

## Implicancias del perfil genómico en la vulnerabilidad emocional: su potencial en la predicción y prevención de alteraciones de la salud mental

*Implicações do perfil genômico na vulnerabilidade emocional: seu potencial na previsão e prevenção de transtornos de saúde mental*

*Implications of the genomic profile on emotional vulnerability: its potential in the prediction and prevention of mental health disorders*

**María Victoria Cólica<sup>1</sup>.**

### Resumen:\*

Los estados de ánimo y las emociones forman parte de la experiencia consciente de todas las personas y pueden influir en las acciones que emprenden y en las decisiones que éstas toman. Y, al igual que todos los demás aspectos de la psicología, los estados de ánimo que se experimentan y las emociones que se sienten son producto de la interacción de neurotransmisores en el cerebro. Las neurociencias han identificado muchos factores diferentes que influyen en la probabilidad de experimentar determinados estados de ánimo y/o de vulnerabilidad emocional y la genómica aporta la identificación de marcadores que permiten determinar rasgos genéticos de riesgo o de susceptibilidad a patologías de índole psiquiátrica u emocionales, como la depresión y ansiedad.

Determinar los rasgos genéticos, establecer el perfil genómico evaluando polimorfismos asociados al bienestar emocional, conforman en conjunto una herramienta útil para la toma de decisiones para la predicción e implementación de estrategias de prevención, dirigidas y precisas, lo cual es hoy el objetivo del nuevo paradigma de la atención de la salud: la medicina predictiva, preventiva, personalizada

**Palabras Claves:** medicina de precisión; polimorfismos; vulnerabilidad emocional.

---

\* Se sugiere revisar el glosario, pues hay términos poco usuales y no muy conocidos, con acrónimos en idioma inglés

## Resumo:

O humor e as emoções fazem parte da experiência consciente de todas as pessoas e podem influenciar as ações que tomam e as decisões que tomam. E, como todos os outros aspectos da psicologia, os humores vivenciados e as emoções sentidas são o produto da interação de neurotransmissores no cérebro. As neurociências identificaram muitos fatores diferentes que influenciam a probabilidade de experimentar certos estados de espírito e/ou vulnerabilidade emocional, e a genômica fornece a definição de marcadores que permitem determinar traços genéticos de risco ou suscetibilidade a sofrer de patologias psiquiátricas ou emocionais, como depressão e ansiedade.

A determinação dos traços genéticos, estabelecendo o perfil genômico através da avaliação de polimorfismos associados ao bem-estar emocional, constituem uma ferramenta útil para a tomada de decisões para a previsão e aplicação de estratégias de prevenção orientadas e precisas, que é hoje o objetivo do novo paradigma dos cuidados de saúde: medicina preditiva, preventiva e personalizada.

**Palabras chave:** medicina de precisão; polimorfismos; vulnerabilidade emocional.

## Abstract:

Moods and emotions are part of the conscious experience of all people and may influence the actions they take and the decisions they make. Beside, like many other aspects of psychology, the moods experienced and the emotions felt are the result of the interaction of several neurotransmitters in the brain. Neurosciences have identified many different factors that influence the probability of experiencing certain states of mind and/or emotional vulnerability, and genomics provides the definition of markers that allow to identify genetic trends of risk or susceptibility to suffering from psychiatric or emotional pathologies such as depression and anxiety.

Determining genetic traits, establishing the genomic profile by evaluating polymorphisms associated with emotional well-being, constitute a useful tool for decision-making for the prediction and implementation of targeted and precise prevention strategies, which is today the goal of the new health care paradigm: predictive, preventive, personalised medicine.

**Keywords:** precision medicine; polymorphisms; emotional vulnerability.

1- Médica. Especialista en Genética Médica. Magister en Biología Molecular e Ingeniería Genética. Especialista Universitaria en Inmunología Clínica - Genix. Correo de contacto. [victoria.colica@genixar.com](mailto:victoria.colica@genixar.com)

**Fecha de Recepción:** 2023-08-28 **Aceptado:** 2024-02-18



[Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

© 2024 Pinelatinoamericana

## Introducción y propósito

La Medicina de Precisión (MP) se percibe como un nuevo paradigma en las Ciencias de la salud y representa un cambio relevante en las estrategias sanitarias de prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de enfermedades de manera individualizada. La *Coalición de Medicina Personalizada* define a la MP como campo en evolución en el que los médicos utilizan pruebas de diagnóstico molecular para determinar qué tratamientos médicos funcionarán mejor para cada paciente. Al combinar los datos de pruebas genómicas con el historial médico, las circunstancias emocionales, anímicas y los valores de una persona, los profesionales de la salud pueden desarrollar planes de tratamiento y prevención específicos. Puede definirse también la MP como la aplicación de datos genómicos y moleculares para estratificar a los pacientes y orientar mejor la prestación de atención médica, facilitando el descubrimiento y las pruebas clínicas de nuevas estrategias y ayudando a determinar la predisposición de una persona a una enfermedad o afección en particular (Cortes Generales. Senado de España, 2019). La MP ha tenido un gran impacto desde fines del siglo pasado, principalmente en el área de las enfermedades crónicas no transmisibles y enfermedades poco frecuentes, a través de la identificación molecular, de blancos terapéuticos, de biomarcadores de riesgo genético y de factores genéticos predictivos y pronósticos. Los marcadores genómicos determinados y determinables por diversas tecnologías incluyen modificaciones epigenéticas que influyen en la expresión de determinados genes y cambios en la secuencia de ADN que incluyen variantes deletéreas (o causantes de patologías) y polimorfismos o variantes benignas.

Una mutación, variante deletérea o variante patogénica es el cambio al azar en la secuencia de nucleótidos del ADN de un ser vivo que produce una variación en las características de éste y que puede o no transmitirse a la descendencia, según ocurran en células germinales o somáticas. Se presenta de manera espontánea o por la acción de mutágenos. Implican cambios o sustitución de bases, y deleciones e inserciones de nucleótidos en la secuencia de ADN que producen la alteración del producto génico (Lodish et al., 2005; National Human Genomic Research Institute, (s.f.).

Un polimorfismo genético se define como la variación ocurrida en un gen, o secuencia de ADN, proteína o cromosoma que no tienen efectos adversos sobre la proteína para la cual codifica, ni para el individuo y aparecen con alta frecuencia en la población general. El tipo de polimorfismo más común es el que afecta a un único par de bases (*single nucleotid polymorphism*, SNP). Es una variación en la secuencia de ADN que implica una sola base: adenina (A), timina (T), citosina (C) o guanina (G). Los SNPs son los polimorfismos genéticos más frecuentes y se considera que determinan gran parte de la variabilidad genética entre individuos. Se conocen varios millones de SNP repartidos por todos los cromosomas humanos, aproximadamente 1 cada 300-100 pares de bases. La frecuencia de un SNP en población general se sitúa por encima del 1% (NHGRI, (s.f.)). A la hora de denominar a estos polimorfismos, se ha adoptado una sistematización para identificar inequívocamente cada variante genética. Esta sistematización se basa en denominar a cada polimorfismo con un número de serie precedido por las letras *rs* («reference SNP») (Attia et al., 2014).

