



FACULTAD DE CIENCIAS

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA:

**“ADVERSIDAD TEMPRANA Y ALTERACIONES NEUROPSIQUIATRICAS
EN LA EDAD ADULTA, MEDIANTE MODIFICACIONES
NEUROENDOCRINAS Y EPIGENETICAS”**

Magíster en Ciencias Biológicas, mención Neurociencias

Fernanda Espinosa González

Tutor Prof. Pablo Moya Vera

2020

INFORME DE APROBACIÓN

TESIS DE MAGÍSTER

Se informa a la Coordinación de Postgrado de la Facultad de Ciencias que la Tesis de Magíster presentada por el candidato

Fernanda Espinosa González

Ha sido aprobada por la Comisión de Evaluación de Tesis como requisito para optar al Grado de Magíster en Ciencias Biológicas, mención neurociencias, en el examen de defensa de Tesis rendido el ___ de (____) de 2020

Director de Tesis:

Prof. Dr.

Pablo Moya Vera.

Evaluadores:

Prof. Dr.

Prof. Dr.

Prof. Dr.

AGRADECIMIENTOS:

Quiero agradecer a la Universidad de Valparaíso y su programa de Magíster en Ciencias Biológicas, mención Neurociencias. Agradecer la posibilidad de pertenecer a un programa multidisciplinario que enriquece mi quehacer diario, gracias a las redes de amistad, apoyo y colaboración laboral con mis compañeros de programa.

A los docentes del programa por su profesionalismo y dedicación continua en el avance de investigaciones asociadas a neurociencias. En especial agradecer a mi profesor guía Pablo Moya, por apostar por mí como estudiante. Llegar desde la clínica buscando bases neurofisiológicas para tratar es muy complejo, aún más en nuestro país, y el Dr. Moya no dudo en apoyarme sabiendo que el camino no era fácil. Me fue muy fácil sentirme parte de su laboratorio, donde María José y René siempre estuvieron dispuestos a ayudarme. Gracias a su apoyo me adjudiqué beca de innovación en salud del proyecto PMI UV-1402, con el cual fui invitada a realizar pasantía en la Universidad de la Laguna, España, donde posteriormente me ofrecieron continuar con mis estudios de Doctorado en neurociencias cognitivas. Actualmente mi tesis doctoral se adjudicó proyecto EXPLORA de la Unión Europea. Sin los conocimientos adquiridos en este programa, y por sobre todo sin el apoyo del Dr. Moya y su equipo me habría sido imposible poder cumplir lo que para mí era un sueño, aportar a mi país bases científicas para rehabilitar. Agradecer también al Dr. Wael El-Deredy por guiarme, apoyarme en los diferentes contextos que he requerido ayuda y estar siempre dispuesto a enseñarme y guiarme.

Agradecer a mi familia quienes son parte fundamental de mi desarrollo profesional y apoyo emocional. Gracias a mis padres y a mi compañero de vida Mario, quienes me apoyan en todas mis decisiones y son parte esencial de mis procesos. En especial agradecer a quien es mi motor fundamental para seguir en esta continua especialización, mi hijo Agustín, a quién volví a descubrir mientras era alumna de este programa. Proceso en el cual el Dr. Moya y El-Deredy me apoyaron de manera incondicional, entendiendo y apoyándose en este descubrir. Gracias Agu de mi vida, por ser el impulsor de todo lo maravilloso, que continuara por siempre, por ti y muchos niños que al igual que tú necesitan tantas respuestas que aún no existen.

ÍNDICE

I. Resumen	1
Abstract	2
II. Introducción	3
III. Marco Teórico	5
a) Asociación entre adversidad temprana y desregulación del eje hipotálamo- hipófisis-adrenal (HPA).	5
a.1. Pobreza	8
a.1.a. Crianza empobrecida y disfuncionalidad familiar	9
a.2. Maltrato	10
a.3. Depresión materna	11
b) Relación entre desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) y riesgo a desarrollar trastornos neuropsiquiátricos.	14
c) Asociación entre adversidad temprana y mecanismos epigenéticos	20
d) Desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) y metilación de genes <i>NR3C1</i> , <i>FKBP5</i> y <i>SLC6A4</i> .	24
e) Reversión de los niveles de metilación en genes <i>NR3C1</i> , <i>FKBP5</i> y <i>SLC6A4</i> .	27
b) Planteamiento del problema	29
1) Objetivo General	29
2) Objetivos específicos	29
3) Metodología	30
c) Resultados	33
1) <i>NR3C1</i>	33
2) <i>FKBP5</i>	34
3) <i>SLC6A4</i>	39
4) Reversión de los niveles de metilación y sus consecuencias	46
d) Discusión	49
e) Referencias bibliográficas	52

I. RESUMEN

La adversidad temprana se ha considerado los últimos años como un gran problema de salud pública, ya sea en forma de negligencia, estados socioeconómicos, abuso, privación y maltrato, la cual se asocia con alteraciones de salud física y mental en etapas posteriores. Esto ya que se ha evidenciado que la exposición a adversidad temprana durante periodos considerados críticos como pre y postnatal, pueden causar alteraciones neuroendocrinas, como la desregulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, alteración que persiste por periodos posteriores como la edad adulta. El que de manera clínica se manifiesta como alteraciones cognitivo/conductuales, alteraciones de aprendizaje y memoria, conductas depresivas y ansiosas, y patologías neuropsiquiátricas.

Uno de los mecanismos que más relevancia a tomado los últimos años y que asocia la adversidad temprana con alteraciones neuropsicológicas en etapas posteriores, es la regulación génica mediante mecanismos epigenéticos. Genes como el *NR3C1* que codifica para el receptor de glucocorticoides, el gen *FKBP5* que codifica para una proteína reguladora de la respuesta al estrés, y el gen *SLC6A4* que codifica para el transportador de serotonina. Este último menos estudiado en asociación con estrés, pero que ha evidenciado una asociación importante en la triada estrés, patologías neuropsiquiátricas y epigenética.

Esta revisión se enfoca en estudios que asocian la adversidad temprana con mecanismos epigenéticos en etapas tempranas de la infancia, alteraciones neuropsiquiátricas en etapa adulta y reversión de la metilación en estudios humanos seleccionados según criterios de inclusión de esta revisión.

Abstract

Early adversity has been seen in recent years as a major public health problem, whether in the form of neglect, socioeconomic status, abuse, deprivation, and mistreatment, which is associated with physical and mental health disturbances at later stages. This, since it has been shown that exposure to early adversity during critical periods such as prenatal and postnatal, can cause neuroendocrine alterations, such as dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, alteration that persists for later periods such as adulthood. The one that clinically manifests as cognitive / behavioral disorders, learning and memory disorders, depressive and anxious behaviors, and neuropsychiatric pathologies.

One of the most relevant mechanisms in recent years, and the association of early adversity with neuropsychological changes in later stages, is genetic activity using epigenetic mechanisms. Genes such as the *NR3C1* that encodes for the glucocorticoid receptor, the *FKBP5* gene encoding for a protein regulating the stress response, and the *SLC6A4* gene that codes for the serotonin transporter. The latter has been less studied in association with stress, but which has shown an important association in the stress triad, neuropsychiatric pathologies, and methylation.

This review focuses on studies associating early adversity with epigenetic mechanisms in early childhood, and neuropsychiatric disorders in human studies.

II. INTRODUCCIÓN

Desde hace varias décadas, abundante literatura indica que el desarrollo temprano en ambientes adversos se relaciona con un amplio rango de consecuencias negativas a lo largo de la vida, incluyendo menor salud física y mental (Kessler, y cols., 2010; Felitti y cols., 1998), o incluso mayor riesgo de trastornos neuropsiquiátricos (García-Robles y cols., 2012, Klengel y Binder, 2015). Sin embargo, ha sido sólo en la última década cuando se han comenzado a entender los posibles mecanismos moleculares que subyacen a esta asociación, atribuyéndosele un rol importante a los mecanismos que permiten que el entorno impacte la forma como es regulada la expresión de los genes. A estos mecanismos que regulan la expresión o no de los genes sin alterar la secuencia del ADN respondiendo a factores ambientales, se les conoce como mecanismos epigenéticos (Deans, & Maggert, 2015).

La mayoría de las investigaciones realizadas que estudian la exposición a estrés en etapas tempranas de la vida han sido obtenidos en modelos de roedores, en los cuales se ha podido evidenciar que la exposición temprana a privación y negligencia maternas causan alteraciones neuroendocrinas que persisten hasta la edad adulta, provocando un deterioro cognitivo, conductual y social (Kim, 2015).

Durante las primeras etapas de la infancia, la privación o separación materna altera de manera importante la regulación neuroendocrina, como la regulación del receptor de glucocorticoides en hipocampo y el factor de liberación de corticotropina hipotalámica (Tractenberg, 2016). Estos cambios neuroendocrinos provocados por la adversidad temprana se asocian con alteraciones de comportamiento, memoria, aprendizaje, entre algunos en la edad adulta (Braun, 2014). En estos estudios, los cambios fisiológicos y bioquímicos

provocados por la exposición a la adversidad temprana, se asociaron con modificaciones epigenéticas de la expresión génica en patrones de metilación de ADN.

Los cambios epigenéticos producidos por un entorno adverso en humanos, según la investigación más reciente, pueden incluso transmitirse de manera transgeneracional, es decir ser legados a las generaciones siguientes, con las alteraciones emocionales, cognitivas y conductuales subsiguientes, sin que hayan vivido los episodios traumáticos en sus propias vidas. (Roth, Lubin, Funk, & Sweatt, 2009; Perroud, et al., 2013; Blaze, & Roth, 2015; Yehuda, et al., 2015). Sin embargo, hasta el momento muy pocos estudios se han dedicado a probar si es posible revertir esos cambios epigenéticos. Esto es, si una intervención temprana (enriqueciendo el entorno, disminuyendo el estrés, etc.) podría revertir las posibles alteraciones epigenéticas y con ello evitar el desarrollo de conductas indeseables o de patologías. Y como efecto a largo plazo, el prevenir la posible transmisión intergeneracional de trastornos o la predisposición misma a un maltrato de los propios hijos e hijas.

Aún la evidencia de los efectos de la exposición a la adversidad temprana es bastante escasa, siendo la metilación y la reversión de ADN la más estudiada.

III. MARCO TEÓRICO

a) Asociación entre adversidad temprana y desregulación del eje hipotálamo – hipófisis – adrenal (HPA).

La adversidad temprana puede ser la consecuencia de una serie de características como la exposición a violencia, privación paterna, negligencia paterna, carencias económicas, patologías neuropsiquiátricas parentales, entre algunas. Esta condición se ha transformado en un importante problema de salud pública afectando, según datos del año 2016, a casi 20 millones de niños y niñas en el mundo (Child Abuse Statistics & Facts, 2016). Los sujetos con antecedentes de haber experimentado adversidad temprana presentan un mayor riesgo a desarrollar patologías como diabetes, ansiedad, depresión, estrés postraumático y asma (Rich-Edwards, 2010).

La exposición a adversidad temprana puede modular el eje hipotálamo-hipófisis-corteza suprarrenal (HPA), generando altos niveles de estrés de manera permanente (Ehlert et al., 2013). El eje HPA es el principal sistema neuroendocrino que regula la reactividad y niveles de glucocorticoides a nivel sistémico (Carpenter et al, 2007). La exposición a ambientes adversos desencadena la liberación de la hormona liberadora de corticotropina y arginina vasopresina desde el hipotálamo. La corticotropina se transporta mediante la circulación portal hipofisiaria al sistema sanguíneo donde se une a los receptores MC2R, induciendo a la glándula pituitaria a secretar la hormona adrenocorticotrópica la cual se distribuye en el sistema sanguíneo alcanzando la glándula suprarrenal, en donde se une a los receptores MC2R y estimula la producción de glucocorticoides (Binder, 2009). Durante experiencias

con un alto nivel de estrés o un estrés mantenido en el tiempo se alcanzan altas concentraciones de glucocorticoides a nivel sanguíneo, uniéndose el glucocorticoide a receptores de glucocorticoides en hipocampo, hipotálamo y pituitaria anterior, con el objetivo de suprimir la liberación adicional de corticotropina y hormona adrenocorticotrópica en un bucle de retroalimentación negativa que estabiliza el rango de glucocorticoides dentro de un parámetro fisiológico normal (Kadmiel et al, 2013). El receptor de glucocorticoide se localiza en el citoplasma celular, y cuando este se une a glucocorticoide el receptor realiza la translocación al núcleo en un complejo de co-chaperonas regulando la actividad de una serie de proteínas inmunes, inflamatorias y metabólicas a través de dos mecanismos genómicos de acción (Bech et al, 2001). En primer lugar, el complejo de receptor glucocorticoide puede actuar como un factor de transcripción de genes relacionados con el sistema inmunológico y metabólico, mediante la unión a elementos de respuesta a glucocorticoides en el ADN nuclear a través del proceso de transactivación. En segundo lugar, el complejo de receptor de glucocorticoide puede reprimir la transcripción de genes que codifican proteínas inmunosupresoras e inflamatorias, como citoquinas y prostaglandinas a través de un proceso llamado transrepresión. Los receptores de glucocorticoides se distribuyen por todo el cuerpo y el cerebro donde regulan la función fisiológica basal y producen cambios en varios sistemas y tejidos que promueven la respuesta adaptativa a los estresores agudos (Kadmiel y Cidlowski, 2013).

Por lo tanto, los cambios en el número de receptores de glucocorticoides pueden influir en la actividad del sistema de respuesta al estrés y, en consecuencia, en la adaptación biológica a experiencias estresantes o traumáticas.

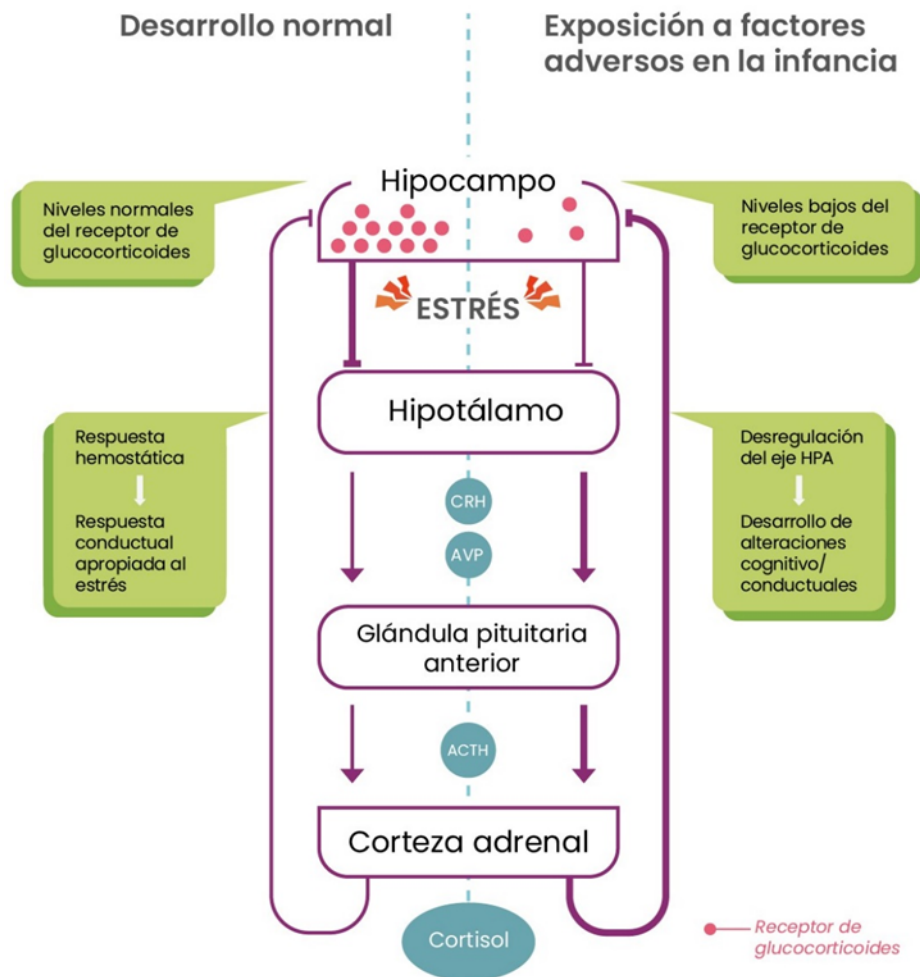


Figura 1. El esquema ilustra el eje hipotálamo-pituitaria-corteza suprarrenal, el cual integra y media la respuesta al estrés a la vida temprana y luego a la adversidad. La percepción de amenazas físicas y sociales provoca la activación del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal. Los estados ansiosos surgen de la activación de la amígdala y magnifican la respuesta al estrés a través de proyecciones neuronales al núcleo paraventricular. El hipocampo juega un papel importante en la evaluación de los factores estresantes y como sitio de regulación de retroalimentación negativa mediada por el receptor de glucocorticoides (GR). La liberación de los neuropéptidos hipotalámicos, la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la arginina vasopresina (AVP) promueve la síntesis y secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). La ACTH a su vez estimula la liberación de glucocorticoides desde las glándulas suprarrenales. Estas hormonas circulan por todo el cuerpo y el cerebro y se unen a los receptores de esteroides nucleares intracelulares. Los receptores de mineralocorticoides del hipocampo actúan ante la aparición de la respuesta al estrés, mientras que los GR en el hipocampo y la hipófisis anterior terminan la respuesta al estrés.

La exposición a adversidad temprana se asocia a un funcionamiento anormal del eje HPA, con concentraciones basales de cortisol, inducido por el estrés, muy bajas o altas (Carpenter et al., 2007; Carpenter et al., 2009; Tyrka et al., 2010) (Figura 1). El estrés sostenido en el tiempo o la respuesta a un estrés agudo puede alterar el sistema de regulación HPA, presentando una respuesta disminuida al estrés (Tyrka et al., 2008). Como reveló el estudio de Doom y cols. en 2014, que un grupo de niños/as maltratados en comparación con un grupo de niños/as no maltratados, presentaban niveles de cortisol más bajos que los niños/as no maltratados a lo largo del tiempo (Doom, Cicchetti y Rogosch, 2014), lo que sugiere que los efectos fisiológicos de la adversidad infantil son mantenidos en el tiempo.

