

# *Gene-environment interaction and development of resilience: an approach from affective neuroscience\**

Diego A. León-Rodríguez\*\*  
Fernando Cárdenas\*\*\*

\* Este trabajo se realizó en el marco del proyecto de investigación: “Relación entre las experiencias adversas en la niñez, el polimorfismo OXTR rs53576 y el desarrollo socioafectivo y neurofisiológico en adolescentes”, llevado a cabo en el Laboratorio de Neurociencia y Comportamiento de la Universidad de los Andes, Colombia.

\*\* Doctor en Psicología de la Universidad de los Andes. Orcid: 0000-0001-9694-7044. Investigador independiente. Correspondencia: [da.leon10@uniandes.edu.co](mailto:da.leon10@uniandes.edu.co)

\*\*\* Doctor en Neurociencias, Director del Laboratorio de Neurociencia y Comportamiento, Universidad de los Andes. Orcid: 0000-0002-8826-6211 Correspondencia: [lucarden@uniandes.edu.co](mailto:lucarden@uniandes.edu.co)

# *Interacción genética-ambiente y desarrollo de la resiliencia: una aproximación desde la neurociencia afectiva\**

**Cómo citar este artículo:** León-Rodríguez, D. & Cárdenas, F. (2020). Interacción Genética-Ambiente y Desarrollo de la Resiliencia: una Aproximación desde la Neurociencia Afectiva. *Tesis Psicológica*, 15(1), 12-33. <https://doi.org/10.37511/tesis.v15n1a7>

Recibido: noviembre 29 de 2019

Revisado: diciembre 9 de 2019

Aprobado: abril 10 de 2020

## ABSTRACT

Resilience is a construct connected to the development of diverse affective abilities that ease adaptative functioning in contexts of adversity. Some evidence has been accumulated during recent decades, pointing that the development of these abilities depends on the interaction of genetic and environmental factors (iGxE). However, it is hard to interpret this evidence due to the scarceness of models that allow a coherent and consistent connection between events of multiple levels (social, behavioral, neural, and genetic). Therefore, this work aims to approach the iGxE from a model based on affective neuroscience that permits to interpret these multilevel events as components of dynamic systems whose properties emerge during development, thus constituting socio-affective systems (parental care, search for rewards, fear, and pain) that shape the main resilient abilities. Finally, a differential, systemic, dynamic, and complex sensitivity model is proposed to enable a valid and consistent analysis of the evidence of iGxA in the development of resilience. In this model, the resilient abilities emerge from variations in the genes OXTR, DRD4, COMT, NR3C1, and OPRM1, which create differential responsiveness toward epigenetic modulation from the social environment. This model opens new interdisciplinary possibilities to promote a healthier development with more welfare. However, its application poses some big theoretical, methodological, ethical, and political challenges that will have to be addressed by the health science field and the generators of public policies in the near future.

**Keywords:** human genetics, affective development, socialization, raising children, neurobiology, resilience.

## RESUMEN

La resiliencia es un constructo relacionado con el desarrollo de diversas habilidades afectivas que facilitan el funcionamiento adaptativo en contextos de adversidad. Durante las últimas décadas se han acumulado evidencias indicando que el desarrollo de estas habilidades depende de la interacción de factores genéticos y ambientales (iGxA), no obstante, es difícil interpretar estas evidencias por la escasez de modelos que permitan la articulación coherente y consistente de eventos de múltiples niveles (social, conductual, neural y genético). Por lo tanto, este trabajo pretende aproximarse a la iGxA desde un modelo fundamentado en la neurociencia afectiva que permita interpretar estos eventos multinivel como componentes de sistemas dinámicos cuyas propiedades emergen durante el desarrollo conformando sistemas socioafectivos (cuidado parental, búsqueda de recompensas, temor y dolor), mismos que dan forma a las principales habilidades resilientes. Para finalizar, se propone un modelo de sensibilidad diferencial, sistémico, dinámico y complejo que posibilite un análisis válido y consistente de las evidencias de la iGxA en el desarrollo de la resiliencia. En este modelo, las habilidades resilientes emergen a partir de variaciones en los genes OXTR, DRD4, COMT, NR3C1 y OPRM1, las cuales crean sensibilidad diferencial hacia la modulación epigenética por parte del ambiente social. Este modelo abre nuevas posibilidades interdisciplinarias para promover un desarrollo más saludable y con bienestar; no obstante, su aplicación plantea grandes desafíos teóricos, metodológicos, éticos y políticos que deberán ser abordados por las ciencias de la salud y los generadores de políticas públicas en el futuro cercano.

**Palabras clave:** genética humana, desarrollo afectivo, socialización, crianza del niño, neurobiología, resiliencia.

## Introducción

La resiliencia cuenta con una vasta variedad de aproximaciones teóricas. En un sentido amplio, este concepto incluye múltiples factores biológicos, psicológicos, sociales y culturales que interactúan para determinar la forma en que los individuos responden a las experiencias adversas (Southwick, Bonanno, Masten, Panter-Brick, & Yehuda, 2014). Estos múltiples niveles se pueden articular a través del estudio sobre el desarrollo de las habilidades que favorecen la adaptación en contextos altamente demandantes. Habilidades como el control emocional, el mantenimiento de relaciones sociales cercanas, la generación de vínculos afectivos seguros, la facilidad para experimentar afecto positivo, perspectivas optimistas hacia el futuro, la percepción de control y la modulación eficiente de los afectos aversivos suelen considerarse como centrales para la adaptación en contextos de adversidad (Cicchetti, 2010).

Estas habilidades dependen de la interacción entre factores de múltiples niveles como las variaciones genéticas y del ambiente en los primeros años de vida (Cicchetti, 2016; Kim-Cohen & Turkewitz, 2012). Aunque durante las últimas décadas ha crecido el interés por comprender cómo la interacción entre la genética y ambiente (iGxA) explica el desarrollo de fenotipos resilientes, aún se requieren modelos que integren los cambios moleculares, neurales, psicológicos y ambientales (Luthar, Cicchetti, & Becker, 2015). Un modelo que permita interpretar las iGxA asociadas a la resiliencia es central para el desarrollo de intervenciones clínicas y comunitarias más eficientes y sectorizadas (Ager, 2013). Adicionalmente, un modelo multinivel permitiría validar investigaciones comparadas y así favorecer el bienestar humano en poblaciones vulnerables (Franklin, Saab & Mansuy, 2012).

La neurociencia afectiva ha permitido comprender el funcionamiento emocional articulando

eventos que suceden en múltiples niveles dentro de siete sistemas dinámicos (Panksepp, Lane, Solms, & Smith, 2016). De estos, los sistemas de cuidado parental, búsqueda de recompensas, temor y dolor, pueden ser relevantes para comprender la adquisición de habilidades resilientes. Estos sistemas están mediados por la acción de moléculas como oxitocina, dopamina, glucocorticoides, opioides endógenos, serotonina y noradrenalina, y dependen de al menos dos elementos: 1) la expresión de genes como: DRD4, DAT, COMT, NR3C1, OXTR, OPRM1, 5HTTLPR, MAOA y BDNF; y 2) una constante retroalimentación ambiental (Franklin et al., 2012; Kim-Cohen & Turkewitz, 2012).

Para abordar esta relación, se revisó sistemáticamente: los sistemas con la resiliencia y la influencia del ambiente sobre su desarrollo, su neurobiología y las evidencias de interacción GxA. Se presentan así, los modelos de sensibilidad diferencial al ambiente y sistemas dinámicos complejos, centrales para la comprensión del desarrollo de habilidades socio emocionales resilientes. Finalmente, se discute sobre las características de un modelo integrador del desarrollo socioafectivo de la resiliencia, centrandó la discusión sobre las implicaciones teóricas, metodológicas y aplicadas de este modelo.

## Sistema del cuidado parental y resiliencia

El sistema de cuidado se refiere a un conjunto de procesos neuroendocrinos que promueven conductas parentales (Panksepp, 1998). El cuidado incluye procesos como el apoyo social, la formación de vínculos y la prosocialidad, los cuales facilitan un crecimiento saludable a pesar de la presencia de estresores ambientales (Burlison & Davis, 2013). Por ejemplo, el apoyo social facilita una mejor gestión de la respuesta de estrés, y las redes sociales de protección y confianza permiten reducir la intensidad, duración

y ocurrencia de situaciones amenazantes (Luthar et al., 2015). En su conjunto, estos factores reducen la probabilidad de sufrir de enfermedades crónicas, mejoran el pronóstico durante tratamientos médicos y psicológicos, y aumentan la calidad y expectativa de vida (Salami, 2010).

