moderación y adaptación a los cambios ambientales (Guillén-Burgos & Gutiérrez-Ruiz, 2018); particularmente, este proceso está ligado con la función del eje HHA, en el cual el hipocampo interviene en el proceso de retroalimentación negativa al ser un punto objetivo de acción del cortisol. Este mecanismo de acción del cortisol sobre el hipocampo y en condiciones crónicas induce una pérdida de volumen que ha sido estudiada en trastornos neuropsiquiátricos como el TEPT (Rabl et al., 2014). El hipocampo está implicado en la extinción del miedo condicionado al adquirir nuevos recuerdos emocionalmente seguros que sobrescriben los recuerdos de miedo previamente consolidados. Igualmente, la pérdida de su volumen se asocia con déficits en la extinción de recuerdos, lo que explica la incapacidad para desaprender el miedo condicionado en pacientes con TEPT y la manifestación de síntomas como los flashbacks (Kühn & Gallinat, 2013). Esta relación directa de la plasticidad del cerebro, que modifica funciones sinápticas, varía sus conexiones neuronales y altera el volumen de ciertas estructuras cerebrales como respuesta de adaptación a las demandas del ambiente (Redolar 2014), sugiere que los factores de crecimiento como las neurotrofinas, moléculas de señalización críticas para el desarrollo del sistema nervioso, juegan papel importante en mecanismos de adaptación neuronal (neuroplasticidad) ante el estrés (Arancio & Chao, 2007). Dentro de esta familia, la neurotrofina más abundante del sistema nervioso es el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF por sus siglas en inglés) que en conjunto con

su receptor de alta afinidad TrkB (receptor tirosina kinasa B) intervienen en la consolidación de memorias y función celular (Lu *et al.*, 2008; Tudor *et al.*, 2018).

El gen *BDNF*, ubicado en el cromosoma 11p13 (Cattaneo *et al.*, 2016), codifica esta neurotrofina expresada en mayor cantidad en regiones del sistema límbico involucradas en la memoria y respuesta emocional como corteza prefrontal, hipocampo y amígdala (Minichiello, 2009), regula fenómenos de crecimiento, diferenciación, mantenimiento, regeneración y supervivencia celular de las neuronas, influye en el aprendizaje y formación de memoria asociativa y modula cambios en la plasticidad sináptica como la LTP del hipocampo y la conectividad neuronal (Guo *et al.*, 2018; J. L. C. Lee *et al.*, 2004). Participa en la reactividad del eje HHA y en la reparación neuronal post estrés (Nees *et al.*, 2018b), lo que sugiere que un desbalance en su expresión puede influir en la sensibilización ante estímulos estresantes.

La expresión de *BDNF* se puede dar por dos vías, una metabotrópica de respuesta lenta, inducida por serotonina y otra ionotrópica de respuesta rápida inducida por glutamato, que activan la transcripción del ARNm para posterior traducción en el soma o terminales del axón donde se libera e induce efectos antidepresivos (Duman & Voleti, 2012). Al unirse con el receptor TrkB en las células diana, genera una bioseñalización en la neurona que involucra autofosforilación de residuos de tirosina para activar las cascadas de señalización intracelular MAPK, PI3K-Akt y PLC- $\gamma$  (Duman & Voleti, 2012; Minichiello, 2009), dando lugar a la transcripción de genes, de forma que *BDNF* controla, la plasticidad sináptica, la neuroprotección y la neurogénesis y, mantiene la integridad del hipocampo para un buen proceso de consolidación de la memoria (Guo *et al.*, 2018). Con este fundamento molecular y varios estudios en cerebros post-mortem se encontró que en pacientes con depresión, la expresión del *BDNF* en el hipocampo era reducida en comparación a controles (Dwivedi, 2010). Por otro lado, se ha inferido que variaciones genéticas en *BDNF* podrían alterar estos mecanismos y deteriorar las vías de señalización que confieren protección a las neuronas, resultando en disminución de volumen hipocampal o inhibición o disminución de algunos mecanismos de supervivencia como la extinción del miedo o consolidación de la memoria (Banerjee *et al.*, 2017).

Se han reportado múltiples SNP en *BDNF*, sin embargo, el más estudiado con relación al TEPT es rs6265, encontrado en un 25-30% de la población (Miller *et al.*, 2017; Shimizu *et al.*, 2004). Esta variación implica el cambio de Guanina a Adenina en la posición 196 (G196A), que sustituye el aminoácido valina por metionina en el codón 66 de *BDNF*, también conocido como Val66Met (Notaras & van den Buuse, 2020). Esto resulta en reducción/bloqueo del tráfico de ARNm a las dendritas, deficiente empaquetamiento de *BDNF* y reducida secreción que afecta la señalización *BDNF-TrkB* (Egan *et al.*, 2003). Estos resultados, basados en modelos *in-vitro* de cultivos neuronales hipocampales transfectados con el alelo Met, que resultan en una reducida secreción y aparente ausencia de *BDNF* dentro de gránulos secretores (Chen *et al.*, 2004). De esta forma, se ha asociado el alelo Met (A) como factor de riesgo de una ineficiente respuesta ante las demandas del entorno, como consolidar experiencias traumáticas en la memoria a largo plazo (Miller *et al.*, 2017). Con base en estas asociaciones, se ha reportado extensa literatura de asociación entre Val66Met y fenotipos relacionados al TEPT como: sus síntomas, disminución de la extinción del miedo (Soliman *et al.*, 2010), desregulación del eje HHA y niveles de cortisol (Young *et al.*, 2018), afectación de funciones cognitivas (Havelka Mestrovic *et al.*, 2020) y reducción del volumen y la función en regiones diana de acción de *BDNF* (Felmingham *et al.*, 2018; Fielingsdorf *et al.*, 2010; Frodl *et al.*, 2006).

Pitts *et al.* (2019) exploraron la relación entre Val66Met de *BDNF* y los síntomas de TEPT, y su interacción con la carga acumulada de trauma en la severidad de los síntomas en dos muestras de veteranos europeos-americanos, una principal y otra de replicación. Reportaron que en el modelo de regresión el alelo Met predijo la aparición de síntomas de TEPT en ambas muestras y, que la interacción alelo Met x carga de trauma (GxE) predijo la severidad de los síntomas y su reexperimentación en la muestra principal. Así, portadores de 1 o 2 copias del alelo Met presentaron mayor severidad en los síntomas en comparación a homocigotos Val/Val, sugiriendo un papel de este alelo en la pérdida de la habilidad de extinción de memoria asociada a eventos traumáticos.

Felmingham *et al.*, (2018) examinaron si Val66Met modera la relación entre TEPT y el deterioro en la extinción del miedo en sujetos de ascendencia europea

conformando 3 grupos: TEPT, controles expuestos a trauma (TC) y controles no expuestos a trauma (NTC.). Se observó que individuos diagnosticados con TEPT y portadores del alelo Met exhiben una extinción al miedo reducida y lenta que pacientes homocigotos Val/Val, lo cual se asoció a mayor severidad de síntomas del TEPT. Esto permite inferir que portadores del alelo Met responden pobremente a la terapia de exposición, cuyo principio de operación es la extinción del miedo, debido a la ineficiente traducción de BDNF y su pobre liberación (Felmingham *et al.*, 2013).