Los contextos más estudiados de privación y amenaza temprana en la infancia han evidenciado diversas implicancias asociados a trastornos cognitivos/conductuales (McLaughlin y Sheridan, 2016). Se describen a continuación:

a.1) Pobreza

El interés respecto a investigaciones que asocian el entorno empobrecido a alteraciones cognitivo/conductuales, han centrado su interés en la responsabilidad que cumple este entorno en la desregulación del eje HPA (Blair y Raver, 2016). Se han encontrado asociaciones entre la pobreza y niveles de cortisol.

En estados socioeconómicos bajos extremos se han revelado mayores niveles de cortisol capilar en adolescentes (Vliegthart et al., 2016). Así como también una mayor reactividad al cortisol en test, en jóvenes de localidades empobrecidas (Hackman, Betancourt, Brodsky, Hurt y Farah, 2012). Aún no se ha establecido la existencia de un periodo sensible que afecte

la regulación del eje HPA. Sin embargo, el estudio de Ursache y cols., en 2015 establece que la pobreza durante la primera infancia se asocia a una actividad elevada de cortisol, la que se inhibe en la infancia tardía (Ursache, Noble y Blair, 2015).

a.1.a) Crianza empobrecida y disfuncionalidad familiar

En la actualidad se plantea que la parentalidad positiva es esencial en el adecuado desarrollo infantil. Basado en investigaciones que han revelado que niños y niñas expuestos a deprivación parental y negligencia materna, presentan niveles de cortisol más altos (Zalewski, Lengua, Kiff y Fisher, 2012). Contextos empobrecidos y disfunción familiar, se asocia a con un aumento en los niveles diarios de cortisol en adolescentes, en un estudio longitudinal (Chen, Cohen y Miller, 2010).

Otros estudios han mostrado que, ante la adversidad familiar, los menores pueden presentar niveles elevados y disminuidos de cortisol. Como, por ejemplo, en el estudio de Sour y colaboradores en el 2015, quienes revelaron que hijos/as de madres negligentes, presentaban altos o bajos niveles de cortisol, pero ninguno de ellos presento niveles basales normales (Suor, Sturge-Apple, Davies, Cicchetti y Manning, 2015). Estos hallazgos plantean la posibilidad de que parte de la disminución de las respuestas de cortisol observada en los estudios pueda reflejar la familiaridad de los niños con el tipo de estresor que se está utilizando.

Ante la deprivación afectiva paterna niños/as en la etapa de infancia tardía, presentaron mayores niveles de cortisol durante todo el día (Kuhlman, Repetti, Reynolds y Robles, 2016). Y durante la adolescencia se ha demostrado que las mujeres presentan una mayor resistencia

a la desregulación del eje HPA en comparación con el sexo masculino (Peckins, Dockray, Eckenrode, Heaton y Susman, 2012).

Respecto a la asociación entre la desregulación del eje HPA y riesgo de sufrir trastornos cognitivos/conductuales y disfuncionalidad parental, se ha mostrado que una baja reactividad a cortisol se asoció con menores síntomas de psicopatología, mientras que la reactividad al cortisol en test más alta se asoció con sintomatología alta (Saxbe, Margolin, Spies Shapiro y Baucom, 2012). De acuerdo con el conflicto interparental y la respuesta del eje HPA, este responde de acuerdo con el contexto al que esté expuesto el menor, ya que modificando el contexto se revierte la respuesta del eje HPA (Sturge-Apple, Davies, Cicchetti, & Manning, 2012).

a.2) Maltrato

Al igual que otros tipos de adversidad mencionados anteriormente, el maltrato provoca efectos adversos en la población infantil. La negligencia infantil es el abuso más frecuente, como por ejemplo los menores institucionalizados se encuentran constantemente expuestos a negligencia, debido a la alta demanda que poseen los cuidadores dentro de los orfanatos (Kim, Wildeman, Jonson-Reid y Drake, 2017). Estudios en menores institucionalizados o que han sido anteriormente institucionalizados, presentan patrones de bajo nivel de cortisol, asociados a la exposición a negligencia crónica (Gunnar, Morison, Chisholm y Schuder, 2001). En menores adoptados a edad mayor a un año, muestran bajos niveles de cortisol, especialmente si recibieron una atención deficiente en los orfanatos (Koss, Hostinar, Donzella y Gunnar, 2014; Koss, Mliner, Donzella y Gunnar, 2016). También se ha

evidenciado una mayor predisposición a niveles bajos de cortisol, entre más tardía es la edad de adopción (2 años o más), lo que no ocurre en niños/as adoptados menores de un año (McLaughlin et al., 2015).

En el contexto familiar, preescolares expuestos a deprivación materna se asocia con niveles más bajos de cortisol (Bruce, Fisher, Pears y Levine, 2009). En población adolescente expuestos a maltrato presentan una respuesta baja al estrés (Trickett, Gordis, Peckins y Susman, 2014).

Respecto a los cuidados parentales en familias con menores maltratados, se ha evidenciado que los programas de crianza positiva mejoran los niveles basales de cortisol (Bernard, Hostinar y Dozier, 2015; Cicchetti, Rogosch, Toth y Sturge-Apple, 2011).

La negligencia como el abuso físico y sexual provoca alteraciones a nivel del eje HPA, lo que se traduce en una respuesta baja al cortisol, lo que se asocia a las investigaciones realizadas en sujetos con estrés postraumático (Yehuda, 2002).

a.3) Depresión materna

Los descendientes de madres deprimidas han presentado durante los primeros meses de vida, una mayor respuesta al cortisol, así como una respuesta cerebral alterada (Gentile, 2017). El uso materno de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en la lactancia provoca desregulación del eje HPA en recién nacidos (Pawluski, Brain, Underhill, Hammond y Oberlander, 2012), por lo que estos menores inician la vida con un eje desregulado, lo que se puede traducir en una mayor vulnerabilidad ante las experiencias adversas durante la infancia. Los hijos/as de madres deprimidas, responde de manera más insatisfactoria ante

tareas desafiantes, en comparación con niños/as de madres no deprimidas (Waters et al., 2013). Madres deprimidas estudiadas durante seis años y la crianza disfuncional durante los primeros 6 años de los menores, presentaron una respuesta disminuida al cortisol, así como también una respuesta social deficiente del menor respecto a la madre, y un alto riesgo a psicopatología (Apter-Levi et al., 2016).

Los hijos de madres deprimidas presentan un mayor efecto ante la respuesta del eje HPA, durante los primeros dos años de vida, teniendo impacto en edades posteriores (Halligan, Herbert, Goodyer y Murray, 2004).

No todos los niños/as responden de la misma manera ante una madre deprimida. Se ha revelado que menores con una emocionalidad positiva baja, presentan una respuesta mayor al cortisol con madres deprimidas (Mackrell et al., 2014). Lo que se puede asociar a una carga genética de una mayor predisposición a depresión (Durbin, Klein, Hayden, Buckley y Moerk, 2005). Las hijas de madres deprimidas presentan patrones elevados de producción de cortisol, similar a sus madres antes de la presentación de los síntomas (LeMoult, Chen, Foland-Ross, Burley y Gotlib, 2015). Teniendo una mayor predisposición a desarrollar depresión a eventos traumáticos durante la adolescencia (LeMoult, Ordaz, Kircanski, Singh y Gotlib, 2015).

Cada vez existe más evidencia respecto a que la adversidad infantil se asocia con una regulación alterada del eje HPA, lo que a su vez se relaciona con diversos tipos de psicopatologías, lo que se discutirán a continuación

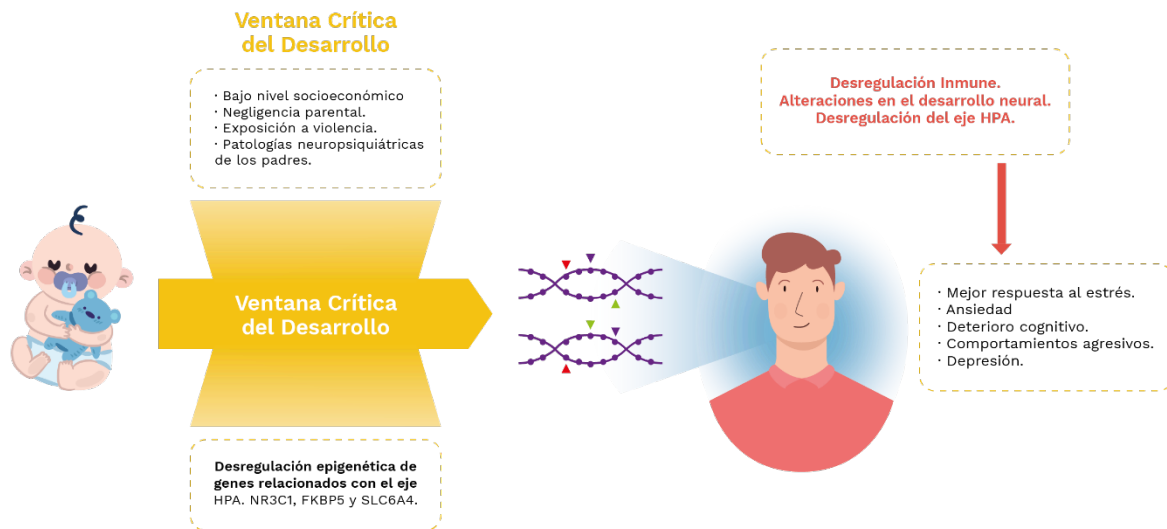


Figura 2. La figura ilustra los posibles mecanismos descritos, que asocian la adversidad infantil con alteraciones neuropsiquiátricas posteriores.

En Chile, parte importante de la población se encuentra expuesta a factores de vulnerabilidad social relativamente comunes, como un bajo nivel socioeconómico, riesgo permanente adversidad temprana, exposición a situaciones de violencias, calidad de vida deficiente, entre algunos, los cuales desencadena altos niveles de estrés (Steiger, Labonte, Groleau, Turecki & Israel, 2013). La atención de la infancia en Chile está lejos de ser la indicada por UNICEF. Este organismo entre los años 1994 y 2006, evidenciaban que la violencia contra niños y niñas en Chile se encontraba sobre el 60%. Igualmente, la Encuesta Nacional de Victimización del Ministerio del Interior, con carácter más reciente (2012), estableció que el 75% de niños y niñas señala haber sufrido algún tipo de violencia por parte de sus cuidadores. La Encuesta Longitudinal de Primera Infancia ELPI (2017) señala así mismo, que el 62,5% de los padres relatan utilizar métodos de disciplina violentos en la crianza de sus hijos e hijas,

siendo solo un 31,7% los niños/as que reciben disciplina no violenta. Estos altos índices manifiestan que existe una normalización del trato violento hacia los niños y niñas, desconociéndose recursos alternativos de crianza. Por lo que los indicadores de bienestar en la población infantil en Chile son muy preocupantes. Esta situación mantenida en el tiempo se puede incrementar pudiendo presentar estrés crónico (Strobel, Thompson & Antonovic, 2001), aumentando el riesgo a diversas patologías (Moya, 2014).

En nuestro país con respecto a la población infanto-adolescente, se ha realizado solo un estudio de prevalencia en poblaciones específicas de la IX región, arrojando una prevalencia general en trastornos cognitivos-conductuales de un 28,1% de la población infanto-adolescente, presentando un crecimiento exponencial cada año (Vicente et al, 2010).

b) Relación entre desregulación del eje hipotálamo – hipófisis – adrenal (HPA) y riesgo a desarrollar trastornos neuropsiquiátricos.

Variados trastornos mentales se caracterizan por disfunciones en el eje HPA. El eje HPA no es un sistema aislado en respuesta al estrés, sino que existe una estrecha relación con el sistema noradrenérgico y el núcleo locus coeruleus (Rifkin-Graboi et al, 2015). Ambos influyen de manera directa en los procesos de memoria (Bosch et al, 2012), así como también la amígdala e hipocampo, en las áreas prefrontales y temporales (Ruttle, Armstrong, Klein & Essex, 2014). El sistema noradrenérgico tiene una implicancia especial en la memoria emocional y el condicionamiento, sustentado en estudios que evidencian que la activación noradrenérgica conduce a una mejor consolidación de la memoria, condicionamiento del miedo, pero a una menor extinción de este (Ruttle, Armstrong, Klein & Essex, 2014;

Sánchez, Ladd & Plotsky, 2001). La activación noradrenérgica también se asocia con la mediación de los efectos del glucocorticoide en la memoria (Sandman, Davis, Buss & Glynn, 2012). Actualmente la investigación clínica que estudia la relación entre eje HPA y el sistema noradrenérgico-locus coeruleus, y la asociación a trastornos mentales son raras, siendo la depresión mayor la que ha presentado una relación con una interacción alterada de estos sistemas (Shirtcliff & Essex, 2008).

Otro neurotransmisor importante en este contexto es la serotonina (5-HT). Por ejemplo, en trastorno depresivo mayor y trastorno límite de personalidad, se han registrado alteraciones en el sistema serotoninérgico, específicamente una disminución del receptor 5HT_{1A} en corteza prefrontal medial, amígdala e hipocampo (Bruce, Fisher, Pears & Levine, 2009). Se ha demostrado que existen claras interconexiones entre hipocampo, respuesta al estrés y el sistema serotoninérgico (Smider et al, 2002). Así como regiones cerebrales frontales y el sistema límbico, parecen estar asociadas a la desregulación del sistema serotoninérgico en el trastorno límite de personalidad. Características de psicopatologías como la impulsividad y la ideación suicida, se encuentran mediados por el sistema serotoninérgico (Simmons, 2015). El hipocampo, como se menciona anteriormente, cumple una función importante en la memoria y posee una alta densidad de receptores de glucocorticoides, donde la 5-HT también tiene implicancias en los efectos del estrés en hipocampo (Smider et al, 2002; Sturge-Apple, 2016).

El estrés crónico tiene importantes efectos negativos en diferentes regiones cerebrales, como por ejemplo interrumpe la neurogénesis y aumenta la atrofia dendrítica en hipocampo (Tyrka et al, 2016). En la amígdala, el estrés crónico aumenta el crecimiento dendrítico, que

se asocia a una mayor ansiedad y desregulación del procesamiento emocional (van den Bos & Westenberg, 2015). La evidencia sugiere, por lo tanto, que la desregulación del eje HPA provoca alteraciones a nivel cerebral, que a su vez se manifestarían en clínica como características o trastornos psicopatológicos. Altos niveles de glucocorticoides en modelos animales han evidenciado alteraciones de memoria a largo plazo (Koenen et al, 2005), mismo caso sucede en investigaciones en humanos (Appel et al, 2011; Zimmermann et al, 2011). Aunque existe evidencia opuesta respecto a cortisol, hay autores que describen que beneficia la consolidación de la memoria (Klengel et al, 2013). Otros, por el contrario, refieren que el cortisol afecta la memoria de trabajo, memoria episódica y declarativa (Weaver et al, 2004; McGowan et al, 2009; Gunnar, Wewerka, Frenn, Long & Griggs, 2009; Gunnar, Morison, Chisholm & Schuder, 2001).

El trastorno depresivo mayor, uno de los trastornos mentales con mayor prevalencia, también se asocia con la desregulación del eje HPA. Esta patología se caracteriza por un estado de ánimo deprimido, anhedonia, trastorno del sueño, retraso psicomotor, fatiga, pensamientos suicidas (Cicchetti, Rogosch, Gunnar & Toth, 2010). Generalmente los sujetos que la padecen han estado expuestos a adversidad temprana, lo que sugiere que se desencadena debido a una vulnerabilidad preexistente, que se activa ante eventos estresantes (Cicchetti, Rogosch, Toth & Sturge-Apple, 2011). En estos sujetos se ha evidenciado una mayor liberación de cortisol basal (Dawson & Ashman, 2000; Del Giudice, Hinnant, Ellis & El-Sheikh, 2012), con historias de adversidad infantil (Cicchetti, Rogosch, Toth & Sturge-Apple, 2011; Ellis, Oldehinkel & Nederhof, 2016).

En sujetos deprimidos, así como la exposición a trauma infantil han presentado altos niveles de la hormona adrenocorticotrófica y cortisol tras la administración de factor liberador de corticotropina, lo que respalda la idea de una desregulación de eje HPA (Doan, Dich & Evans, 2014).

El trastorno de estrés postraumático (TEPT), también se asocia con una desregulación del eje HPA. Las experiencias traumáticas vividas durante la infancia se caracterizan por volver a experimentar el trauma, evitación e hiperactivación (Cicchetti, Rogosch, Gunnar & Toth, 2002), presentando los sujetos una mayor sensibilidad al estrés, hiperactividad del sistema noradrenérgico y trastornos de aprendizaje y memoria (LeMoult et al, 2015). Los sujetos con TEPT se ha evidenciado que presentan concentraciones de cortisol reducidas (Levendosky et al, 2016; Lorber, 2004), por lo que índices bajos de cortisol se puede considerar como un factor de riesgo preexistente que puede conducir a una respuesta desadaptativa al estrés (Levendosky et al, 2016), por lo que la atrofia de hipocampo se puede tener como base, un aumento o baja de los niveles de cortisol (McEwen, 1998; McFarland & Hayward, 2014), por lo que el TEPT se relaciona con alteraciones neuropsicológicas de aprendizaje y memoria, específicamente déficits en la memoria declarativa verbal, autobiográfica reducida y sobre generalizada, así como también alteraciones de atención (McLaughlin & Sheridan, 2016; McLaughlin, Sheridan, Tibu, Fox, Zeanah & Nelson, 2015).

Uno de los trastornos con mayor prevalencia asociado a la adversidad temprana es el Trastorno límite de personalidad (TLP), el cual se caracteriza por estados de ánimos fluctuantes, impulsividad, miedo al abandono, conductas autolesivas, relaciones y autoimagen inestables (Cicchetti, Rogosch, Gunnar & Toth, 2010). Presentan también un

gran porcentaje de ellos, trastornos comórbidos de estado de ánimo y ansiedad (Palma-Gudiel, Córdova-Palomera, Eixarch, Deuschle & Fañanás, 2015). Generalmente estos sujetos refieren múltiples experiencias adversas y traumáticas durante las primeras etapas de la infancia, abuso sexual o físico recurrente, negligencia materna física o emocional, lo que sugiere que la adversidad temprana es un gran factor de riesgo para el TLP (Parade et al, 2016).