Por otro lado, se ha propuesto que los vínculos seguros y la resiliencia resultan de una óptima regulación emocional (Burluson & Davis, 2013). Por ello, quienes perciben a los demás como confiables tienden a ser más optimistas, regulan mejor sus emociones y son poco afectados por situaciones adversas (Mikulincer & Shaver, 2013). Adicionalmente, conductas prosociales de reciprocidad, cooperación, compasión y empatía, potencian los efectos protectores del apoyo social al crear vínculos duraderos y estables de confianza y apoyo mutuo (Smith, 2015).

Durante los primeros años de vida, el sistema de cuidado resulta esencial para la adquisición de las habilidades de regulación emocional (Panksepp, 2013). De forma temprana, las emociones de los infantes son moduladas a partir de la relación con sus progenitores, en la que factores como disponibilidad y sensibilidad de los cuidadores sirven como organizadores externos del funcionamiento neuroendocrino y conductual. En ese sentido, las conductas parentales se acoplarían sincrónicamente con las de los hijos induciendo la organización de un sistema de cuidado, confianza y protección similar al de sus cuidadores, el cual permite desactivar el estrés y formar redes sociales de apoyo y protección (Feldman, Vengrober & Ebstein, 2014; Feldman, 2015; Kinreich, Djalovski, Kraus, Louzoun & Feldman, 2017).

*Neurobiología del sistema de cuidado.* Las conductas de cuidado son reguladas por los neurotransmisores oxitocina, vasopresina, dopamina, prolactina y opioides (Panksepp, 2011). En el encéfalo, la oxitocina es sintetizada en el

hipotálamo y tiene abundantes receptores en el área tegmental ventral, sustancia gris periacueductal, núcleo del lecho de la estría terminal, área preóptica, amígdala, cíngulo anterior, hipocampo y área septal, las cuales son esenciales en la socialización, vínculos parentales, emociones positivas y relaciones de pareja (Grinevich, Knobloch-Bollmann, Eliava, Busnelli & Chini, 2016). En la madre, la oxitocina facilita la detección de las señales de los infantes y la organización de las conductas de cuidado; mientras que en las crías, participa en la organización de las áreas encefálicas que componen el circuito de cuidado. Lo anterior hace a la oxitocina uno de los principales moduladores del desarrollo de los circuitos neurales involucrados en la cognición social, vinculación, regulación del estrés y sincronía neuro-afectiva (Feldman, Monakhov, Pratt & Ebstein, 2016). En general, la actividad oxitocinérgica facilita la resiliencia al participar en: la formación de modelos vinculares seguros, la sincronización conductual temprana, la cognición social y la atenuación de la respuesta de estrés (Neumann & Slattery, 2016).

*Cuidado parental, gen OXTR y resiliencia.* Las variaciones en la distribución encefálica del receptor de oxitocina puede conllevar a cambios en los procesos de resiliencia. En humanos, polimorfismos en el gen del receptor de oxitocina (OXTR), en especial una transición de adenina (A) a guanina (G) en el loci rs53756, se ha asociado con cambios significativos en afiliación madre-hijo, reconocimiento de rostros, cognición social y regulación del estrés (Klahr, Klump & Burt, 2015; Laursen, Siebner, Haren & Henningsson, 2014). La relación entre este polimorfismo y el funcionamiento socioemocional depende del ambiente social en la infancia (Feldman et al., 2016), donde el alelo G parece conferir mayor sensibilidad al ambiente social, ya sea protector o adverso (Bradley, Davis, Wingo, Mercer & Ressler, 2013; Lucas-Thompson & Holman, 2013).

La relación entre ambiente temprano, genética del OXTR y resiliencia puede estar mediada por la organización de áreas como la amígdala, hipocampo, lóbulo parietal superior, lóbulo temporal, lóbulo frontal, ínsula, precuneus, cíngulo y núcleo acumbens (Schneider-Hassloff et al., 2016), la cual se refleja en variaciones neurofisiológicas durante situaciones sociales (Choi, Minote & Watanuki, 2017). Mecanismos epigenéticos podrían ser los responsables de estas diferencias estructurales y funcionales, por ejemplo, la exposición a experiencias estresantes durante la infancia incrementa la metilación del gen OXTR (Smearman et al., 2016), lo que disminuye la transcripción de receptores en áreas implicadas en cognición social y regulación emocional (Jack, Connelly & James, 2012; Puglia, Lillard, Morris & Connelly, 2015). Estos procesos epigenéticos podrían influir en el desarrollo de patologías como el autismo, la depresión y los problemas de conducta (Kumsta, Hummel, Chen, Heinrichs & Dadds, 2013; Puglia, Connelly & Morris, 2018). Estos resultados indican que variaciones genéticas y epigenéticas del gen OXTR moderan el impacto del ambiente temprano sobre la organización del circuito neural para el procesamiento emocional y social.

## Sistema de búsqueda de recompensas y resiliencia

Mantener sensibilidad hacia las recompensas durante situaciones de estrés facilita el desarrollo de expectativas optimistas y percepción de control que son fundamentales en el afrontamiento, una habilidad esencial en personas resistentes (MacAulay, McGovern & Cohen, 2014). Estudios clínicos y experimentales, han reportado que personas resilientes suelen tener un sistema de recompensas más activo que las protege contra los efectos nocivos de la adversidad (Geschwind et al., 2010). Por el contrario, una visión pesimista, exploración reducida, anhedonia, pobre búsqueda de recompensas,

y percepción de falta de control, suelen relacionarse con el padecimiento de trastornos de ansiedad, depresión y personalidad límite (Shankman et al., 2014).

Con respecto al desarrollo, se ha propuesto que la alta actividad del sistema de recompensas durante el primer año de vida puede ser esencial para la adquisición de la percepción de control y expectativas positivas sobre el futuro. Por ejemplo, Cosentino-Rocha & Linhares (2013) reportaron que el incremento de conductas de exploración y búsqueda de la novedad se asoció positivamente con la formación de la sensación de control y el aprendizaje por recompensas en infantes. Además, niños con alta cantidad de conductas de exploración y aproximación suele ser más sensibles a las recompensas, lo que favorece la emergencia de un afecto más positivo y el mantenimiento de las conductas dirigidas a metas, lo que será esencial para desarrollar la habilidad de mantenerse activo y con expectativas positivas a pesar de los desafíos contextuales (Taubitz, Pedersen, & Larson, 2015). Es probable, que esta tendencia se asocie con la disposición genética hacia un sistema de recompensas más activo y con la exposición temprana a experiencias recompensantes que favorecen la adquisición de la sensación de control durante situaciones estresantes (MacAulay et al., 2014).

*Búsqueda de recompensas*, circuito mesolímbico y resiliencia. El sistema de recompensas está íntimamente asociado con el circuito mesolímbico dopaminérgico, cuya actividad aumenta la expectativa por incentivos, el tono hedónico y la conducta dirigida a metas (Franklin et al., 2012). Este sistema está compuesto por el área tegmental ventral, hipotálamo lateral, núcleo acumbens y corteza prefrontal ventromedial, donde la liberación tónica de dopamina sobre el núcleo acumbens sirve como una señal de la anticipación de recompensas (MacAulay et al., 2014). Con respecto a la resiliencia, la

señalización mesolímbica aumenta la sensación de recompensa, el optimismo, la percepción de control y la exploración, favoreciendo afrontar situaciones adversas, mientras que, su hipoactivación puede llevar a anhedonia, falta de control y depresión (Sharot, Guitart-Masip, Korn, Chowdhury & Dolan, 2012).

La influencia ambiental en el desarrollo del sistema de recompensas no es clara, en ratas se ha documentado que la calidad del cuidado materno modula el tono dopaminérgico y la búsqueda (Peña, Neugut, Calarco & Champagne, 2014). En humanos, las situaciones adversas tempranas alteran el circuito mesolímbico causando anhedonia y sensaciones de no-control, lo cual haría parte de un mecanismo de calibración adaptativa para reducir la exploración en contextos de peligro (McCrory, Gerin & Viding, 2017). Esta modulación ambiental es mayor durante los primeros años de vida y la adolescencia, periodos sensibles para el desarrollo de conductas dirigidas a metas y la detección de recompensas (Bissonette & Roesch, 2016).