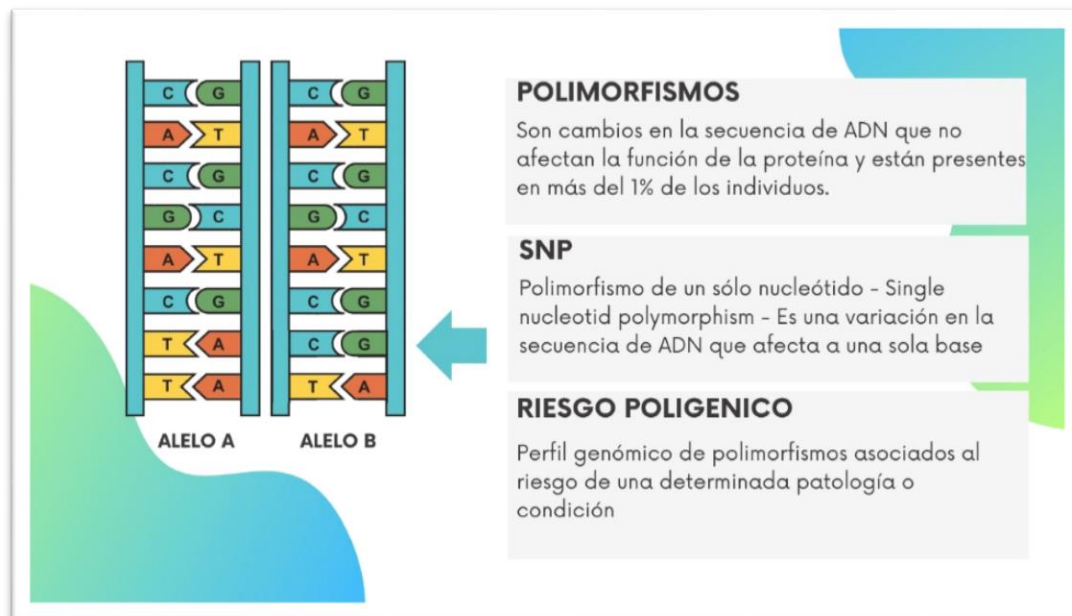


Figura N°1. Definición de Polimorfismo

Los estudios de asociación del genoma completo (*Whole Genome Sequencing, GWAS*) en grandes cohortes han tenido un éxito notable en la identificación de variantes genéticas y sus efectos. Un estudio de asociación del genoma completo (GWAS) es un enfoque de investigación que se emplea para identificar variantes genómicas asociadas estadísticamente con un riesgo de enfermedad o con un rasgo determinado. El método incluye un relevo del genoma de muchas personas en busca de variantes genómicas que sean más frecuentes en personas con una enfermedad o rasgo específicos en comparación con aquellos que no tienen la enfermedad, o el rasgo (NHGRI, (s.f.)). Actualmente se han realizado centenares de GWAS con fenotipos intermedios y fenotipos completos de enfermedades complejas y se han identificado los principales genes y sus correspondientes SNPs. Debido a los procedimientos empleados en la investigación científica, es necesario realizar un promedio de los datos de varios participantes para determinar el nivel de riesgo asociado a un SNP específico. No obstante, se desconoce el valor preciso de riesgo para cada individuo. Además, existen múltiples SNP que pueden influir en una misma característica o función, y algunos de ellos pueden aumentar el riesgo asociado, mientras que otros pueden reducirlo. Por ello, es importante considerar el análisis combinado de estos marcadores y establecer un *score* de riesgo.

La mayoría de las enfermedades comunes tiene un origen multifactorial, es decir, surgen como resultado de la interacción de múltiples variantes genéticas y diversos factores ambientales, razón por la cual no siguen patrones hereditarios mendelianos y se les denomina enfermedades "complejas" (Botstein y Risch, 2003). Los avances recientes en la identificación de SNP en

regiones codificantes y reguladoras de genes de interés, su validación funcional y el estudio de su profundo efecto fisiopatológico consecutivo a la sobreexpresión, subexpresión o expresión aberrante de un gen, abre un campo promisorio a la búsqueda de determinantes genéticos de afecciones de origen multifactorial (Hernández-Romano et al., 2009)

Las implicancias genómicas y proteómicas relacionadas a polimorfismos de riesgo en regiones exónicas o regulatorias de genes codificantes de proteínas involucradas en el proceso de inflamación crónica, así como en la patogenia de enfermedades de etiología multifactorial permiten hoy establecer perfiles moleculares personales. En este contexto, la neurogenómica, la nutrimetabólica, y la epigenómica, son campos emergentes de la investigación traslacional con un significativo rol en el conocimiento de la interacción entre hábitos alimentarios, el ejercicio y la salud y su impacto inflamatorio o antiinflamatorio, así como en la vulnerabilidad emocional de cada individuo.

El propósito de la presente revisión se centra en la definición de un conjunto de polimorfismos de éstos, o constituyentes *ómicos* de la salud mental, identificables y caracterizables por metodologías biomoleculares y su potencial utilidad en la práctica clínica.

## Discusión

### Antecedentes generales

La OMS define la salud mental como “*un estado de bienestar en el cual cada individuo desarrolla su potencial, puede afrontar las tensiones de la vida, puede trabajar de forma productiva y fructífera, y puede aportar algo a su comunidad*”. La salud mental incluye el bienestar emocional, psicológico y social. Afecta el pensamiento, sentimientos y acciones frente a la vida. También ayuda a determinar el manejo del estrés, las relaciones con los demás y la toma de decisiones. Muchos factores diferentes pueden afectar la salud mental, incluyendo antecedentes familiares, experiencias de la vida, estilo de vida, hábitos alimentarios, ejercicio, consumo de sustancias tóxicas, etc. y factores biológicos de naturaleza química, moleculares y genéticos.

Recientemente los fenómenos inflamatorios y su modulación están recibiendo gran atención dentro del área de la psiquiatría y salud mental. La inflamación es una respuesta de defensa natural del sistema inmunitario contra las agresiones ambientales, el estrés y lesiones diversas, pero las respuestas hiperinflamatorias e hipoinflamatorias crónicas pueden desencadenar enfermedades. Existe hoy consistente evidencia que explica que varias condiciones psiquiátricas (incluyendo el estrés y la depresión), diversos trastornos inmunológicos, ciertas afecciones neurológicas, y algunas anomalías endócrinas, serían procesos inflamatorios sistémicos de “bajo grado” en los cuales los mediadores proinflamatorios estarían aumentados y la disponibilidad de moléculas antiinflamatorias disminuida (Eynard, 2021; Bottaso, 2022; Das, 2022).

Estos efectos de la inflamación crónica en la salud mental y emocional se han demostrado en estos últimos años, describiendo los mecanismos implicados y sus consecuencias clínicas. Son ejemplo de ello, la determinación que la inflamación crónica puede ser la causa o un factor que contribuye en gran medida a la depresión (Almond, 2013). Y en otros casos, la inflamación crónica es causante, coadyuvante o retro alimentadora en muchos casos de ansiedad (Salim et al., 2012).



En pacientes psiquiátricos, por lo demás aparentemente sanos desde el punto de vista clínico, la predisposición genética puede interactuar con factores ambientales/de estilo de vida que contribuyen a la inflamación de bajo grado, incluidos patógenos (por ejemplo, infecciones latentes, disbiosis intestinal) y señales inflamatorias "estériles" que desencadenan respuestas inmunitarias innatas en ausencia de patógenos. Muchos de estos factores aumentan el riesgo de padecer enfermedades psiquiátricas y médicas en general, lo que sugiere la existencia de mecanismos fisiopatológicos comunes que explican las altas tasas de comorbilidad (Goldsmith et al., 2023).

Algunos de los marcadores inflamatorios más conocidos, como la homocisteína, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), la proteína C reactiva (PCR) y la interleucina (IL)-6, contribuyen a influir en los trastornos mentales. Niveles elevados séricos de proteína C reactiva (PCR), que se utiliza como índice inespecífico de inflamación sistémica, es una evidencia de una etiología inflamatoria como la esquizofrenia, y es un indicador de síntomas clínicos más graves (Effendi, 2018). Este marcador inflamatorio también aumenta en pacientes deprimidos. Las citoquinas proinflamatorias podrían inhibir la neurogénesis hipocámpal, lo que podría conducir a la reducción del volumen del hipocampo, que se observa en la depresión. Por otro lado, los síntomas de ansiedad se correlacionan con el aumento de los niveles de diversas citocinas. En particular, se observó un aumento de la inflamación crónica tanto en hombres como en mujeres padecientes de ansiedad de aparición más tardía (Effendi, 2018).

Sorprendentemente, muchos pacientes con depresión y/o ansiedad reciben tantos beneficios de los antiinflamatorios, como la aspirina y el ibuprofeno, como de los antidepresivos y ansiolíticos (Berk et al., 2013). Por ello, algunos investigadores creen que los antidepresivos ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) e IRSN (inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina) pueden ser más eficaces por sus propiedades antiinflamatorias que por su inhibición de la recaptación de neurotransmisores, como serotonina (Tynan et al., 2012). También se ha relacionado el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) con la inflamación cerebral (Attwells et al., 2017). Aunque se necesita mucha más investigación, es razonable pensar que los medicamentos antiinflamatorios pueden ser útiles en el tratamiento del TOC.

Dado los antecedentes anteriormente expuestos se propone en este artículo que existe un patrón individual con características genéticas determinadas que resultan en una mayor probabilidad de desarrollar estas patologías. Dada la evidencia discutida precedentemente, es importante detectar a aquellos individuos con factores genéticos predisponentes o puntuaciones de riesgo poligénico que muestren mayor probabilidad de desarrollar estas patologías, consideradas de causa multifactorial. Así, los factores genómicos como los polimorfismos moleculares genéticos pueden indicar el riesgo de desarrollar inflamación crónica y/o vulnerabilidad emocional.

## Riesgo poligénico de inflamación crónica

La inflamación es un proceso complejo que involucra diferentes mecanismos a nivel celular y molecular del sistema inmunológico. La inflamación crónica es un factor importante que desencadena diversas enfermedades consideradas multifactoriales y el estudio de marcadores genómicos es crucial para la comprensión de esta reacción y sus consecuencias.