Respecto al eje HPA, sujetos con TLP presentan mayor concentración de cortisol (Bruce, Fisher, Pears & Levine, 2009). En sujetos con adversidad infantil y TLP se ha evidenciado una respuesta exagerada de la hormona adrenocorticotropica y cortisol (Pawluski, Brain, Underhill, Hammond & Oberlander, 2012). Revelando que la adversidad infantil influye en el funcionamiento del eje HPA en TLP (Pearson, Tarabulsky & Bussières, 2015). Diferenciándose los sujetos en dos subgrupos, respecto a la respuesta endocrina. El primero de ellos asociado a la sensibilidad al trauma con una retroalimentación del eje HPA inalterada o mejorada, y una liberación de cortisol normal o reducida. Y un segundo subgrupo con sintomatología asociada al estado de ánimo y una respuesta del eje HPA aumentada de los niveles de cortisol y una retroalimentación reducida (Bruce, Fisher, Pears & Levine, 2009). Estudios han evidenciado que la desregulación del eje HPA en TLP, conlleva a un deterioro significativo en el funcionamiento de la memoria episódica (Brody, Yu, Chen, Miller, Kogan & Beach, 2013). Así como también déficits respecto al control e inhibición en la interferencia emocional negativa (Bruce, Fisher, Pears & Levine, 2009). Revelándose en estudios de neuroimagen una hiperactividad en la amígdala y un tamaño reducido de núcleo accumbens e hipocampo en sujetos con TLP (Bruce, Fisher, Pears & Levine, 2009).

La exposición a estrés psicosocial puede afectar la función cognitiva a corto y largo plazo de manera acelerada mediante la reducción de la cantidad de recursos atencionales disponibles para el procesamiento de información (Weaver et al, 2017). Al estar inserto dentro de un contexto de estrés el sujeto asigna recursos cognitivos para compensar esta demanda, lo que a su vez limita los recursos disponibles, presentando un rendimiento cognitivo descendido en comparación a la exposición a un ambiente sin factores de estrés (Sliwinski, Smyth, Hofer & Stawski, 2003). La exposición a estrés psicosocial por periodos superiores a 6 meses se asocia de manera consistente con la presentación de una función cognitiva disminuida, deterioro cognitivo acelerado y un aumento en la incidencia de patologías psiquiátricas (Korten, Sliwinski, Comijs & Smyth, 2014). El aumento de la función de receptores de glucocorticoides y disminución en la función del eje HPA se relaciona con depresión leve y moderada (Na et al, 2014; Pagliaccio et al, 2014; Roberts et al, 2014).

Colectivamente, la literatura sugiere fuertemente, tal como resume el esquema de la figura 3, que la secreción de glucocorticoides potencia la inflamación sistémica, el estrés oxidativo y favorecen el envejecimiento celular, lo que se postula ser la base entre la asociación de estrés, psicopatología y exposición a adversidad temprana (Bauer, Jeckel y Luz, 2009; Wolkowitz et al., 2010). Esta triada, evidencia que la exposición a adversidad temprana en menores y la desregulación del eje HPA, puede provocar alteraciones epigenéticas en genes claves, asociados al desarrollo de psicopatologías, como veremos a continuación (Klengel & Binder, 2015a; Nugent et al., 2011; Turecki & Meaney, 2014; Tyrka et al., 2012).

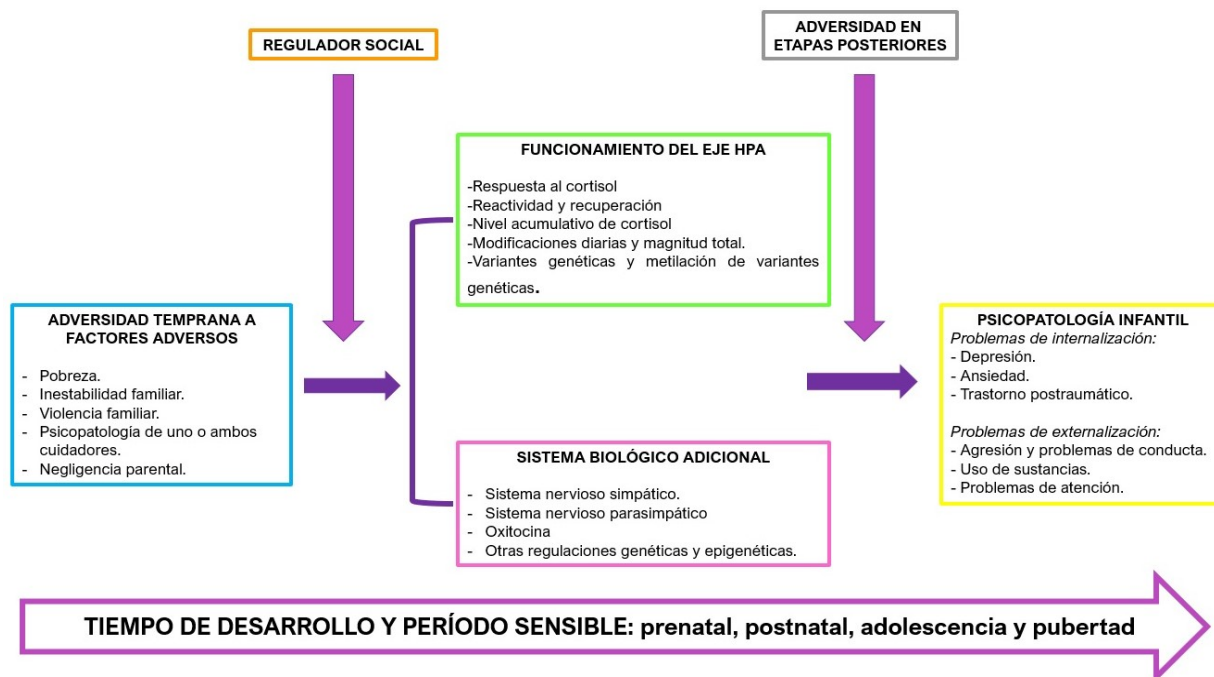


Figura 3. Modelo conceptual de asociación entre la adversidad temprana, eje HPA y psicopatología. El esquema muestra las diversas formas de adversidad, los indicadores de la actividad del eje HPA y las dimensiones de psicopatología junto con otros reguladores del desarrollo, biológicos y ambientales incluidos en esta revisión.

c) Asociación entre adversidad temprana y mecanismos epigenéticos

La exposición durante el desarrollo a adversidad temprana como trauma en la infancia, abuso, deprivación y vulnerabilidad psicosocial, puede incidir en la predisposición a diferentes patologías, las que se podrían encontrar relacionadas con modificaciones que se producen a nivel de la expresión de ADN (Kumsta, 2015).

En el año 1942, Conrad Hal Waddington fue el primer investigador que hizo referencia a la interacción existente entre el ambiente y el ADN, al que le asignó el nombre de “epigenética”,

definiéndola como el conjunto de reacciones químicas mediadas por el ambiente (González-Recio, Toro & Bach, 2015), descifrando que nuestras propias experiencias pueden marcar nuestro material genético, perdurando dichas modificaciones en futuras generaciones (González-Recio, Toro & Bach, 2015; Deans & Maggert, 2015).

Durante las últimas dos décadas y tras innumerables investigaciones se ha dilucidado que puede existir una posible vinculación entre mecanismos epigenéticos en la presentación de diversas patologías oncológicas, cardiovasculares, neurológicas y reproductivas, entre algunas (Gapp, 2016; Gräff, 2014).

Las alteraciones a nivel del genoma se producen en la cromatina, que corresponde a ADN en el núcleo celular. El núcleo celular se compone de ADN, ARN y proteínas, las cuales pueden ser histonas (proteínas básicas asociadas a ADN) y proteínas no histónicas. El ADN se encuentra constituido por nucleótidos, formados por una base nitrogenada, un fosfato y un azúcar, existiendo 4 bases nitrogenadas, las cuales son adenina, citosina, guanina y timina. La actividad de los genes contenidos en una determinada región del genoma depende fuertemente del grado de compactación de la cromatina; cuando hay un alto grado de expresión de genes, la cromatina esta “relajada”, mientras que una cromatina “constreñida” se observa en zonas donde no se están expresando los genes contenidos (Perroud, 2011).

La regulación epigenética afecta el grado de compactación de la cromatina y de esta manera, puede afectar si un gen es expresado o silenciado (Perroud, 2011; Suzuki, 2013).

Uno de los mecanismos epigenéticos de regulación génica y el estudiado en esta investigación, es la metilación de ADN, que consiste en la adición de un grupo metilo (CH₃) a la base citosina (Figura 3).

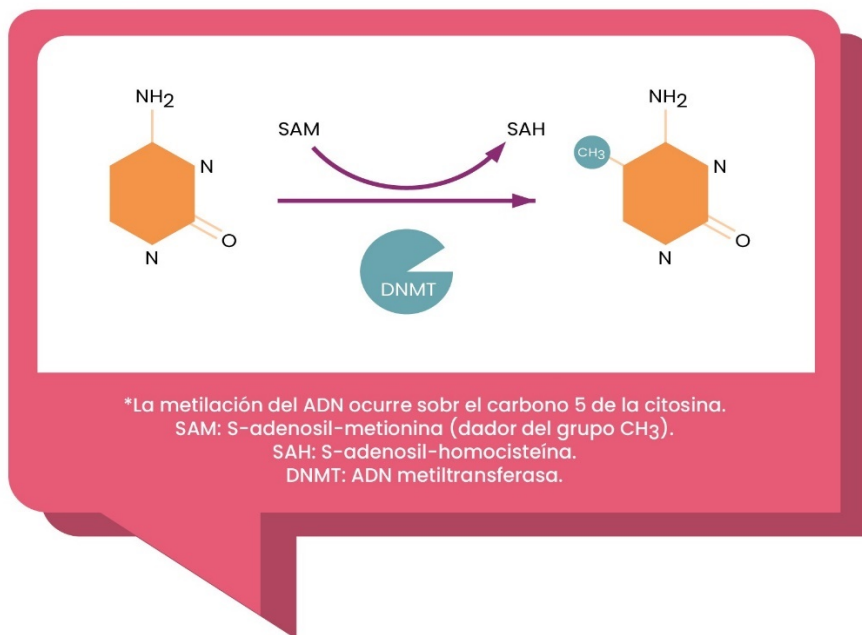


Figura 4. La figura ilustra el proceso de metilación de citosina de ADN, la cual consiste en una modificación del ADN, en la que un grupo metilo es transferido desde S-adenosilmetionina a una posición C-5 de citosina por la enzima ADN-5 metiltransferasa. La metilación del ADN ocurre casi exclusivamente en los dinucleótidos CpG, teniendo un importante papel en la regulación del gen.

Cuando hay un alto nivel de metilación del ADN ocurre un silenciamiento genético. Generalmente la metilación se presenta en las islas CpG (región con alta concentración de citosina y guanina), que forman parte de la región promotora de genes, que son las regiones donde se regulan la actividad de estos genes (Perroud, 2011) (Figura 5).

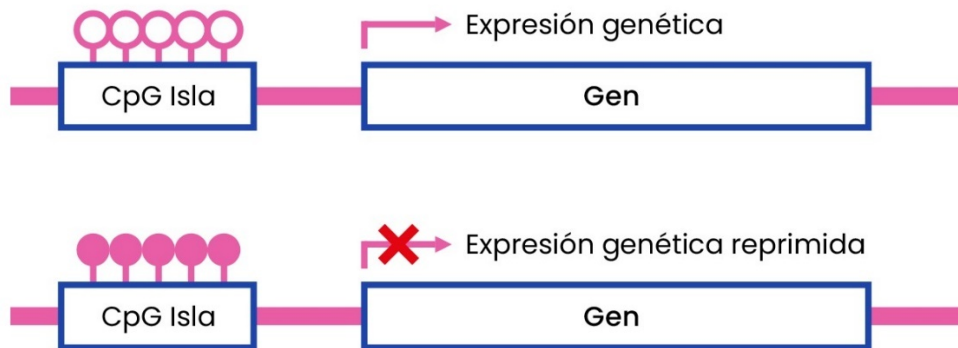


Figura 5. En la parte superior del esquema, se ilustra la isla CpG no metilada con el gen expresado. En la parte inferior del esquema la isla CpG se encuentra metilada, por lo que la expresión genética se encuentra reprimida. Hay regiones del ADN que tienen una mayor concentración de sitios CpG (> 60%), llamadas islas CpG, que tienden a ubicarse en las regiones promotoras de muchos genes.

Estudios experimentales, en modelos animales, han demostrado que la variación en el comportamiento materno provoca cambios epigenéticos entre sus crías, asociados a cambios en la expresión genética en una región específica, que subyace a diferencias fenotípicas duraderas en la fisiología y el comportamiento, incluyendo la respuesta endocrina al estrés, procesos de atención, desarrollo cognitivo y el comportamiento reproductivo femenino (Blair, Nordhues & Hill, 2013; Ian, 2005). Actualmente, existe evidencia de alteraciones epigenéticas similares en seres humanos, que serían producidas por adversidad temprana, los cuales afectan a cada ser humano de manera diferente (Daniel et al, 2013; Ramo-Fernández, Schneider, Wilker & Kolassa, 2013; Leda & James, 2014), evidenciando la importancia de mecanismos epigenéticos en la activación de circuitos neuronales (Murgatroyd, 2009).

d) Desregulación del eje hipotálamo – hipófisis – adrenal (HPA) y metilación de genes: NR3C1, FKBP5 y SLC6A4.

La función del eje HPA puede regularse de distintas formas, y una de ellas son los procesos de regulación epigenética de genes involucrados en el eje HPA (Booij et al., 2013; Gillespie et al., 2009; Lutz & Turecki, 2014). Las primeras experiencias ambientales están asociadas a cambios epigenéticos en la región promotora del gen de receptor de glucocorticoide *NR3C1* afectando su expresión e impactando en el funcionamiento del eje HPA ante la respuesta al estrés (Turecki y Meaney, 2014; van der Knaap et al., 2015a).

a.) *NR3C1*: El receptor de glucocorticoides en el ADN humano se codifica por el gen *NR3C1* (Höhne, Poidinger & Merz, 2015; Kadmiel, 2013). El gen *NR3C1* posee 8 exones codificantes y una región 5' regulatoria, responsable de la regulación transcripcional de los niveles de receptores de glucocorticoides. En respuesta a un factor de estrés se libera cortisol, distribuyéndose al torrente sanguíneo de manera sistémica hacia el citoplasma celular, en donde se une a los receptores de glucocorticoide intracelulares en el núcleo celular, anclándose a regiones específicas del ADN. Los receptores intracelulares unidos a cortisol sirven como factor de transcripción en genes sensibles a cortisol y de esta forma, activa los sistemas necesarios para enfrentar a factores de estrés (Leszczynska-Rodziewicz, 2014; Magee, 2006). Durante el último tiempo, un número creciente de laboratorios han centrado sus investigaciones en la modulación epigenética de *NR3C1* en humanos, asociándolo a

estrés temprano, reactividad al estrés y alteraciones cognitivas y conductuales (Kirschbaum, 1992; Perroud, 2011).

b) *FKBP5*: En la regulación por glucocorticoides a nivel del ADN en el núcleo celular, existe una importante proteína de unión llamada FKBP5 (FK506 binding protein 5), codificada por el gen *FKBP5* y que pertenece a la familia de proteínas inmunofilina, que cumple un papel en la inmunorregulación y procesos celulares relacionados con el plegamiento y tráfico de proteínas (Gratten, 2014). Una de las características más importantes de los receptores intracelulares de glucocorticoides como *NR3C1* es proporcionar retroalimentación negativa a nivel cerebral silenciando la respuesta del eje HPA al estrés (Kirschbaum, 1992). El FKBP5 media un sistema de retroalimentación negativo adicional sobre glucocorticoides (Leszczynska-Rodziewicz, 2014). La activación de glucocorticoides aumenta la expresión de FKBP5, este se une a receptores intracelulares de glucocorticoides generando una inhibición en su capacidad para unirse al cortisol y para trasladarlo al núcleo (Magee, 2006). Por lo tanto, FKBP5 disminuye la sensibilidad sistémica al cortisol y reduce la modulación de retroalimentación negativa mediada por receptores intracelulares de glucocorticoides del eje HPA. Esto sugiere que cambios en la expresión de FKBP5 alteran la función de receptores intracelulares de glucocorticoides y provocan una inadecuada respuesta al estrés (Magee, 2006). Respecto al impacto de un desarrollo en permanente exposición a adversidad temprana durante la niñez sobre la metilación del gen de FKBP5 en adolescentes, este se ha asociado con trastorno de estrés posttraumático, trastornos depresivos y ansiosos e intento suicida (Kumsta, 2015; Suzuki, 2013; Weder, 2014).

c) *SLC6A4*: Actualmente es ampliamente reconocido que diversos factores genéticos contribuyen de manera importante en las diferencias individuales sobre la reactividad del eje HPA (Hunt, 1999), aunque la asociación sólida en epigenética aun es un desafío. Un gran número de estudios neuroendocrinos (Beach, 2011; Binder, 2009; Dougherty, 2010; Verschoor, 2011), han investigado el polimorfismo 5-HTTLPR, el cual corresponde a una variante en la secuencia del promotor del gen *SLC6A4*, que codifica para el transportador de serotonina (SERT), y que se relaciona de manera directa con diversas alteraciones cognitivas (Van Winkel, 2008; Dougherty, 2011). Desde la perspectiva epigenética, Alexander y colaboradores, en 2014, identificaron cambios en el grado de metilación de islas CpG en el promotor del gen *SLC6A4* como un marcador funcional en la reducción de la expresión de SERT (Olsson, 2010; Vijayendran, 2012). Los perfiles de metilación de *SLC6A4* parecen ser altamente sensibles durante los primeros años de vida en variados estudios (Dougherty, 2010; Olsson, 2010; Vijayendran, 2012), e indican una posible vía de explicación de cómo la exposición a adversidad temprana alteraría la regulación mediada por 5-HT de la reactividad del eje HPA, lo que aumentaría la predisposición a variadas patologías como trastornos de ansiedad y depresión (Beach, 2011).

e) Reversión de los niveles de metilación en genes: NR3C1, FKBP5 y SLC6A4.