*Genes del sistema de búsqueda y resiliencia.* Variaciones conductuales están vinculadas con polimorfismos en los genes para los receptores de dopamina (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4 y DRD5), el transportador de dopamina (DAT), la catechol-o-methyltransferasa (COMT) y la monoaminoxidasa-A (MAOA). A continuación, se presentan evidencias sobre la interacción GxA en los genes DRD4 y COMT y su influencia sobre el funcionamiento del sistema de recompensas.

*Gen del receptor de dopamina 4 (DRD4).* El principal polimorfismo en el DRD4 es un VNRT de 48 pares de bases. Alelo con más de 7 repeticiones (7r) sintetizan un receptor con baja afinidad que se asocia con la disregulación del sistema de recompensas (Jiang, Chew & Ebstein, 2013). El 7r se ha vinculado con riesgo para desarrollar

problemas psicológicos (Benish-Weisman et al. 2015). Este polimorfismo se asocia con rasgos de extroversión, impulsividad, búsqueda de la novedad y alto tono hedónico (Knafo, Israel & Ebstein, 2011). Se ha detectado interacciones entre el 7r y el ambiente durante la niñez sobre el desarrollo de problemas de conducta, características de vinculación y control de la ansiedad (Bakermans-Kranenburg, van IJzendoorn, Caspers & Philibert, 2011; Das, Cherbuin, Tan, Anstey, & Easteal, 2011; Kim-Cohen & Turkewitz, 2012). Al parecer, el 7r confiere mayor sensibilidad al ambiente temprano, de tal forma que niños con 7r son más propensos a cambiar su comportamiento ante la modificación de pautas de crianza, sin embargo, el papel de la epigenética aún no es claro (Bakermans-Kranenburg, van IJzendoorn, Pijlman, Mesman & Juffer, 2008; Dadds, Schollar-Root, Lenroot, Moul & Hawes, 2016).

*Gen de la COMT.* La enzima COMT degrada la dopamina, el gen que la sintetiza tiene un SNP Val158met, en la que el alelo val aumenta su función y disminuye la neurotransmisión (Wang & Deater-Deckard, 2013). El alelo val se asocia con problemas en el sistema de recompensas incrementando la sensibilidad a estímulos negativos, el afecto evitativo y la anhedonia (Drabant et al., 2006; Enoch, Xu, Ferro, Harris & Goldman, 2003). En su lugar, personas con met tienen mayor actividad en el núcleo accumbens ante recompensas (Stice, Yokum, Burger, Epstein & Smolen, 2012). Sobre las interacciones GxA y el desarrollo socioafectivo se ha reportado un efecto aditivo, donde poseer alelo val y sufrir adversidad aumenta la ansiedad, el estrés, el consumo del alcohol y reduce la extroversión (Armbruster et al., 2012; Baumann et al., 2013; Laucht et al., 2012).

En resumen, los procesos de resiliencia incluyen mayor sensibilidad a las recompensas, percepción de control, sesgo optimista y tono hedónico.

Estos procesos se asocian con la actividad del sistema mesolímbico-dopaminérgico cuyo funcionamiento es moderado por la interacción entre genes que regulan la comunicación dopaminérgica y variaciones ambientales en la infancia, niñez y adolescencia, periodos cuando hay mayor sensibilidad a la modulación epigenética.

## Sistema de temor, respuesta de estrés y resiliencia

El sistema de temor coordina respuestas de escape, inhibición conductual y afecto negativo, las cuales son facilitadas por una mayor activación fisiológica, esta activación es modulada a través de procesos de alostasis, que subyacen a la resiliencia. Cuando falla la alostasis y se mantiene una activación recurrente sobrevienen síntomas de ansiedad, anhedonia y pérdida de control, lo que se denomina carga alostática. Si la carga alostática es prolongada, conlleva a la acumulación de patologías, esto se conoce como sobrecarga alostática (McEwen et al., 2015). A largo plazo, la sobrecarga alostática se manifiesta en problemas de salud, autolesiones y trastornos afectivos (McEwen, 2017).

Neonatos pueden presentar un temperamento con una activación más intensa, frecuente y prolongada; sin embargo, el ambiente de crianza modula la forma en que se consolidan las respuestas de temor durante los primeros años (Fisher, Brown, Aron, Strong & Mashek, 2010). Por ejemplo, experiencias de maltrato, negligencia y afecto negativo parental suelen ser más perjudiciales en niños con temperamento evitativo (Lewis & Olsson, 2011). Estas situaciones impredecibles e incontrolables, sumadas a factores temperamentales, dificultan la adquisición de estrategias de regulación emocional. Por ello, personas expuestas a adversidad temprana y con cierta vulnerabilidad genética pueden tener mayores problemas en el desarrollo de los mecanismos para control del estrés.

### *Respuesta de estrés, glucocorticoides y resiliencia.*

La respuesta de estrés moviliza energía y organizar el comportamiento para responder rápidamente a las amenazas, lo que se hace a través de la actividad sinérgica de los ejes simpático-adrenomedular (SAM) e hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA). El SAM es mediado por la noradrenalina, la cual aumenta el nivel de actividad y consumo de energía, mientras que el eje HPA influye sobre la fisiología corporal favoreciendo el mantenimiento de una respuesta de alta actividad dirigida a sortear los desafíos ambientales. La activación prolongada y repetitiva de estos sistemas afecta el desarrollo corporal, la plasticidad neural, la respuesta inmune y el funcionamiento cardiovascular (LeDoux, 2015; McEwen et al., 2015). Los efectos sobre el desarrollo socioemocional dependen de la distribución encefálica de los receptores de glucocorticoides (GR), los cuales funcionan como un modulador de la plasticidad cerebral al ser un factor de transcripción genético (Myers, Schimann, Franco-Villanueva & Herman, 2017; Oakley & Cidlowski, 2013).

Situaciones reiteradas de amenaza durante la infancia suelen programar un eje HPA hiperactivado que al saturar el cuerpo de glucocorticoides aumentan el riesgo de ansiedad, estrés postraumático, depresión, hipertensión, osteoporosis, inmunosupresión, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular (Karatoreos & McEwen, 2013; LeDoux, 2015). Por el contrario, conductas parentales cálidas, de protección y afecto positivo pueden programar un eje HPA más regulado con menor exposición a glucocorticoides, reduciendo así el riesgo de sobrecarga alostática (Franklin et al., 2012).

La amígdala es una estructura central en el aprendizaje aversivo, activación de respuestas defensivas, e incremento de la actividad fisiológica ante amenazas. Durante la niñez y temprana adolescencia hay un incremento en el

tono amigdalino y las respuestas de estrés, por ello, son esenciales las fuentes de apoyo social para atenuar su intensa señalización (Gee et al., 2014). En situaciones de prolongada adversidad, tiende a incrementar el volumen amigdalino y se entorpece la conexión con la corteza prefrontal, lo que predice la aparición de trastornos mentales (León & Dueñas, 2013).

*Regulación del estrés y gen NR3C1.* El gen NR3C1 sintetiza el receptor de glucocorticoides (GR), que regula la modulación de la respuesta de estrés y los afectos negativos, además de servir como un regulador transcripcional que afecta el funcionamiento nervioso, metabolismo, inflamatorio y reproductor (Gray, Kogan, Marrocco & McEwen, 2017). Este gen es sensible a las condiciones ambientales tempranas, donde algunos de sus polimorfismos modulan el efecto de las experiencias amenazantes (Lian et al., 2014). En relación con la epigenética, se ha reportado que la adversidad temprana hipermetila el gen NR3C1, produciendo la reducción de GR en neuronas hipocampales, de la corteza prefrontal, hipotálamo y amígdala afectando la regulación del estrés y el control de la conducta (Bockmühl et al., 2015; Palma-Gudiel, Córdova-Palomera, Leza, & Fañanás, 2015; Parade et al., 2016).

En resumen, el sistema del temor es fundamental para comprender la resiliencia, en tanto participa en la modulación de la respuesta neuroendocrina a las amenazas. Cuando la alostasis es exigida excesivamente durante la niñez ocurren problemas psicofisiológicos, los cuales están asociados a las variaciones genéticas y epigenéticas del gen NR3C1.

## Sistema de dolor y resiliencia

Recientemente ha crecido el interés por indagar sobre la relación entre dolor, pérdida social y resiliencia (Sturgeon & Zautra, 2016). En primer

lugar, el sistema de dolor promueve la cercanía con otros al generar la urgencia biológica hacia la conexión social. Además, la disregulación de este sistema se asocia con baja empatía, desinterés por las relaciones sociales y experiencias de dolor, tristeza y soledad, experiencias que reducen la calidad y longitud de vida (Cacioppo, Cacioppo, Capitanio & Cole, 2015). Por lo tanto, comprender los mecanismos de modulación nociceptiva es esencial para explicar la adquisición de habilidades resilientes como el afecto positivo, sensaciones de bienestar, facilidad para disfrutar las experiencias sociales y una mejor gestión del dolor físico y emocional.

