

5

Genética y epigenética de la ansiedad con enfoque al origen del dolor crónico y las alteraciones hereditarias del tejido conectivo

Elizabeth Ramos Raudry

Resumen

Las alteraciones hereditarias del tejido conectivo son condiciones humanas frecuentes subdiagnosticadas por no ser malformativas y son causa frecuente de ansiedad que tiene un mecanismo fisiopatológico en común que predispone a ansiedad y dolor crónico, el identificar a través del diagnóstico certero y oportuno permite ejercer una medicina no solo correctiva, sino predictiva y preventiva con sus bases genéticas y epigenéticas.

Palabras clave:

Genética; Epigenética; Ansiedad; Tejido conectivo; dolor crónico.

Ramos Raudry, E. (2024). Genética y epigenética de la ansiedad con enfoque al origen del dolor crónico y las alteraciones hereditarias del tejido conectivo. En J. Jaimes Cienfuegos, J. Jaimes García y M. del C. Guzmán Márquez (Eds). *La intersección de la ciencia y el dolor: ansiedad, depresión, commotio cordis y el proceso de duelo*. (pp. 71-77). Religación Press <http://doi.org/10.46652/religacionpress.219.c342>



Introducción

Trastornos de ansiedad

Los trastornos de ansiedad constituyen los más frecuentes de los trastornos mentales a nivel mental y pueden coocurrir con otros trastornos mentales o dependencia de sustancias, afectando predominantemente a las mujeres en relación 2:1 que, a los hombres, no encontrado diferencia entre sexos en cuanto a cronicidad, factores genéticos o ambientales.

Genética de la ansiedad

Estudios en gemelos demuestran agregación familiar con un incremento del riesgo de 6 veces más para los familiares de primer grado, una heredabilidad dependiendo del trastorno de ansiedad en un rango de un 32 a un 67%, se considera un patrón de herencia principalmente factorial y pocas veces se hace énfasis en lo monogénico. Comprendiendo así la susceptibilidad de múltiples genes y las influencias ambientales. Estudios de asociación se enfocan en la identificación principal de variantes de riesgo (Schiele & Domschke, 2018).

Alteraciones del tejido conectivo

Las alteraciones del tejido conectivo se pueden dividir en primarias y secundarias dependiendo de su origen. Las primarias son aquellas de origen genético y por lo tanto presentes desde el nacimiento sin embargo no siempre se diagnostican en la infancia e incluso la mayoría de las veces se diagnostican tardíamente o erróneamente en base a comorbilidades asociadas a estas con fibromialgia, hipotiroidismo, gastritis desencadenada por estrés, mismas que podrían ser prevenidas con una medicina predictiva, preventiva, de precisión y personalizada (Demes et al 2020).

El tejido conectivo es el tejido más abundante de todo el organismo está constituido por células y una matriz extracelular con proteínas; entre ellas colágeno, elastina, fibrilina por ello las alteraciones de genes implicados en alguno de sus componentes o en la regulación postraducciona dará origen a una condición hereditaria del tejido conectivo.

El tejido conectivo es principalmente un tejido de sostén (da soporte y conexión a prácticamente todos los tejidos por lo que su afección da lugar a hiperlaxitud ligamentaria, cicatrización atrófica, y translucencia de piel (Ramirez-Cheyne et al., 2019).

La hiperlaxitud ligamentaria y Dolor crónico-Estrés físico

La hiperlaxitud ligamentaria predispone al desarrollo de diversas alteraciones musculoesqueléticas entre ellas podemos mencionar escoliosis, pie plano, pronación de tobillos, mayor susceptibilidad a esguinces, luxación y subluxación articular, tendinitis, varices entre otras resultantes de una calidad deficiente del tejido conectivo ello conlleva a dolor variable y constante así como estrés físico con el cual el paciente se acostumbra a vivir y desarrolla cierta tolerancia al dolor porque se forza a realizar sus actividades pese al dolor ello conlleva la liberación constante de diversas hormonas de estrés como adrenalina, noradrenalina y cortisol, así como una cascada de efectos por ello entre los que podemos mencionar la inflamación intestinal, hiperglucemia transitoria con el correspondiente aumento de la secreción de insulina que con el tiempo conlleva a resistencia de insulina y las alteraciones metabólicas y en caso de las mujeres las alteraciones propias de un síndrome de ovarios poliquísticos (Demes et al 2020).

La liberación de hormonas de estrés da lugar a procesos fisiológicos que al cronificarse se consideran patológicos como elevación de la presión arterial, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la sudoración, ansiedad, falta de concentración (Williams et al., 2022).

Micronutrientes

A nivel de intestino es muy relevante la inflamación intestinal ya que en ileón se absorben micronutrientes como la vitamina D, Vitamina B12 y B9, Magnesio, vitamina A, Vitamina K y vitamina E y hierro, ya que hay receptores específicos para estos nutrientes en ese segmento intestinal y su deficiencia o niveles subóptimos van a tener repercusiones significativas ya que algunos como la vitamina B12, vitamina B9 y vitamina D tienen efectos epigenéticos en más de 100 genes.

