

# **GENES RELACIONADOS CON EL NEUROTICISMO Y SUS IMPLICACIONES: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Trabajo Fin de Grado de Psicología

José Miguel Pérez Álvarez

Tutorizado por Adelia de Miguel Negro, Beatriz Viera

Curso Académico 2022/2023

La personalidad resulta de múltiples factores, tanto ambientales como genéticos, y se desarrolla a partir de la interacción entre ambos. En esta revisión nos ocuparemos de la parte genética del rasgo neuroticismo, que según se estima en distintos estudios, su varianza está explicada en hasta un 40% por factores biológicos. Existen una gran cantidad de genes que intervienen en este rasgo. En esta revisión sistemática se analizan los genes, alelos o loci asociados al neuroticismo en 13 artículos publicados desde el año 2000 hasta la actualidad, además de sus implicaciones en ciertos trastornos y/o funciones. Se han encontrado numerosos genes asociados a otros constructos similares como la ansiedad, el miedo, la evitación cognitiva, etc; enfermedades/trastornos como depresión, esquizofrenia, alzheimer, cáncer, etc; y a funciones como la función cognitiva, la función sináptica, la regulación de neurotransmisores, etc. El funcionamiento genético del neuroticismo es complejo, multifactorial e interdependiente del ambiente, y su estudio nos da una pista del funcionamiento biológico de este y otros rasgos y ofrece una gran variedad de posibilidades de investigación en diversos campos para el futuro.

Palabras clave: Neuroticismo, genética molecular, genes, alelos, personalidad, ansiedad, depresión.

---

Personality results from multiple factors, both environmental and genetic, and develops from the interaction between the two. In this review we will deal with the genetic part of the trait neuroticism, which has been estimated in different studies to be up to 40% explained by biological factors. There are a large number of genes involved in this trait. This systematic review analyses the genes, alleles or loci associated with neuroticism in 13 articles published from 2000 to the present, as well as their implications in certain disorders and/or functions. Numerous genes have been found to be associated with other similar constructs such as anxiety, fear, cognitive avoidance, etc.; diseases/disorders such as depression, schizophrenia, Alzheimer's, cancer, etc.; and functions such as cognitive function, synaptic function, neurotransmitter regulation, etc. The genetic functioning of neuroticism is complex, multifactorial and interdependent on the environment, and its study gives us a clue to the biological functioning of this and other traits and offers a wide range of research possibilities in various fields for the future.

Keywords: Neuroticism, molecular genetics, genes, alleles, personality, anxiety, depression.

---

## Introducción

La genética molecular estudia la estructura y función de los genes a nivel molecular. Un gen es la unidad física y funcional de la herencia heredada de padres a hijos, está compuesto por ADN y proporciona información para la acción de ciertas proteínas en el funcionamiento del organismo. Estos se ubican en zonas concretas de los cromosomas. Se han generado muchos avances y descubrimientos en este campo (Collins et al., 2021), por lo que es una gran herramienta en medicina, biología y psicología (Euroinnova Business School, 2022).

Existen dos líneas de investigación en el estudio del comportamiento humano y más concretamente en el estudio de la personalidad: la genética comportamental y la genética molecular. Por un lado, la genética comportamental realiza estudios con animales, estudios de selección, de líneas consanguíneas, con gemelos... Por otra parte, la genética molecular estudia el comportamiento a través de los genes.

El estudio del comportamiento incluye diversas áreas, como los trastornos cognitivos, habilidades cognitivas generales, específicas y psicopatologías, pero en esta revisión bibliográfica nos centraremos en la personalidad, concretamente en el rasgo denominado neuroticismo. Cabe destacar, que prácticamente todos los rasgos de la personalidad muestran, según los estudios, una cierta heredabilidad (Bouchard, 1994). La mayoría de los datos disponibles muestran evidencias consistentes de la existencia de una influencia genética moderada. Los caracteres estudiados en mayor profundidad son la extraversión y el neuroticismo con estimaciones de heredabilidad de alrededor del 50% para la extraversión y el 40% para el neuroticismo tanto en estudios de gemelos como de adopción. Otros rasgos de personalidad también muestran una heredabilidad entre el 30 y el 50% (Defries et al., "Behavioral genetics", 2000).

La genética molecular ofrece métodos para analizar la heredabilidad a un nivel molecular. Es decir, observando la relación entre una variable y los genes o alelos implicados en ella. En nuestro trabajo nuestra variable será el neuroticismo. Dentro de esta rama podemos encontrar métodos como las asociaciones genómicas (*genome wide association*, GWAS). Este consiste en un estudio de asociación en todo el genoma que incluye el escaneo o búsqueda rápida de marcadores en todos los conjuntos completos de ADN o genomas de mucha gente. El objetivo del GWAS consiste en encontrar variaciones genéticas asociadas con una enfermedad, rasgo de personalidad, etc. También se utilizan otras técnicas como puntuaciones de riesgo poligénico y desequilibrio de enlace (M.Luciano, 2021)

El neuroticismo es uno de los rasgos más estudiados, tiene una alta heredabilidad y se puede entender como inestabilidad emocional. Su estudio es muy importante ya que está correlacionado con trastornos de personalidad (Pelechano y Pastor, 2005), trastornos de ansiedad, depresión, autismo, ciertas demencias y otras patologías como alteraciones cardíacas (Arnold et al.2004), también con constructos como el bienestar o la salud mental,

adicciones ... y con diversas funciones como la expresión génica, la función celular, la respuesta a fármacos o la función cognitiva (Boyle et al., 2010).