Con respecto al desarrollo de este sistema, hay una amplia variabilidad individual en la sensibilidad al dolor, la cual está relacionada con la actividad de los circuitos nociceptivos (Sturgeon & Zautra, 2016). El desarrollo de los mecanismos nociceptivos depende de la interacción GxA, donde la experiencia temprana y repetida de experiencias dolorosas afecta más a personas con genotipos de riesgo, quienes crean un fenotipo de hipersensibilidad al dolor caracterizado por bajos umbrales al dolor, dolor crónico, mayor tristeza, apego inseguro, aislamiento social, mayor percepción de soledad y mayor intensidad y duración en las experiencias de duelo (Eidelman-Rothman et al., 2016). En su conjunto, estas experiencias deterioran la calidad de vida de las personas y reducen significativamente sus posibilidades de adaptación.

*Modulación del dolor, sistema opioide y resiliencia.* Las experiencias dolorosas suscitadas por daño, enfermedad, pérdida, exclusión y soledad dependen de una red neural integrada por la corteza cingulada anterior (CCA), el tálamo dorsomedial, la ínsula y la sustancia gris periacueductal dorsal (Eisenberger, 2015). Estudios de neuroimágenes reportan mayor actividad de la CCA durante sentimientos de tristeza, empatía al dolor, percepción de rechazo y duelo (Lamm,



Decety & Singer, 2011). Esta actividad de la CCA puede ser inhibida por señales del circuito de recompensas, así que experiencias de control y optimistas pueden reducir la percepción de dolor (Helpman, Penso, Zagoory-Sharon, Feldman & Gilboa-Schechtman, 2017).

Los opioides endógenos son los principales neurotransmisores implicados en la modulación del dolor (LaGraize, Borzan, Peng & Fuchs, 2006). El incremento en la neurotransmisión opioide alivia el dolor corporal y social; mientras que, su reducción genera sentimientos de aislamiento, tristeza y malestar (Eisenberger, 2015). En animales, los agonistas opioides reducen las vocalizaciones por separación y los antagonistas las incrementan (Panksepp, 1998). En humanos, se ha demostrado que los agonistas opioides y otros analgésicos pueden disminuir el malestar generado por la pérdida de seres queridos, el rechazo social y la empatía al dolor ajeno al reducir la actividad de la CCA (Mischkowski, Crocker, & Way, 2016).

Los receptores opioides  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta^1$  tienen una amplia distribución en áreas como la CCA, el hipotálamo, la amígdala, y el núcleo acumbens (Stanley & Siever, 2010). La distribución y fisiología de los receptores  $\mu$  en la CCA tienen un papel esencial en la modulación del dolor en situaciones aversivas. Alta cantidad de receptores opioides son expresados en la CCA, lo cual favorece la activación de esta área durante momentos de dolor causado por daño en el cuerpo (dolor físico) o por la percepción de la pérdida de un vínculo afectivo (dolor social). Además, la CCA tiene importantes conexiones con el núcleo acumbens, lo que facilitaría la modulación de las experiencias aversivas (Navratilova et al., 2015).

Las alteraciones en el tono opioide pueden subyacer a diferentes trastornos mentales cuyos síntomas

son el dolor crónico y el sufrimiento social tales como la depresión y el trastorno límite. Por lo general, la reducción de la señalización opioide en la CCA y el núcleo acumbens predice los sentimientos de rechazo, desesperanza y anhedonia en personas depresivas, suicidas y con personalidad límite (Ehrich et al., 2015; Hsu et al., 2015). Además, la desregulación opioide también guarda relación con las autolesiones no suicidas, donde las autolesiones sirven para reestablecer los niveles de opioides y así reducir el malestar de su deficiente neurotransmisión (Bresin & Gordon, 2013).

*Modulación del dolor y gen OPRM1.* El receptor  $\mu$  es sintetizado por el gen OPRM1. Existen polimorfismos – como el A118G – que disminuyen la afinidad del receptor, lo que produce un fenotipo de bajo tono en el sistema opioide (Troisi et al., 2011). Pacientes con hipersensibilidad al dolor y baja respuesta a la morfina solían portar un alelo 118G (Sia et al., 2013). Esta disposición genética puede asociarse con un incremento en la cantidad de conductas autolesivas, distorsiones en la respuesta inmune y percepción negativa de la salud (Matsunaga, Isowa, Murakami, & Ohira, 2009).

Con respecto al funcionamiento afectivo, estudios de asociación con el A118G son inconsistentes y escasos. Se ha encontrado que el alelo G se asocia con mayor ansiedad ante separación, conductas evitativas e hiperactividad en CCA al rechazo social (Bertoletti, Zanoni, Giorda & Battaglia, 2012; Copeland et al., 2011). La variabilidad en los resultados puede reflejar interacciones GxA, por ejemplo: se ha reportado que el polimorfismo A118G modera la relación entre la calidad del cuidado materno y el desarrollo vincular (Troisi et al., 2012) y la relación entre las rupturas amorosas y el padecimiento de síntomas depresivos (Slavich, Tartter, Brennan, & Hammen, 2014). Como con otros genes, es probable que las interacciones GxA reflejen procesos epigenéticos tempranos, donde experiencias de dolor durante la

1 Los receptores para neurotransmisores opioides se designan con las letras griegas  $\mu$  (mu),  $\kappa$  (kappa) y  $\delta$  (delta).

infancia y adolescencia aumentan la metilación del A118G modificando la funcionalidad del sistema opioide.

En resumen, alteraciones en la percepción de dolor incrementan la vulnerabilidad para el desarrollo de problemas en salud. Se ha documentado, que el tono opioide depende de la interacción entre experiencias de cuidado y de dolor con polimorfismos del OPRM1. Esta interacción permite predecir el desarrollo de la vinculación, empatía al dolor, sensaciones de aislamiento y soledad. A pesar de estos indicios, se requiere mayor investigación sobre estas relaciones, pues son escasos los estudios GxA y de epigenética (Moore et al., 2017).

## Interpretación de la interacción GxA y resiliencia

*Modelos de la interacción GxA.* Existen al menos tres modelos para comprender la interacción GxA. El modelo diátesis-estrés propone que los individuos poseen características biológicas y psicológicas que los hacen más vulnerables a las condiciones de adversidad (Benish-Weisman et al., 2015). El modelo de ventaja a la sensibilidad asume que algunos individuos son altamente sensibles a los ambientes positivos y logran sacar enorme provecho de las situaciones de apoyo y cuidado social, pero serían insensibles a los ambientes adversos. Mientras que, el modelo sensibilidad diferencial critica la concepción de vulnerabilidad del modelo de diátesis-estrés y asume que algunos individuos poseen condiciones que los hacen más sensibles tanto a las señales de amenaza como de protección (Belsky et al., 2015). La sensibilidad diferencial subraya que algunas variaciones genéticas permiten mayor plasticidad en la reprogramación neuroendocrina y conductual durante momentos de transición, lo que facilita la adaptación a ambientes cambiantes (Boyce, 2015).

De acuerdo con lo revisado, los alelos de los genes OXTR, DRD4, COMT, OPRM1 y NR3C1 parecen conferir mayor sensibilidad a las condiciones ambientales durante periodos tempranos del desarrollo, lo que aumenta la posibilidad de reorganizar los diferentes sistemas afectivos. Por lo tanto, variaciones en estos genes no deberían considerarse como factores de riesgo, vulnerabilidad o resiliencia. Diseños de investigación basados en el modelo diátesis-estrés pudieron malinterpretar los resultados; al comparar situaciones desfavorables con situaciones neutras, la sensibilidad es interpretada como vulnerabilidad y la falta de plasticidad como resiliencia. Para una interpretación más precisa, las investigaciones sobre la interacción GxA deberán incluir mediciones de los ambientales adversos y favorables para el desarrollo.