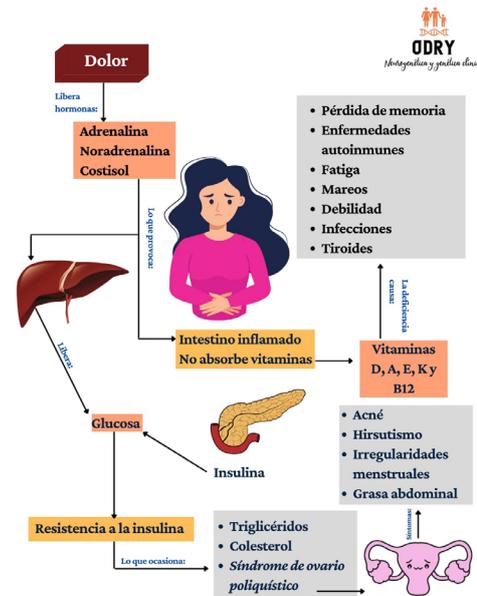
Epigenética

La epigenética se refiere a los cambios en la expresión de los genes que ocurre sin alterar la secuencia del DNA por diferentes mecanismos como la modificación de las histonas, la metilación del DNA, RNAs no codificantes y otros procesos que son reversibles, no de forma espontánea sino por eventos específicos y que además son hereditarios a las próximas generaciones a través de lo que hoy se conoce como epigenética transgeneracional (Cunningham et al 2021).

Por ello la epigenética se puede ver como una interface molecular que media las interacciones con el ambiente, con los nutrientes y diversos factores con los genes cobrando aún más relevancia en periodos críticos de la vida. (Schiele & Domschke, 2018).

Desarrollo

Figura 1.



Fuente:

Esquema 1 diversos caminos de la fisiopatología en común desencadenados por el dolor crónico y las comorbilidades posibles además de la ansiedad representada solo por la mención de las hormonas de estrés (adrenalina, noradrenalina y cortisol)

Condiciones genéticas e hiperlaxitud ligamentaria

Existen más de 200 condiciones genéticas no mal formativas que cursan con hiperlaxitud articular y en donde aunque no se han descrito todas dentro del mismo grupo de trastornos del tejido conectivo cursan con puntos en común y predisponen a ansiedad como se describe en el cuadro clínico y fenotipo tanto de los libros básicos de los genetistas como es el atlas de patrones reconocibles de malformaciones humanas del Smith como en el OMIM, PUBMED y demás referencias para condiciones genéticas como ejemplo podemos mencionar desde el síndrome de kabuki, síndrome de microdelección 22q11.2, el síndrome de Stickler, el síndrome de Turner, el Síndrome de Klinefelter, el síndrome de Ehlers Danlos, El síndrome de Marfan, síndrome de X frágil y muchos otros que en su

mayoría los pacientes no tienen malformaciones evidentes y pasan sin diagnóstico, pero si cursan las comorbilidades siendo una de ellas la ansiedad (Williams et al., 2022).

El esquema 1 muestra de una forma simplificada los diversos caminos de la fisiopatología en común desencadenados por el dolor crónico y las complicaciones de comorbilidades además de la ansiedad.

Discusión

Las alteraciones del tejido conectivo son un grupo de condiciones de origen genético que no son mal formativas en su mayoría y por ello pasan subdiagnosticadas o mal diagnosticadas pero son muy frecuentes y predisponen a ansiedad a través de la activación de cascadas moleculares desencadenadas por el dolor crónico y por el estrés principalmente pero con mecanismos de retroalimentación para continuar con las comorbilidades y empeorar cronificando los mecanismos causales de la ansiedad tanto a nivel celular como a nivel epigenético, las condiciones que presentan dolor crónico pueden generar ansiedad a través de mecanismos similares por lo que identificar las causas de origen de la ansiedad nos permite ver puntos de reversión, de tratamiento y así mismo de prevención. Recordando que la medicina actual desde la perspectiva genética y epigenética se enfoca predominantemente en una medicina personalizada, de precisión, predictiva y preventiva en búsqueda de plenitud de salud y no solo limitar o controlar los síntomas y tal es el caso que aplica a la ansiedad y buscar si hay causas genéticas y / o epigenética.

Resultados

La disfunción en la anormalidad del tejido conectivo en síndromes como X frágil fue descrita desde 1983 reportando la hiperlaxitud y alteraciones subsecuentes a este tejido en este síndrome y en otros. Encontrando las alteraciones en las proteínas de la matriz extracelular y la afección multisistémica haciendo referencia principalmente a la morfogénesis en piel, tejido musculoesquelético, sistema cardiovascular y genitourinario. Muchas de las características físicas del síndrome de X frágil también se han descrito en diversas condiciones del tejido conectivo (Ramirez-Cheyne et al., 2019).

La heredabilidad estimada indica una contribución genética considerable a la patogénesis de los trastornos de ansiedad que no termina de explicarse la variabilidad por el solo involucro de las influencias ambientales. El término epigenética fue acuñado originalmente por Conrad Waddington, los procesos epigenéticos más probablemente constituyen la clave en el mecanismo de la etiología compleja de los trastornos de ansiedad (Schiele & Domschke, 2018).