Si bien las patologías inmunológicas y metabólicas se consideraban disciplinas distintas, hoy sabemos que se hallan muy relacionadas, habida cuenta que las vías metabólicas son claves para la funcionalidad del sistema inmune, sea en el contexto de procesos fisiológicos o en situaciones patológicas como la producida por la agresión microbiana. El desarrollo de una respuesta inmunitaria implica importantes cambios metabólicos, teniendo en cuenta las cantidades sustanciales de energía y moléculas implicadas (Bottaso, 2022).

Como se ha desarrollado en párrafos anteriores, este estado inflamatorio crónico es un factor de riesgo cardiometabólico y de otras condiciones que incluyen obesidad central, hipertensión, hiperglucemia y dislipidemia, alteraciones del ciclo circadiano, sueño y desórdenes neurobiológicos y psiquiátricos. Por tanto, el estudio de las variaciones genéticas del *inflamasona* (Furman et al., 2017), de las condiciones propias del sistema inmunológico, y de características genéticas del metabolismo permite predecir la respuesta inflamatoria de cada sujeto y cómo modificarla.

Algunos polimorfismos genéticos que han sido descritos hace unos años, permiten evaluar la capacidad de respuesta inflamatoria y se detallan en la Tabla 1 (Jin y Wang, 2003; Ruan et al., 2014). Corresponden a genes codificantes de mediadores de la inflamación como las interleuquinas; de reconocimiento de antígenos propios o externos, de moléculas intervinientes en el estrés oxidativo y de otros reguladores de la respuesta inmune. La tipificación de estos marcadores es factible en un laboratorio de biología molecular-clínica y permite identificar los genotipos proinflamatorios. La nutrigenómica y nutrimetabólica facilita hoy definir, además, perfiles moleculares basados en polimorfismos asociados a riesgo de dislipemias, obesidad, diabetes, la ingesta y metabolismo de determinados nutrientes que se suman a la determinación del riesgo genético a desarrollar enfermedades crónicas prevenibles.

La elaboración de perfiles inmunológicos exhaustivos implica múltiples plataformas tecnológicas que permiten encuadrar y observar una parte importante de la respuesta inmunitaria. Para ello, la sangre periférica se utiliza para estudiar las alteraciones del sistema inmunitario mediante una serie de técnicas, como la secuenciación de nueva generación (NGS), las micromatrices de genes y proteínas, la citometría de flujo multiparamétrica y la citometría de masas (CyTOF), el análisis multiplex de citocinas y quimiocinas con Luminex, y la metabolómica, que se basa en espectrometría de masa, ahora capaz de identificar cerca de mil metabolitos (Furman y Davis, 2015). Esto significa que en un futuro cercano, el perfil genético basado en polimorfismos será solo una de las herramientas posibles.



Tabla N° 1: Polimorfismos genéticos asociados a la respuesta inflamatoria

Inflamación	Gen	Referencia SNP
Mediadores de la inflamación	IL10	rs1800896
	IL10	rs1800872
	IL18	rs187238
	IL1A	rs1800587
	IL1B	rs1143634
	IL6	rs1800795
	IL6	rs1800796
	IL6	rs1800797
Funcionalidad del sistema inmune	TNFa	rs1800629
	IFH1	rs1990760
	IRF7	rs1131665
	TLR4	rs4986790
	IFNG	rs2430561
	IFNL3	rs8099917
	IFNL4	rs12979860
Estrés oxidativo	MBL2	rs1800451
	CAT	rs1001179
	GPX	rs1050450
	NFE2L2	rs6721961
	NQO1	rs1800566
Inflamación y disfunción endotelial	SOD2	rs4880
	MTHFR	rs1801133
	NOS3	rs1799983
Otros marcadores importantes	ALOX5	rs7913948
	APOA2	rs5082
	FABP2	rs1799883
	TCFL2	rs7903146 C-T (IVS3C>T), rs7901695 T-C (IVS3T>C), los polimorfismos rs12255372 G-T (IVS4G>T) y rs11196205 G-C (IVS4G>C)
	FADS1	rs174547
	FADS2	rs66698963
	FADS2	rs174575
MCM6	rs182549 y rs4988235	

## Variantes genéticas relacionadas a vulnerabilidad emocional

Como se dijo, el conocimiento genómico de los factores neurobiológicos de la salud mental, acrecienta la comprensión de la patogenia y de las opciones de manejo clínico y terapéuticas precisas. Así, algunos genes desempeñan un papel "directo" en la salud mental, como por ejemplo: ADNP, ANKRD11, ARID1B, CHD2, CHD8, CTNBN1, DDX3X, DYRK1A, SCN2A, y SYNGAP1 (Hanly et al., 2021), que están implicados en el desarrollo del sistema nervioso, y genes que influyen en los niveles de moléculas moduladoras de diersas funciones cerebrales como, por ejemplo, CHR2 (acetilcolina) y GABRB3/GABRG3 (GABA). Otros genes desempeñan un papel más "indirecto", ya que afectan al modo en que el organismo sintetiza y libera diversas hormonas, o a la absorción de determinados nutrientes de la dieta necesarios para las funciones neurológicas. Por ejemplo, la serotonina y la dopamina son dos importantes

neurotransmisores que intervienen en los estados de ánimo y emociones. La dopamina suele llamarse la "molécula química del placer" porque es responsable de la sensación de felicidad, mientras que la serotonina se conoce como la "molécula química de la calma" porque ayuda a regular los estados de ánimo. Cuando hay un desequilibrio entre estos dos neurotransmisores, pueden aparecer problemas como la ansiedad, la depresión y la adicción (Marquez Lopez Mato, 2023).

Establecer el perfil genómico de cada paciente a partir del conocimiento de polimorfismos asociados a la vulnerabilidad emocional, es una herramienta práctica y factible cada vez más accesible en los países Latinoamericanos, incluida Argentina, para considerar riesgos de ansiedad, distimia, estrés, motivaciones y así disponer de recomendaciones para el profesional y el bienestar y calidad de vida del paciente. En la tabla 3 se indican los polimorfismos actualmente analizados, que se encuentran en genes codificantes de mediadores del metabolismo de la serotonina y la dopamina, neurotransmisores estrechamente relacionados con la modulación de los estados anímicos (Bottaccioli y Bottaccioli, 2022; Botaccioli y Botaccioli, 2023).

En efecto, la serotonina (5HT) se relaciona con la sensación de bienestar, actúa en los mecanismos del sueño y se relaciona con el aprendizaje. La pérdida de su modulación se asocia con la distimia, ansiedad, depresión y TOC (Cólica, 2012; Cólica, 2021). Dada su implicancia en la regulación del estado emocional y la ejecución de tareas cognitivas, los genes responsables de la síntesis de los transportadores de serotonina (5-HTT, SLC6A4) y los genes de los receptores de serotonina (HTR1A, HTR1B, HTR2A) se han convertido en los candidatos para el análisis de sus variaciones polimórficas y su asociación con la depresión (López-Echeverri et al., 2023). El análisis combinado de estos polimorfismos permite establecer el perfil de riesgo de distimia en los pacientes. Por ejemplo, el polimorfismo rs4570625 es un SNP en el gen triptófano hidroxilasa 2 TPH2, cuya proteína codificada cataliza el primer paso de la biosíntesis de la serotonina, y se ha relacionado con varios fenómenos psiquiátricos y/o conductuales, entre ellos, la patogenia del trastorno obsesivo compulsivo de aparición temprana (Mössner et al., 2006), y la depresión mayor (Gao et al., 2012). Asimismo, un estudio mexicano reciente, indica que el genotipo homocigota recesivo T/T podría disminuir la susceptibilidad a desarrollar estrés y depresión en poblaciones sin diagnóstico de trastornos emocionales (Hernandez-Mixteco et al., 2023). El análisis de otras variantes en el mismo gen, determina, según un metaanálisis basado en 54 artículos, que el alelo corto del polimorfismo 5-HTTLPR es el factor de riesgo más reportado relacionado con el desarrollo de la depresión y la severidad de la misma (López Echeverri et al., 2023). El análisis combinado de variantes polimórficas en genes del metabolismo de la serotonina permite establecer el riesgo o susceptibilidad a la distimia.