*Interacciones GxA y sistemas dinámicos complejos.* La teoría de sistemas dinámicos complejos puede ser central para interpretar cómo las interacciones GxA guían el desarrollo neuroendocrino y socioafectivo en el contexto de las situaciones adversas. Esta teoría permite explicar y predecir el cambio a través del tiempo en aquellos sistemas compuestos por un gran número de elementos que se organizan en múltiples niveles (León & Cárdenas, 2016). Un sistema es dinámico y complejo si cumple con las siguientes características: 1) está compuesto por una gran cantidad de elementos que interactúan entre sí de forma no-lineal, donde el comportamiento del sistema no puede ser predicho desde la suma de cada uno de los comportamientos individuales de sus componentes; 2) hay emergencia en las propiedades y el comportamiento del sistema como un todo; y 3) el comportamiento emergente del sistema es auto-organizado, ya que no depende únicamente de las condiciones internas o externas, sino que es el resultado de acoplamientos entre diferentes niveles de organización, en el que cada nivel de organización influye y es influido por los

otros niveles en un proceso de causalidad circular (Coey, Varlet & Richardson, 2012).

Los sistemas socioafectivos descritos cumplirían los criterios de un sistema dinámico complejo, ya que los procesos genómicos, proteínómicos, epigenéticos y neurales reflejan interacciones complejas, dinámicas y no-lineales (Geert, 2019); los eventos subyacentes al desarrollo pueden ser estudiados en múltiples niveles, cada uno con propiedades holísticas autoorganizadas y emergentes; estos niveles están acoplados entre sí y se retroalimentan mutuamente. La aplicación de modelos matemáticos no-lineales en el contexto de la interacción GxA permitiría predecir las trayectorias de cambio y los momentos de transición o mayor sensibilidad, lo que sería de suma relevancia para plantear estrategias de intervención apropiadas a las características de los sujetos y los grupos sociales.

Desde una postura dinámica y compleja de la resiliencia, las trayectorias de vida adaptativas y saludables serían el resultado de la forma en la que se construyen los cuatro sistemas afectivos básicos. Las características funcionales de los múltiples niveles de cada sistema (*fisiología, estructura, conducta y relaciones sociales*) emergerían a partir de: 1) las variaciones en aquellos genes implicados en la comunicación neural subyacente a los circuitos que los componen; 2) la modulación epigenética ejercida por factores ambientales como las prácticas de crianza, la cultura y el nicho en el que se sucede el desarrollo; y 3) las dinámicas de sensibilidad diferencial en momentos específicos del desarrollo, en los cuales se generan ventanas de adquisición de las habilidades resilientes. Por lo tanto, cualquier intervención para favorecer el desarrollo de la resiliencia deberá contemplar los cuatro sistemas afectivos (*cuidado, búsqueda, dolor y estrés*) y los tres factores que los determinan (*genes, ambiente y momento del ciclo vital*).

En síntesis, el modelo de sensibilidad diferencial puede resultar relevante para interpretar el efecto de las interacciones GxA sobre el funcionamiento socioafectivo, desde este modelo, conceptos como vulnerabilidad y resiliencia deben ser reinterpretados más allá de la dicotomía diátesis-resistencia. Se resalta también que la investigación debe contemplar diseños en los que haya ambientes positivos y negativos que permitan observar el efecto de moderación que ejercen las diferentes condiciones ambientales. Comprender la forma como la multitud de elementos organizados en múltiples niveles interactúan y cambian su comportamiento a través del tiempo requerirá de modelos matemáticos complejos, no-lineales y dinámicos con los cuales sea posible explicar y predecir las trayectorias del desarrollo social y afectivo.

## Discusión y conclusiones

La resiliencia es un constructo que engloba múltiples procesos biológicos, psicológicos, sociales y culturales los cuales se interrelacionan contextualmente y cambian de forma flexible a lo largo la vida. Estos procesos permiten la emergencia de habilidades socioafectivas, algunas de las cuales pueden favorecer la adaptación en contextos de alta adversidad. Para entender la adquisición de estas habilidades, se ha propuesto un modelo teórico que permite comprender la emergencia de patrones de funcionamiento socioafectivos, los cuales se constituyen a partir de elementos genéticos, neurobiológicos, ambientales y relacionales. Estos patrones de funcionamiento pueden ser interpretados como sistemas afectivos que regulan la sensibilidad ambiente, el funcionamiento orgánico y el comportamiento en condiciones de adversidad. Estos sistemas serían programados durante momentos específicos del desarrollo a partir de la expresión de ciertos genes y la retroalimentación contextual.

Con respecto a las interacciones GxA, el modelo de susceptibilidad diferencial proporciona una

interpretación revolucionaria en el contexto del desarrollo y la salud humana. Este modelo permite reconsiderar nociones como vulnerabilidad, riesgo y resiliencia que generan sesgos en la intervención e investigación. Debido a que la vulnerabilidad y la resiliencia no serían componentes endógenos e individuales, la enfermedad y desadaptación resultarían de las dinámicas relacionales entre la diversidad ambiental y variabilidad genética durante el desarrollo. Este cambio conceptual podría modificar el tipo de intervenciones, dirigiéndolas hacia la modificación ambiental durante momentos específicos del desarrollo en los grupos con mayor sensibilidad.

Para comprender los mecanismos que subyacen a plasticidad genética se necesitarán investigaciones que incluyan la variabilidad genética entre individuos y poblaciones, la regulación epigenética intra e intergeneracional, las diferencias ambientales y los momentos de sensibilidad. Estas investigaciones deberán sortear problemas metodológicos como: 1) determinar cuáles genes son plásticos, dado que para cada sistema existen diferentes haplotipos interactuando, por ello, será necesario desarrollar diseños que contemplen las relaciones GxGxA; 2) refinar las medidas psicológicas. Muchos estudios de asociación genética-comportamiento subestiman el papel de los instrumentos psicométricos, con un uso excesivo de cuestionarios de auto-reporte y criterios poco rigurosos (Hariri & Holmes, 2015); 3) coordinar esfuerzos para implementar diseños que permitan establecer relaciones multinivel, quizá será necesario recurrir al uso de la matemática dinámica y compleja para analizar las trayectorias de cambio (Wang & Deater-Deckard, 2013); y 4) la implementación de diseños longitudinales y transculturales sensibles a los cambios epigenéticos, fisiológicos y conductuales (Dodge & Rutter, 2011).

En conjunto, los meta-análisis que se desprendan de estas investigaciones se podrían usar para

construir “mapas del desarrollo afectivo” que describan los principales cambios normativos en cada uno de los niveles que componen los diferentes sistemas afectivos. La reformulación de las teorías sobre el desarrollo normal y patológico deberá incluir evidencias sobre la modulación epigenética, pero para avanzar en esta dirección, se deben considerar diferentes problemas metodológicos en los que está inmersa la investigación en epigenética conductual, como por ejemplo, el acceso a tejidos de interés, dado que los cambios son dependientes del tejido, existen limitaciones para acceder a muestras encefálicas en humanos vivos; la complejidad en los mecanismos de regulación epigenética, en humanos los estudios se centran sobre metilación del ADN, subestimando el efecto de la modificación de histonas y de la influencia en los procesos postranscripcionales; los cambios se producen con mayor probabilidad en ciertos momentos de la vida, lo que da lugar a ventanas para el desarrollo del epigenoma. Un desafío consiste en trazar mapas de sensibilidad al cambio epigenético para genes y tejidos específicos. Avanzar en estos desafíos, sin duda, permitirá diversificar las opciones terapéuticas.

El modelo abordado en este trabajo puede facilitar la medición de diferentes marcadores biológicos, con los cuales se detecten fenotipos intermedios asociados al desarrollo de patologías (Lenzenweger, 2013). En el futuro los sistemas de salud y seguridad social deberán propender por la construcción de “historiales médicos” que incluyan el registro de biomarcadores (genéticos, epigenéticos, fisiológicos, encefálicos y temperamentales) y de condiciones ambientales (redes de apoyo, características psicológicas y de cuidado de los padres, etc.). Estas historias de vida, sistemáticamente registradas, podrán usarse como insumos para intervenciones multisectoriales personalizadas. Además, con el tiempo se tendrán bancos con la suficiente información biológica, psicológica y social para tomar decisiones en política pública en ámbitos de la salud, educación, economía y seguridad.