Hasta el momento se conocen pocos estudios dentro de la investigación en modelo animal que hayan probado una intervención posterior al trauma creado por separación de la madre para revertir los patrones de metilación y prevenir la transmisión intergeneracional de los

efectos de este maltrato (Gapp y cols, 2016). En este estudio los investigadores sometieron a los ratones machos a privación materna y crearon estrés materno, evidenciando en la etapa adulta alteraciones en el comportamiento como evitación social y derrota social, transmitiendo este comportamiento a su descendencia. Estos cambios de comportamiento presentaron en ambos grupos una mayor expresión del receptor de glucocorticoides (GR) y una disminución de la metilación en el promotor del gen *Nr3c1* en el hipocampo. Al mismo tiempo, la corrección del patrón de metilación del DNA, probado en la línea germinal, además de el hipocampo, prevendría el que los síntomas pudieran ser legados vía epigenética a la descendencia. Un estudio en esta misma línea probó los efectos de criar los ratones separados de la madre en un entorno de cuidado comunal, donde varias madres cuidaban el nido, en el cual de forma colectiva convivían los ratones recién nacidos (Branchi et al., 2011). Durante la última década, varios estudios en el ámbito de la clínica también han mostrado que modificando factores ambientales también se puede producir una reversión en la metilación asociándose ésta a mejores estados de salud física y mental (Carpenter, et al., 2007). Yehuda y colaboradores (2013), realizaron una investigación con veteranos de guerra que presentaban estrés postraumático. El objetivo de la investigación fue pesquisar el nivel de metilación en genes *NR3C1* y *FKBP5*, antes y después de recibir Terapia de Exposición Prolongada. Mientras que la metilación del *NR3C1* no presentó modificaciones significativas tras la intervención, si lo hizo la del gen *FKBP5*. También Perroud y colaboradores (2013), mostraron en sujetos con trastornos de la personalidad límite que la intervención conductual por 4 semanas modificó los niveles de metilación de *BDNF*, los cuales se asociaron de manera directa con la puntuación en todas las escalas de depresión, impulsividad e

indefensión. Un año más tarde Roberts y cols. (2014), probaron sobre 100 niños/as de entre 6 y 13 años con diagnóstico de trastorno ansioso una modificación en los niveles de metilación del gen *SLC6A4* tras una Terapia Cognitivo Conductual, así como una mejora en la sintomatología de los participantes. También Roberts y cols (2015) observaron cambios en la metilación del *FKBP5* tras una Terapia cognitivo conductual durante 6 meses en 98 niños y niñas entre 5 a 13 años con diagnóstico de trastorno ansioso. Los estudios de Bishop y cols., (2018) con veteranos con estrés postraumático intervenidos durante 9 semanas con el programa “Mindfulness Based Stress Reduction” también mostraron disminuciones en la metilación de los genes *FKBP5* y *SLC6A4* tras el tratamiento.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La exposición a adversidad temprana se asocia de manera directa con altos niveles de estrés sostenidos en el tiempo, que generan una desregulación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenocortical, que en edades posteriores se plantea que se manifiesta en psicopatologías. Estas alteraciones neuroendocrinas se asocian a su vez con procesos epigenéticos, específicamente metilación de ADN en genes específicos como *FKBP5*, *SLC6A4* y *NR3C1*, como base de la representación de psicopatologías en sujetos expuestos a altos niveles de estrés durante la infancia, lo cual se ha podido evidenciar durante el último periodo mediante investigaciones, que tras diversos tipos de intervención es posible lograr una reversión de los niveles de metilaciones en los genes identificados anteriormente, los que se asocian a mejores estados de salud mental y física.

1) Objetivo General

Analizar la evidencia científica respecto a la asociación entre adversidad temprana y alteraciones neuropsiquiátricas en edad adulta, debido a la desregulación del eje HPA que provoca modificaciones epigenéticas en genes *NR3C1*, *FKBP5* y *SLC6A4*, y si es posible la reversión de la metilación en estos genes.

2) Objetivos específicos:

- Identificar en la literatura científica la asociación entre adversidad temprana y desregulación del eje HPA.

- Identificar en la literatura científica la asociación entre adversidad temprana y alteraciones neuropsiquiátricas en edad adulta.
- Identificar en la literatura científica la asociación entre adversidad temprana y metilación de genes *NR3C1*, *FKBP5* y *SLC6A4*.
- Identificar en la literatura científica la relación entre desregulación del eje HPA y metilación de genes *NR3C1*, *FKBP5* y *SLC6A4*.
- Identificar en la literatura científica mecanismos terapéuticos en la reversión de metilación en genes *NR3C1*, *FKBP5* y *SLC6A4*.

3) Metodología

Esta investigación se llevó a cabo mediante una revisión bibliográfica, desarrollada entre Agosto y Noviembre del año 2019, en las principales fuentes de divulgación en neurociencias, genética y bases de datos biomédicas: Pubmed, Medline, EMBASE, PsycINFO, PEDro, las que colectivamente contienen a todas las revistas y plataformas de divulgación científica tales como: Embase, Brain Maps, NIH Blueprint for Neuroscience Research, Behavioral and Brain Sciences, Brain and Behavior, Journal of Neuroscience, Nature Neuroscience, Science, Journal of Genteics, Neuron, Genes, Genome y Genetics entre otras.

Fueron incluidos los artículos y documentos según índice de impacto (Q1, Q2, y Q3), publicados desde el año 2010 hasta la fecha, debido a nuevas líneas de investigaciones que se desarrollaron durante este periodo, las cuales asocian adversidad infantil, eje HPA, respuesta a glucocorticoide, mecanismos epigenéticos, metilación *NR3C1*, metilación *FKBP5* y metilación de *SL6A4* y reversión de metilación.

La búsqueda fue realizada principalmente en inglés por ser la lengua vehicular en el campo científico/médico, como también en castellano en las fuentes españolas a las que se obtuvo acceso.

Las palabras clave utilizadas para esta revisión han sido: “HPA axis”, “early adversity”, “child psychopathology”, “epigenetic mechanisms”, “methylation”, “HPA axis and methylation”, “Methylation and response to glucocorticoids”, “methylation reversal”, “Psychopathology and methylation”, “*NR3C1* methylation”, “*FKBP5* methylation”, “*SL6A4* methylation”, etc. Para mayor precisión en la búsqueda se han utilizado los 4 operadores booleanos: “AND”, “OR”, “NOT” “XOR” los que, combinados con las palabras claves, permiten afinar la búsqueda y posterior selección.

Criterios de inclusión

Se incluyeron los artículos que cumplen los siguientes requisitos:

- Filtros del sobre el artículo: título, autores, resumen y resultados. Respecto al título se observó si es útil y relevante para esta revisión, si los autores cuentan con experiencia anterior en él. Del resumen se analizará si da cuenta del título del estudio y si los resultados son aplicables a los objetivos de esta investigación. En una segunda fase se procedió a la lectura crítica de los documentos para evaluar los resultados considerando tanto su validez metodológica como la pertinencia de éstos para la revisión. La validez metodológica hace referencia a que, en las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizado, estudio de casos, metaanálisis, utilizados en la revisión, estas responden a los objetivos planteados en cada una de ellas.

- El diseño de los artículos son las revisiones sistemáticas, estudio de casos, metaanálisis, y ensayos clínicos aleatorizados, publicados a partir del año 2010.
- Revistas o artículos con factores de impacto que se consideren relevantes, por lo tanto, deberán estar incluidos en las agencias de evaluación los índices listados por ámbitos científicos del Subject Category Listing del JCR: **SCI** (Science Citation Index) y **SSCI** (Social Science Citation Index) de la base de datos Web of Science colección principal. Es necesario precisar que el factor de impacto de una revista para un año concreto se calcula dividiendo el número de citas obtenidas en ese año por los artículos publicados en dicha revista los dos años anteriores entre el total de artículos que la revista publicó en esos dos años.

Es decir, el factor de impacto es el número promedio de citas de los artículos obtenidas por los artículos publicados en esa revista. Cuantifica las veces que ha sido citado un trabajo concreto, sirve entonces como indicador del impacto de la obra de un autor concreto siguiendo la premisa que cuanto más se cita un artículo, más importante es y más relevancia tiene dentro de su ámbito de trabajo.

V. RESULTADOS

1) *NR3CI*

Un número creciente de laboratorios han centrado sus investigaciones en metilación en la región promotora del del *NR3CI* en humanos, asociándolo a estrés temprano, (Kirschbaum, Wüst, & Hellhammer, 1992) y a traumas durante la infancia (Fuchikami, et al., 2011). Parte importante de la modulación del eje HPA se lleva a cabo en el hipocampo, por lo que altos niveles de metilación de *NR3CI* provocan una hiperactividad del eje HPA. Na (2012) relacionó altos niveles de metilación de *NR3CI* con alteraciones estructurales en hipocampo, en pacientes con trastornos depresivos, en comparación con población control (Pavlidis, Nivón & McEwen, 2002). Mayores niveles de metilación de *NR3CI* también se asocian a trastorno de personalidad límite y trastornos alimentarios, en sujetos expuestos a trauma durante la infancia (McGowan, et al., 2009). Así como también se han revelado mayores niveles de metilación en *N3CI* en niños y niñas que sus madres presentaron estrés prenatal (Braithwaite et al., 2015), o estrés postraumático materno asociado a violencia, estrés parental, y también alteraciones en la actividad neuronal en áreas corticales asociadas a la regulación emocional (Schechter et al., 2015). Diversos estudios establecen que la exposición a estrés psicosocial en la infancia se asocia a un alto nivel de metilación del gen *NR3CI* presentando un mayor riesgo a desarrollar trastornos depresivos y ansiosos (Nikolova et al, 2014; Blair, 2013; Bech, Rasmussen, Olsen, Noerholm & Abildgaard, 2001). Una elevada metilación en regiones promotoras de *NR3CI* puede alterar la expresión del gen, siendo el hipocampo el área cerebral crucial en la modulación del eje HPA, que cumple la función de respuesta primaria al estrés. Tras la exposición sostenida a estrés, el núcleo

paraventricular del hipotálamo se activa y secreta la hormona liberadora de corticotropina que promueve la liberación de la hormona adrenocorticotrópica desde la pituitaria anterior hacia las glándulas suprarrenales, liberando glucocorticoides. Ante altos niveles de metilación ocurre un patrón compensatorio opuesto en la actividad del eje HPA, provocando una disminución en la transcripción de *NR3C1*, alteración en el complejo de receptor de glucocorticoides, y por ende una mayor hiperactividad del eje HPA. Na, 2014, relaciono que altos niveles de metilación de *NR3C1* con un aumento de volumen en mayores regiones del subículo en hipocampo, en pacientes con trastornos depresivos, en comparación con población control (Pavlidis, Nivon & McEwen, 2002). Esto posiblemente ya que los receptores de glucocorticoides se encuentran principalmente involucrados ante niveles elevados de glucocorticoides. Las metilaciones fueron estrechamente asociadas a áreas cornus armonis CA2, CA3 y giro dentado, los cuales son altamente vulnerables al estrés, aumentando así las probabilidades de deterioro de la memoria (Engvig, 2012). El giro dentado y el área CA3 forman circuitos neuronales mediados por fibras musgosas, y se encuentran involucrados en alteraciones sinápticas y dendríticas ante circunstancias de estrés crónico, junto con alteraciones en actividad de glucocorticoides (Veenendaal, Costello & Lillycrop, 2012). La memoria a largo plazo requiere de cambios estables en la expresión génica, por lo que alteraciones epigenéticas como metilación en genes relacionados a memoria afectaría directamente en la consolidación de la memoria (Engvig, 2014). Mayores niveles de metilación de *NR3C1* también se asocian a trastorno de personalidad límite y trastornos alimentarios, en sujetos expuestos a factores aversivos durante la infancia (Fries, Vasconcelos-Moreno & Gubert, 2015).

AUTOR	MUESTRA	OBJETIVO	TIPO DE MEDICIÓN Y ESCALAS EVALUACIÓN	RESULTADOS
Cicchetti & Handley, 2017.	Los participantes fueron 534 niños/as que participaron en un campamento de verano, con un promedio de edad de 9,41 años. 285 niños contaban con antecedentes de maltrato y alta vulnerabilidad psicosocial. Y otros 249 niños/as sin antecedentes de maltrato.	Evidenciar el efecto de varias dimensiones del maltrato infantil (es decir, el momento del desarrollo del maltrato, el número de subtipos de maltrato y la cronicidad del maltrato) sobre la metilación del gen del receptor de glucocorticoides (GR), <i>NR3C1</i> , e investigó las asociaciones entre la metilación <i>NR3C1</i> y resultados del niño.	Sistema de Clasificación de Maltrato (MCS) está diseñado para evaluar las experiencias individuales de maltrato infantil. El subcontrol del ego de los niños se midió usando el California Child Q-Set, que consta de 100 ítems sobre la personalidad, el funcionamiento social y cognitivo de los niños. La labilidad emocional y negatividad se midió mediante la lista de verificación de regulación emocional. Los síntomas de internalización y externalización de los niños se evaluaron al completar el Formulario de informe del maestro. Los niños auto informaron sus síntomas depresivos en las últimas dos semanas utilizando el Inventario de depresión infantil. Los síntomas de ansiedad infantil se evaluaron utilizando la Escala Revisada de Ansiedad del Manifiesto Infantil.	Los resultados muestran que los niños con maltrato de inicio temprano evidencian una hipermetilación significativa en comparación con los niños no maltratados. Además, más subtipos de maltrato experimentados y más maltrato crónico están relacionados con una mayor hipermetilación de <i>NR3C1</i> . Los resultados también indican que la hipermetilación de <i>NR3C1</i> está relacionada con una serie de resultados negativos para el niño, incluida una mayor labilidad emocional-negatividad, niveles más altos de subcontrol del ego, un comportamiento más externo y mayores síntomas depresivos. Para los sitios CpG cg15910486 ($p = .034$) y cg18068240 ($p = .013$), así como la metilación media del exón 1 F de <i>NR3C1</i> ($p = .019$), los niños maltratados evidenciaron hipermetilación en comparación con los niños no maltratados. Los niños maltratados de inicio temprano evidenciaron una hipermetilación media <i>NR3C1</i> significativa en comparación con los niños no maltratados ($p = .003$). Para el sitio cg15910486 los niños maltratados de inicio tardío mostraron una hipermetilación media mayor de <i>NR3C1</i> en comparación con los niños no maltratados ($p = 0,015$). Los también resultados indicaron que la hipermetilación media de <i>NR3C1</i> se relacionó con niveles más altos de subcontrol del ego ($p = 0.04$), niveles más altos de labilidad emocional-negatividad ($p = 0.02$) y mayores síntomas de

				comportamiento externo. ($p = 0.04$). La hipermetilación de <i>NR3C1</i> también se asoció con niveles más altos de síntomas depresivos informados por niños ($p = 0.03$).
Braithwaite & colaboradores, 2015.	57 mujeres embarazadas, con sintomatología depresiva y sus hijos/as.	Revelar si la sintomatología depresiva durante el embarazo se asocia con los niveles de metilación en los recién nacidos.	Para evaluar los síntomas depresivos se utilizó la Escala de depresión postnatal de Edimburgo. Las mediciones de ADN se realizaron mediante hisopos bucales, cuando tenían en promedio 53 días de nacidos.	Los síntomas depresivos prenatales predijeron significativamente el aumento de la metilación del ADN <i>NR3C1</i> 1F en niños varones ($p = 0.044$).
Kertes & colaboradores, 2016.	24 madres con una edad promedio de 24,9 años. Los recién nacidos el 58% de ellos eran hombres.	Evidenciar el efecto del estrés crónico y el estrés traumático relacionado con la guerra sobre los cambios epigenéticos en genes que regulan el eje HPA en la sangre del cordón umbilical neonatal, la placenta y la sangre materna.	Las muestras de ADN se recogieron dentro de varias horas después del parto de sangre venosa materna, tejido placentario y sangre del cordón umbilical.	En placenta la metilación reducida a <i>NR3C1</i> cg15910486, cg18019515, y cg27122725 se asoció significativamente con Guerra Trauma después de la corrección FDR (false discovery rate), con $p < 0.25$ demostrando hallazgos estadísticamente significativos. En la sangre materna, la metilación de <i>NR3C1</i> cg1246613 se asoció significativamente con traumas de guerra después de la corrección FDR y se asoció con estrés crónico.
				La metilación de NR3C se realizó mediante el kit de Oragene, para muestra salival.