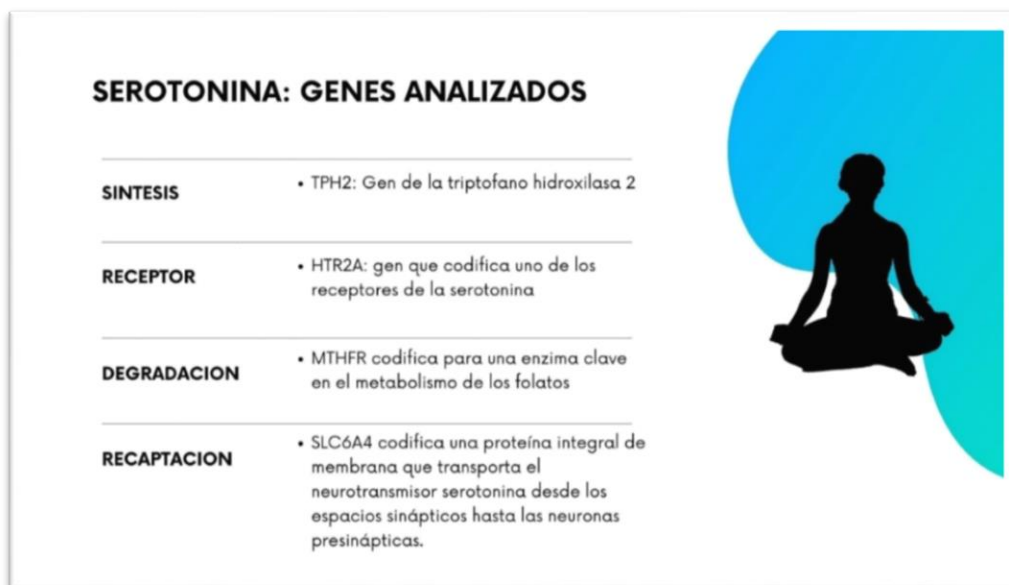


Figura N° 2. Genes analizados del metabolismo de la Serotonina. Polimorfismos determinados en dichos genes pueden determinar riesgo de distimia

Por otra parte, la dopamina es un neuromodulador cuyo rol se ha asociado a varias funciones entre las cuales se incluyen la motivación emocional, el movimiento, la atención, el aprendizaje, los mecanismos del placer y recompensa, y efectos de ciertas drogas y adicciones (Cóllica, 2012). No se han identificado polimorfismos clínicamente relevantes entre las moléculas involucradas en la síntesis de este neurotransmisor. Sin embargo, los polimorfismos presentes en los receptores DRD1, DRD2 y DRD4 juegan un rol importante en la susceptibilidad a determinadas condiciones y patologías neurológicas, como enfermedad de Parkinson (Magistrelli et al., 2021).

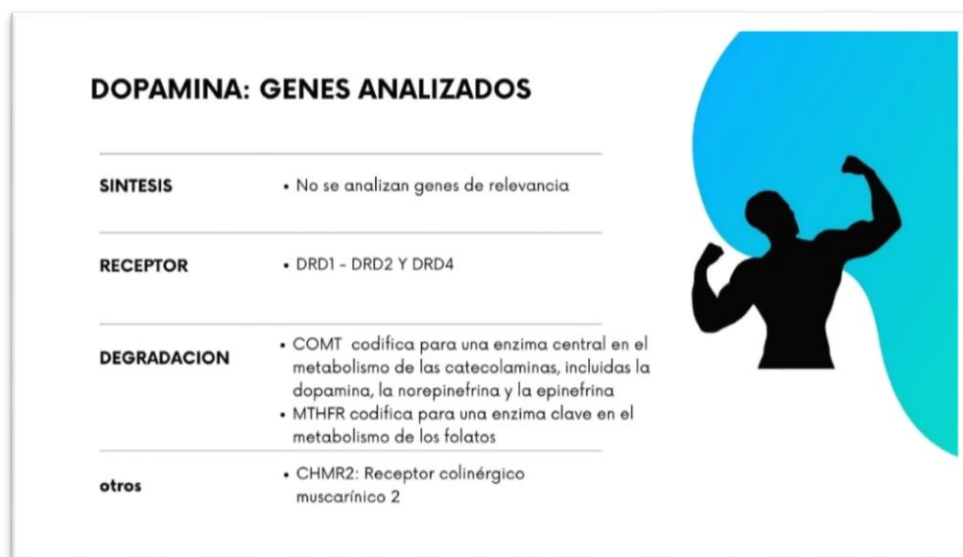


Figura N°3. Genes analizados del metabolismo de la Dopamina. Polimorfismos determinados en dichos genes pueden determinar riesgo de distimia.

Se han identificado más de 200 polimorfismos en DRD2, principalmente en los intrones y en la región flanqueante, que se han asociado con adicciones a sustancias tóxicas (alcohol, cocaína, nicotina y opioides), trastornos del estado de ánimo, esquizofrenia, perturbaciones del movimiento y de respuesta a las drogas (Zhang et al., 2010). El polimorfismo rs1800497 (también conocido como TAQ1 A) es el polimorfismo DRD2 más estudiado. Consiste en una sustitución C-T (que sustituye el aminoácido Glutámico por Lisina), con una frecuencia del alelo T de alrededor del 22% en la población caucásica. Esta variación se asocia con una reducción del 40% en la expresión de los receptores D2 en el cuerpo estriado y otras regiones corticales, sin afectar la afinidad del receptor (Ritchie y Noble, 2003) La reducción del número de receptores D2 de la dopamina podría explicar un mayor riesgo de desarrollar conductas adictivas en los portadores- (Klein et al., 2007)

Las variantes en el gen CHRM2, receptor colinérgico dopamínico, se asocian a predisposición a dependencias a sustancias tóxicas (Jung et al., 2011). A partir del análisis matemático-estadístico de asociación genética se establece que el SNP rs1824024 en el intrón 4 es uno de los más importantes en la susceptibilidad a desórdenes afectivos.

Las variantes de nucleótidos únicos que se analizan afectan a un gran número de genes con funciones muy diversas en el organismo y en el cerebro en particular (Tabla 2). Algunos de ellos incluyen genes implicados en la síntesis de neurotransmisores, como el TPH2, otros se relacionan con el número de receptores para determinados neurotransmisores como los genes DRD2 (dopamina), y en CHR2 (acetilcolina) y GABRB3/GABRG3 (GABA) cuyas variaciones también pueden afectar a la sensibilidad del cerebro a estos neurotransmisores.

Otros genes pueden afectar la función cerebral determinando el grado de sensibilidad a diversas hormonas y otros compuestos importantes, como ESR2 (estrógeno), OXTR (oxitocina) y CNR1/CNR2 (cannabinoides). El SNP rs324420 forma parte del gen de la "felicidad", FAAH, que interviene en la degradación de la *anandamida* (el principal cannabinoide natural del cerebro). El genotipo homocigota AA de FAAH se asocia con una mayor actividad de este gen, lo que sugiere que tiene un riesgo elevado de vulnerabilidad emocional (de Morais et al., 2016) ya que los cannabinoides naturales se descomponen más rápidamente, reduciendo su actividad placentera en el cerebro (Monteleone et al., 2010).

**Tabla N° 2: Variantes genómicas asociadas a vulnerabilidad emocional factibles de ser determinadas por estudios moleculares disponibles y sus implicancias**

	Gen	SNP	Implicancias
<b>SEROTONINA</b>	TPH2	rs4570625	Genotipo Homocigota GG: asociado a rasgos de personalidad relacionados con la ansiedad
	HTR2A	rs6311	Genotipo Homocigota CC: asociado a comportamientos relacionados con la ira y la agresión.
	MTHFR	rs1801131	La variante A1298C disminuye directamente la actividad enzimática y se ha asociado con diversas afecciones
	MTHFR	rs1801133	La variante C677T disminuye la afinidad de la MTHFR y su cofactor, lo que favorece la termolabilidad y disminuye la actividad de la enzima
	SLC6A4	rs140701	El alelo A se asocia a trastornos relacionados a la ansiedad
<b>DOPAMINA</b>	DRD1	rs686	El alelo A se asocia a susceptibilidad a dependencias
	DRD2	rs1800497	El alelo T está asociado con un número reducido de sitios de unión de dopamina en el cerebro y se ha postulado su asociación a dependencias
	DRD4	rs1800955	Genotipo Homocigota CC potencia las emociones positivas en circunstancias negativas
	COMT	rs4680	El alelo A se asocia a menor actividad enzimática de la COMT, por tanto, mayores niveles de dopamina; menor umbral del dolor, mayor vulnerabilidad al estrés
	MTHFR	rs1801131	La variante A1298C disminuye directamente la actividad enzimática y se ha asociado con diversas afecciones,
	MTHFR	rs1801133	La variante C677T disminuye la afinidad de la MTHFR y su cofactor, lo que favorece la termolabilidad y disminuye la actividad de la enzima
	CHRM2	rs1824024	Genotipo Homocigota CC: se asocia de depresión y dependencia al alcohol
	CHRM2	rs2061174	Genotipo Homocigota CC: se asocia de depresión y dependencia al alcohol
	OXTR	rs53576	Genotipo GG asociado a optimismo y empatía
<b>OTROS</b>	CNR1	rs1049353	Alelo A sería protector frente a depresión en respuesta al estrés
	CNR1	rs806380	Alelo G tendría efecto protector en el desarrollo de dependencia a cannabis