## Referencias

- Ager, A. (2013). Annual Research Review: Resilience and child well-being-public policy implications. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(4), 488–500. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12030>
- Armbruster, D., Mueller, A., Strobel, A., Lesch, K.P., Brocke, B., & Kirschbaum, C. (2012). Children under stress – COMT genotype and stressful life events predict cortisol increase in an acute social stress paradigm. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 15(9), 1229–1239. <https://doi.org/10.1017/S1461145711001763>
- Bakermans-Kranenburg, M. J., van IJzendoorn, M. H., Pijlman, F. T. A., Mesman, J., & Juffer, F. (2008). Experimental evidence for differential susceptibility: Dopamine D4 receptor polymorphism (DRD4 VNTR) moderates intervention effects on toddlers' externalizing behavior in a randomized controlled trial. *Developmental Psychology*, 44(1), 293–300. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.44.1.293>
- Bakermans-Kranenburg, M. J., van IJzendoorn, M. H., Caspers, K., & Philibert, R. (2011). DRD4 genotype moderates the impact of parental problems on unresolved loss or trauma. *Attachment & Human Development*, 13(3), 253–269. <https://doi.org/10.1080/14616734.2011.562415>
- Baumann, C., Klauke, B., Weber, H., Domschke, K., Zwanzger, P., Pauli, P., ... & Reif, A. (2013). The interaction of early life experiences with COMT val158met affects anxiety sensitivity. *Genes, Brain and Behavior*, 12(8), 821–829. <https://doi.org/10.1111/gbb.12090>
- Belsky, J., Newman, D. A., Widaman, K. F., Rodkin, P., Pluess, M., Fraley, R. C., ... & Roisman, G. I. (2015). Differential susceptibility to effects of maternal sensitivity? A study of candidate plasticity genes. *Development and Psychopathology*, 27(3), 725–746. <https://doi.org/10.1017/S0954579414000844>
- Belsky, J., Pluess, M., & Widaman, K. F. (2013). Confirmatory and competitive evaluation of alternative gene-environment interaction hypotheses. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 54(10), 1135–1143. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12075>
- Benish-Weisman, M., Kerem, E., Knafo-Noam, A., & Belsky, J. (2015). The Moderating Role of Genetics: The Effect of Length of Hospitalization on Children's Internalizing and Externalizing Behaviors. *Frontiers in psychiatry*, 6, 109. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00109>
- Bertoletti, E., Zanoni, A., Giorda, R., & Battaglia, M. (2012). Influence of the OPRM1 gene polymorphism upon children's degree of withdrawal and brain activation in response to facial expressions. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 2(1), 103–109. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2011.05.001>

- Bissonette, G. B., & Roesch, M. R. (2016). Development and function of the midbrain dopamine system: What we know and what we need to. *Genes, Brain and Behavior*, *15*(1), 62–73. <https://doi.org/10.1111/gbb.12257>
- Bockmühl, Y., Patchev, A. V., Madejska, A., Hoffmann, A., Sousa, J. C., Sousa, N., ...& Spengler, D. (2015). Methylation at the CpG island shore region upregulates Nr3c1 promoter activity after early-life stress. *Epigenetics*, *10*(3), 247–257. <https://doi.org/10.1080/15592294.2015.1017199>
- Boyce W. T. (2016). Differential Susceptibility of the Developing Brain to Contextual Adversity and Stress. *Neuropsychopharmacology*, *41*, 142–162. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.294>
- Bradley, B., Davis, T. A., Wingo, A. P., Mercer, K. B., & Ressler, K. J. (2013). Family environment and adult resilience: Contributions of positive parenting and the oxytocin receptor gene. *European Journal of Psychotraumatology*, *4*(1), 1–9. <https://doi.org/10.3402/ejpt.v4i0.21659>
- Bresin, K., & Gordon, K. H. (2013). Endogenous opioids and nonsuicidal self-injury: A mechanism of affect regulation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(3), 374–383. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.020>
- Burleson, M. H., & Davis, M. C. (2013). Social touch and resilience. In M. Kent, M. C. Davis, & J. W. Reich (Eds.), *The Resilience Handbook: Approaches to Stress and Trauma*. (1st ed., pp. 131–143). New York, NY: Taylor and Francis.
- Cacioppo, J. T., Cacioppo, S., Capitanio, J. P., & Cole, S. W. (2015). The Neuroendocrinology of Social Isolation. *Annual Review of Psychology*, *66*, 733-767. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015240>
- Choi, D., Minote, N., & Watanuki, S. (2017). Associations between the oxytocin receptor gene (OXTR) rs53576 polymorphism and emotional processing of social and nonsocial cues: an event-related potential (ERP) study. *Journal of Physiological Anthropology*, *36*, 1–10. <https://doi.org/10.1186/s40101-016-0125-3>
- Cicchetti D. (2010). Resilience under conditions of extreme stress: a multilevel perspective. *World psychiatry*, *9*, 145–154. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2010.tb00297.x>
- Cicchetti D. (2016). Socioemotional, Personality, and Biological Development: Illustrations from a Multilevel Developmental Psychopathology Perspective on Child Maltreatment. *Annual review of psychology*, *67*, 187–211. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122414-033259>

- Coey, C. A., Varlet, M., & Richardson, M. J. (2012). Coordination dynamics in a socially situated nervous system. *Frontiers in human neuroscience*, *6*, 164. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00164>
- Copeland, W. E., Sun, H., Costello, E. J., Angold, A., Heilig, M. A., & Barr, C. S. (2011). Child  $\mu$ -opioid receptor gene variant influences parent-child relations. *Neuropsychopharmacology*, *36*, 1165–1170. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.251>
- Cosentino-Rocha, Luciana, & Linhares, Maria Beatriz Martins. (2013). Temperamento de Crianças e Diferenças de Gênero. *Paidéia (Ribeirão Preto)*, *23*(54), 63-72. <https://doi.org/10.1590/1982-43272354201308>
- Dadds, M. R., Schollar-Root, O., Lenroot, R., Moul, C., & Hawes, D. J. (2016). Epigenetic regulation of the DRD4 gene and dimensions of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *25*, 1081–1089. <https://doi.org/10.1007/s00787-016-0828-3>
- Das, D., Cherbuin, N., Tan, X., Anstey, K. J., & Easteal, S. (2011). DRD4-exoniii-VNTR moderates the effect of childhood adversities on emotional resilience in young-adults. *PLoS ONE*, *6*(5), 2–7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020177>
- Dodge, K. A., & Rutter, M. (2011). Gene-environment interactions in developmental psychopathology. New York, NY: Guilford Press.
- Drabant, E. M., Hariri, A. R., Meyer-Lindenberg, A., Munoz, K. E., Mattay, V. S., Kolachana, B. S., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2006). Catechol O-methyltransferase val158met genotype and neural mechanisms related to affective arousal and regulation. *Archives of general psychiatry*, *63*(12), 1396–1406. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.12.1396>
- Ehrich, E., Turncliff, R., Du, Y., Leigh-Pemberton, R., Fernandez, E., Jones, R., & Fava, M. (2015). Evaluation of opioid modulation in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, *40*, 1448–1455. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.330>
- Eidelman-Rothman, M., Goldstein, A., Weisman, O., Schneiderman, I., Zagoory-Sharon, O., Decety, J., & Feldman, R. (2016). Prior exposure to extreme pain alters neural response to pain in others. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, *16*, 662-671. <https://doi.org/10.3758/s13415-016-0422-7>
- Eisenberger, N. I. (2015). Eisenberger Social Pain and the Brain: Controversies, Questions, and Where to Go from Here. *Annual Review of Psychology*, *66*, 601-629. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115146>

- Enoch, M.-A., Xu, K., Ferro, E., Harris, C. R., & Goldman, D. (2003). Genetic origins of anxiety in women: a role for a functional catechol-O-methyltransferase polymorphism. *Psychiatric Genetics*, *13*(1), 33–41. <https://doi.org/10.1097/00041444-200303000-00006>
- Feldman, R. (2015). Sensitive periods in human social development: New insights from research on oxytocin, synchrony, and high-risk parenting. *Development and Psychopathology*, *27*(2), 369–395. <https://doi.org/10.1017/S0954579415000048>
- Feldman, R., Monakhov, M., Pratt, M., & Ebstein, R. P. (2016). Oxytocin Pathway Genes: Evolutionary Ancient System Impacting on Human Affiliation, Sociality, and Psychopathology. *Biological Psychiatry*, *79*(3), 174–184. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.008>
- Feldman, R., Vengrober, A., & Ebstein, R. P. (2014). Affiliation buffers stress: cumulative genetic risk in oxytocin-vasopressin genes combines with early caregiving to predict PTSD in war-exposed young children. *Translational Psychiatry*, *4*, 370. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.6>
- Fisher, H. E., Brown, L. L., Aron, A., Strong, G., & Mashek, D. (2010). Reward, Addiction, and Emotion Regulation Systems Associated With Rejection in Love. *Journal of Neurophysiology*, *104* 51–60. <https://doi.org/10.1152/jn.00784.2009>
- Franklin, T. B., Saab, B. J., & Mansuy, I. M. (2012). Neural Mechanisms of Stress Resilience and Vulnerability. *Neuron*, *75*(5), 747–761. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.016>
- Gee, D. G., Gabard-Durnam, L., Telzer, E. H., Humphreys, K. L., Goff, B., Shapiro, M., ... & Tottenham, N. (2014). Maternal Buffering of Human Amygdala-Prefrontal Circuitry During Childhood but Not During Adolescence. *Psychological Science*, *25*(11), 2067–2078. <https://doi.org/10.1177/0956797614550878>
- Geert, P. V. (2019). Dynamic Systems, Process and Development. *Human Development*, *63*, 153–79. <https://doi.org/10.1159/000503825>
- Geschwind, N., Peeters, F., Jacobs, N., Delespaul, P., Derom, C., Thiery, J., & ... Wichers, M. (2010). Meeting risk with resilience: high daily life reward experience preserves mental health. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *122*(2), 129–138. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0447.2009.01525.x>
- Gray, J., Kogan, J., Marrocco, J., & McEwen, B. (2017). Genomic and epigenomic mechanisms of glucocorticoids in the brain. *Nature Reviews Endocrinology*, *13*, 661–673. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.97>