Young *et al.* (2018) evaluaron si el polimorfismo Val66Met se relaciona con respuestas psicofisiológicas que potencian el miedo y la desregulación del eje HHA ante estímulos sonoros alarmantes. Observaron que los individuos examinados exhibían sensibilización que generó respuestas psicofisiológicas intensas, manifestadas en altos niveles de respuesta de conductancia de la piel (SCR), aumento de frecuencia cardíaca y retraso en la habituación a estímulos estresantes. Concluyeron que el alelo Met influenció la susceptibilidad al desarrollo de TEPT causada por sensibilización a la amenaza y desregulación del eje HHA.

Estudios en neuroimagen han asociado esta variante de riesgo con cambios en la morfología cerebral; Pezawas *et al.* (2004) investigó el efecto de Val66Met sobre la morfología del hipocampo al analizar imágenes de resonancia magnética anatómica de alta resolución en sujetos sanos. Los portadores del alelo Met presentaron reducción sustancial del volumen hipocampal y de sustancia gris del neocórtex, resultados independientes de la edad y que sugieren que este cambio se dio antes de la adultez. Este último hallazgo puede implicar que los individuos portadores del alelo Met tengan predisposición desde la infancia a desarrollar TEPT o al menos fallar en las demandas de adaptación al estrés al experimentar un trauma.

Con relación al volumen hipocampal, el estudio de Rabl *et al.* (2014) proporciona evidencia de efectos de interacción entre eventos estresantes en la vida y tres variaciones genéticas, sobre los volúmenes totales del hipocampo y de subcampos hipocampales en individuos sanos. Observaron que el impacto de eventos estresantes (recientes y de la infancia) en el volumen hipocampal total es modulado significativamente por el genotipo de *5-HTTLPR* y *BDNF* y, no difiere del momento de ocurrencia, es decir, que el efecto en el volumen hipocampal ocurre a lo largo de la vida

y probablemente puede durar durante años. En los sujetos encontraron que la pérdida de volumen era mediada por el alelo "S" de *5-HTTLPR*, con mayor efecto de reducción en el subículo hipocampal, donde se da el control del eje HHA, principalmente, con cambios de plasticidad adaptativa al estrés. Lo anterior, se debe a que el sistema serotoninérgico desempeña un papel importante en la regulación del eje HHA de acuerdo con lo observado en estudios en animales, donde ésta amina activa el eje, favoreciendo la liberación de CRF que libera ACTH estimulando la secreción de corticosteroides (Mehta & Binder, 2012). En contraste con lo reportado por otros estudios, Rabl *et al.* (2014) encontraron que el alelo Val condujo a la disminución de volumen en el hipocampo, específicamente con mayor efecto en CA4/giro dentado, región susceptible a la señalización de glucocorticoides inducida por estrés y ha sido reportado con comportamiento depresivo.

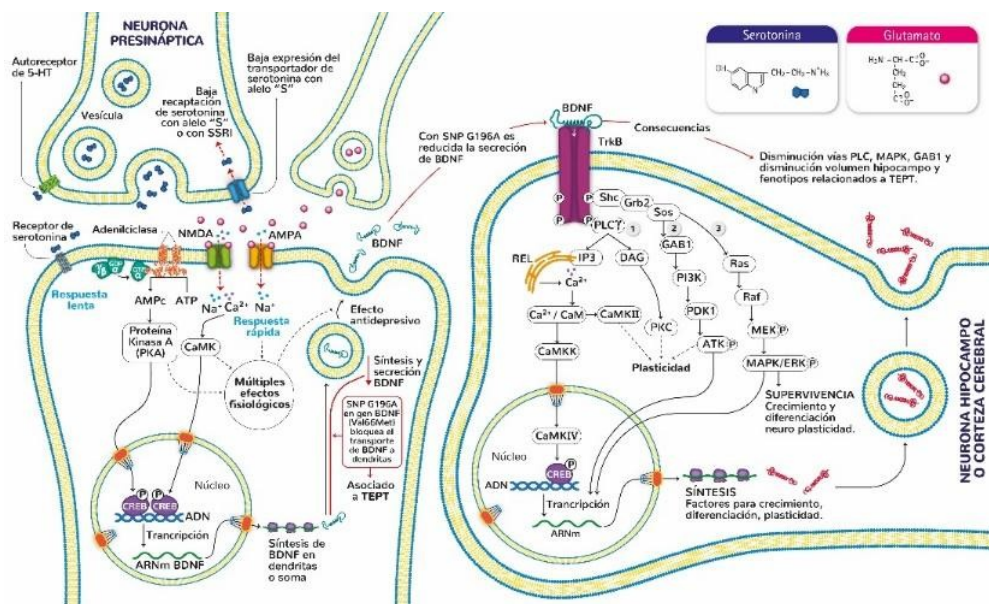
Si bien existe extensa literatura que reporta al alelo Met como una variación de riesgo, los resultados son mixtos (J. C. Guo *et al.*, 2018; Jin *et al.*, 2019; J. Guo *et al.*, 2021), estas contradicciones pueden estar moderadas por etnicidad o género, ya que existe una gran diferencia en la distribución de los alelos de Val66Met en los grupos étnicos (Petryshen *et al.*, 2010) y, por ejemplo, Guo *et al.* (2018) no consideró esta influencia al no estratificar por raza o etnia la muestra. Adicionalmente, el género también puede ser un factor de sesgo en los estudios por la influencia que el estrógeno tiene en la síntesis de BDNF en varias regiones del cerebro (Sohrabji & Lewis, 2006).

5-HTTLPR, Val66Met Y TEPT: El alelo "S" de baja expresión en *5-HTTLPR* se ha considerado de riesgo por la acción de baja actividad de recaptación de serotonina y el aumento de esta amina en la hendidura sináptica, sin embargo, esta premisa lleva a cuestionar el principio molecular detrás de este factor de riesgo, considerando que tiene un efecto análogo a los SSRI. Para explicar este fenómeno se debe considerar que el efecto antidepresivo de los SSRI se da en los receptores 5-HT específicos, sobre los cuales actúa la serotonina concentrada en la hendidura. Específicamente, se reporta un efecto antidepresivo del 5-HTR<sub>1A</sub>, puesto que 5-HTR<sub>2A</sub> se asocia con respuestas depresivas (Martinowich & Lu, 2008; Santarelli *et al.*, 2003). Adicionalmente, este efecto puede ser explicado desde un punto de vista molecular, teniendo en cuenta los reportes

sobre los efectos que generan los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) y la influencia de BDNF en estos (Duman & Voleti, 2012).

La serotonina es un neuromodulador que produce respuestas neuronales lentas y el aumento prolongado en la hendidura sináptica conduce a la regulación de los receptores acoplados a la proteína G postsináptica, que se acoplan a varios sistemas de segundo mensajero, incluida la vía de la proteína quinasa A y la proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc (PKA-CREB) (Duman & Voleti, 2012). Como se mencionó anteriormente, la serotonina da lugar a una de dos vías que conlleva a la activación de la transcripción del gen *BDNF* dando lugar a la producción de ARNm que puede permanecer en el soma o transportarse a las dendritas, donde está sujeto a la traducción y posterior liberación dependientes de la actividad, por ejemplo, tener efecto antidepressivo al desencadenar la cascada intracelular de BDNF-TrkB. Pero, es posible que el polimorfismo Val66Met, bloquee el tráfico del BDNF a las dendritas impidiendo su acción como antidepressivo o anti estresante (Chiaruttini *et al.*, 2009). Es así como se podría inferir que, además de ser portador del alelo "S" en *5-HTTLPR*, sería necesario ser portador del alelo Met de Val66Met en el gen codificante de *BDNF* para ser un individuo susceptible de sufrir TEPT (figura 2).