<p>Tyrka & colaboradores, 2015.</p>	<p>184 familias, con un hijo/a en edad de 3 a 5 años. 90 de ellos hombres y 94 mujeres. 40,2% de los niños habían sufrido maltrato infantil de moderado a severo, los últimos 6 meses.</p>	<p>Evidenciar si el nivel socioeconómico asociado al maltrato infantil presenta diferencias significativas en los niveles de metilación salival de <i>NR3C1</i> en los exones 1_F y 1_D.</p>	<p>El reclutamiento de los participantes fue por medio de los servicios sociales de protección infantil, y los servicios de salud públicos. Los participantes fueron visitados en sus hogares, donde se les realizó la extracción de ADN salival a los niños/as, y la aplicación de las siguientes evaluaciones: adversidad socioeconómica, estado del maltrato infantil, estrés contextual, exposición a eventos traumáticos y adversidad.</p>	<p>Existió una diferencia significativa respecto al sexo, presentando los hombres mayor metilación en el exón 1_F (p= 0,013).</p> <p>El maltrato se asoció de manera específica a mayor metilación en el exón 1_D. Presentando diferencias significativas en CpG 5 en relación con la adversidad: p=0,024 y el maltrato p= 0,002.</p> <p>Respecto a la región 1_F en CpG 3, la adversidad p= 0,002, y la exposición a factores estresantes presentó una diferencia significativa de p= 0,004.</p>
<p>Parent & colaboradores, 2017.</p>	<p>270 familias con un índice socioeconómico bajo. Con hijo/a en edad de 3 a 5 años. De los niños/as participantes 52,3% fueron mujeres. Y un 53,3% de ellos estuvieron expuestos a maltrato durante los últimos 6 meses.</p>	<p>Evidenciar si existen modificaciones en la metilación salival de <i>NR3C1</i> en niños/as preescolares a través del tiempo.</p>	<p>Los niños y niñas participantes fueron reclutados mediante los servicios sociales de protección infantil, y los servicios de salud públicos. Los participantes fueron visitados en sus hogares en dos oportunidades, donde se les realizó la extracción de ADN salival a los niños/as, y la aplicación de las siguientes evaluaciones: subtipo y gravedad del maltrato, estrés</p>	<p>La metilación de NR3C se realizó mediante el kit de Oragene, para muestra salival. La metilación de los exones 1_D y 1_F de <i>NR3C1</i> a través del ADN de la saliva se midió en dos puntos temporales con una separación de aproximadamente 6 meses. Los resultados indican que los niños maltratados evidencian niveles basales más altos de <i>NR3C1</i> metilación, disminuciones significativas en la metilación con el tiempo, y luego en el seguimiento, niveles más bajos de metilación, en relación con los preescolares no maltratados.</p>

			contextual y eventos traumáticos durante la vida. El mismo procedimiento se realizó 6 meses después.	
Naumova & colaboradores, 2019.	58 niños/as, con edades entre 8 y 35 meses. 29 de los participantes residían en orfanatos, y el resto contaban con cuidado parental.	Revelar el impacto de la institucionalización temprana, en el epigenoma y comportamiento adaptativo en niños/as hasta 4 años.	La medición de DNA se realizó mediante extracción sanguínea. Los cuidadores y padres se sometieron a evaluaciones de habilidades de comportamiento adaptativo.	Los resultados revelaron en la metilación de <i>NR3C1</i> , una diferencia estadísticamente significativa ente los grupos de niños/as institucionalizados y los niños/as que recibían cuidado parental $p= 0,05$.

2) *FKBP5*

El *FKBP5* media un sistema de retroalimentación negativa adicional sobre glucocorticoides (Weder et al., 2014). Un conjunto de estudios ha revelado que altos niveles de metilación del gen de *FKBP5*, se ha asociado con trastorno de estrés postraumático, trastornos depresivos y ansiosos e intento de suicida (Jaenisch & Bird, 2003). Así como también altos niveles de metilación de *FKBP5* en el intrón 2 se ha encontrado en pacientes con trastornos depresivos, en sujetos expuestos a trauma (Davies, et al., 2012), y en trastorno bipolar (Hohne et al., 2014).

Existe una fuerte asociación entre estrés postraumático y un alto nivel de metilación del gen *FKBP5* durante la infancia y que perdura en la edad adulta. El aumento de metilación en este gen produce un aumento en la retroalimentación entre el receptor de glucocorticoide y *FKBP5*, mediante la activación local del complejo de receptor glucocorticoide en tejido periférico, prolongando el tiempo de la cascada de estrés, produciendo a nivel sistémico alteraciones como resistencia a receptores de glucocorticoides, alteración en niveles cortisol lo que conduce a un mayor riesgo de alteración cognitiva (Nikolova, 2014). Altos niveles de metilación en la isla CpG en el intrón 2 se encontraron en tejido cerebral de giro temporal medial en pacientes *post mortem* diagnosticados con Alzheimer (Kirschbaum, 1992). Con lo que respecta al intrón 7, mayores niveles de metilación (10%), se asocia a una mayor incidencia a trastornos depresivos, en sujetos expuestos a estrés psicosocial durante la infancia (Krogh, 2012), y una mayor incidencia en trastorno bipolar (Höhne, Poidinger & Merz, 2015)

AUTOR	MUESTRA	OBJETIVO	TIPO DE MEDICIÓN Y ESCALAS EVALUACIÓN	RESULTADOS
Tyrka et al., 2015.	174 familias con un nivel socioeconómico bajo, con niños/as con edades entre 3 y 5 años. 84 de ellos hombres. 156 de estas familias fueron designadas para recibir asistencia respecto al cuidado infantil.	El objetivo del presente estudio fue examinar la metilación de <i>FKBP5</i> , y el papel de la variante genética de <i>FKBP5</i> , en relación con el maltrato infantil en una muestra de niños pobres en edad preescolar.	Los participantes fueron reclutados mediante servicios sociales de protección infantil, y servicios de salud pública. Los participantes recibieron 2 visitas domiciliarias, que consistieron en responder una serie de cuestionarios y la toma de muestra de ADN salival. Se evaluó la adversidad socioeconómica, el estado de maltrato infantil mediante el Sistema para codificar el subtipo y la gravedad del maltrato en los registros de protección infantil, se evaluó la exposición a estresores contextuales durante la vida del niño/a y el último mes. También se evaluaron los eventos traumáticos durante la vida, así como también la adversidad temprana.	Los niños/as maltratados presentaron niveles de metilación más bajos de <i>FKBP5</i> en CpG 1 ($p=0,002$), y CpG 2 ($p=0,023$). La adversidad se asoció negativamente en CpG 1 ($p=0,026$).

Kertes et al., 2016.	24 madres con una edad promedio de 24,9 años. Los recién nacidos el 58% de ellos eran hombres.	Evidenciar el efecto del estrés crónico y el estrés traumático relacionado con la guerra sobre los cambios epigenéticos en genes que regulan el eje HPA en la sangre del cordón umbilical neonatal, la placenta y la sangre materna.	Las muestras de ADN se recogieron dentro de varias horas después del parto de sangre venosa materna, tejido placentario y sangre del cordón umbilical.	La metilación de <i>FKBP5</i> cg03546163 se asoció con el estrés crónico y el trauma de guerra en la placenta, y con estrés crónico en la sangre materna.
Harms et al., 2017.	Los participantes de este estudio fueron reclutados de un estudio del año 2007. El número de participantes fue de 161 personas. 54 de ellos aceptaron participar en este estudio, con edades que fluctuaban entre 19 y 23,7 años. 29 de ellos (17 mujeres) fueron evaluadas	Evidenciar si la metilación de <i>FKBP5</i> mediaría las asociaciones entre la adversidad infantil y la actividad cerebral durante el control inhibitorio.	La exposición a estrés infantil se evaluó mediante la escala de estrés juvenil. El estrés en la vida actual se evaluó mediante la entrevista de UCLA life stress. También se realizó fMRI con la prueba Go-NoGo. Las mediciones de metilación se realizaron mediante muestra salival.	Los niveles de metilación de <i>NR3C1</i> en los sitios: intrón 5_cg8, intrón 5_cg2, intrón 2_cg1 e intrón 2_cg3, se relacionaron significativamente con el estrés infantil, todos con $p < 0,05$.

	<p>por tener altos niveles de estrés durante la primera infancia, y 25 (11 mujeres) fueron evaluadas por tener niveles relativamente bajos de estrés infantil.</p>			
<p>Parade et al., 2017.</p>	<p>Los participantes 231 familias, con hijos/as en edades de 3 a 5 años. 121 niñas y 110 niños. 123 niños/as presentaron maltrato moderado a severo los últimos 6 meses, y 108 no presentaron maltrato.</p>	<p>Evidenciar si la exposición a maltrato infantil por un periodo de 6 meses modifica los niveles de <i>FKBP5</i> en dos sitios CpG del intrón 7. También determinar si el apoyo social y terapéutico durante 6 meses modifica los niveles de metilación a través del tiempo.</p>	<p>Las familias fueron reclutadas mediante los servicios sociales de protección infantil, y servicios de salud públicos. El estado del maltrato infantil se midió utilizando el Sistema para codificar el subtipo y la gravedad del maltrato en los registros de protección infantil. También se evaluaron los estresores contextuales experimentados en la vida del niño. Así como también el uso de servicios de apoyo para el desarrollo infantil o habilidades parentales. Las muestras de saliva se obtuvieron usando los kits Oragene, en 2 muestras con diferencia de 6 meses.</p>	<p>La metilación de <i>FKBP5</i>, se estudió dos CpG en el intrón 7 (Chr 6: 35558488, CpG 1 y 35558514, CpG2). Los niños que fueron maltratados tuvieron más factores estresantes contextuales ($p < 0,001$) y familias que participaron en más servicios ($p = 0,002$) que niños sin antecedentes de maltrato. El estrés contextual y la utilización del servicio se asociaron positivamente entre sí ($p = 0,001$).</p>

<p>Duis et al., 2018.</p>	<p>Sesenta muestras de ADN de sangre del cordón umbilical de la Cohorte de Nacimientos de Boston. Con un promedio de edad gestacional de 39,5 semanas, y una edad materna promedio de 30 años.</p>	<p>Anteriormente se ha evidenciado que el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP: rs1360780) en <i>FKBP5</i> (FK506 Binding Protein 5) interactúa con la exposición a la adversidad infantil para promover la pérdida de metilación y aumentar la expresión génica en adultos. Por lo que se preguntaron si rs1360780 puede influir en la metilación intrónica de <i>FKBP5</i> en el contexto de exposición a trastornos afectivos maternos en el útero.</p>	<p>30 madres corresponden a un grupo control, las otras 30 madres presentaron trastornos afectivos maternos (ansiedad o depresión).</p>	<p>El ADN genómico (ADNg) de la línea celular HEK293 se extrajo con el kit de purificación de ADN Masterpure. El genotipo recesivo (TT) se asoció con un aumento de la metilación en múltiples CpG en la región intrón 5 de <i>FKBP5</i> ($p < 0.01$). Estos resultados se acrecentaron entre los casos expuestos a trastornos afectivos maternos ($p = 0.02$).</p>
---------------------------	--	---	---	--

3) *SLC6A4*

Estudios clínicos han relacionado altos niveles de metilación de múltiples sitios CpG en la región promotora del gen *SLC6A4* con factores de estrés específicos como abuso y maltrato infantil, y otros no tan específicos, como alta vulnerabilidad psicosocial (Herman et al., 2003). Del mismo modo altos niveles de metilación de este gen se han asociado con atrofia del volumen de hipocampo, en sujetos expuestos a eventos traumáticos (Booij et al., 2015), así como con trastornos asociados al estrés, como por ejemplo los trastornos depresivos (Zhao, Goldberg, Bremner, & Vaccarino, 2013).

Con respecto al gen *SLC6A4*, existe una relación directa entre niveles de metilación y actividad de la amígdala medida por BOLD fMRI. Mediciones *post mortem* en cohortes similares han demostrado que existe una convergencia en niveles de metilación entre tejido salival, sanguíneo y cerebral. Proporcionando evidencia que la metilación de un fluido periférico, en este caso saliva, se puede utilizar como proxy igualmente válido de tejido neural (Wilson, Arnold, Schneider, Li & Bennet, 2007).

Estos hallazgos manifiestan el importante papel modulador de serotonina en la fisiología del estrés, función de la amígdala y estado de ánimo (Swartz, Hariri & Williamson, 2017), identificando una vía biológica específica en donde la exposición a adversidad temprana actúa aumentando la incidencia a trastornos depresivos en adolescentes en riesgo social (Swartz, Hariri & Williamson, 2017).

Durante la última década, estudios epigenéticos han podido demostrar que modificando factores ambientales existe una reversión en la metilación asociándose ésta a mejores estados de salud físicos y cognitivos.

AUTOR	MUESTRA	OBJETIVO	TIPO DE MEDICIÓN Y ESCALAS EVALUACIÓN	RESULTADOS
Chau et al., 2014.	Los participantes formaron parte de un estudio longitudinal, que evalúa los efectos a largo plazo del estrés asociado al dolor neonatal, con niños de 24 a 32 semanas de gestación, nacidos entre 2000 y 2004. Participaron un total de 11 niños/as en edad escolar. 61 de ellos prematuros extremos, y 50 nacidos de término. 56 niños y 55 niñas.	El genotipo COMT Val158Met está asociado con funciones cognitivas y sensibilidad al dolor, se planteó la hipótesis de que la extensión de la exposición temprana al dolor interactuaría con el genotipo COMT Val158Met para afectar la metilación de <i>SLC6A4</i> en niños prematuros.	Los niños/as completaron la Escala de inteligencia de Wechsler para niños: cuarta edición (WISC-IV). Los padres respondieron a la lista de verificación de comportamiento infantil, inventario de depresión de beck y el inventario de ansiedad. El cortisol se analizó mediante muestra capilar, Y el ADN genómico se extrajo de la saliva usando Oragene OG-500.	Los resultados arrojaron que los niños muy prematuros tuvieron una metilación significativamente mayor en los sitios 7 a 10 CpG en el promotor <i>SLC6A4</i> en comparación con los controles de término a los 7 años. En niños muy prematuros, una puntuación más alta de problemas totales en la lista de verificación de comportamiento infantil se relacionó significativamente con una mayor metilación de <i>SLC6A4</i> ($p = 0.01$). El dolor neonatal y el genotipo COMT Met/Met se asociaron con la metilación del promotor <i>SLC6A4</i> en niños muy prematuros a los 7 años ($p = 0.001$).
Non et al., 2016.	136 niños/as, con edad de 6 a 31 meses. 68 de los	Este estudio examino la asociación existente entre el	Se midió el tiempo en que cada niño permaneció institucionalizado.	

	niños/as se mantuvieron institucionalizados. El resto de los niños/as fueron asignados a crianza de alta calidad. Otro grupo control lo conformaron 72 niños que nunca habían sido institucionalizados.	tiempo de institucionalización de niños/as y los niveles de metilación de <i>SLC6A4</i> .	El ADN genómico se extrajo de los hisopos bucales recogidos de niños a los 12 años utilizando protocolos estándar	Para <i>SLC6A4</i> , la metilación en CpG5 y CpG6 se correlacionó negativamente con el porcentaje de tiempo en atención institucional a los 30 meses, mientras que la metilación en CpG6 también se correlacionó negativamente con el porcentaje de tiempo en atención institucional a los 42 meses.
van der Knaap, 2015.	La muestra consistió en una población de 939 adolescentes, con un promedio de edad de 16,2 años.	Se examinó la relación existente entre diversos tipos de adversidad con los niveles de metilación en <i>SLC6A4</i> .	La medición de metilación de ADN, se realizó mediante muestra sanguínea. También se evaluó la adversidad perinatal, la exposición a experiencias traumáticas durante la juventud y eventos vitales estresantes, el cual se diferenció entre 0 a 11 años y 12 a 15 años.	Los adolescentes que presentaron un mayor número de eventos vitales estresantes, se asoció de manera significativa con un mayor nivel de metilación de <i>SLC6A4</i> ($p = 0.011$). La exposición a eventos vitales estresantes durante la adolescencia presentó un mayor nivel de metilación ($p=0.004$), en comparación a los eventos presentados en la infancia.
Jones- Manson et al. 2016.	101 participantes estudiantes universitarios, con una edad promedio de 19,8 años. 82 de ellas mujeres y el resto hombres.	El objetivo de este estudio fue examinar las asociaciones entre la metilación de <i>SLC6A4</i> , el nivel socioeconómico y el apego no	A todos los participantes se les evaluó el nivel socioeconómico por la medición de Hollingshead. También se les aplicó el inventario de depresión de Beck. Y las mediciones epigenéticas se	Los adolescentes que presentaron un nivel socioeconómico más bajo presentaron mayores niveles de metilación de <i>SLC6A4</i> ($p=0,002$). También se reveló una interacción significativa respecto del nivel

		resuelto, en adolescentes tardíos universitarios.	realizaron mediante muestra sanguínea.	socioeconómico bajo, trauma no resuelto y mayor nivel de metilación (p=0,013).
--	--	---	--	--