- Grinevich, V., Knobloch-Bollmann, H. S., Eliava, M., Busnelli, M., & Chini, B. (2016). Assembling the Puzzle: Pathways of Oxytocin Signaling in the Brain. *Biological Psychiatry*, *79*(3), 155-164. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.04.013>
- Hariri, A. R., & Holmes, A. (2015). Finding translation in stress research. *Nature Neuroscience*, *18*, 1347–1352. <https://doi.org/10.1038/nn.4111>
- Helpman, L., Penso, J., Zagoory-Sharon, O., Feldman, R., & Gilboa-Schechtman, E. (2017). Endocrine and Emotional Response to Exclusion among Women and Men; Cortisol, Salivary Alpha Amylase, and Mood. *Anxiety, Stress, & Coping*, *30*(3), 253-263. <https://doi.org/10.1080/10615806.2016.1269323>
- Hsu, D. T., Sanford, B. J., Meyers, K. K., Love, T. M., Hazlett, K. E., Walker, S. J., ... & Zubieta, J.-K. (2015). It still hurts: altered endogenous opioid activity in the brain during social rejection and acceptance in major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, *20*, 193–200. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.185>
- Jack, A., Connelly, J. J., & James, P. (2012). DNA methylation of the oxytocin receptor gene predicts neural response to ambiguous social stimuli. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*, 280-286. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00280>
- Jiang, Y., Chew, S. H., & Ebstein, R. P. (2013). The role of D4 receptor gene exon III polymorphisms in shaping human altruism and prosocial behavior. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*, 195-201. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00195>
- Karatoreos, I. N., & McEwen, B. S. (2013). Annual research review: The neurobiology and physiology of resilience and adaptation across the life course. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *54*(4), 337–347. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12054>
- Kim-Cohen, J., & Turkewitz, R. (2012). Resilience and measured gene-environment interactions. *Development and psychopathology*, *24*(4), 1297–1306. <https://doi.org/10.1017/S0954579412000715>
- Kinreich, S., Djalovski, A., Kraus, L., Louzoun, Y., & Feldman, R. (2017). Brain-to-Brain Synchrony during Naturalistic Social Interactions. *Scientific Reports*, *7*, 17060. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17339-5>
- Klahr, A. M., Klump, K., & Burt, S. A. (2015). A constructive replication of the association between the oxytocin receptor genotype and parenting. *Journal of Family Psychology*, *29*(1), 91-99. <https://doi.org/10.1037/fam0000034>
- Knafo, A., Israel, S., & Ebstein, R. P. (2011). Heritability of children's prosocial behavior and differential susceptibility to parenting by variation in the dopamine receptor D4 gene. *Development and Psychopathology*, *23*(1), 53–67. <https://doi.org/10.1017/S0954579410000647>

- Kumsta, R., Hummel, E., Chen, F. S., Heinrichs, M., & Dadds, M. R. (2013). Epigenetic regulation of the oxytocin receptor gene: implications for behavioral neuroscience. *Frontiers in Neuroscience*, 7, 1-6. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00083>
- LaGraize, S. C., Borzan, J., Peng, Y. B., & Fuchs, P. N. (2006). Selective regulation of pain affect following activation of the opioid anterior cingulate cortex system. *Experimental Neurology*, 197(1), 22-30. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2005.05.008>
- Lamm, C., Decety, J., & Singer, T. (2011). Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *NeuroImage*, 54(3), 2492-2502. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.014>
- Laucht, M., Blomeyer, D., Buchmann, A. F., Treutlein, J., Schmidt, M. H., Esser, G., ... & Banaschewski, T. (2012). Catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype, parenting practices and adolescent alcohol use: testing the differential susceptibility hypothesis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53(4), 351-359. <https://acamh.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1469-7610.2011.02408.x>
- Laursen, H. R., Siebner, H. R., Haren, T., & Henningsson, S. (2014). Variation in the oxytocin receptor gene is associated with behavioral and neural correlates of empathic accuracy. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 423. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00423>
- LeDoux, J. E. (2015). *Anxious*. New York: Books, Ed. Lenzenweger, M. F. (2013). Thinking clearly about the endophenotype–intermediate phenotype–biomarker distinctions in developmental psychopathology research. *Development and Psychopathology*, 25(4pt2), 1347-1357. <https://doi.org/10.1017/S0954579413000655>
- León, D. A., & Cárdenas, F. (2016). Aproximación Neurodinámica a la Cognición Social. *Universitas Psychologica*, 15(5), 1-25. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.upsy15-5.ancs>
- León, D. A., & Dueñas, Z. (2013). Maternal Separation during Breastfeeding Induces Gender-Dependent Changes in Anxiety and the GABA-A Receptor Alpha-Subunit in Adult Wistar Rats. *PLoS ONE*, 8(6) e68010. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068010>
- Lewis, A. J., & Olsson, C. A. (2011). Early life stress and child temperament style as predictors of childhood anxiety and depressive symptoms: findings from the longitudinal study of Australian children. *Depression Research and Treatment*, 2011, 296026. <https://doi.org/10.1155/2011/296026>
- Lian, Y., Xiao, J., Wang, Q., Ning, L., Guan, S., Ge, H., & Liu, J. (2014). The relationship between glucocorticoid receptor polymorphisms, stressful life events, social support, and post-traumatic stress disorder. *BMC Psychiatry*, 14, 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0232-9>

- Lucas-Thompson, R. G., & Holman, E. A. (2013). Environmental stress, oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphism, and mental health following collective stress. *Hormones and Behavior*, *63*(4), 615-624. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.02.015>
- Luthar, S. S., Cicchetti, D., & Becker, B. (2015). The construct of resilience: a critical evaluation and guidelines for future work. *Child Development*, *71*(3), 543–562. <https://doi.org/10.1111/1467-8624.00164>
- MacAulay, R. K., McGovern, J. E., & Cohen, A. S. (2014). Understanding Anhedonia: The Role of Perceived Control. In M. Ritsner (Ed.), *Anhedonia: A Comprehensive Handbook Volume I* (pp. 23–49). Dordrecht: Springer.
- Matsunaga, M., Isowa, T., Murakami, H., & Ohira, H. (2009). Association of polymorphism in the human U-opioid receptor OPRM1 gene with proinflammatory cytokine levels and health perception. *Brain, Behavior, and Immunity*, *23*(7), 931–935. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.03.007>
- McCrorry, E. J., Gerin, M. I., & Viding, E. (2017). Childhood maltreatment, latent vulnerability and the shift to preventative psychiatry. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *58*(4), 338–357. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12713>
- McEwen, B. S. (2017). Allostasis and the Epigenetics of Brain and Body Health Over the Life Course. *JAMA Psychiatry*, *74*(6), 551-552. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0270>
- McEwen, B. S., Bowles, N. P., Gray, J. D., Hill, M. N., Hunter, R. G., Karatsoreos, I. N., & Nasca, C. (2015). Mechanisms of stress in the brain. *Nature Neuroscience*, *18*(10), 1353–1363. <https://doi.org/10.1038/nn.4086>
- Mikulincer M., & Shaver P. (2013). An Attachment Perspective on Resilience to Stress and Trauma. In M. C. Kent, Davis, & Reich (Eds.), *Handbook of resilience: Approaches to stress and trauma* (pp. 156-168). New York, NY: Routledge.
- Mischkowski, D., Crocker, J., & Way, B. M. (2016). From painkiller to empathy killer: acetaminophen (paracetamol) reduces empathy for pain. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *11*(9), 1345-1353. <https://doi.org/10.1093/scan/nsw057>
- Moore, S. R., McEwen, L. M., Quirt, J., Morin, A., Mah, S. M., Barr, R. G., ...& Kobor, M. S. (2017). Epigenetic correlates of neonatal contact in humans. *Development and Psychopathology*, *29*(5), 1517-1538. <https://doi.org/10.1017/S0954579417001213>