**Figura 2: Vías de señalización implicadas en la síntesis y acción del BDNF**



La neurona presináptica libera serotonina que unida al receptor metabotrópico de la neurona postsináptica activa cascada de señalización a través de proteína G, adenilciclasa, AMPc, proteína quinasa A (PKA), proteína de unión a elemento de respuesta al AMPc (CREB) para inducir transcripción del gen *BDNF* y síntesis de la proteína y su posterior secreción (en personas con el SNP Val66Met se bloquea el transporte de BDNF en las dendritas). El BDNF se une al receptor tirosina quinasa (TrkB) de neurona del hipocampo o de corteza para activar vías de señalización a través de fosfolipasa C (PLC), MAPK y GAB1 que a su vez activan transcripción y síntesis de factores para la diferenciación, crecimiento y plasticidad sináptica. En personas con baja producción de serotonina, con elevada recaptación de serotonina o con el polimorfismo Val66Met disminuye la síntesis y liberación de BDNF y por tanto, se ve afectada la neuroprotección, neuroplasticidad y neurogénesis, como podría suceder en fenotipos relacionados con TEPT. Los SSRI, bloquean la recaptación de monoamina por 5-HTT. Esto conduce a la regulación de los receptores acoplados a la proteína G postsináptica. Abreviaturas: MAPK: proteína quinasa activada por mitógenos; ERK: quinasa regulada por señal extracelular; PI3K: fosfatidilinositol 3-quinasa; CAMK: proteína quinasa dependiente de la Calmodulina; DAG: diacilglicerol; FRS2: sustrato 2 del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos; GRB2: proteína 2 de unión al receptor del factor de crecimiento; RSK: proteína quinasa ribosómica; PDPK1: proteína quinasa 1 dependiente de 3-fosfoinositido; SHP2: fosfatasa 2 con homología SRC; SOS, proteína hijo de sevenless. (Representación realizada por los autores e ilustrada por Melissa María Zuluaga Hernández).

## Conclusiones

Se señala a *SLC6A4* y *BDNF* como potenciales marcadores biológicos en el riesgo de desarrollar TEPT, implicando una predisposición que interactúa con influencias ambientales, en su mayoría intensas como traumas en la infancia o eventos traumáticos en la adultez. Estas interacciones modulan algunas vías de señalización y procesos moleculares que se manifiestan en el deterioro de mecanismos de supervivencia, necesarios para que un individuo pueda responder adecuadamente a

estímulos estresantes que demanda el entorno como son la extinción del miedo por medio de la consolidación de la memoria a largo plazo.

Si bien, se han reportado resultados mixtos, gran parte de ellos contradictorios en las investigaciones iniciales y en sus intentos por replicarlos, es necesario considerar estos hallazgos a la luz de las limitaciones inherentes a la metodología y a la población estudiada, antes de establecer posibles asociaciones genéticas en este trastorno y, particularmente excluir relaciones en potenciales genes candidatos. Se recomienda estratificar adecuadamente a la población y caracterizar de forma precisa los rasgos fenotípicos con los que se va a asociar la variación genética como son la severidad del trauma, los síntomas que se desarrollan, el tiempo de ocurrencia y el tipo específico de trauma, ya que estas variables pueden sesgar los resultados y dar asociaciones no válidas o inconclusas como se observó en algunos estudios donde la influencia del evento sobre *5-HTTLPR/rs25531* no fue significativa debido al trauma específico de la población (exposición a zona de combate) (Liu *et al.*, 2015).

En vista de las limitaciones que contemplan los estudios de genes candidatos, las fallas en sus intentos por replicar asociaciones (Sullivan, 2007) y la existencia de un efecto aditivo entre distintos genes (Rabl *et al.*, 2014) en rasgos fenotípicos del TEPT, no se ha proporcionado evidencia contundente que relacione la resiliencia o susceptibilidad del TEPT a marcadores genéticos específicos como *SLC6A4* y *BDNF*. Por esto se recomienda estudios de asociación del genoma completo (GWAS) para evaluar variaciones en todo el genoma en lugar de genes específicos propuestos en base a la teoría que lo relacionan a la etiología del TEPT. (Para conocer los resultados de GWAS en TEPT ver (Guffanti *et al.*, 2013; M. W. Logue *et al.*, 2013; Nievergelt *et al.*, 2015, 2018; Xie *et al.*, 2013)).

La contribución de esta reflexión fue relacionar la influencia que tienen los alelos "S" de *5-HTTLPR* y Met de Val66Met en las causas que dan lugar a fenotipos del TEPT a partir de un sustento molecular. Así, se infiere que además de ser portador del alelo "S", un individuo debería ser portador del alelo Met para tener un mayor riesgo de desarrollar TEPT bajo condiciones propicias, ya que la señalización de 5-HT induce la transcripción de *BDNF* que en conjunto con TrkB tienen efectos antidepresivos relacionados con la plasticidad, regeneración y crecimiento neuronal, papel

determinante de BDNF, ya que la inducción de su expresión parece mejorar la respuesta a tratamientos antidepresivos (Duman & Voleti, 2012).

Los cambios morfológicos, como reducciones en el volumen y alteraciones en la función del hipocampo está mediada por el alelo Met de Val66Met, esto explica por qué portadores de esta variante presentan mayor reexperimentación de síntomas al tener una consolidación de memoria a largo plazo deteriorada impidiendo la extinción del miedo, además, sugiere la existencia de una susceptibilidad pre-trauma que se presenta desde la niñez al observarse reducción en estas áreas en pacientes sanos (Pezawas *et al.*, 2004). Lo anterior resalta la importancia de estudios en neuroimagen que se integren con cambios genéticos para esclarecer las influencias de polimorfismos relacionados con la morfología cerebral y alteraciones en sus funciones y mecanismos de supervivencia.

Si bien se concibe el alelo "S" de *5-HTTLPR* como una variante de baja expresión por los resultados de estudios *in vitro* en linfoblastos (Klaus Peter Lesch *et al.*, 1996b), este hallazgo es una aproximación de lo que realmente genera este alelo; puede que su efecto de expresión en condiciones fisiológicas normales pueda estar moderado por otros factores además del alelo "S", ya que otros estudios *in vivo* del nivel de ARNm en cadáveres de *SLC6A4* han sido inconsistentes (Lim *et al.*, 2006).

Es necesario tener en cuenta las variaciones epigenéticas, además de las genéticas, al investigar la vulnerabilidad y sensibilidad individual de desarrollar TEPT, al considerar que las metilaciones en el ADN, uno de los mecanismos epigenéticos más estudiados, parecen influir directamente en la expresión génica (Klengel & Binder, 2015; Castaño-Loaiza *et al.*, 2021) y específicamente, moderan la acción de *5-HTTLPR* en las respuestas ante el estrés. Se ha encontrado que individuos con bajos niveles de metilación en *SLC6A4* y portadores del alelo "S" exhiben una mayor reactividad al estrés debida al cortisol, mientras que, a altos niveles de metilación, no se evidencia tal efecto, sugiriendo que cambios epigenéticos pueden contrarrestar los efectos de sensibilidad al estrés como consecuencia de polimorfismos de riesgo (Alexander *et al.*, 2014). Otro estudio validó una relación entre metilación en *SLC6A4* y los síntomas de TEPT, individuos con mayor número de eventos traumáticos tenían mayor riesgo de

desarrollar TEPT sólo con bajos niveles de metilación mientras que a altos niveles parecían tener un efecto protector (Karestan C. Koenen *et al.*, 2011).