La ansiedad y otras comorbilidades han sido descritas en las alteraciones del tejido conectivo siendo el síndrome de Ehlers Danlos el más característico de estas condiciones y de igual forma con una pleiotropia al igual que la mayoría de las demás alteraciones primarias del tejido conectivo (Demes et al., 2020).

Se estima que del 10% al 25% de la población es afectada por dolor crónico cursando con disfunción en los circuitos moduladores del dolor según los reportes de la OMS esto contribuye significativamente a disminuir la calidad de vida, el dolor crónico es un potente estresor que altera la homeostasis corporal y comúnmente se asocia a diversas comorbilidades psicológicas como ansiedad y depresión las más frecuentemente descritas (Kimura et al., 2021).

Conclusión

Hay condiciones genéticas que no son enfermedades pero predisponen por diversos mecanismos a enfermedades y un ejemplo de ello es las alteraciones del tejido conectivo que predisponen a ansiedad a través de la liberación de hormonas como adrenalina y cortisol y también a través de mala absorción de micronutrientes como la vitamina D la cual su regulación epigenética de una gran diversidad de genes continua con la afección a nivel de hueso, músculo, sistema endocrinológico generando una cascada molecular que mantiene el estrés, dolor y la secreción de hormonas de estrés, que serán asociadas a la ansiedad es por ello considerar todos los posibles mecanismos implicados tanto genéticos o epigenéticos en la ansiedad haciendo enfoque en la búsqueda de dolor o estrés crónico y de datos de hiperlaxitud articular y de alteraciones primarias del tejido conectivo como origen causal no identificado para ejercer una medicina no solo correctiva sino personalizada, predictiva, preventiva y de precisión.

Referencias

- Cunningham, A., Walker, D., y Nestler, E. (2021). Paternal transgenerational epigenetic mechanisms mediating stress phenotypes of offspring. *Eur J Neurosci*, 53(1), 271–280.
- Demes, J., McNair, B., y Taylor, M., (2020). Use of complementary therapies for chronic pain management in patients with reported Ehlers-Danlos syndrome or hypermobility spectrum disorders. *Am J Med Genet*, 182(11), 2611–2623.
- Kimura, L., Novaes, L., Picolo, G., Munhoz, C., Chi, W., Cheung, C., y Camarini, R. (2021). How environmental enrichment balances out neuroinflammation in chronic pain and comorbid depression and anxiety disorders. *Br J Pharmacol*, 179(8), 1640–1660.
- Ramírez-Cheyne, J., Duque, G., Ayala-Zapata, S., Saldarriaga-Gil, W., Hagerman, P., Hagerman, R., y Payán-Gómez, C. (2019) Fragile X syndrome and connective tissue dysregulation. *Clinical Genetics*, 95(2), 262–267.

Schiele, M., y Domschke, K. (2018). Epigenetics at the crossroads between genes, environment and resilience in anxiety disorders. *Genes, Brain and Behavior*, 17(3), 1–15.

Williams, S., Tran, S., Lynch-Jordan, Goldschneider, K., Ting, T., Kashikar-Zuck, Neilson, D. (2022). Healthcare utilization among youth with Ehlers–Danlos syndrome hypermobile type. *Am J Med Genet*, 188(4), 1109–1117.

Genetics and epigenetics of anxiety with a focus on the origin of chronic pain and inherited connective tissue disorders

Genética e epigenética da ansiedade com foco na origem da dor crônica e nos distúrbios hereditários do tecido conjuntivo

Elizabeth Ramos Raudry

Clínicas privadas Durango (Odry Neurogenética y Genética Clínica) | Durango | México
<https://orcid.org/0009-0005-4362-6673>
poetas.odry@hotmail.com

Médica Especialista en Genética con posgrado de alta especialidad en Neurogenética, diversos posgrados; Biología Molecular y Celular, Errores Innatos del Metabolismo; Neurobiología de la conducta humana

Abstract

Hereditary disorders of connective tissue are common human conditions that are underdiagnosed because they are not malformative and are a frequent cause of anxiety that has a common pathophysiological mechanism that predisposes to anxiety and chronic pain. Identifying them through accurate and timely diagnosis allows for non-medical practice. only corrective, but predictive and preventive with its genetic and epigenetic bases.

Keywords: Genetics; Epigenetics; Anxiety; Connective tissue; chronic pain.

Resumo:

Os transtornos hereditários do tecido conjuntivo são condições humanas frequentes subdiagnosticadas por não serem malformativas e são uma causa frequente de ansiedade que tem um mecanismo fisiopatológico comum que predispõe à ansiedade e à dor crônica, identificá-los através de um diagnóstico preciso e oportuno permite exercer uma medicina não só corretiva, mas preditiva e preventiva com suas bases genéticas e epigenéticas.

Palavras-chave: Genética; Epigenética; Ansiedade; Tecido conjuntivo; Dor crônica.