Pablo Cóllica, en su artículo “Conductas emocionales y estrés” explica las consecuencias del estrés prolongado en el equilibrio de nuestra salud mental (Cóllica, 2021). En este contexto, es importante también, analizar algunos genes relacionados al mecanismo del estrés. El gen FKBP5, que codifica la proteína que modula la señal de los glucocorticoides en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal presenta un polimorfismo (rs1360780) cuyos portadores homocigotos del alelo T muestran una recuperación insuficiente de cortisol y en consecuencia, un aumento de la ansiedad después del estrés psicosocial. Este patrón de reacción sugiere que los sujetos que portan estas variantes corren el riesgo de desarrollar niveles de cortisol crónicamente elevados después de un estrés repetido, lo que constituye un factor de riesgo para las enfermedades relacionadas con el estrés (Ising et al., 2008). Además, los portadores de este genotipo homocigota presentan episodios depresivos, pero, sin embargo, responderían mejor a la medicación antidepresiva (Binder et al., 2004).

El gen BDNF (*Brain-derived neurotrophic factor*) está implicado también en la respuesta al estrés. Un meta-análisis reciente de 16 publicaciones que incluyeron 5369 individuos y 11 estudios caso-control, estableció un riesgo mayor de estrés postraumático en los portadores del alelo A, sugiriendo entonces que el polimorfismo rs6265 G > A del gen BDNF estaría involucrado en la susceptibilidad a las perturbaciones conductuales secuelas de estrés postraumático (Hu et al., 2021)

Si bien la identificación de estos biomarcadores, surge en muchos casos, de estudios de asociación con patologías específicas, la determinación de los mismos no implica diagnóstico de enfermedad. Establecer el perfil genómico asociado a bienestar emocional es una herramienta para personalizar los hábitos de vida, establecer un plan de medicina preventiva y evitar posibles consecuencias de la vulnerabilidad emocional.

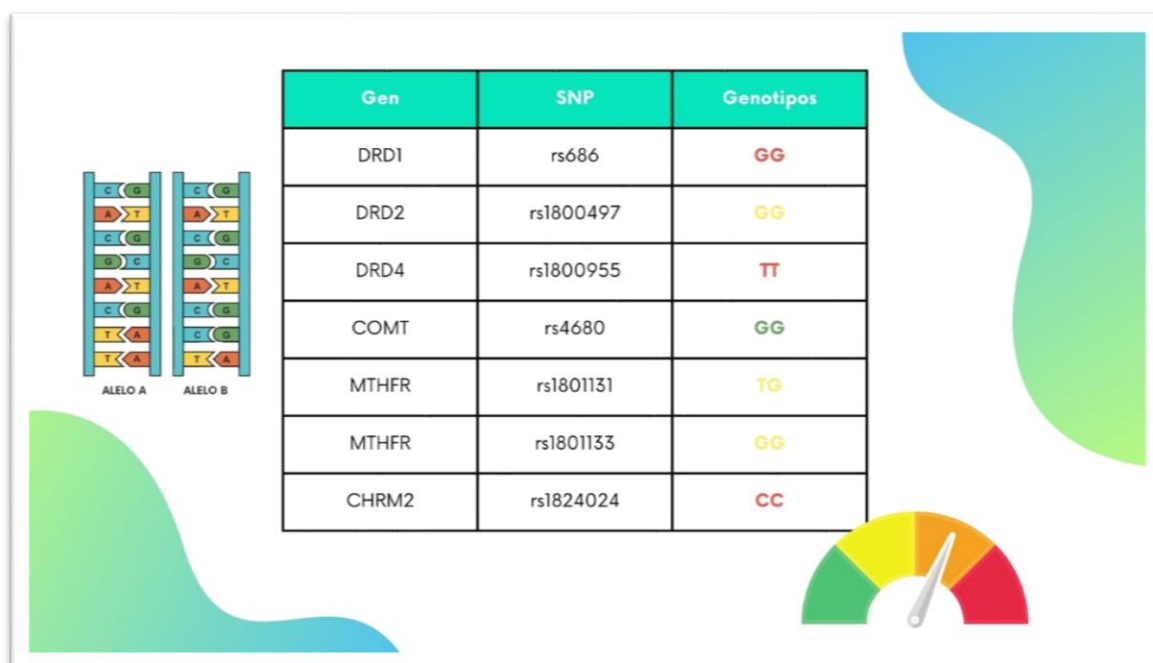


Figura N° 4. Perfil genómico de polimorfismos asociados al riesgo de una determinada patología o condición

En los últimos años gran parte de la atención de la investigación se ha centrado en los genes que modulan el reloj circadiano, que son un conjunto de genes implicados en el mantenimiento de la coordinación interna de múltiples osciladores dentro y entre varios sistemas de órganos, con el fin de aumentar la aptitud física de un organismo y proporcionar la respuesta más eficiente a los eventos ambientales periódicos, como el importante ciclo día/noche. Además, diferentes estudios han demostrado que las alteraciones del ritmo circadiano están relacionadas con el desarrollo del síndrome metabólico. El ritmo circadiano es el regulador central de todos los aspectos de la salud y el metabolismo humanos (Universidad Nacional de Córdoba, 2022). Así, el gen CRY2, es un componente clave del complejo del oscilador central circadiano, que regula el reloj circadiano. Este gen está modulado, a su vez, positivamente, por la interacción con el gen CLOCK (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*). Los polimorfismos en este gen se han asociado con patrones de sueño alterados (Xu et al., 2021). Este gen regula el ritmo cardíaco y se



asocia a depresión estacional, que son más prevalentes en países septentrionales, con distimia y ansiedad (Kovanen et al., 2013, Peña et al., 2022).

El gen CLOCK es uno de los primeros genes estudiados en este sentido. Codifica para la proteína CLOCK, un brazo regulador positivo del reloj biológico humano y está involucrado en la regulación metabólica, pérdida de peso, los niveles de leptina y grelina y las conductas de sueño. Las variaciones del gen CLOCK se han asociado con el riesgo de obesidad, diabetes tipo 2, trastornos del sueño y del estado de ánimo (Pagliai et al., 2019). Los portadores del alelo C presentan una duración del sueño más corta, concentraciones de grelina en plasma más altas, y preferencia de actividad por la noche (Lo et al., 2018). Además, en el contexto de las perturbaciones neurobiológicas, los sujetos con genotipo homocigota CC tienen puntuaciones más bajas de riesgo de síntomas de trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH), los sujetos heterocigotos CT muestran un riesgo normal de síntomas de TDAH y los sujetos homocigotos TT tienen en cambio, un mayor riesgo de síntomas de TDAH (Carpena et al., 2019).

El sueño y la salud mental están estrechamente relacionados. La privación del sueño afecta el estado psicológico y la salud mental de las personas. A su vez, las personas con problemas de salud mental tienen más probabilidades de sufrir insomnio u otros trastornos del sueño. Las perturbaciones del sueño son particularmente comunes en pacientes con ansiedad, depresión, trastorno bipolar y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) (Peña et al., 2022; Watanabe et al., 2022).

Es importante considerar que las correlaciones genéticas entre el insomnio y los rasgos psiquiátricos son más intensas que las correlaciones genéticas entre el insomnio y otras características basadas en el sueño. Un ejemplo es el rs113851554, polimorfismo G>T ubicado en el gen MEIS1, que se encuentra correlacionado con múltiples trastornos del sueño, siendo el alelo T el asociado con un mayor riesgo de desarrollar síntomas de insomnio. El alelo A de rs12927162 en el gen TOX3 (*TOX High Mobility Group Box Family Member 3*) disminuye las posibilidades de insomnio durante la fase de mantenimiento. Este SNP está significativamente asociado con conductas preferentemente “mañaneras” o diurnas, pero también con la medida del retraso de las fases circadianas (Xu et al., 2007).

Al rs1823125, ubicado cerca del gen PAX8 se lo ha asociado con la duración y eficiencia del sueño en estudios de grandes cohortes como la muestra del CHARGE (*Consortium Genome-Wide Association Study*) (Gottlieb et al., 2015; Bragantini et al., 2019). El PAX8 es un factor de transcripción con papel probado implicado en la morfogénesis renal y tiroidea. Su papel en el sueño aún no se ha investigado, y es posible que rs1823125 de hecho no influya en PAX8 sino en otro gen cercano, ya que se encuentra en una región intragénica muy vecina, lo cual demuestra la importancia del análisis combinado de estos marcadores genéticos y la necesidad de mayor investigación para esclarecer esta asociación.