Se necesita mayor investigación para descubrir marcadores genéticos válidos y dilucidar el rol e influencia de estas variantes en los procesos neurobiológicos que son críticos en la vulnerabilidad y resiliencia del TEPT. De esta forma se podrán sentar bases para establecer nuevas vías de intervención y tratamiento a esta condición por medio de medicina personalizada basada en farmacogenética y, desarrollar nuevas tecnologías de diagnóstico para conocer la vulnerabilidad individual de un sujeto a desarrollar TEPT. Finalmente se puede decir que existe evidencia para establecer *SLC6A4* y *BDNF* como genes involucrados en la etiología del TEPT y proponerlos como el blanco terapéutico de nuevas líneas de tratamiento.

## Referencias

- Afifi, T. O., Asmundson, G. J. G., Taylor, S., & Jang, K. L. (2010). The role of genes and environment on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: A review of twin studies. In *Clinical Psychology Review* (Vol. 30, Issue 1, pp. 101–112). Clin Psychol Rev. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.10.002>
- Alexander, N., Wankerl, M., Hennig, J., Miller, R., Zänkert, S., Steudte-Schmiedgen, S., Stalder, T., & Kirschbaum, C. (2014). DNA methylation profiles within the serotonin transporter gene moderate the association of 5-HTTLPR and cortisol stress reactivity. *Translational Psychiatry*, 4(9). <https://doi.org/10.1038/tp.2014.88>
- Almli, L. M., Fani, N., Smith, A. K., & Ressler, K. J. (2014). Genetic approaches to understanding post-traumatic stress disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(2), 355–370. <https://doi.org/10.1017/S1461145713001090>
- American Psychiatric Association. 2020. “What Is Posttraumatic Stress Disorder (PTSD)?” Retrieved September 19, 2022 (<https://www.psychiatry.org/patients-families/ptsd/what-is-ptsd>).
- American Psychiatric Association. 2022. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-5-TR. 5th edition. American Psychiatric Association: Publishing.
- Arancio, O., & Chao, M. V. (2007). Neurotrophins, synaptic plasticity and dementia. In *Current Opinion in Neurobiology* (Vol. 17, Issue 3, pp. 325–330). Elsevier Current Trends. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.03.013>
- Banerjee, S. B., Morrison, F. G., & Ressler, K. J. (2017). Genetic approaches for the study of PTSD: Advances and challenges. In *Neuroscience Letters* (Vol. 649, pp.

- 139–146). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.02.058>
- Belsky, J., Jonassaint, C., Pluess, M., Stanton, M., Brummett, B., & Williams, R. (2009). Vulnerability genes or plasticity genes? In *Molecular Psychiatry* (Vol. 14, Issue 8, pp. 746–754). Mol Psychiatry. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.44>
- Belsky, Jay, & Pluess, M. (2009). Beyond Diathesis Stress: Differential Susceptibility to Environmental Influences. *Psychological Bulletin*, 135(6), 885–908. <https://doi.org/10.1037/a0017376>
- Bliss, T. V. P., & Collingridge, G. L. (1993). A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus. In *Nature* (Vol. 361, Issue 6407, pp. 31–39). Nature. <https://doi.org/10.1038/361031a0>
- Brady, K., Pearlstein, T., Asnis, G. M., Baker, D., Rothbaum, B., Sikes, C. R., & Farfel, G. M. (2000). Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 283(14), 1837–1844. <https://doi.org/10.1001/jama.283.14.1837>
- Breslau, J., Aguilar-Gaxiola, S., Kendler, K. S., Su, M., Williams, D., & Kessler, R. C. (2006). Specifying race-ethnic differences in risk for psychiatric disorder in a USA national sample. *Psychological Medicine*, 36(1), 57–68. <https://doi.org/10.1017/S0033291705006161>
- Bryant, R. A., Felmingham, K. L., Falconer, E. M., Pe Benito, L., Dobson-Stone, C., Pierce, K. D., & Schofield, P. R. (2010). Preliminary Evidence of the Short Allele of the Serotonin Transporter Gene Predicting Poor Response to Cognitive Behavior Therapy in Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry*, 67(12), 1217–1219. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.03.016>
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H. L., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386–389. <https://doi.org/10.1126/science.1083968>
- Castaño-Loaiza, L. X., Gallego-Ospina, C. D., García-Aguirre, J. F., & Orrego-Cardozo, M. (2021). Trastorno por estrés postraumático y epigenética. Metilaciones en genes asociados al estrés. *Tesis Psicológica*, 16(2), 84–105. <https://doi.org/10.37511/TESIS.V16N2A5>
- Cattaneo, A., Cattane, N., Begni, V., Pariante, C. M., & Riva, M. A. (2016). The human BDNF gene: peripheral gene expression and protein levels as biomarkers for psychiatric disorders. In *Translational psychiatry* (Vol. 6, Issue 11, p. e958). Transl Psychiatry. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.214>
- Chen, Z. Y., Patel, P. D., Sant, G., Meng, C. X., Teng, K. K., Hempstead, B. L., & Lee, F. S. (2004). Variant Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) (Met66) Alters the Intracellular Trafficking and Activity-Dependent Secretion of Wild-Type BDNF in Neurosecretory Cells and Cortical Neurons. *Journal of Neuroscience*, 24(18), 4401–4411. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0348-04.2004>
- Chiaruttini, C., Vicario, A., Li, Z., Baj, G., Braiuca, P., Wu, Y., Lee, F. S., Gardossi, L., Baraban, J. M., & Tongiorgi, E. (2009). Dendritic trafficking of BDNF mRNA is mediated by translin and blocked by the G196A (Val66Met) mutation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(38), 16481. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0902833106>
- D'Souza, U. M., & Craig, I. W. (2006). Functional polymorphisms in dopamine and