4) Reversión de los niveles de metilación y sus consecuencias

AUTOR	PARTICIPANTES	OBJETIVO	MEDICIÓN	RESULTADOS
Yehuda et al. 2013.	16 veteranos de guerra con estrés postraumático.	El objetivo del estudio fue pesquisar el nivel de metilación en los genes <i>NR3C1</i> y <i>FKBP5</i> en veteranos de guerra con estrés postraumático, antes y después de recibir Terapia de Exposición Prolongada.	Las mediciones se realizaron por medición de niveles de metilación sanguínea para <i>NR3C1</i> y <i>FKBP5</i> . Así como también la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV y la Escala de TEPT Administrada por el Médico.	La metilación de <i>NR3C1</i> no presentó modificaciones significativas tras la intervención de Terapia de exposición prolongada. Los niveles de metilación de <i>FKBP5</i> sí presentaron modificaciones tras la intervención, directamente relacionados con la recuperación. Por lo que estos resultados sustentan la relación epigenética con la exposición ambiental. Evidenciando que la psicoterapia aporta en la regulación ambiental, y que se puede medir mediante marcadores epigenéticos.
Perroud et al. 2013.	115 sujetos con trastorno límite de la personalidad. 52 sujetos sanos. Con una edad media de 30,36 años.	El objetivo de este estudio fue medir los niveles de metilación de BDNF en sangre en ambos grupos, antes y después de recibir terapia conductual dialéctica durante 4 semanas.	Nivel de metilación en sangre, Entrevista de Detección para el Trastorno, Entrevista Diagnóstica para Estudios Genéticos, Beck Depression Inventory, Beck Hopelessness Scale y Escala de Impulsividad de Barrat.	Los resultados revelaron que en sujetos con trastorno límite de la personalidad, que respondieron a la intervención conductual dialéctica disminuyeron los niveles de BDNF en el tiempo. Las modificaciones epigenéticas se asociaron de manera directa con los puntajes en todas las escalas de depresión, impulsividad y desesperanza. Los resultados son concluyentes con la idea que los niveles de metilación de BDNF se pueden modificar mediante intervención conductual dialéctica, mejorando así la sintomatología. Hubo una disminución significativa en los niveles de proteína BDNF a lo largo del tiempo en sujetos con TLP ($P = 0.008$), que se asoció inversamente con la respuesta al tratamiento ($P = 0.013$, para la depresión; y $P = 0.020$, para la desesperanza)
Roberts et al. 2014.	116 niños con trastorno ansioso. Con edades de 6 a 13 años, y una media de 9.34 años.	El objetivo de este estudio fue registrar los niveles de metilación salival en 116 niños con trastorno ansioso mediante recibían Terapia Cognitiva Conductual.	Nivel de metilación salival de <i>SLC6A4</i> (SERT).	Los resultados revelaron que los niveles de metilación fueron diferentes de manera significativa entre los niños que respondieron y los que no respondieron al tratamiento. Los respondedores aumentaron los niveles de metilación, mientras que los no respondedores registraron una disminución en la metilación. Este estudio pudo concluir que la intervención mediante terapia cognitiva conductual modifica los niveles de metilación y mejora la sintomatología. La medición de la gravedad de los síntomas para el trastorno de ansiedad primaria desde el postratamiento hasta el seguimiento, presentó una diferencia significativa en el cambio promedio de

				metilación del ADN (durante el tratamiento) en toda la región entre los participantes que continuaron mejorando desde el postratamiento hasta el seguimiento y aquellos que no mostraron mejoría o empeoraron (P= 0.003).
JP Lopez y colaboradores, 2013.	25 sujetos con trastorno depresivo mayor. 12 hombres y 13 mujeres.	Con el fin de investigar la regulación epigenética de BDNF en pacientes con MDD de acuerdo con el tratamiento antidepresivo, realizamos un estudio prospectivo en 25 pacientes con MDD sin tratamiento previo. Todos los pacientes tenían puntuaciones de la escala de calificación de Hamilton para la depresión [HAM-D] igual o superior a 24 al inicio del estudio (N = 25, X = 29.4 ± 1.2).	Todos los participantes recibieron tratamiento con citalopram, comenzando con una dosis inicial de 10 mg de matriz, que se tituló progresivamente hasta un máximo de 60 mg de matriz. Todas las dosis finales estuvieron dentro del rango terapéutico y los niveles sanguíneos de BDNF y H3K27me3 totales se midieron al inicio (T0) y después de 8 semanas (T8) de tratamiento. Los sujetos se clasificaron en respondedores (RES) y no respondedores (NRES), en función de los cambios en las puntuaciones HAM-D.	Se reveló una correlación significativa entre el cambio en la severidad de la depresión y el cambio en la expresión de BDNF (p < 0.05). Estos hallazgos indicaron una relación entre la expresión periférica de BDNF y la respuesta al tratamiento con citalopram.
Bishop y colaboradores, 2018.	33 sujetos con estrés postraumático. Los participantes incluidos en este análisis eran predominantemente hombres (n = 18, 82%), con edades comprendidas entre 33 y 79 años. La mayoría de los participantes (n = 13, 59%) eran veteranos de la era de Vietnam, con un 68% con ≥ 2 años de servicio. Aproximadamente el	Evidenciar si la terapia de reducción del estrés basada en la atención plena (MBSR), disminuye los niveles de metilación en sangre de veteranos de combate con diagnóstico de estrés postraumático.	Los participantes recibieron durante 9 semanas la terapia de MBSR, el cual es un tratamiento no farmacológico eficaz para los veteranos con estrés postraumático.	El porcentaje de metilación se comparó entre respondedores y no respondedores al inicio del estudio. Se reveló una diferencia significativa de respuesta para la metilación en <i>FKBP5</i> intrón 7 bin2: F p = 0.013, mediante el cual los respondedores tenían una disminución de la metilación y no respondedores presentaron un aumento de la metilación de antes a después del tratamiento en esta región. Los análisis de los tres sitios CpG de bin 2 revelaron una diferencia significativa de respuesta para CpG_35558513 de bin 2: F p=0.029. <i>FKBP5</i> intrón 7 bin2 cambio metilación y puntuaciones de cambio en la evaluación de estrés postraumático examinados como medidas continuas en todos los participantes de antes a después del tratamiento se correlacionaron significativamente p = 0,04.

	27% eran fumadores actuales y el 27% tenía antecedentes de traumas infantiles.			
Roberts y colaboradores, 2019.	111 sujetos, con diagnósticos de trastorno de ansiedad relacionado con el miedo. Con edades entre 19 y 68 años.	Evaluar la asociación entre los cambios en la metilación del ADN en dos regiones de <i>FKBP5</i> y el resultado del tratamiento, y el postratamiento en sujetos con diagnósticos de ansiedad relacionados con el miedo que reciben terapia conductual dialéctica basada en la exposición.	Los participantes del grupo experimental recibieron terapia cognitivo conductual	Los niveles de metilación del ADN en porcentaje se midieron para la región promotora y el intrón 7 de <i>FKBP5</i> . La asociación entre la reducción porcentual en la gravedad clínica y el cambio en la metilación del ADN se probó utilizando modelos lineales mixtos. El efecto del genotipo (rs1360780) se probó mediante la inclusión de un término de interacción. Se examinó la asociación entre el cambio en la metilación del ADN y la expresión de <i>FKBP5</i> . El cambio en el porcentaje de metilación del ADN en un sitio CpG del intrón 7 se asoció con una reducción porcentual de la gravedad ($p= 3.90$), donde una disminución en la metilación del ADN se asoció con una mayor respuesta al tratamiento. Se detectó una interacción entre rs1360780 y cambios en la metilación del ADN en la región promotora de <i>FKBP5</i> en el resultado del tratamiento ($p = 0.045$). La disminución de la metilación del ADN en un sitio CpG del intrón 7 de <i>FKBP5</i> se asoció fuertemente con la disminución de la gravedad de la ansiedad después de la TCC basada en la exposición.

VI. DISCUSIÓN

Esta revisión se enmarca en el crecimiento exponencial de investigaciones que sustentan como la exposición a factores adversos durante las etapas tempranas de desarrollo pueden afectar la reactividad y regulación del eje HPA (*figura 3*). Si bien es cierto que esta afirmación se ha ido acrecentando, aún no es concluyente, debido a la baja cantidad de investigaciones en humanos que consoliden esta teoría. En un futuro se necesitan mejores modelos respecto a la diferenciación de adversidad, edad, contextos, entre algunos. Teniendo en consideración todos los sistemas neurofisiológicos implicados en la respuesta.

Se sabe que el funcionamiento del eje HPA desempeña un papel importante en la reactividad al estrés, y las alteraciones en este sistema se han implicado ampliamente en trastornos psiquiátricos (Cicchetti, Rogosch, Gunnar & Toth, 2010; Palma-Gudiel, Córdova-Palomera, Eixarch, Deuschle & Fañanás, 2015; Pearson, Tarabulsy & Bussières, 2015; entre algunos). La exposición al estrés sostenido estimula rápidamente la secreción de glucocorticoides, activando la respuesta de "lucha o huida". La terminación de esta respuesta implica la unión de glucocorticoides (es decir, cortisol) en el receptor de glucocorticoides. Los receptores de glucocorticoides se distribuyen por todo el organismo y cerebro donde regulan la función fisiológica basal y provocan modificaciones en varios sistemas y tejidos que promueven la respuesta adaptativa a estresores agudos (Cadmie y Cidlowski, 2013). La estimulación excesiva por estrés sostenido en el tiempo puede provocar cambios adaptativos que alteran la función del eje HPA (Tyrka et al., 2008). Esto ya que los intentos repetidos por mantener

la homeostasis alteran los puntos de ajuste y la respuesta de los sistemas fisiológicos sensibles al estrés.

Es acá donde el papel de la epigenética intenta buscar respuestas en su participación ante la desregulación del eje HPA. A pesar del tiempo que ya se lleva investigando respecto a la asociación de la metilación de ADN y la señalización de glucocorticoides ante la respuesta ambiental, existen muchas preguntas sobre los procesos biológicos que subyacen a estas redes. Como, por ejemplo, aún se desconoce por que los niveles de metilación de los genes que en esta revisión se describen, se modifican con el tiempo, desconociéndose cuales son factores protectores o de riesgo que afectan la metilación durante el desarrollo.

Otro punto importante es llegar a esclarecer como se van modificando los niveles de metilación respecto a cada etapa de desarrollo, y si durante el desarrollo existen etapas sensibles para modificaciones epigenéticas. Conocer que tiempo es el que lleva a provocar la metilación en respuesta a la adversidad temprana, y en que genes y redes tienen un mayor efecto, es una tarea por esclarecer. Hoy en día realizar secuenciación completa del genoma es muy costoso, por lo mismo actualmente el número de estudios longitudinales en humanos con una población importante son escasos. Por lo que tener claridad sobre la etapa de desarrollo, genes y vías, servirá para identificar los periodos críticos para la intervención, así como el tiempo e intensidad de los servicios y apoyos necesarios para revertir los efectos de la adversidad temprana sobre la metilación. En la actualidad solamente existen seis investigaciones respecto a la reversión de la metilación, las cuales se describen en esta revisión.

Otro punto importante, sería examinar el curso longitudinal de la metilación a través de una mirada transaccional, el cual permitiría comprender cómo el medio ambiente influye en la metilación, y la metilación a su vez ejerce influencia en el medio ambiente. Como ejemplo, el comportamiento parental comprometido puede contribuir a la metilación de los genes de señalización de glucocorticoides en el niño/a, lo que resulta en problemas de comportamiento infantil que conducen a un estrés parental y socavan aún más la parentalidad positiva. El estrés de los padres relacionado con los problemas de conducta infantil también podría contribuir al cambio en los patrones de metilación genética entre los cuidadores.

Considerar también el riesgo ambiental desde el período anterior a la concepción hasta el período posnatal y la infancia es fundamental para comprender los posibles períodos sensibles durante los cuales la adversidad es biológicamente sensible, así como para descubrir los momentos más oportunos para intervenir con niños/as y familias en riesgo.

Para concluir, un amplio número de investigaciones respalda de que la exposición a factores adversos durante la infancia determina la salud de estos sujetos durante toda la vida. Por lo que la metilación de los genes *SLC6A4*, *FKBP5* y *NR3C1* son cada vez más reconocidos como mecanismos asociados a adversidad en etapas tempranas. Aunque el progreso en información entregado mediante estudios ha sido exponencial, falta aún un gran camino para lograr un conocimiento acabado entre la relación de adversidad, estrés, metilación y trastornos cognitivo/conductuales.

Aportar en dilucidar este camino, contribuirá en cambios a nivel de políticas públicas que fortalezcan procesos de prevención, pesquisa e intervención, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de familias y niños/as vulnerables.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Apter-Levi Y, Pratt M, Vakart A, Feldman M, Zagoory-Sharon O, Feldman R. Maternal depression across the first years of life compromises child psychosocial adjustment: Relations to child HPA-axis functioning. *Psychoneuroendocrinology*. 2016; 64:47-56.
doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.11.006.
2. Bauer, M., Jeckel, C., & Luz, C. (2009). The Role of Stress Factors during Aging of the Immune System. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, 1153(1), 139-152.
doi: 10.1111/j.1749-6632.2008.03966.x
3. Beach, S., Brody, G., Todorov, A., Gunter, T., & Philibert, R. (2011). Methylation at 5HTT Mediates the Impact of Child Sex Abuse on Women's Antisocial Behavior: An Examination of the Iowa Adoptee Sample. *Psychosomatic Medicine*, 73(1), 83-87. doi: 10.1097/psy.0b013e3181fdd074
4. Bech, P., Rasmussen, N., Olsen, L., Noerholm, V., & Abildgaard, W. (2001). The sensitivity and specificity of the Major Depression Inventory, using the Present State Examination as the index of diagnostic validity. *Journal Of Affective Disorders*, 66(2-3), 159-164.
doi: 10.1016/s0165-0327(00)00309-8
5. Belsky J, Pluess M. Beyond diathesis stress: Differential susceptibility to environmental influences. *Psychological Bulletin*. 2009; 135:885-908.
doi: 10.1037/a0017376.
6. Bernard K, Hostinar CE, Dozier M. Intervention effects on diurnal cortisol rhythms of child protective services-referred infants in early childhood: Preschool follow-up results of a randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association Pediatrics*. 2015; 169:112-119.
doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.2369.
7. Berry D, Blair C, Willoughby M, Granger DA, Mills-Koonce WR The Family Life Project Key Investigators. Maternal sensitivity and adrenocortical functioning across infancy and toddlerhood: Physiological adaptation to context? *Development and Psychopathology*. 2017; 29:303–317.
doi: 10.1017/S0954579416000158.
8. Binder, E. (2009). The role of *FKBP5*, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 34, S186-S195.
doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.05.021

9. Bishop, Jeffrey R et al. "Methylation of *FKBP5* and *SLC6A4* in Relation to Treatment Response to Mindfulness Based Stress Reduction for Posttraumatic Stress Disorder." *Frontiers in psychiatry* vol. 9 418. 18 Sep. 2018.
doi:10.3389/fpsy.2018.00418
10. Blair, L., Nordhues, B., Hill, S., Scaglione, K., O'Leary, J., & Fontaine, S. et al. (2013). Accelerated neurodegeneration through chaperone-mediated oligomerization of tau. *Journal Of Clinical Investigation*, 123(10), 4158-4169. doi: 10.1172/jci69003
11. Blair C, Raver CC. Poverty, stress, and brain development: New directions for prevention and intervention. *Academic Pediatrics*. 2016;16: S30-S36.
doi: 10.1016/j.acap.2016.01.010.
12. Blair, C., & Raver, C. C. (2016). Poverty, Stress, and Brain Development: New Directions for Prevention and Intervention. *Academic pediatrics*, 16(3 Suppl), S30-S36.
doi: 10.1016/j.acap.2016.01.010
13. Bolten M, Nast I, Skrundz M, Stadler C, Hellhammer DH, Meinlschmidt G. Prenatal programming of emotion regulation: Neonatal reactivity as a differential susceptibility factor moderating the outcome of prenatal cortisol levels. *Journal of Psychosomatic Research*. 2013; 75:351-357.
doi: 10.1016/j.jpsychores.2013.04.014.
14. Booij, L., Szyf, M., Carballedo, A., Frey, E., Morris, D., & Dymov, S. et al. (2015). DNA Methylation of the Serotonin Transporter Gene in Peripheral Cells and Stress-Related Changes in Hippocampal Volume: A Study in Depressed Patients and Healthy Controls. *PLOS ONE*, 10(3), e0119061.
doi: 10.1371/journal.pone.0119061
15. Booij, L., Wang, D., Lévesque, M., Tremblay, R., & Szyf, M. (2013). Looking beyond the DNA sequence: the relevance of DNA methylation processes for the stress–diathesis model of depression. *Philosophical Transactions Of The Royal Society B: Biological Sciences*, 368(1615), 20120251.
doi: 10.1098/rstb.2012.0251
16. Bosch NM, Riese H, Reijneveld SA, Bakker MP, Verhulst FC, Ormel J, Oldehinkel AJ. Timing matters: Long term effects of adversities from prenatal period up to adolescence on adolescents' cortisol stress response. The TRAILS study. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37:1439-1447.
doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.01.013.
17. Braithwaite, E. C., Kundakovic, M., Ramchandani, P. G., Murphy, S. E., & Champagne, F. A. (2015). Maternal prenatal depressive symptoms predict infant NR3C1

1F and BDNF IV DNA methylation. *Epigenetics*, 10(5), 408–417.
doi:10.1080/15592294.2015.1039221

18. Braun K, Champagne FA. Paternal influences on offspring development: behavioural and epigenetic pathways. *J Neuroendocrinol.* 2014;26(10):697–706. doi: 10.1111/jne.12174.

19. Bruce J, Fisher PA, Pears KC, Levine S. Morning cortisol levels in preschool-aged foster children: Differential effects of maltreatment type. *Developmental Psychobiology.* 2009; 51:14-23.
doi: 10.1002/dev.20333.

20. Carpenter, L., Carvalho, J., Tyrka, A., Wier, L., Mello, A., & Mello, M. et al. (2007). Decreased Adrenocorticotrophic Hormone and Cortisol Responses to Stress in Healthy Adults Reporting Significant Childhood Maltreatment. *Biological Psychiatry*, 62(10), 1080-1087.
doi: 10.1016/j.biopsych.2007.05.002

21. Carpenter, L. L., Tyrka, A. R., Ross, N. S., Khoury, L., Anderson, G. M., & Price, L. H. (2009). Effect of childhood emotional abuse and age on cortisol responsivity in adulthood. *Biological psychiatry*, 66(1), 69-75. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.02.030

22. Chau, C. M., Ranger, M., Sulistyoningrum, D., Devlin, A. M., Oberlander, T. F., & Grunau, R. E. (2014). Neonatal pain and COMT Val158Met genotype in relation to serotonin transporter (SLC6A4) promoter methylation in very preterm children at school age. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8, 409. doi:10.3389/fnbeh.2014.00409

23. Chen E, Cohen S, Miller GE. How low socioeconomic status affects 2-year hormonal trajectories in children. *Psychological Science.* 2010; 21:31-37.
doi: 10.1177/0956797609355566.

24. Child Abuse Statistics & Facts. 2016. Accessed Date Accessed 2016 Accessed.

25. Cicchetti, D., & Handley, E. D. (2017). Methylation of the glucocorticoid receptor gene, nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1 (NR3C1), in maltreated and nonmaltreated children: Associations with behavioral undercontrol, emotional lability/negativity, and externalizing and internalizing symptoms. *Development and psychopathology*, 29(5), 1795-1806.
doi:10.1017/S0954579417001407

26. Cicchetti D, Rogosch FA, Gunnar MR, Toth SL. The differential impacts of early physical and sexual abuse and internalizing problems on daytime cortisol rhythm in school-aged children. *Child Development.* 2010; 81:252-269.

doi: 10.1111/j.1467-8624.2009.01393. x.

27. Cicchetti D, Rogosch FA, Toth SL, Sturge-Apple ML. Normalizing the development of cortisol regulation in maltreated infants through preventive interventions. *Development and Psychopathology*. 2011; 23:789-800.
doi: 10.1017/S0954579411000307.