Otros polimorfismos importantes en el comportamiento durante el sueño se muestran en la tabla 3.

Tabla N° 3: Variantes genéticas asociadas al insomnio

Gen	Polimorfismo	Dificultad en Sueño
ADAMTS14	rs10823607	iniciación y terminación
AK5	rs10493596	iniciación y terminación
APH1A	rs34714364	Mantenimiento
CACNA1C	rs2302729	iniciación y terminación
CACNA2D3	rs11706236	mantenimiento y terminación
EBF3	rs9804200	mantenimiento y terminación
ESRRG	rs2221285	iniciación y terminación
MEIS1	rs113851554	iniciación y mantenimiento
OPCML	rs1940013	Iniciación
PAX8	rs1823125	Mantenimiento
PER2	rs55694368	Mantenimiento
PIN1	rs2287838	Iniciación
RANBP5	rs9517132	Iniciación
SATB2	rs12471454	Terminación
TOX3	rs12927162	Mantenimiento
UPP2	rs6437122	iniciación, mantenimiento, terminación

De la misma manera, la determinación genética del cronotipo particular, diurno vs nocturno de cada individuo, también aporta información sobre riesgos de trastornos en el estado de ánimo, mayor ansiedad, insomnio, etc. Los marcadores genómicos más utilizados en esta caracterización se encuentran en los genes ADCYB, AK5, APH1A, ERC2, FBXL3, HCRTR2, PER2, PER3, RGS16, VIP. Otros polimorfismos importantes en este marco se encuentran en los genes ARNTL, CRY1 y CRY2 (Hu et al., 2016).

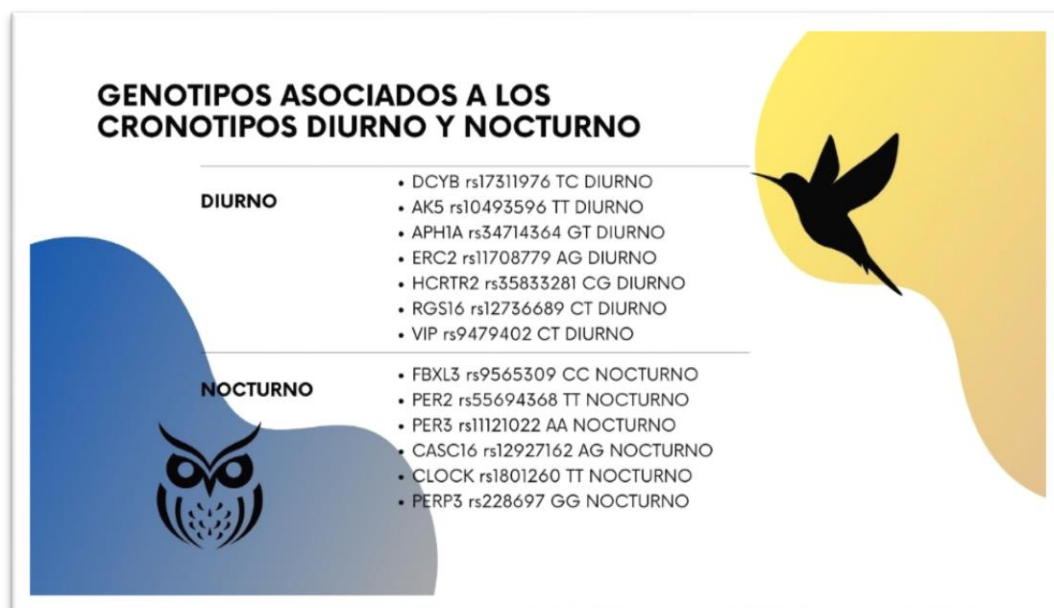


Figura N° 5. Genotipos asociados a los cronotipos diurno y nocturno

El “Cronotipo” es la predisposición natural que cada individuo posee para experimentar momentos de máxima energía o períodos de descanso según la hora del día, y esta característica varía de una persona a otra. Aunque los “búhos” son nocturnos, prefiriendo acostarse tarde y mostrando dificultad para activarse por las mañanas, las “alondras” son madrugadoras, durmiendo temprano, levantándose temprano y sintiendo hambre al despertar, lo que les permite ponerse en marcha rápidamente. Asimismo, existe un grupo considerable de personas con un cronotipo intermedio, menos extremo (Schoedel et al., 2020).

Entender el cronotipo de cada individuo proporciona la capacidad de identificar el momento óptimo, de mayor rendimiento, en las actividades a lo largo del día. Ajustar las rutinas para garantizar el bienestar diario en aspectos como el horario y la calidad del sueño, así como la planificación de los momentos de alimentación, constituye una forma de cuidar la salud física y mental.

Los polimorfismos descriptos permiten la definición de individualidades biomoleculares, y la definición de variantes en neuromoduladores que podrían constituir factores personales de salud o enfermedad. Los mismos se identifican a través de estudios farmacogenéticos, estudios de genes candidatos, y fundamentalmente de los estudios de asociación de genoma completo (GWAS), en combinación con sistemas bioinformáticos e inteligencia artificial sumados al desarrollo tecnológico para el análisis molecular (Kalmbach et al, 2017).

Estos descubrimientos han sido rápidamente trasladados al laboratorio de biología molecular diagnóstica, haciendo factible y accesible obtener el perfil genómico de cada paciente y establecer la puntuación de riesgo correspondiente, en función de la evidencia actual. Como advierten Anna y Francesco Bottaccioli, sólo instrumentos de diagnóstico nuevos y más eficaces pueden sentar las bases de un enfoque terapéutico compuesto de prevención y terapia, para que sea verdaderamente integrado, es decir, capaz de ofrecer un programa de tratamiento que actúe tanto en la dimensión psicológica como en la biológica, garantizando un uso de ayudas terapéuticas de ambas ramas del conocimiento y, por tanto, no restringido a la farmacología (Bottaccioli y Bottaccioli, 2022).

Además, la combinación de análisis genéticos personalizados y la elección de un estilo de vida saludable, ofrece una nueva perspectiva y una herramienta valiosa para disminuir el riesgo de padecer trastornos emocionales a largo plazo, al mismo tiempo que brinda la oportunidad de tomar las decisiones más adecuadas y conscientes en relación a la salud y bienestar.

## Conclusiones

Las investigaciones genómicas a gran escala han comenzado a esclarecer las contribuciones genéticas a la vulnerabilidad emocional y principales enfermedades psiquiátricas, y la determinación de variantes de nucleótido único (SNPs) asociadas a estos fenotipos cobran gran relevancia y ofrecen explicaciones causales para comprender las bases neurobiológicas de ciertas enfermedades.

Los avances tecnológicos permiten hoy acceder al profesional clínico, en interacción con especialistas en el laboratorio, al análisis de cientos de polimorfismos genéticos inmersos en la funcionalidad de moléculas involucradas en la vulnerabilidad emocional, el desánimo, al placer

y la motivación, al sueño y el ritmo circadiano, y al perfil genético proinflamatorio, entre otras tantas variables involucradas en el desarrollo de estas patologías psico-emocionales. Este análisis del conjunto de polimorfismos en genes detallados en la presente revisión, asociados al perfil inflamatorio, a la funcionalidad neurobiológica, el sueño y el cronotipo particular de cada paciente, permite determinar si existen factores de riesgo genético, para poder establecer recomendaciones personalizadas que reduzcan su impacto y/o desarrollar herramientas de resiliencia.

Por ello, determinar los rasgos genéticos, establecer el perfil genómico evaluando polimorfismos asociados al bienestar emocional, es un enfoque integral para la toma de decisiones que apuntan a la prevención, empoderando al paciente en el control de su salud y/o implementando estrategias de tratamiento que incluyan cambios en el estilo de vida, medicación precisa y adecuaciones en los hábitos con un enfoque personalizado.