- serotonin pathway genes. In *Human Mutation* (Vol. 27, Issue 1, pp. 1–13). <https://doi.org/10.1002/humu.20278>
- Duman, R. S., & Voleti, B. (2012). Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: Novel mechanisms for rapid-acting agents. In *Trends in Neurosciences* (Vol. 35, Issue 1, pp. 47–56). NIH Public Access. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.11.004>
- Dwivedi, Y. (2010). Brain-derived neurotrophic factor and suicide pathogenesis. In *Annals of medicine* (Vol. 42, Issue 2, pp. 87–96). NIH Public Access. <https://doi.org/10.3109/07853890903485730>
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B., & Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, *112*(2), 257–269. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00035-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00035-7)
- Esau, L., Kaur, M., Adonis, L., & Arief, Z. (2008). The 5-HTTLPR polymorphism in South African healthy populations: A global comparison. *Journal of Neural Transmission*, *115*(5), 755–760. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0012-5>
- Felmingham, K. L., Dobson-Stone, C., Schofield, P. R., Quirk, G. J., & Bryant, R. A. (2013). The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism predicts response to exposure therapy in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *73*(11), 1059–1063. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.10.033>
- Felmingham, K. L., Zuj, D. V., Hsu, K. C. M., Nicholson, E., Palmer, M. A., Stuart, K., Vickers, J. C., Malhi, G. S., & Bryant, R. A. (2018). The BDNF Val66Met polymorphism moderates the relationship between Posttraumatic Stress Disorder and fear extinction learning. *Psychoneuroendocrinology*, *91*, 142–148. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.03.002>
- Frielingsdorf, H., Bath, K. G., Soliman, F., Difede, J., Casey, B. J., & Lee, F. S. (2010). Variant brain-derived neurotrophic factor Val66Met endophenotypes: Implications for posttraumatic stress disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1208*(1), 150–157. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05722.x>
- Frodl, T., Schaub, A., Banac, S., Charypar, M., Jäger, M., Kümmler, P., Bottlender, R., Zetsche, T., Born, C., Leinsinger, G., Reiser, M., Möller, H. J., & Meisenzahl, E. M. (2006). Reduced hippocampal volume correlates with executive dysfunctioning in major depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *31*(5), 316–325. [/pmc/articles/PMC1557684/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1557684/)
- Galatzer-Levy, I. R., & Bryant, R. A. (2013). 636,120 Ways to Have Posttraumatic Stress Disorder. *Perspectives on Psychological Science*, *8*(6), 651–662. <https://doi.org/10.1177/1745691613504115>
- Gelernter, J., Kranzler, H., & Cubells, J. F. (1997). Serotonin transporter protein (SLC6A4) allele and haplotype frequencies and linkage disequilibria in African- and European-American and Japanese populations and in alcohol-dependent subjects. *Human Genetics*, *101*(2), 243–246. <https://doi.org/10.1007/s004390050624>
- Gotlib, I. H., Joormann, J., Minor, K. L., & Hallmayer, J. (2008). HPA Axis Reactivity: A Mechanism Underlying the Associations Among 5-HTTLPR, Stress, and Depression. *Biological Psychiatry*, *63*(9), 847–851. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.10.008>

- Grabe, H. J., Spitzer, C., Schwahn, C., Marcinek, A., Frahnow, A., Barnow, S., Lucht, M., Freyberger, H. J., John, U., Wallaschowski, H., Völzke, H., & Roskopf, D. (2009). Serotonin transporter gene (SLC6A4) promoter polymorphisms and the susceptibility to posttraumatic stress disorder in the general population. *American Journal of Psychiatry*, *166*(8), 926–933. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08101542>
- Graham, D. P., Helmer, D. A., Harding, M. J., Kosten, T. R., Petersen, N. J., & Nielsen, D. A. (2013). Serotonin transporter genotype and mild traumatic brain injury independently influence resilience and perception of limitations in veterans. *Journal of Psychiatric Research*, *47*(6), 835–842. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.02.006>
- Guffanti, G., Galea, S., Yan, L., Roberts, A. L., Solovieff, N., Aiello, A. E., Smoller, J. W., De Vivo, I., Ranu, H., Uddin, M., Wildman, D. E., Purcell, S., & Koenen, K. C. (2013). Genome-wide association study implicates a novel RNA gene, the lincRNA AC068718.1, as a risk factor for post-traumatic stress disorder in women. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(12), 3029–3038. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.08.014>
- Guillén-Burgos, H. F., & Gutiérrez-Ruiz, K. (2018). Genetic advances in post-traumatic stress disorder. *Revista Colombiana de Psiquiatría (English Ed.)*, *47*(2), 108–118. <https://doi.org/10.1016/j.rcpeng.2018.03.001>
- Guo, J. C., Yang, Y. J., Guo, M., Wang, X. D., Juan, Y., Gao, Y. S., Fu, L. Q., Jiang, X. L., Fu, L. M., & Huang, T. (2018). Correlations of four genetic single nucleotide polymorphisms in brain-derived neurotrophic factor with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Investigation*, *15*(4), 407–412. <https://doi.org/10.30773/pi.2017.06.17.1>
- Guo, J., Yang, Y., Jiang, X., Guo, M., Li, X., Huang, P., & Liu, Z. (2021). Differential promoter methylation and G-712A polymorphism of brain-derived neurotrophic factor in post-traumatic stress disorder patients of Li and Han populations in Hainan province. *Gene*, *769*, 145192. <https://doi.org/10.1016/J.GENE.2020.145192>
- Havelka Mestrovic, A., Tudor, L., Nedic Erjavec, G., Nikolac Perkovic, M., Svob Strac, D., Kovacic Petrovic, Z., & Pivac, N. (2020). The impact of BDNF Val66Met on cognitive skills in veterans with posttraumatic stress disorder. *Neuroscience Letters*, *735*, 135235. <https://doi.org/10.1016/J.NEULET.2020.135235>
- Heils, A., Teufel, A., Petri, S., Seemann, M., Bengel, D., Balling, U., Riederer, P., & Lesch, K. P. (1995). Functional promoter and polyadenylation site mapping of the human serotonin (5-HT) transporter gene. *Journal of Neural Transmission*, *102*(3), 247–254. <https://doi.org/10.1007/BF01281159>
- Heils, Armin, Teufel, A., Petri, S., Stöber, G., Riederer, P., Bengel, D., & Lesch, K. P. (1996). Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *Journal of Neurochemistry*, *66*(6), 2621–2624. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.66062621.x>
- Hoge, C. W., Castro, C. A., Messer, S. C., McGurk, D., Cotting, D. I., & Koffman, R. L. (2004). Combat Duty in Iraq and Afghanistan, Mental Health Problems, and Barriers to Care. *New England Journal of Medicine*, *351*(1), 13–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040603>
- Jin, M. J., Jeon, H., Hyun, M. H., & Lee, S. H. (2019). Influence of childhood trauma and

- brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism on posttraumatic stress symptoms and cortical thickness. *Scientific Reports*, 9(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42563-6>
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. In *Archives of General Psychiatry* (Vol. 62, Issue 6, pp. 593–602). Arch Gen Psychiatry. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>
- Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M., & Nelson, C. B. (1995). Posttraumatic Stress Disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 52(12), 1048–1060. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950240066012>
- Kilpatrick, D. G., Koenen, K. C., Ruggiero, K. J., Acierno, R., Galea, S., Resnick, H. S., Roitzsch, J., Boyle, J., & Gelernter, J. (2007). The serotonin transporter genotype and social support and moderation of posttraumatic stress disorder and depression in hurricane-exposed adults. *American Journal of Psychiatry*, 164(11), 1693–1699. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06122007>
- Kim-Cohen, J., & Turkewitz, R. (2012). Resilience and measured gene-environment interactions. *Development and Psychopathology*, 24(4), 1297–1306. <https://doi.org/10.1017/S0954579412000715>
- Kim, J. M., Stewart, R., Kim, S. W., Yang, S. J., Shin, I. S., Kim, Y. H., & Yoon, J. S. (2007). Interactions Between Life Stressors and Susceptibility Genes (5-HTTLPR and BDNF) on Depression in Korean Elders. *Biological Psychiatry*, 62(5), 423–428. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.11.020>
- Klengel, T., & Binder, E. B. (2015). Epigenetics of Stress-Related Psychiatric Disorders and Gene × Environment Interactions. In *Neuron* (Vol. 86, Issue 6, pp. 1343–1357). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.05.036>
- Koenen, K. C., Ratanatharathorn, A., Ng, L., McLaughlin, K. A., Bromet, E. J., Stein, D. J., Karam, E. G., Meron Ruscio, A., Benjet, C., Scott, K., Atwoli, L., Petukhova, M., Lim, C. C. W., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Bunting, B., Ciutan, M., De Girolamo, G., ... Kessler, R. C. (2017). Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. In *Psychological Medicine* (Vol. 47, Issue 13, pp. 2260–2274). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000708>
- Koenen, K. C., Aiello, A. E., Bakshis, E., Amstadter, A. B., Ruggiero, K. J., Acierno, R., Kilpatrick, D. G., Gelernter, J., & Galea, S. (2009). Modification of the Association Between Serotonin Transporter Genotype and Risk of Posttraumatic Stress Disorder in Adults by County-Level Social Environment. *American Journal of Epidemiology*, 169(6), 704–711. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn397>
- Koenen, K. C., Uddin, M., Chang, S. C., Aiello, A. E., Wildman, D. E., Goldmann, E., & Galea, S. (2011). SLC6A4 methylation modifies the effect of the number of traumatic events on risk for posttraumatic stress disorder. *Depression and Anxiety*, 28(8), 639–647. <https://doi.org/10.1002/da.20825>
- Kolassa, I. T., Ertl, V., Eckart, C., Glöckner, F., Kolassa, S., Papassotiropoulos, A., De Quervain, D. J. F., & Elbert, T. (2010). Association study of trauma load and SLC6A4 promoter polymorphism in posttraumatic stress disorder: Evidence from