- Myers, B., Scheimann, J. R., Franco-Villanueva, A., & Herman, J. P. (2017). Ascending mechanisms of stress integration: Implications for brainstem regulation of neuroendocrine and behavioral stress responses. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 74(Pt B), 366-375. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.011>
- Navratilova, E., Xie, J. Y., Meske, D., Qu, C., Morimura, K., Okun, A., ... & Porreca, F. (2015). Endogenous opioid activity in the anterior cingulate cortex is required for relief of pain. *The Journal of Neuroscience*, 35(18), 7264–7271. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3862-14.2015>
- Neumann, I. D., & Slattery, D. A. (2016). Oxytocin in General Anxiety and Social Fear: A Translational approach. *Biological Psychiatry*, 79,(3) 213–221. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.06.004>
- Oakley, R. H., & Cidlowski, J. A. (2013). The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 132(5), 1033–1044. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.007>
- Palma-Gudiel, H., Córdova-Palomera, A., Leza, J. C., & Fañanás, L. (2015). Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation processes as mediators of early adversity in stress-related disorders causality. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 55, 520–535. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.05.016>
- Panksepp, J. (1998). *Affective Neuroscience: The foundations of Human and Animal Emotions*. New York: Oxford University Press.
- Panksepp, J. (2011). Cross-Species affective neuroscience decoding of the primal affective experiences of humans and related animals. *PLoS ONE*, 6(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021236>
- Panksepp J., (2013). How Primary-process emotional systems guide child development: ancestral regulators of human happiness, thriving, and suffering. In *Evolution, Early Experience and Human Development: From Research to Practice and Policy* (pp. 74-94). New York: Oxford University Press.
- Panksepp, J., Lane, R. D., Solms, M., & Smith, R. (2016). Reconciling cognitive and affective neuroscience perspectives on the brain basis of emotional experience. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 76, 187-215. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.09.010>
- Parade, S. H., Ridout, K. K., Seifer, R., Armstrong, D. A. Marsit, C. J., McWilliams, M. A., & Tyrka, A. R. (2016). Methylation of the Glucocorticoid Receptor Gene Promoter in Preschoolers: Links With Internalizing Behavior Problems. *Child Development*, 87(1), 86–97. <https://srcd.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cdev.12484>

- Peña, C. J., Neugut, Y. D., Calarco, C. A., & Champagne, F. A. (2014). Effects of maternal care on the development of midbrain dopamine pathways and reward-directed behavior in female offspring. *European Journal of Neuroscience*, *39*(6), 946-956. <https://doi.org/10.1111/ejn.12479>
- Puglia, M. H., Lillard, T. S., Morris, J. P., & Connelly, J. J. (2015). Epigenetic modification of the oxytocin receptor gene influences the perception of anger and fear in the human brain. *PNAS*, *112*(11), 3308–3313. <https://doi.org/10.1073/pnas.1422096112>
- Puglia, M. H., Connelly, J. J., & Morris, J. P. (2018). Epigenetic regulation of the oxytocin receptor is associated with neural response during selective social attention. *Translational Psychiatry*, *8*, 116-126. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0159-x>
- Salami, S. O. (2010). Moderating Effects of Resilience, Self-Esteem and Social Support on Adolescents' Reactions to Violence. *Asian Social Science*, *6*(12), 101. <https://doi.org/10.5539/ass.v6n12p101>
- Schneider-Hassloff, H., Straube, B., Jansen, A., Nuscheler, B., Wemken, G., Witt, S. H., ...& Kircher, T. (2016). Oxytocin receptor polymorphism and childhood social experiences shape adult personality, brain structure and neural correlates of mentalizing. *NeuroImage*, *134*, 671–684. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.04.009>
- Shankman, S. A., Katz, A. C., DeLizza, A. A., Sarapas, C., Gorka, S. M., & Campbell, M. L. (2014). The Different Facets of Anhedonia and Their Associations with Different Psychopathologies. In D. Narvaez, et al. (Eds.), *Anhedonia: A Comprehensive Handbook Volume I* (pp. 3-22). Dordrecht: Springer.
- Sharot, T., Guitart-Masip, M., Korn, C. W., Chowdhury, R., & Dolan, R. J. (2012). How Dopamine Enhances an Optimism Bias in Humans. *Current Biology*, *22*(16), 1477–1481. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.05.053>
- Sia, A. T., Lim, Y., Lim, E. C. P., Ocampo, C. E., Lim, W.-Y., Cheong, P., & Tan, E. (2013). Influence of Mu-Opioid Receptor Variant on Morphine Use and Self-Rated Pain Following Abdominal Hysterectomy. *The Journal of Pain*, *14*(10), 104-1052. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.03.008>
- Slavich, G. M., Tartter, M. A., Brennan, P. A., & Hammen, C. (2014). Endogenous opioid system influences depressive reactions to socially painful targeted rejection life events. *Psychoneuroendocrinology*, *49*, 141-149. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.07.009>

- Smearman, E. L., Almlil, L. M., Conneely, K. N., Brody, G. H., Sales, J. M., Bradley, B., ... & Smith, A. K. (2016). Oxytocin Receptor Genetic and Epigenetic Variations: Association With Child Abuse and Adult Psychiatric Symptoms. *Child Development*, 87(1), 122-134. <https://doi.org/10.1111/cdev.12493>
- Smith, J. L. (2015). Self-Compassion and Resilience in Senior Living Residents. *Seniors Housing & Care Journal*, 23(1), 16-31. Southwick, S. M., Bonanno, G. A., Masten, A. S., Panter-Brick, C., & Yehuda, R. (2014). Resilience definitions, theory, and challenges: Interdisciplinary perspectives. *European Journal of Psychotraumatology*, 5(1), 1-14. <https://doi.org/10.3402/ejpt.v5.25338>
- Stanley, B., & Siever, L. (2010). The Interpersonal Dimension of Borderline Personality Disorder: Toward a Neuropeptide Model The Interpersonal Dimension of Borderline Personality. *The American Journal of Psychiatry*, 167(1)24-39. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09050744>
- Stice, E., Yokum, S., Burger, K., Epstein, L., & Smolen, A. (2012). Multilocus genetic composite reflecting dopamine signaling capacity predicts reward circuitry responsivity. *Journal of Neuroscience*, 32(29), 10093-10100. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1506-12.2012>
- Sturgeon, J. A., & Zautra, A. J. (2016). Social pain and physical pain: Shared paths to resilience. *Pain Management*, 6(1), 63-74. <https://doi.org/10.2217/pmt.15.56>
- Taubitz, L. E., Pedersen, W. S., & Larson, C. L. (2015). BAS Reward Responsiveness: A unique predictor of positive psychological functioning. *Personality and individual differences*, 80, 107-112. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2015.02.029>
- Troisi, A., Frazzetto, G., Carola, V., Di Lorenzo, G., Coviello, M., D'Amato, F. R., ... & Gross, C. (2011). Social hedonic capacity is associated with the A118G polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) in adult healthy volunteers and psychiatric patients. *Social Neuroscience*, 6(1), 88-97. <https://doi.org/10.1080/17470919.2010.482786>
- Troisi, A., Frazzetto, G., Carola, V., Di Lorenzo, G., Coviello, M., Siracusano, A., & Gross, C. (2012). Variation in the U-opioid receptor gene (OPRM1) moderates the influence of early maternal care on fearful attachment. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 7(5), 542-547. <https://doi.org/10.1093/scan/nsr037>
- Wang, Z., & Deater-Deckard, K. (2013). Resilience in Gene-Environment Transactions. In Goldstein, S. & Brooks, R.B. (Eds.), *Handbook of Resilience in Children*. (pp. 49-63.) Boston: Springer. [https://doi.org/10.1007/0-306-48572-9\\_4](https://doi.org/10.1007/0-306-48572-9_4)