Ello puede mejorar la calidad de vida bio-psico-emocional de los pacientes, lo cual es hoy el objetivo del nuevo paradigma de la atención de la salud: la medicina predictiva, preventiva, personalizada y de precisión,

## Bibliografía

- Almond, M. (2013). Current Psychiatry. *Current Psychiatry*, 12 (6), 24-32. <https://www.mdedge.com/psychiatry/article/76288/depression/depression-and-inflammation-examining-link>
- Attia, J., Ioannidis, J. P., Thakkinstian, A., McEvoy, M., Scott, R. J., Minelli, C., Thompson, J., Infante-Rivard, C. y Guyatt, G. (2009). How to use an article about genetic association: A: Background concepts. *JAMA*, 301(1), 74–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.901>.
- Attwells, S., Setiawan, E., Wilson, A. A., Rusjan, P. M., Mizrahi, R., Miler, L., Xu, C., Richter, M. A., Kahn, A., Kish, S. J., Houle, S., Ravindran, L. y Meyer, J. H. (2017). Inflammation in the Neurocircuitry of Obsessive-Compulsive Disorder. *JAMA psychiatry*, 74(8), 833–840. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1567>.
- Berk, M., Williams, L. J., Jacka, F. N., O'Neil, A., Pasco, J. A., Moylan, S., Allen, N. B., Stuart, A. L., Hayley, A. C., Byrne, M. L. y Maes, M. (2013). So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from?. *BMC medicine*, 11, 200. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-200>
- Binder, E. B., Salyakina, D., Lichtner, P., Wochnik, G. M., Ising, M., Pütz, B., Papiol, S., Seaman, S., Lucae, S., Kohli, M. A., Nickel, T., Künzel, H. E., Fuchs, B., Majer, M., Pfennig, A., Kern, N., Brunner, J., Modell, S., Baghai, T., Deiml, T., ... Muller-Myhsok, B. (2004). Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nature genetics*, 36(12), 1319–1325. <https://doi.org/10.1038/ng1479>.
- Botstein, D. y Risch, N. (2003). Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease. *Nature genetics*, 33 Suppl, 228–237. <https://doi.org/10.1038/ng1090>
- Bottaccioli, A. G., y Bottaccioli, F. (2023). Los estados psíquicos se traducen en moléculas biológicas: las consecuencias para la medicina y la psicología. *Pinelatinoamericana*, 3(1), 54–89. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/40624>
- Bottaccioli, F. y Bottaccioli, A. (2022). La psiconeuroendocrinoinmunología, un paradigma sistémico de base molecular, fundamental para la salud del individuo y de la humanidad. *Pinelatinoamericana* 2, (3), 178-184.

<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/39246>.

Bottaso, O. (2022). La inflamación en el siglo XXI, desde los conceptos clásicos a una visión más extendida. *Pinelatinoamericana*, 2 (2), 116-124.

<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/38192>.

Bragantini, D., Sivertsen, B., Gehrman, P., Lydersen, S. y Güzey, I. C. (2019). Genetic polymorphisms associated with sleep-related phenotypes; relationships with individual nocturnal symptoms of insomnia in the HUNT study. *BMC medical genetics*, 20(1), 179. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0916-6>.

Carpena, M. X., Hutz, M. H., Salatino-Oliveira, A., Polanczyk, G. V., Zeni, C., Schmitz, M., Chazan, R., Genro, J. P., Rohde, L. A. y Tovo-Rodrigues, L. (2019). *CLOCK* Polymorphisms in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Further Evidence Linking Sleep and Circadian Disturbances and ADHD. *Genes*, 10(2), 88. <https://doi.org/10.3390/genes10020088>

Cólica, P. (2012). *Estrés: lo que usted querría preguntar y debe conocer*. Córdoba: Editorial Brujas.

Cólica, P. (2021). Conductas emocionales y estrés. *Pinelatinoamericana*, 1(1), 12-17. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/36036>.

Cortes Generales. Senado de España. (13 de febrero de 2019) Comparecencia de D. Ángel Carracedo Álvarez. Catedrático de Medicina Legal de la Universidad de Santiago de Compostela (a Coruña) y miembro de la Real Academia Gallega de Ciencias. *Boletín Oficial de las Cortes Generales Senado* (341); 108. [https://www.google.com/url?sa=t&rcet=j&q=&e&src=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwj58MCozMmEAXWQgpUCHSeRAkMQFnoECBUQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.senado.es%2Flegislacion%2Fpublicaciones%2Fpdf%2Fsenado%2Ffbcog%2FBOCG\\_D\\_12\\_341\\_2574.PDF&u sg=AOvVaw2YcQ9ZV0ommVp3ad6bPRkZ&opi=89978449](https://www.google.com/url?sa=t&rcet=j&q=&e&src=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwj58MCozMmEAXWQgpUCHSeRAkMQFnoECBUQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.senado.es%2Flegislacion%2Fpublicaciones%2Fpdf%2Fsenado%2Ffbcog%2FBOCG_D_12_341_2574.PDF&u sg=AOvVaw2YcQ9ZV0ommVp3ad6bPRkZ&opi=89978449).

Das, U. N. y Pinelatinoamericana [trad.] (2022). Papel de los Lípidos Bioactivos en Psiquiatría, Inmunología, Neurología y Endocrinología (PINE) *Pinelatinoamericana*, 2(1), 56–81.

<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/37046>.

de Moraes, H., de Souza, C. P., da Silva, L. M., Ferreira, D. M., Baggio, C. H., Vanvossen, A. C., Cristina de Carvalho, M., da Silva-Santos, J. E., Bertoglio, L. J., Cunha, J. M. y Zanoveli, J. M. (2016). Anandamide reverses depressive-like behavior, neurochemical abnormalities and oxidative-stress parameters in streptozotocin-diabetic rats: Role of CB1 receptors. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 26(10), 1590–1600. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.08.007>

Effendi, E. (2018). Exploring the link between inflammation and mental disorders. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science* 125 012187. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/125/1/012187>.

Eynard, A. R. (2021). Inflamación de “bajo grado” en el Sistema Nervioso y estrés crónico: aspectos celulares y moleculares básicos en su fisiopatología. *Pinelatinoamericana*, 1(1), 3–11. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/35444>.

Furman, D. y Davis, M. M. (2015). New approaches to understanding the immune response to vaccination and infection. *Vaccine*, 33(40), 5271–5281. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.117>.

Furman, D., Chang, J., Lartigue, L., Bolen, C. R., Haddad, F., Gaudilliere, B., Ganio, E. A., Fragiadakis, G. K., Spitzer, M. H., Douchet, I., Daburon, S., Moreau, J. F., Nolan, G. P., Blanco, P., Déchanet-Merville, J., Dekker, C. L., Jojic, V., Kuo, C. J., Davis, M. M. y Faustin, B. (2017). Expression of specific inflammasome gene modules stratifies older individuals into two extreme clinical and immunological states. *Nature medicine*, 23(2), 174–184. <https://doi.org/10.1038/nm.4267>.

Gao, J., Pan, Z., Jiao, Z., Li, F., Zhao, G., Wei, Q., Pan, F. y Evangelou, E. (2012). TPH2 gene polymorphisms and major depression—a meta-analysis. *PloS one*, 7(5), e36721. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036721>.

Goldsmith, D. R., Bekhbat, M., Mehta, N. D. y Felger, J. C. (2023). Inflammation-Related Functional and Structural Dysconnectivity as a Pathway to Psychopathology. *Biological*