- survivors of the Rwandan genocide. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(5), 543–547. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04787blu>
- Krasowska, D., Rolińska, A., & Mazurkiewicz, A. (2018). To what extent are genetic and environmental factors linked with the development of posttraumatic stress disorder? In *Postepy Psychiatrii i Neurologii* (Vol. 27, Issue 1, pp. 64–71). Termedia Publishing House Ltd. <https://doi.org/10.5114/ppn.2018.74640>
- Kraviü, N., Džananoviü, E. Š., Umihaniü, M. M., Kulenoviü, A. D., Sinanoviü, O., Jakovljeviü, M., Babiü, D., Kupukaliü, A., Agani, F., Kupukaliü, S., Mehmedbašiü, A. B., Uka, A. G., Haxhibeqiri, S., Haxhibeqiri, V., Hoxha, B., Margetiü, B. A., Jakšiü, N., Franc, A. C., Rudan, D., ... Avdibegoviü, E. (2019). Association analysis of MAOA and SLC6A4 gene variation in South East European war related posttraumatic stress disorder. *Psychiatria Danubina*, 31(2), 211–218. <https://doi.org/10.24869/psyd.2019.211>
- Kühn, S., & Gallinat, J. (2013). Gray matter correlates of posttraumatic stress disorder: A quantitative meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 73(1), 70–74. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.029>
- Lee, H. J., Lee, M. S., Kang, R. H., Kim, H., Kim, S. D., Kee, B. S., Kim, Y. H., Kim, Y. K., Kim, J. B., Yeon, B. K., Oh, K. S., Oh, B. H., Yoon, J. S., Lee, C., Jung, H. Y., Chee, I. S., & Paik, I. H. (2005). Influence of the serotonin transporter promoter gene polymorphism on susceptibility to posttraumatic stress disorder. *Depression and Anxiety*, 21(3), 135–139. <https://doi.org/10.1002/da.20064>
- Lee, J. L. C., Everitt, B. J., & Thomas, K. L. (2004). Independent Cellular Processes for Hippocampal Memory Consolidation and Reconsolidation. *Science*, 304(5672), 839–843. <https://doi.org/10.1126/science.1095760>
- Lesch, K. P., Balling, U., Gross, J., Strauss, K., Wolozin, B. L., Murphy, D. L., & Riederer, P. (1994). Organization of the human serotonin transporter gene. *Journal of Neural Transmission*, 95(2), 157–162. <https://doi.org/10.1007/BF01276434>
- Lesch, Klaus Peter, Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., Benjamin, J., Müller, C. R., Hamer, D. H., & Murphy, D. L. (1996a). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274(5292), 1527–1531. <https://doi.org/10.1126/science.274.5292.1527>
- Lesch, Klaus Peter, Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., Benjamin, J., Müller, C. R., Hamer, D. H., & Murphy, D. L. (1996b). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274(5292), 1527–1531. <https://doi.org/10.1126/science.274.5292.1527>
- Lim, J. E., Papp, A., Pinsonneault, J., Sadée, W., & Saffen, D. (2006). Allelic expression of serotonin transporter (SERT) mRNA in human pons: Lack of correlation with the polymorphism SERTLPR. *Molecular Psychiatry*, 11(7), 649–662. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001797>
- Liu, L., Wang, L., Cao, C., Cao, X., Zhu, Y., Liu, P., Luo, S., & Zhang, J. (2018). Serotonin transporter 5-HTTLPR genotype is associated with intrusion and avoidance symptoms of DSM-5 posttraumatic stress disorder (PTSD) in Chinese earthquake survivors. *Anxiety, Stress and Coping*, 31(3), 318–327. <https://doi.org/10.1080/10615806.2017.1420174>

- Liu, Y., Garrett, M. E., Dennis, M. F., Green, K. T., Ashley-Koch, A. E., Hauser, M. A., Beckham, J. C., & Kimbrel, N. A. (2015). An examination of the association between 5-HTTLPR, combat exposure, and PTSD diagnosis among U.S. Veterans. *PLoS ONE*, *10*(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119998>
- Logue, M. W., Baldwin, C., Guffanti, G., Melista, E., Wolf, E. J., Reardon, A. F., Uddin, M., Wildman, D., Galea, S., Koenen, K. C., & Miller, M. W. (2013). A genome-wide association study of post-traumatic stress disorder identifies the retinoid-related orphan receptor alpha (RORA) gene as a significant risk locus. *Molecular Psychiatry*, *18*(8), 937–942. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.113>
- Logue, Mark W., Amstadter, A. B., Baker, D. G., Duncan, L., Koenen, K. C., Liberzon, I., Miller, M. W., Morey, R. A., Nievergelt, C. M., Ressler, K. J., Smith, A. K., Smoller, J. W., Stein, M. B., Sumner, J. A., & Uddin, M. (2015). The Psychiatric Genomics Consortium Posttraumatic Stress Disorder Workgroup: Posttraumatic Stress Disorder Enters the Age of Large-Scale Genomic Collaboration. In *Neuropsychopharmacology* (Vol. 40, Issue 10, pp. 2287–2297). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.118>
- Lotrich, F. E., Pollock, B. G., & Ferrell, R. E. (2003). Serotonin transporter promoter polymorphism in African Americans: Allele frequencies and implications for treatment. *American Journal of Pharmacogenomics*, *3*(2), 145–147. <https://doi.org/10.2165/00129785-200303020-00007>
- Lu, Y., Christian, K., & Lu, B. (2008). BDNF: A key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? *Neurobiology of Learning and Memory*, *89*(3), 312–323. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2007.08.018>
- Martinowich, K., & Lu, B. (2008). Interaction between BDNF and serotonin: Role in mood disorders. In *Neuropsychopharmacology* (Vol. 33, Issue 1, pp. 73–83). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301571>
- Mehta, D., & Binder, E. B. (2012). Gene × environment vulnerability factors for PTSD: The HPA-axis. In *Neuropharmacology* (Vol. 62, Issue 2, pp. 654–662). Neuropharmacology. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.03.009>
- Mellman, T. A., Alim, T., Brown, D. D., Gorodetsky, E., Buzas, B., Lawson, W. B., Goldman, D., & Charney, D. S. (2009). Serotonin polymorphisms and posttraumatic stress disorder in a trauma exposed African American population. *Depression and Anxiety*, *26*(11), 993–997. <https://doi.org/10.1002/da.20627>
- Mendonça, M. S., Mangiavacchi, P. M., De Sousa, P. F., Crippa, J. A. S., Mendes, A. V., Loureiro, S. R., Martín-Santos, R., Quirino, C. R., Kanashiro, M. M., & Rios, A. F. L. (2019). Epigenetic variation at the SLC6A4 gene promoter in mother–child pairs with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, *245*, 716–723. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.369>
- Miller, J., McDougall, S., Thomas, S., & Wiener, J. (2017). The Impact of the Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene on Trauma and Spatial Processing. *Journal of Clinical Medicine*, *6*(12), 108. <https://doi.org/10.3390/jcm6120108>
- Minichiello, L. (2009). TrkB signalling pathways in LTP and learning. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 10, Issue 12, pp. 850–860). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrn2738>
- Morrison, F. G., & Ressler, K. J. (2014). From the neurobiology of extinction to improved clinical treatments. *Depression and Anxiety*, *31*(4), 279–290.