28. Daniel Kofink, Marco P. M. Boks, H. T. Marc Timmers, Martien J. Kas. Epigenetic dynamics in psychiatric disorders: environmental programming of neurodevelopmental processes. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013 Jun; 37(5): 831-845. Published online 2013 Apr 6.
doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.03.020

29. Deans, C., & Maggert, K. (2015). What Do You Mean, “Epigenetic”? *Genetics*, 199(4), 887-896.
doi: 10.1534/genetics.114.173492

30. Dawson, G., Hessel, D., & Frey, K. (1994). Social influences on early developing biological and behavioral systems related to risk for affective disorder. *Development And Psychopathology*, 6(4), 759-779.
doi: 10.1017/s0954579400004776

31. Del Giudice M, Hinnant JB, Ellis BJ, El-Sheikh M. Adaptive patterns of stress responsivity: A preliminary investigation. *Developmental Psychology*. 2012; 48:775–790.
doi: 10.1037/a0026519.

32. Doan SN, Dich N, Evans GW. Childhood cumulative risk and later allostatic load: Mediating role of substance use. *Health Psychology*. 2014; 33:1402-1409.
doi: 10.1037/a0034790.

33. Doom, J. R., Cicchetti, D., & Rogosch, F. A. (2014). Longitudinal patterns of cortisol regulation differ in maltreated and nonmaltreated children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 53(11), 1206-1215. doi: 10.1016/j.jaac.2014.08.006

34. Dougherty, L., Klein, D., Congdon, E., Canli, T., & Hayden, E. (2010). Interaction between 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms on HPA axis reactivity in preschoolers. *Biological Psychology*, 83(2), 93-100.
doi: 10.1016/j.biopsycho.2009.10.009

35. Duis, J., Cox, O. H., Ji, Y., Seifuddin, F., Lee, R. S., & Wang, X. (2018). Effect of Genotype and Maternal Affective Disorder on Intronic Methylation of FK506 Binding Protein 5 in Cord Blood DNA. *Frontiers in genetics*, 9, 648.
doi:10.3389/fgene.2018.00648

36. Durbin CE, Klein DN, Hayden EP, Buckley ME, Moerk KC. Temperamental emotionality in preschoolers and parental mood disorders. *Journal of Abnormal Psychology*. 2005; 114:28-37.
doi: 10.1037/0021-843X.114.1.28.
37. Ehlert, U. (2013). Enduring psychobiological effects of childhood adversity. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1850-1857.
doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.06.007
38. Ellis BJ, Oldehinkel AJ, Nederhof E. The adaptive calibration model of stress responsivity: An empirical test in the tracking adolescents' individual lives survey study. *Development and Psychopathology*. 2016:1-21.
doi: 10.1017/S0954579416000985.
39. Engvig, A., Fjell, A., Westlye, L., Skaane, N., Sundseth, Ø., & Walhovd, K. (2012). Hippocampal subfield volumes correlate with memory training benefit in subjective memory impairment. *Neuroimage*, 61(1), 188-194.
doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.072
40. Fries, G., Vasconcelos-Moreno, M., Gubert, C., Santos, B., Sartori, J., & Eisele, B. et al. (2014). Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Dysfunction and Illness Progression in Bipolar Disorder. *International Journal Of Neuropsychopharmacology*, 18(1), pyu043-pyu043.
doi: 10.1093/ijnp/pyu043
41. Fries ABW, Ziegler TE, Kurian JR, Jacoris S, Pollak SD. Early experience in humans is associated with changes in neuropeptides critical for regulating social behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005; 102:17237-17240.
doi: 10.1073/pnas.0504767102.
42. Fryers, T., Melzer, D., & Jenkins, R. (2003). Social inequalities and the common mental disorders. *Social Psychiatry And Psychiatric Epidemiology*, 38(5), 229-237.
doi: 10.1007/s00127-003-0627-2
43. Fuchikami, M., Morinobu, S., Segawa, M., Okamoto, Y., Yamawaki, S., & Ozaki, N. et al. (2011). DNA Methylation Profiles of the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Gene as a Potent Diagnostic Biomarker in Major Depression. *Plos ONE*, 6(8), e23881.
doi: 10.1371/journal.pone.0023881
44. Gapp, K., Bohacek, J., Grossmann, J., Brunner, A., Manuella, F., Nanni, P., & Mansuy, I. (2016). Potential of Environmental Enrichment to Prevent Transgenerational Effects of Paternal Trauma. *Neuropsychopharmacology*, 41(11), 2749-2758.

doi: 10.1038/npp.2016.87

45. Gentile S. Untreated depression during pregnancy: Short- and long-term effects in offspring. A systematic review. *Neuroscience*. 2017; 342:154-166.
doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.001.

46. Gillespie, C., Phifer, J., Bradley, B., & Ressler, K. (2009). Risk and resilience: Genetic and environmental influences on development of the stress response. *Depression And Anxiety*, 26(11), 984-992.
doi: 10.1002/da.20605

47. González-Recio, O., Toro, M., & Bach, A. (2015). Past, present, and future of epigenetics applied to livestock breeding. *Frontiers In Genetics*, 6.
doi: 10.3389/fgene.2015.00305

48. Gordis EB, Granger DA, Susman EJ, Trickett PK. Asymmetry between salivary cortisol and α -amylase reactivity to stress: Relation to aggressive behavior in adolescents. *Psychoneuroendocrinology*. 2006; 31:976-987.
doi: 10.1016/j.psyneuen.2006.05.010.

49. Gratten, J., Wray, N., Keller, M., & Visscher, P. (2014). Large-scale genomics unveils the genetic architecture of psychiatric disorders. *Nature Neuroscience*, 17(6), 782-790.
doi: 10.1038/nn.3708

50. Gräff, J., Joseph, N., Horn, M., Samiei, A., Meng, J., & Seo, J. et al. (2014). Epigenetic Priming of Memory Updating during Reconsolidation to Attenuate Remote Fear Memories. *Cell*, 156(1-2), 261-276.
doi: 10.1016/j.cell.2013.12.020

51. Gunnar MR, Wewerka S, Frenn K, Long JD, Griggs C. Developmental changes in hypothalamus-pituitary-adrenal activity over the transition to adolescence: Normative changes and associations with puberty. *Development and Psychopathology*. 2009; 21:69-85.
doi: 10.1017/S095457940999037X.

52. Gunnar MR, Morison SJ, Chisholm K, Schuder M. Salivary cortisol levels in children adopted from Romanian orphanages. *Development and Psychopathology*. 2001; 13:611-628.
doi: 10.1017/S095457940100311X.

53. Hackman DA, Betancourt LM, Brodsky NL, Hurt H, Farah MJ. Neighborhood disadvantage and adolescent stress reactivity. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2012; 6:277.
doi: 10.3389/fnhum.2012.00277.

54. Halligan SL, Herbert J, Goodyer IM, Murray L. Exposure to postnatal depression predicts elevated cortisol in adolescent offspring. *Biological Psychiatry*. 2004; 55:376–381.
doi: 10.1016/j.biopsych.2003.09.013.
55. Hariri, A., & Holmes, A. (2006). Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function. *Trends In Cognitive Sciences*, 10(4), 182-191.
doi: 10.1016/j.tics.2006.02.011.
56. Harms, M., Birn, R., Provencal, N., Wiechmann, T., Binder, E., & Giakas, S. et al. (2017). Early life stress, FK506 binding protein 5 gene (FKBP5) methylation, and inhibition-related prefrontal function: A prospective longitudinal study. *Development And Psychopathology*, 29(5), 1895-1903.
doi: 10.1017/s095457941700147x
57. Herman, J., Figueiredo, H., Mueller, N., Ulrich-Lai, Y., Ostrander, M., Choi, D., & Cullinan, W. (2003). Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo–pituitary–adrenocortical responsiveness. *Frontiers In Neuroendocrinology*, 24(3), 151-180.
doi: 10.1016/j.yfrne.2003.07.001
58. Hohne, N., Poidinger, M., Merz, F., Pfister, H., Bruckl, T., & Zimmermann, P. et al. (2014). FKBP5 Genotype-Dependent DNA Methylation and mRNA Regulation After Psychosocial Stress in Remitted Depression and Healthy Controls. *International Journal Of Neuropsychopharmacology*, 18(4), pyu087-pyu087.
doi: 10.1093/ijnp/pyu087
59. HUNT, S., HASSTEDT, S., KUIDA, H., STULTS, B., HOPKINS, P., & WILLIAMS, R. (1989). GENETIC HERITABILITY AND COMMON ENVIRONMENTAL COMPONENTS OF RESTING AND STRESSED BLOOD PRESSURES, LIPIDS, AND BODY MASS INDEX IN UTAH PEDIGREES AND TWINS. *American Journal Of Epidemiology*, 129(3), 625-638.
doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115175
60. Ian C. G. Weaver, Frances A. Champagne, Shelley E. Brown, Sergy Dymov, ShaktiSharma, Michael J. Meaney, Moshe. Reversal of Maternal Programming of Stress Responses in Adult Offspring through Methyl Supplementation: Altering Epigenetic Marking Later in Life. *Journal of Neuroscience*. November 2005, 25(47) 11045-11054.
doi:10.1523/JNEUROSCI.3652-05.2005.
61. Jones-Mason, K., Allen, I. E., Bush, N., & Hamilton, S. (2016). Epigenetic marks as the link between environment and development: examination of the associations between

attachment, socioeconomic status, and methylation of the SLC6A4 gene. *Brain and behavior*, 6(7), e00480.
doi:10.1002/brb3.480

62. Kadmiel, M., & Cidlowski, J. A. (2013). Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. *Trends in pharmacological sciences*, 34(9), 518-530. doi: 10.1016/j.tips.2013.07.003

63. Karst, H., & Joëls, M. (2003). Effect of Chronic Stress on Synaptic Currents in Rat Hippocampal Dentate Gyrus Neurons. *Journal Of Neurophysiology*, 89(1), 625-633. doi: 10.1152/jn.00691.2002

64. Kertes, D. A., Kamin, H. S., Hughes, D. A., Rodney, N. C., Bhatt, S., & Mulligan, C. J. (2016). Prenatal Maternal Stress Predicts Methylation of Genes Regulating the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical System in Mothers and Newborns in the Democratic Republic of Congo. *Child development*, 87(1), 61-72. doi:10.1111/cdev.12487

65. Kim DR, Bale TL, Epperson CN. Prenatal programming of mental illness: current understanding of relationship and mechanisms. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17(2):5. doi: 10.1007/s11920-014-0546-9.

66. Kim H, Wildeman C, Jonson-Reid M, Drake B. Lifetime prevalence of child maltreatment among US children. *American Journal of Public Health*. 2017; 107:274–280. doi: 10.2105/AJPH.2016.303545.

67. Kirschbaum, C. (1992). Heritability of cortisol responses to human corticotropin-releasing hormone, ergometry, and psychological stress in humans. *Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 75(6), 1526-1530. doi: 10.1210/jc.75.6.1526

68. Kirschbaum, C., Kudielka, B., Gaab, J., Schommer, N., & Hellhammer, D. (1999). Impact of Gender, Menstrual Cycle Phase, and Oral Contraceptives on the Activity of the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis. *Psychosomatic Medicine*, 61(2), 154-162. doi: 10.1097/00006842-199903000-00006

69. Klengel, T., & Binder, E. (2015). Epigenetics of Stress-Related Psychiatric Disorders and Gene × Environment Interactions. *Neuron*, 86(6), 1343-1357. doi: 10.1016/j.neuron.2015.05.036

70. Koss KJ, Cummings EM, Davies PT, Cicchetti D. Patterns of adolescent regulatory responses during family conflict and mental health trajectories. *Journal of Research on Adolescence*. 2016
doi: 10.1111/jora.12269.
71. Koss KJ, George MRW, Cummings EM, Davies PT, El-Sheikh M, Cicchetti D. Asymmetry in children's salivary cortisol and alpha-amylase in the context of marital conflict: Links to children's emotional security and adjustment. *Developmental Psychobiology*. 2014; 56:836–849.
doi: 10.1002/dev.21156.
72. Krogh, J., Videbech, P., Renvillard, S., Garde, A., Jørgensen, M., & Nordentoft, M. (2012). Cognition and HPA axis reactivity in mildly to moderately depressed outpatients. A case-control study. *Nordic Journal Of Psychiatry*, 66(6), 414-421. doi: 10.3109/08039488.2012.665081
73. Kuhlman KR, Repetti RL, Reynolds BM, Robles TF. Change in parent-child conflict and the HPA-axis: Where should we be looking and for how long? *Psychoneuroendocrinology*. 2016; 68:74–81.
doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.02.029.
74. Kumsta, R., Kreppner, J., Kennedy, M., Knights, N., Rutter, M., & Sonuga-Barke, E. (2015). Psychological Consequences of Early Global Deprivation. *European Psychologist*, 20(2), 138-151.
doi: 10.1027/1016-9040/a000227
75. Laura Ramo-Fernández, Anna Schneider, Sarah Wilker, Iris-Tatjana Kolassa. Epigenetic Alterations Associated with War Trauma and Childhood Maltreatment. *Behav Sci Law*. 2015 Oct; 33(5): 701-721. Published online 2015 Sep 11.
doi: 10.1002/bsl.2200
76. Leda Mirbahai, James K. Epigenetic memory of environmental organisms: a reflection of lifetime stressor exposures. *Chipman Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2014. Apr;764-765: 10-17. Published online 2013. Oct 17. doi: 10.1016/j.mrgento.2013.10.003.
77. LeMoult J, Chen MC, Foland-Ross LC, Burley HW, Gotlib IH. Concordance of mother-daughter diurnal cortisol production: Understanding the intergenerational transmission of risk for depression. *Biological Psychology*. 2015; 108:98–104. doi: 10.1016/j.biopsycho.2015.03.019.
78. Levendosky AA, Bogat GA, Lonstein JS, Martinez-Torteya C, Muzik M, Granger DA, von Eye A. Infant adrenocortical reactivity and behavioral functioning: relation to early exposure to maternal intimate partner violence. *Stress*. 2016; 19:37-44.

doi: 10.3109/10253890.2015.1108303.

79. Leszczyńska-Rodziewicz, A., Szczepankiewicz, A., Skibińska, M., Pawlak, J., Dmitrzak-Węglarz, M., Hauser, J., & Narozna, B. (2014). Possible association between haplotypes of the FKBP5 gene and suicidal bipolar disorder, but not with melancholic depression and psychotic features, in the course of bipolar disorder. *Neuropsychiatric Disease And Treatment*, 243.

doi: 10.2147/ndt.s54538

80. Lopez, J. P., Mamdani, F., Labonte, B., Beaulieu, M. M., Yang, J. P., Berlim, M. T., Turecki, G. (2013). Epigenetic regulation of BDNF expression according to antidepressant response. *Molecular psychiatry*, 18(4), 398–399. doi:10.1038/mp.2012.38

81. Lorber MF. Psychophysiology of aggression, psychopathy, and conduct problems: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*. 2004; 130:531–552.

doi: 10.1037/0033-2909.130.4.531.

82. Mackrell SVM, Sheikh HI, Kotelnikova Y, Kryski KR, Jordan PL, Singh SM, Hayden EP. Child temperament and parental depression predict cortisol reactivity to stress in middle childhood. *Journal of Abnormal Psychology*. 2014; 123:106–116.

doi: 10.1037/a0035612.

83. Magee, J., Chang, L., Stormo, G., & Milbrandt, J. (2006). Direct, Androgen Receptor-Mediated Regulation of the FKBP5 Gene via a Distal Enhancer Element. *Endocrinology*, 147(1), 590-598.

doi: 10.1210/en.2005-1001

84. Murgatroyd, C., Patchev, A., Wu, Y., Micale, V., Bockmühl, Y., & Fischer, D. et al. (2009). Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nature Neuroscience*, 12(12), 1559-1566.

doi: 10.1038/nn.2436

85. McEwen BS. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998; 840:33-44.

doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x.

86. McFarland MJ, Hayward MD. Poverty and awakening cortisol in adolescence: The importance of timing in early life. *Society and Mental Health*. 2014; 4:21-37. doi: 10.1177/2156869313500278.

87. McGowan, P., Sasaki, A., D'Alessio, A., Dymov, S., Labonté, B., & Szyf, M. et al. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*, 12(3), 342-348.

doi: 10.1038/nn.2270

88. McLaughlin KA, Sheridan MA. Beyond cumulative risk: A dimensional approach to childhood adversity. *Current Directions in Psychological Science*. 2016; 25:239-245.
doi: 10.1177/0963721416655883.

89. McLaughlin KA, Sheridan MA, Tibu F, Fox NA, Zeanah CH, Nelson CA. Causal effects of the early caregiving environment on development of stress response systems in children. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015; 112:5637-5642.
doi: 10.1073/pnas.1423363112.

90. McLaughlin, K. A., & Sheridan, M. A. (2016). Beyond Cumulative Risk: A Dimensional Approach to Childhood Adversity. *Current directions in psychological science*, 25(4), 239-245.
doi:10.1177/0963721416655883

91. Na, K., Chang, H., Won, E., Han, K., Choi, S., & Tae, W. et al. (2014). Association between Glucocorticoid Receptor Methylation and Hippocampal Subfields in Major Depressive Disorder. *Plos ONE*, 9(1), e85425.
doi: 10.1371/journal.pone.0085425

92. Naumova OY, Rychkov SY, Kornilov SA, et al. Effects of early social deprivation on epigenetic statuses and adaptive behavior of young children: A study based on a cohort of institutionalized infants and toddlers. *PLoS One*. 2019;14(3): e0214285. Published 2019 Mar 26. doi: 10.1371/journal.pone.0214285

93. Nikolova, Y., Koenen, K., Galea, S., Wang, C., Seney, M., & Sibille, E. et al. (2014). Beyond genotype: serotonin transporter epigenetic modification predicts human brain function. *Nature Neuroscience*, 17(9), 1153-1155.
doi: 10.1038/nn.3778

94. Non AL, Hollister BM, Humphreys KL, et al. DNA methylation at stress-related genes is associated with exposure to early life institutionalization. *Am J Phys Anthropol*. 2016;161(1):84-93.
doi:10.1002/ajpa.23010

95. Nugent, N., Tyrka, A., Carpenter, L., & Price, L. (2011). Gene–environment interactions: early life stress and risk for depressive and anxiety disorders. *Psychopharmacology*, 214(1), 175-196.
doi: 10.1007/s00213-010-2151-x

96. Olsson, C., Foley, D., Parkinson-Bates, M., Byrnes, G., McKenzie, M., & Patton, G. et al. (2010). Prospects for epigenetic research within cohort studies of psychological

disorder: A pilot investigation of a peripheral cell marker of epigenetic risk for depression. *Biological Psychology*, 83(2), 159-165.
doi: 10.1016/j.biopsycho.2009.12.003

97. Olsson, C., Foley, D., Parkinson-Bates, M., Byrnes, G., McKenzie, M., & Patton, G. et al. (2010). Prospects for epigenetic research within cohort studies of psychological disorder: A pilot investigation of a peripheral cell marker of epigenetic risk for depression. *Biological Psychology*, 83(2), 159-165.
doi: 10.1016/j.biopsycho.2009.12.003.