- psychiatry, 93(5), 405–418.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.11.003>
- Gottlieb, D. J., Hek, K., Chen, T. H., Watson, N. F., Eiriksdottir, G., Byrne, E. M., Cornelis, M., Warby, S. C., Bandinelli, S., Cherkas, L., Evans, D. S., Grabe, H. J., Lahti, J., Li, M., Lehtimäki, T., Lumley, T., Marcianti, K. D., Pérusse, L., Psaty, B. M., Robbins, J., ... Tiemeier, H. (2015). Novel loci associated with usual sleep duration: the CHARGE Consortium Genome-Wide Association Study. *Molecular psychiatry*, 20(10), 1232–1239.  
<https://doi.org/10.1038/mp.2014.133>.
- Hanly, C., Shah, H., Au, P. Y. B. y Murias, K. (2021). Description of neurodevelopmental phenotypes associated with 10 genetic neurodevelopmental disorders: A scoping review. *Clinical genetics*, 99(3), 335–346.  
<https://doi.org/10.1111/cge.13882>.
- Hernandez-Mixteco, M., Bernal-Morales, B., Valenzuela, O. L., Rodríguez-Landa, J. F., Cerna-Cortes, J. F. y García-Montalvo, E. A. (2023). TPH2-703 G/T polymorphism is associated with stress, depression, and psychosocial symptoms in mentally healthy Mexicans. *Brain research*, 1817, 148479.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148479>.
- Hernández-Romano, J., Martínez-Barnetche, J. y Valverde-Garduño, V. (2009). Polimorfismos reguladores y su participación en la patogenia de enfermedades complejas en la era posgenómica. *Salud pública de Mexico*, 51 Suppl 3, S455–S462.  
<https://doi.org/10.1590/s0036-36342009000900011>.
- Hu, X. Y., Wu, Y. L., Cheng, C. H., Liu, X. X. y Zhou, L. (2021). Association of Brain-Derived Neurotrophic Factor rs6265 G>A polymorphism and Post-traumatic Stress Disorder susceptibility: A systematic review and meta-analysis. *Brain and behavior*, 11(5), e02118.  
<https://doi.org/10.1002/brb3.2118>.
- Hu, Y., Shmygelska, A., Tran, D., Eriksson, N., Tung, J. Y. y Hinds, D. A. (2016). GWAS of 89,283 individuals identifies genetic variants associated with self-reporting of being a morning person. *Nature communications*, 7, 10448.  
<https://doi.org/10.1038/ncomms10448>.
- Ising, M., Depping, A. M., Siebertz, A., Lucae, S., Unschuld, P. G., Kloiber, S., Horstmann, S., Uhr, M., Müller-Myhsok, B. y Holsboer, F. (2008). Polymorphisms in the FKBP5 gene region modulate recovery from psychosocial stress in healthy controls. *The European journal of neuroscience*, 28(2), 389–398.  
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06332.x>.
- Jin, P. y Wang, E. (2003). Polymorphism in clinical immunology - From HLA typing to immunogenetic profiling. *Journal of translational medicine*, 1(1), 8.  
<https://doi.org/10.1186/1479-5876-1-8>.
- Jung, M. H., Park, B. L., Lee, B. C., Ro, Y., Park, R., Shin, H. D., Bae, J. S., Kang, T. C. y Choi, I. G. (2011). Association of CHRM2 polymorphisms with severity of alcohol dependence. *Genes, brain, and behavior*, 10(2), 253–256.  
<https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2010.00663.x>.
- Kalmbach, D. A., Schneider, L. D., Cheung, J., Bertrand, S. J., Kariharan, T., Pack, A. I. y Gehrman, P. R. (2017). Genetic Basis of Chronotype in Humans: Insights From Three Landmark GWAS. *Sleep*, 40(2), zsw048.  
<https://doi.org/10.1093/sleep/zsw048>.
- Klein, T. A., Neumann, J., Reuter, M., Hennig, J., von Cramon, D. Y. y Ullsperger, M. (2007). Genetically determined differences in learning from errors. *Science (New York, N.Y.)*, 318(5856), 1642–1645.  
<https://doi.org/10.1126/science.1145044>.
- Kovanen, L., Kaunisto, M., Donner, K., Saarikoski, S. T. y Partonen, T. (2013). CRY2 genetic variants associate with dysthymia. *PLoS one*, 8(8), e71450.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071450>.
- Lo, M. T., Bandin, C., Yang, H. W., Scheer, F. A. J. L., Hu, K. y Garaulet, M. (2018). CLOCK 3111T/C genetic variant influences the daily rhythm of autonomic nervous function: relevance to body weight control. *International journal of obesity (2005)*, 42(2), 190–197.  
<https://doi.org/10.1038/ijo.2017.168>.
- Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Bretscher, A., Ploegh, H., Martin, K. C., Yaffe, M. B. y Amon, A. et al. (2005). *Biología Celular y Molecular*. (5° ed.) Editorial Panamericana.
- López-Echeverri, Y. P., Cardona-Londoño, K. J., García-Aguirre, J. F. y Orrego-Cardozo, M. (2023). Effects of serotonin transporter and receptor polymorphisms on depression. *Revista Colombiana de psiquiatria (English ed.)*, 52(2),



- 130–138.  
<https://doi.org/10.1016/j.rcpeng.2021.07.003>
- Magistrelli, L., Ferrari, M., Furgiuele, A., Milner, A. V., Contaldi, E., Comi, C., Cosentino, M. y Marino, F. (2021). Polymorphisms of Dopamine Receptor Genes and Parkinson's Disease: Clinical Relevance and Future Perspectives. *International journal of molecular sciences*, 22(7), 3781.  
<https://doi.org/10.3390/ijms22073781>.
- Marquez Lopez-Mato, A. (2023). Neurobiología del amor. *Pinelatinoamericana*, 3(2), 90–102.  
<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/41930>.
- Monteleone, P., Bifulco, M., Maina, G., Tortorella, A., Gazerro, P., Proto, M. C., Di Filippo, C., Monteleone, F., Canestrelli, B., Buonerba, G., Bogetto, F. y Maj, M. (2010). Investigation of CNR1 and FAAH endocannabinoid gene polymorphisms in bipolar disorder and major depression. *Pharmacological research*, 61(5), 400–404.  
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2010.01.002>.
- Mössner, R., Walitza, S., Geller, F., Scherag, A., Gutknecht, L., Jacob, C., Bogusch, L., Remschmidt, H., Simons, M., Herpertz-Dahlmann, B., Fleischhaker, C., Schulz, E., Warnke, A., Hinney, A., Wewetzer, C. y Lesch, K. P. (2006). Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase-2 gene in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 9(4), 437–442.  
<https://doi.org/10.1017/S1461145705005997>.
- National Human Genomic Research Institute. (s.f.). *Glosario parlante de términos genómicos y genéticos*.  
<https://www.genome.gov/es/genetics-glossary>.
- Pagliai, G., Sofi, F., Dinu, M., Sticchi, E., Vannetti, F., Molino Lova, R., Ordovàs, J. M., Gori, A. M., Marcucci, R., Giusti, B. y Macchi, C. (2019). CLOCK gene polymorphisms and quality of aging in a cohort of nonagenarians - The MUGELLO Study. *Scientific reports*, 9(1), 1472.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-37992-8>.
- Peña, S., de la Vega, L., Nuñez, V., Pedemonte, M. y Dubourdieu, M. (2022). El sueño en el personal de salud durante la pandemia SARS-CoV-2 en Uruguay. Enfoque desde la Psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE). *Pinelatinoamericana*, 2(3), 213–224.  
<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/39184>.
- Ritchie, T. y Noble, E. P. (2003). Association of seven polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene with brain receptor-binding characteristics. *Neurochemical research*, 28(1), 73–82.  
<https://doi.org/10.1023/a:1021648128758>.
- Ruan, Q., Qian, F. y Yu, Z. (2014). Effects of polymorphisms in immunity-related genes on the immune system and successful aging. *Current opinion in immunology*, 29, 49–55.  
<https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.04.003>.
- Salim, S., Chugh, G. y Asghar, M. (2012). Inflammation in anxiety. *Advances in protein chemistry and structural biology*, 88, 1–25.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398314-5.00001-5>.
- Tynan, R. J., Weidenhofer, J., Hinwood, M., Cairns, M. J., Day, T. A. y Walker, F. R. (2012). A comparative examination of the anti-inflammatory effects of SSRI and SNRI antidepressants on LPS stimulated microglia. *Brain, behavior, and immunity*, 26(3), 469–479.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.12.011>.
- Universidad Nacional del Córdoba. (17 de noviembre de 2022). *Doctor Honoris Causa al Dr. Daniel Cardinali*. [Archivo de Vídeo]. Youtube.  
<https://www.youtube.com/watch?v=5tffqs4Xohs>.
- Watanabe, K., Jansen, P. R., Savage, J. E., Nandakumar, P., Wang, X., 23andMe Research Team, Hinds, D. A., Gelernter, J., Levey, D. F., Polimanti, R., Stein, M. B., Van Someren, E. J. W., Smit, A. B. y Posthuma, D. (2022). Genome-wide meta-analysis of insomnia prioritizes genes associated with metabolic and psychiatric pathways. *Nature genetics*, 54(8), 1125–1132.  
<https://doi.org/10.1038/s41588-022-01124-w>.
- Xu, S., Kong, X. y Liu, J. (2021). Expression of CRY2 Gene in the Brain Is Related to Human Navigation. *Frontiers in radiology*, 1, 731070.  
<https://doi.org/10.3389/fradi.2021.731070>.
- Xu, Y., Toh, K. L., Jones, C. R., Shin, J. Y., Fu, Y. H. y Ptáček, L. J. (2007). Modeling of a human circadian mutation yields insights into clock

regulation by PER2. *Cell*, 128(1), 59–70.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.11.043>

Zhang, J. P., Lencz, T. y Malhotra, A. K. (2010). D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *The American journal of psychiatry*, 167(7), 763–772.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09040598>

#### **Limitaciones de responsabilidad:**

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de la autora.

#### **Conflicto de interés:**

Ninguno

#### **Fuentes de apoyo:**

La presente revisión no contó con fuentes de financiación.

#### **Cesión de derechos:**

La autora de este trabajo cede el derecho de autor a la revista *Pinelatinamericana*.

#### **Contribución de los autores:**

La autora ha elaborado y participado en cada una de las etapas del manuscrito, se hace públicamente responsable de su contenido y aprueba esta versión final.