<https://doi.org/10.1002/da.22214>

- Nakamura, M., Ueno, S., Sano, A., & Tanabe, H. (2000). The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Molecular Psychiatry*, 5(1), 32–38. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000698>
- Navarro-Mateu, F., Escámez, T., Quesada, M. P., Alcaráz, M. J., Vilagut, G., Salmerón, D., Huerta, J. M., Chirlaque, M. D., Navarro, C., Kessler, R. C., Alonso, J., & Martínez, S. (2019). Modification of the risk of post-traumatic stress disorder (PTSD) by the 5-HTTLPR polymorphisms after Lorca's earthquakes (Murcia, Spain). *Psychiatry Research*, 282, 112640. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112640>
- Nees, F., Witt, S. H., & Flor, H. (2018a). Neurogenetic Approaches to Stress and Fear in Humans as Pathophysiological Mechanisms for Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry*, 83(10), 810–820. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2017.12.015>
- Nees, F., Witt, S. H., & Flor, H. (2018b). Neurogenetic Approaches to Stress and Fear in Humans as Pathophysiological Mechanisms for Posttraumatic Stress Disorder. In *Biological Psychiatry* (Vol. 83, Issue 10, pp. 810–820). Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.12.015>
- Newport, D. J., & Nemeroff, C. B. (2000). Neurobiology of posttraumatic stress disorder. In *Current Opinion in Neurobiology* (Vol. 10, Issue 2, pp. 211–218). Current Biology Ltd. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00080-5](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00080-5)
- Nievergelt, C. M., Ashley-Koch, A. E., Dalvie, S., Hauser, M. A., Morey, R. A., Smith, A. K., & Uddin, M. (2018). Genomic Approaches to Posttraumatic Stress Disorder: The Psychiatric Genomic Consortium Initiative. *Biological Psychiatry*, 83(10), 831–839. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2018.01.020>
- Nievergelt, C. M., Maihofer, A. X., Mustapic, M., Yurgil, K. A., Schork, N. J., Miller, M. W., Logue, M. W., Geyer, M. A., Risbrough, V. B., O'Connor, D. T., & Baker, D. G. (2015). Genomic predictors of combat stress vulnerability and resilience in U.S. Marines: A genome-wide association study across multiple ancestries implicates PRTFDC1 as a potential PTSD gene. *Psychoneuroendocrinology*, 51, 459–471. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.10.017>
- Notaras, M., & van den Buuse, M. (2020). Neurobiology of BDNF in fear memory, sensitivity to stress, and stress-related disorders. In *Molecular Psychiatry* (pp. 1–24). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0639-2>
- Parsey, R. V., Hastings, R. S., Oquendo, M. A., Hu, X., Goldman, D., Huang, Y. Y., Simpson, N., Arcement, J., Huang, Y., Ogden, R. T., Van Heertum, R. L., Arango, V., & Mann, J. J. (2006). Effect of a triallelic functional polymorphism of the serotonin- transporter-linked promoter region on expression of serotonin transporter in the human brain. *American Journal of Psychiatry*, 163(1), 48–51. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.48>
- Petryshen, T. L., Sabeti, P. C., Aldinger, K. A., Fry, B., Fan, J. B., Schaffner, S. F., Waggoner, S. G., Tahl, A. R., & Sklar, P. (2010). Population genetic study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Molecular Psychiatry*, 15(8), 810–815. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.24>
- Pezawas, L., Verchinski, B. A., Mattay, V. S., Callicott, J. H., Kolachana, B. S., Straub, R. E., Egan, M. F., Meyer-Lindenberg, A., & Weinberger, D. R. (2004). The brain-

- derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *Journal of Neuroscience*, 24(45), 10099–10102. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2680-04.2004>
- Pitts, B. L., Whealin, J. M., Harpaz-Rotem, I., Duman, R. S., Krystal, J. H., Southwick, S. M., & Pietrzak, R. H. (2019). BDNF Val66Met polymorphism and posttraumatic stress symptoms in U.S. military veterans: Protective effect of physical exercise. *Psychoneuroendocrinology*, 100, 198–202. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.10.011>
- Rabl, U., Meyer, B. M., Diers, K., Bartova, L., Berger, A., Mandorfer, D., Popovic, A., Scharinger, C., Huemer, J., Kalcher, K., Pail, G., Haslacher, H., Perkmann, T., Windischberger, C., Brocke, B., Sitte, H. H., Pollak, D. D., Dreher, J. C., Kasper, S., ... Pezawas, L. (2014). Additive gene-environment effects on hippocampal structure in healthy humans. *Journal of Neuroscience*, 34(30), 9917–9926. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3113-13.2014>
- Redolar, Diego. 2014. Neurociencia Cognitiva. Vol. 16. Editorial Médica Panamericana.
- Reyes Ticas, A. (2008). Neurobiología del trastorno de estrés postraumático. *Revista de La Facultad de Ciencias Médicas*, 53–60. <http://cidbimena.desastres.hn/RFCM/pdf/2008/pdf/RFCMVol5-2-2008-9.pdf>
- Roy, A., Hu, X. Z., Janal, M. N., & Goldman, D. (2007). Interaction between childhood trauma and serotonin transporter gene variation in suicide. *Neuropsychopharmacology*, 32(9), 2046–2052. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301331>
- Ryan, J., Chaudieu, I., Ancelin, M. L., & Saffery, R. (2016). Biological underpinnings of trauma and post-traumatic stress disorder: Focusing on genetics and epigenetics. In *Epigenomics* (Vol. 8, Issue 11, pp. 1553–1569). Future Medicine Ltd. <https://doi.org/10.2217/epi-2016-0083>
- SACK, W. H., CLARKE, G. N., & SEELEY, J. (1995). Posttraumatic Stress Disorder across Two Generations of Cambodian Refugees. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 34(9), 1160–1166. <https://doi.org/10.1097/00004583-199509000-00013>
- Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., Weisstaub, N., Lee, J., Duman, R., Arancio, O., Belzung, C., & Hen, R. (2003). Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, 301(5634), 805–809. <https://doi.org/10.1126/science.1083328>
- Sayin, A., Kucukyildirim, S., Akar, T., Bakkaloglu, Z., Demircan, A., Kurtoglu, G., Demirel, B., Candansayar, S., & Mergen, H. (2010). A prospective study of serotonin transporter gene promoter (5-HTT gene linked polymorphic region) and intron 2 (variable number of tandem repeats) polymorphisms as predictors of trauma response to mild physical injury. *DNA and Cell Biology*, 29(2), 71–77. <https://doi.org/10.1089/dna.2009.0936>
- Seligowski, A. V., Hill, S. B., King, C. D., Wingo, A. P., & Ressler, K. J. (2020). Understanding resilience: biological approaches in at-risk populations. *Stress Resilience: Molecular and Behavioral Aspects*, 133–148. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813983-7.00010-0>
- Shimizu, E., Hashimoto, K., & Iyo, M. (2004). Ethnic difference of the BDNF 196G/A (val66met) polymorphism frequencies: The possibility to explain ethnic mental traits.