98. Ouellet-Morin, I., Wong, C., Danese, A., Pariante, C., Papadopoulos, A., Mill, J., & Arseneault, L. (2012). Increased serotonin transporter gene (SERT) DNA methylation is associated with bullying victimization and blunted cortisol response to stress in childhood: a longitudinal study of discordant monozygotic twins. *Psychological Medicine*, 43(9), 1813-1823.
doi: 10.1017/s0033291712002784

99. Palma-Gudiel H, Córdova-Palomera A, Eixarch E, Deuschle M, Fañanás L. Maternal psychosocial stress during pregnancy alters the epigenetic signature of the glucocorticoid receptor gene promoter in their offspring: A meta-analysis. *Epigenetics*. 2015; 10:893–902.
doi: 10.1080/15592294.2015.1088630.

100. Parade, Stephanie H et al. “Change in FK506 binding protein 5 (FKBP5) methylation over time among preschoolers with adversity.” *Development and psychopathology* vol. 29,5 (2017): 1627-1634.
doi:10.1017/S0954579417001286

101. Parade SH, Ridout KK, Seifer R, Armstrong DA, Marsit CJ, McWilliams MA, Tyrka AR. Methylation of the glucocorticoid receptor gene promoter in preschoolers: Links with internalizing behavior problems. *Child Development*. 2016; 87:86-97.
doi: 10.1111/cdev.12484.

102. Parent J, Parade SH, Laumann LE, et al. Dynamic stress-related epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor gene promoter during early development: The role of child maltreatment. *Dev Psychopathol*. 2017;29(5):1635-1648.
doi:10.1017/S0954579417001298

103. Pawluski JL, Brain UM, Underhill CM, Hammond GL, Oberlander TF. Prenatal SSRI exposure alters neonatal corticosteroid binding globulin, infant cortisol levels, and emerging HPA function. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37:1019-1028.
doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.11.011.

104. Pavlides, C., Nivón, L., & McEwen, B. (2002). Effects of chronic stress on hippocampal long-term potentiation. *Hippocampus*, 12(2), 245-257.
doi: 10.1002/hipo.1116
105. Peckins MK, Dockray S, Eckenrode JL, Heaton J, Susman EJ. The longitudinal impact of exposure to violence on cortisol reactivity in adolescents. *Journal of Adolescent Health*. 2012; 51:366-372.
doi: 10.1016/j.jadohealth.2012.01.005.
106. Perroud, N., Paoloni-Giacobino, A., Prada, P., Olié, E., Salzmann, A., & Nicastro, R. et al. (2011). Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma. *Translational Psychiatry*, 1(12), e59-e59.
doi: 10.1038/tp.2011.60
107. Perroud, N., Salzmann, A., Prada, P., Nicastro, R., Hoeppli, M., & Furrer, S. et al. (2013). Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene. *Translational Psychiatry*, 3(1), e207-e207. doi: 10.1038/tp.2012.140
108. Pearson J, Tarabulsky GM, Bussi eres EL. Foetal programming and cortisol secretion in early childhood: A meta-analysis of different programming variables. *Infant Behavior and Development*. 2015; 40:204-215.
doi: 10.1016/j.infbeh.2015.04.004.
108. Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Lividoti Hibert EN, Jun HJ, Todd TJ, Kawachi I, et al. Abuse in childhood and adolescence as a predictor of type 2 diabetes in adult women. *American journal of preventive medicine*. 2010;39(6):529–536.
109. Ruttle PL, Shirtcliff EA, Armstrong JM, Klein MH, Essex MJ. Neuroendocrine coupling across adolescence and the longitudinal influence of early life stress. *Developmental Psychobiology*. 2015; 57:688-704.
doi: 10.1002/dev.21138.
110. Ruttle PL, Armstrong JM, Klein MH, Essex MJ. Adolescent internalizing symptoms and negative life events: The sensitizing effects of earlier life stress and cortisol. *Development and Psychopathology*. 2014; 26:1411-1422.
doi: 10.1017/S0954579414001114.
111. S anchez MM, Ladd CO, Plotsky PM. Early adverse experience as a developmental risk factor for later psychopathology: evidence from rodent and primate models. *Development and Psychopathology*. 2001; 13:419-449.
doi: 10.1017/S0954579401003029.

- 112.Sandman CA, Davis EP, Buss C, Glynn LM. Exposure to prenatal psychobiological stress exerts programming influences on the mother and her fetus. *Neuroendocrinology*. 2012; 95:8-21.
doi: 10.1159/000327017.
- 113.Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews*. 2000; 21:55-89.
doi: 10.1210/er.21.1.55.
- 114.Saxbe DE, Margolin G, Spies Shapiro LA, Baucom BR. Does dampened physiological reactivity protect youth in aggressive family environments? *Child Development*. 2012; 83:821-830.
doi: 10.1111/j.1467-8624.2012.01752. x.
- 115.Shirtcliff EA, Essex MJ. Concurrent and longitudinal associations of basal and diurnal cortisol with mental health symptoms in early adolescence. *Developmental Psychobiology*. 2008; 50:690–703.
doi: 10.1002/dev.20336.
- 116.Shonkoff JP, Boyce WT, McEwen BS. Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities: Building a new framework for health promotion and disease prevention. *Journal of the American Medical Association*. 2009; 301:2252–2259.
doi: 10.1001/jama.2009.754.
- 117.Simmons JG, Byrne ML, Schwartz OS, Whittle SL, Sheeber L, Kaess M, Allen NB. Dual-axis hormonal covariation in adolescence and the moderating influence of prior trauma and aversive maternal parenting. *Developmental Psychobiology*. 2015; 57:670–687.
doi: 10.1002/dev.21275.
- 118.Sliwinski, M. J., Smyth, J. M., Hofer, S. M., & Stawski, R. S. (2006). Intraindividual coupling of daily stress and cognition. *Psychology and aging*, 21(3), 545–57.
doi:10.1037/0882-7974.21.3.545
- 119.Smider ANA, Essex MJ, Kalin NH, Buss KA, Klein MH, Davidson RJ, Goldsmith HH. Salivary cortisol as a predictor of socioemotional adjustment during kindergarten: A prospective study. *Child Development*. 2002; 73:75-92. doi: 10.1111/1467-8624.00393.
- 120.Suor JH, Sturge-Apple ML, Davies PT, Cicchetti D, Manning LG. Tracing differential pathways of risk: Associations among family adversity, cortisol, and cognitive functioning in childhood. *Child Development*. 2015; 86:1142-1158.
doi: 10.1111/cdev.12376.

118. Steiger, H., Labonté, B., Groleau, P., Turecki, G., & Israel, M. (2013). Methylation of the glucocorticoid receptor gene promoter in bulimic women: Associations with borderline personality disorder, suicidality, and exposure to childhood abuse. *International Journal Of Eating Disorders*, 46(3), 246-255.
doi: 10.1002/eat.22113
119. Strobel, H., Thompson, C., & Antonovic, L. (2001). Cytochromes P450 in Brain: Function and Significance. *Current Drug Metabolism*, 2(2), 199-214.
doi:10.2174/1389200013338577
119. Sturge-Apple ML, Davies PT, Cicchetti D, Manning LG. Interparental violence, maternal emotional unavailability and children's cortisol functioning in family contexts. *Developmental Psychology*. 2012; 48:237-249.
doi: 10.1037/a0025419.
120. Sturge-Apple ML, Davies PT, Cicchetti D, Hentges RF, Coe JL. Family instability and children's effortful control in the context of poverty: Sometimes a bird in the hand is worth two in the bush. *Development and Psychopathology*. 2016.
doi: 10.1017/S0954579416000407.
121. Suzuki, H., Belden, A., Spitznagel, E., Dietrich, R., & Luby, J. (2013). Blunted stress cortisol reactivity and failure to acclimate to familiar stress in depressed and sub-syndromal children. *Psychiatry Research*, 210(2), 575-583.
doi: 10.1016/j.psychres.2013.06.038
122. Suzuki, A., Matsumoto, Y., Sadahiro, R., Enokido, M., Goto, K., & Otani, K. (2014). Relationship of the FKBP5 C/T polymorphism with dysfunctional attitudes predisposing to depression. *Comprehensive Psychiatry*, 55(6), 1422-1425.
doi: 10.1016/j.comppsy.2014.04.019
123. Swartz, J.R., Hariri, A.R., & Williamson, D.E. (2017). An epigenetic mechanism links socioeconomic status to changes in depression-related brain function in high-risk adolescents. *Molecular Psychiatry*, 22(2), 209-214. doi:10.1038/mp.2016.82.
124. Trickett PK, Gordis E, Peckins MK, Susman EJ. Stress reactivity in maltreated and comparison male and female young adolescents. *Child Maltreatment*. 2014; 19:27-37.
doi: 10.1177/1077559513520466.
125. Turecki, G., & Meaney, M. (2016). Effects of the Social Environment and Stress on Glucocorticoid Receptor Gene Methylation: A Systematic Review. *Biological Psychiatry*, 79(2), 87-96.
doi: 10.1016/j.biopsych.2014.11.022

126. van der Knaap, L., Oldehinkel, A., Verhulst, F., van Oort, F., & Riese, H. (2015). Glucocorticoid receptor gene methylation and HPA-axis regulation in adolescents. The TRAILS study. *Psychoneuroendocrinology*, 58, 46-50. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.04.012
127. Tyrka, Audrey R et al. "Methylation of exons 1D, 1F, and 1H of the glucocorticoid receptor gene promoter and exposure to adversity in preschool-aged children." *Development and psychopathology* vol. 27,2 (2015): 577-85. doi:10.1017/S0954579415000176
128. Tyrka AR, Parade SH, Eslinger NM, et al. Methylation of exons 1D, 1F, and 1H of the glucocorticoid receptor gene promoter and exposure to adversity in preschool-aged children. *Dev Psychopathol.* 2015;27(2):577-585. doi:10.1017/S0954579415000176
129. Tyrka, A. R., Ridout, K. K., Parade, S. H., Paquette, A., Marsit, C. J., & Seifer, R. (2015). Childhood maltreatment and methylation of FK506 binding protein 5 gene (FKBP5). *Development and psychopathology*, 27(4 Pt 2), 1637-1645. doi:10.1017/S0954579415000991
130. Tyrka AR, Price LH, Marsit C, Walters OC, Carpenter LL. Childhood adversity and epigenetic modulation of the leukocyte glucocorticoid receptor: preliminary findings in healthy adults. *PLoS One.* 2012;7(1): e30148.
131. Tyrka AR, Parade SH, Welch ES, Ridout KK, Price LH, Marsit C, Carpenter LL. Methylation of the leukocyte glucocorticoid receptor gene promoter in adults: Associations with early adversity and depressive, anxiety and substance-use disorders. *Translational Psychiatry.* 2016;6: e848. doi: 10.1038/tp.2016.112.
132. Tyrka, A. R., Price, L. H., Kao, H. T., Porton, B., Marsella, S. A., & Carpenter, L. L. (2010). Childhood maltreatment and telomere shortening preliminary support for an effect of early stress on cellular aging. *Biological psychiatry*, 67(6), 531-534. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.08.014
133. Tyrka, A. R., Wier, L., Price, L. H., Ross, N., Anderson, G. M., Wilkinson, C. W., & Carpenter, L. L. (2008). Childhood parental loss and adult hypothalamic-pituitary-adrenal function. *Biological psychiatry*, 63(12), 1147-1154. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.01.011
134. Tractenberg SG, Levandowski ML, de Azeredo LA, Orso R, Roithmann LG, Hoffmann ES, et al. An overview of maternal separation effects on behavioural outcomes in mice: evidence from a four-stage methodological systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016; 68:489–503. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.06.021

135. Turecki G, Meaney MJ. Effects of the Social Environment and Stress on Glucocorticoid Receptor Gene Methylation: A Systematic Review. *Biological Psychiatry*. 2014
136. Ursache A, Noble KG, Blair C. Socioeconomic status, subjective social status, and perceived stress: Associations with stress physiology and executive functioning. *Behavioral Medicine*. 2015; 41:145-154.
doi: 10.1080/08964289.2015.1024604.
137. Van der Knaap, L. J., Riese, H., Hudziak, J. J., Verbiest, M. M. P. J., Verhulst, F. C., Oldehinkel, A. J., & van Oort, F. V. A. (2015). Adverse Life Events and Allele-Specific Methylation of the Serotonin Transporter Gene (SLC6A4) in Adolescents. *Psychosomatic Medicine*, 77(3), 246-255.
doi:10.1097/psy.000000000000159
138. van den Bos E, Westenberg PM. Two-year stability of individual differences in (para)sympathetic and HPA-axis responses to public speaking in childhood and adolescence. *Psychophysiology*. 2015; 52:316-324.
doi: 10.1111/psyp.12337.
139. Van Goozen SHM, Fairchild G, Snoek H, Harold GT. The evidence for a neurobiological model of childhood antisocial behavior. *Psychological Bulletin*. 2007; 133:149-182.
doi: 10.1037/0033-2909.133.1.149.
140. Van Winkel, R. S.-G. (2008). Psychosocial Stress and Psychosis. A Review of the Neurobiological Mechanisms and the Evidence for Gene-Stress Interaction. *Schizophrenia Bulletin*.
doi: 10.1093/schbul/sbn101., 1095-.
141. Veenendaal M.V., Costello P.M., Lillycrop K.A. Prenatal famine exposure, health in later life and promoter methylation of four candidate genes. *J. Dev. Orig. Health Dis*. 2012;3(6):450-457.
142. Verschoor E, M. C. (2011). Effects of acute psychosocial stress exposure on endocrine and affective reactivity in college students differing in the 5-HTTLPR genotype and trait neuroticism. *Stress*, 14: 407–419.
143. Vijayendran M, B. S. (2012). Effects of genotype and child abuse on DNA methylation and gene expression at the serotonin transporter. *Front. Psychiatry*, 3: 55.
144. Vliegenthart J, Noppe G, van Rossum EFC, Koper JW, Raat H, van den Akker ELT. Socioeconomic status in children is associated with hair cortisol levels as a biological measure of chronic stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2016; 65:9-14.

doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.11.022.

145. Weder N, Z. H.-P. (2014). Child abuse, depression, and methylation in genes involved with stress, neural plasticity, and brain circuitry. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 53(4):417–24.

146. Weder N, Zhang H, Jensen K, Yang BZ, Simen A, Jackowski A, Lipschitz D, Douglas-Palumberi H, Ge M, Perepletchikova F, O'Loughlin K, Hudziak JJ, Gelernter J, Kaufman J. Maltrato infantil, depresión y metilación en genes involucrados con el estrés, la plasticidad neuronal y los circuitos cerebrales. *Revista de la Academia Americana de Niños y Adolescentes*. 2014; 53 (4): 417-424. e5.

147. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Li Y, Bennett DA. Chronic distress, age-related neuropathology, and late-life dementia. *Psychosomatic Medicine*. 2007; 69:47-53. doi: 10.1097/01.psy.0000250264.25017.21.

148. Yang X., Ewald E.R., Huo Y. Glucocorticoid-induced loss of DNA methylation in non-neuronal cells and potential involvement of DNMT1 in epigenetic regulation of Fkbp5. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2012;420(3):570-575.

149. Zhao J, Goldberg J, Bremner JD, Vaccarino V. Association between promoter methylation of serotonin transporter gene and depressive symptoms: A monozygotic twin study. *Psychosom Med*. 2013;75(6):523-529.

150. Vicente, B., Saldivia, S., Rioseco, P., De La Barra, F., Valdivia, M., Melipillan, R., Escobar, B. (2010). Epidemiología de trastornos mentales infanto-juveniles en la Provincia de Cautín. *Rev Med Chile*, 138: 965- 974.

151. Vijayendran M, B. S. (2012). Effects of genotype and child abuse on DNA methylation and gene expression at the serotonin transporter. *Front. Psychiatry*, 3: 55.

152. Waters CS, Goozen S, Phillips R, Swift N, Hurst SL, Mundy L, Hay DF. Infants at familial risk for depression show a distinct pattern of cortisol response to experimental challenge. *Journal of Affective Disorders*. 2013; 150:955-960. doi: 10.1016/j.jad.2013.04.054.

153. Wolkowitz OM, Epel ES, Reus VI, Mellon SH. Depression gets old fast: do stress and depression accelerate cell aging? *Depression and Anxiety*. 2010;27(4):327–38.

154. Yehuda R. Current status of cortisol findings in post-traumatic stress disorder. *Psychiatric Clinics of North America*. 2002; 25:341-368. doi: 10.1016/S0193-953X (02)00002-3.

155. Zalewski M, Lengua LJ, Kiff CJ, Fisher PA. Understanding the relation of low income to HPA-axis functioning in preschool children: Cumulative family risk and parenting as pathways to disruptions in cortisol. *Child Psychiatry and Human Development*. 2012; 43:924–942.
doi: 10.1007/s10578-012-0304-3

156. Zhao, J., Goldberg, J., Bremner, J., & Vaccarino, V. (2013). Association Between Promoter Methylation of Serotonin Transporter Gene and Depressive Symptoms. *Psychosomatic Medicine*, 75(6), 523-529.
doi: 10.1097/psy.0b013e3182924cf4