- American Journal of Medical Genetics*, 126B(1), 122–123. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20118>
- Shin, L. M., & Liberzon, I. (2010). The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. In *Neuropsychopharmacology* (Vol. 35, Issue 1, pp. 169–191). <https://doi.org/10.1038/npp.2009.83>
- Sohrabji, F., & Lewis, D. K. (2006). Estrogen-BDNF interactions: Implications for neurodegenerative diseases. In *Frontiers in Neuroendocrinology* (Vol. 27, Issue 4, pp. 404–414). *Front Neuroendocrinol.* <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2006.09.003>
- Soliman, F., Glatt, C. E., Bath, K. G., Levita, L., Jones, R. M., Pattwel, S. S., Jing, D., Tottenham, N., Amso, D., Somerville, L. H., Voss, H. U., Glover, G., Ballon, D. J., Liston, C., Teslovich, T., Van Kempen, T., Lee, F. S., & Casey, B. J. (2010). A genetic variant BDNF polymorphism alters extinction learning in both mouse and human. *Science*, 327(5967), 863–866. <https://doi.org/10.1126/science.1181886>
- Stein, M. B., Jang, K. L., Taylor, S., Vernon, P. A., & Livesley, W. J. (2002). Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: A twin study. *American Journal of Psychiatry*, 159(10), 1675–1681. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.10.1675>
- Sullivan, P. F. (2007). Spurious Genetic Associations. *Biological Psychiatry*, 61(10), 1121–1126. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.11.010>
- Telch, M. J., Beevers, C. G., Rosenfield, D., Lee, H. J., Reijntjes, A., Ferrell, R. E., & Hariri, A. R. (2015). 5-HTTLPR genotype potentiates the effects of war zone stressors on the emergence of PTSD, depressive and anxiety symptoms in soldiers deployed to iraq. *World Psychiatry*, 14(2), 198–206. <https://doi.org/10.1002/wps.20215>
- Thakur, G. A., Joobar, R., & Brunet, A. (2009). Development and persistence of posttraumatic stress disorder and the 5-HTTLPR polymorphism. *Journal of Traumatic Stress*, 22(3), 240–243. <https://doi.org/10.1002/jts.20405>
- Tian, Y., Liu, H., Guse, L., Wong, T. K. S., Li, J., Bai, Y., & Jiang, X. (2015). Association of Genetic Factors and Gene–Environment Interactions With Risk of Developing Posttraumatic Stress Disorder in a Case–Control Study. *Biological Research for Nursing*, 17(4), 364–372. <https://doi.org/10.1177/1099800415588362>
- True, W. R., Rice, J., Eisen, S. A., Heath, A. C., Goldberg, J., Lyons, M. J., & Nowak, J. (1993). A Twin Study of Genetic and Environmental Contributions to Liability for Posttraumatic Stress Symptoms. *Archives of General Psychiatry*, 50(4), 257–264. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820160019002>
- Tudor, L., Konjevod, M., Perkovic, M. N., Strac, D. S., Erjavec, G. N., Uzun, S., Kozumplik, O., Sagud, M., Petrovic, Z. K., & Pivac, N. (2018). Genetic variants of the brain-derived neurotrophic factor and metabolic indices in veterans with posttraumatic stress disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 637. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00637>
- Wang, Y. M., Chang, Y., Chang, Y. Y., Cheng, J., Li, J., Wang, T., Zhang, Q. Y., Liang, D. C., Sun, B., & Wang, B. M. (2012). Serotonin transporter gene promoter region polymorphisms and serotonin transporter expression in the colonic mucosa of irritable bowel syndrome patients. *Neurogastroenterology and Motility*, 24(6). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01902.x>
- Wang, Z., Baker, D. G., Harrer, J., Hamner, M., Price, M., & Amstadter, A. (2011). The

- relationship between combat-related posttraumatic stress disorder and the 5-HTTLPR/rs25531 polymorphism. *Depression and Anxiety*, 28(12), 1067–1073. <https://doi.org/10.1002/da.20872>
- Xiao, Y., Liu, D., Liu, K., Wu, C., Zhang, H., Niu, Y., & Jiang, X. (2019). Association of DRD2, 5-HTTLPR, and 5-HTTVNTR Gene Polymorphisms With Posttraumatic Stress Disorder in Tibetan Adolescents: A Case–Control Study. *Biological Research for Nursing*, 21(3), 286–295. <https://doi.org/10.1177/1099800419838325>
- Xie, P., Kranzler, H. R., Farrer, L., & Gelernter, J. (2012). Serotonin transporter 5-HTTLPR genotype moderates the effects of childhood adversity on posttraumatic stress disorder risk: A replication study. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159 B(6), 644–652. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32068>
- Xie, P., Kranzler, H. R., Poling, J., Stein, M. B., Anton, R. F., Brady, K., Weiss, R. D., Farrer, L., & Gelernter, J. (2009). Interactive effect of stressful life events and the serotonin transporter 5-HTTLPR genotype on posttraumatic stress disorder diagnosis in 2 independent populations. *Archives of General Psychiatry*, 66(11), 1201–1209. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.153>
- Xie, P., Kranzler, H. R., Yang, C., Zhao, H., Farrer, L. A., & Gelernter, J. (2013). Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 74(9), 656–663. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.04.013>
- Yehuda, R., Schmeidler, J., Giller, E. L., Siever, L. J., & Binder-Brynes, K. (1998). Relationship between posttraumatic stress disorder characteristics of holocaust survivors and their adult offspring. *American Journal of Psychiatry*, 155(6), 841–843. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.6.841>
- Young, D. A., Neylan, T. C., O'Donovan, A., Metzler, T., Richards, A., Ross, J. A., & Inslicht, S. S. (2018). The interaction of BDNF Val66Met, PTSD, and child abuse on psychophysiological reactivity and HPA axis function in a sample of Gulf War Veterans. *Journal of Affective Disorders*, 235, 52–60. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.004>
- Zhao, M., Yang, J., Wang, W., Ma, J., Zhang, J., Zhao, X., Qiu, X., Yang, X., Qiao, Z., Song, X., Wang, L., Jiang, S., Zhao, E., & Yang, Y. (2017). Meta-analysis of the interaction between serotonin transporter promoter variant, stress, and posttraumatic stress disorder. *Scientific Reports*, 7(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15168-0>