En la actualidad, se han relacionado diferentes genes con el neuroticismo. Cabe destacar algunos como el gen transportador de serotonina, 5-HTTLPR, más en concreto su alelo s (Arnold et al., 2004; Jang et al., 2001), que tiene implicaciones tan importantes como mayor riesgo de padecer trastornos emocionales como la depresión y la ansiedad; trastornos de la conducta alimentaria, como la obesidad, la bulimia nerviosa y el trastorno por atracón (Trujillo y Flores, 2021); mayor riesgo de desarrollar adicciones, como el alcoholismo y la adicción a la nicotina; una menor respuesta a ciertos tipos de terapia, como la terapia cognitivo-conductual y la terapia interpersonal, para el tratamiento de la depresión y la ansiedad. (Liu et al., 2015; Luciano et al., 2010; Ripke et al., 2013; Skibola et al., 2010)

Por otro lado el gen para el citocromo P450 2D6 (CYP206), también relacionado con el neuroticismo en algunos estudios (Arnold et al., 2004). , es responsable de metabolizar una amplia variedad de fármacos, Las variantes de este gen que producen una enzima con una actividad reducida o nula pueden dar lugar a niveles más altos en el organismo de ciertos fármacos previamente administrados, lo que puede aumentar el riesgo de efectos secundarios y toxicidad. Sin embargo, las variantes que producen una enzima con una actividad más alta pueden metabolizar los fármacos más rápidamente, lo que puede disminuir su efectividad. (Bayle et al., 2000; Bousman et al., 2019; Kim et al., 2009; McRae, et al., 2014; Nedic Erjavec et al., 2018; Rangaswamy et al., 2004; Xu et al., 2015; Yu et al., 2005;).

Otros genes implicados en el neuroticismo también están asociados con enfermedades extrañas, como algunas Mutaciones de PHF6, asociadas con síndrome de Borjeson-Forsman-Lehmann, que afecta principalmente a los hombres, con algunos casos caracterizados por ansiedad, comportamiento compulsivo y apego emocional. (Luciano et al., 2021).

También es digno de mención algunas implicaciones importantes como la regulación del aprendizaje y la memoria del gen BDNF (Fan et al., 2017). o la fuerte predicción de suicidio del gen GRIK3, que además de estar relacionado con el neuroticismo, también lo está con el trastorno bipolar y el Alzheimer. (Smith et al., 2016).

Como hemos dicho anteriormente, el neuroticismo es un rasgo muy significativo en la vida de las personas, en tanto que afecta a la salud mental, el bienestar, y la predisposición a ciertas patologías, y también es uno de los rasgos con más coeficiente de heredabilidad, sino el que más. Por ello, su estudio es nuestro objetivo y nos interesa hacer una revisión bibliográfica en la que podamos recopilar información sobre los mecanismos genéticos que actúan sobre el neuroticismo.

---

## Método

Se desarrolló una estrategia de búsqueda sistemática siguiendo el modelo PRISMA. Los autores realizaron una búsqueda informatizada de la literatura que fue planificada y desarrollada usando las siguientes bases de datos: Pubmed, PsycINFO y PsycArticles. Dentro de las bases de datos se ejecutó una frase booleana con las siguientes palabras clave: “neuroticism” y “molecular genetics” combinadas con el operador AND.

En la propia búsqueda en las bases de datos, se utilizaron diversos criterios de inclusión y exclusión como el idioma, buscando artículos en español o inglés, o el año de publicación, acotándose desde el 2000 hasta el 2023, y solo podían ser artículos científicos. Posteriormente en una segunda criba, se escogieron los artículos que hablaran más específicamente del neuroticismo, y en los que aparecieran los genes/alelos relacionados con el rasgo.

Posteriormente se realizó una tabla para organizar los artículos. En dicha tabla se exponen los autores de cada artículo, las variables fisiológicas y psicológicas implicadas, la población participante, los genes/alelos implicados en neuroticismo y el porcentaje de predicción.

Con la intención de estudiar la relación entre los genes, el neuroticismo y enfermedades/trastornos, se buscó información de cada uno de los genes que salían en los artículos seleccionados.

---

## Resultados

Se encontraron 142 artículos en Pubmed, 20 en PsycINFO y dos en PsycArticles, lo que hacen un total de 164 artículos. De los 164 artículos, se eliminaron 9 por estar duplicados, por lo que quedaron 155. Después de revisarlos, nos quedamos con los artículos que tenían texto completo disponible, que fueron 127. Finalmente, a esos 127 artículos científicos se les hizo una criba para determinar cuáles podían ser realmente útiles para nuestra investigación. Los autores se centraron en los artículos que hablaban sobre los genes y alelos del neuroticismo, quedándonos de esta forma con 13 artículos definitivos (Figura 1).

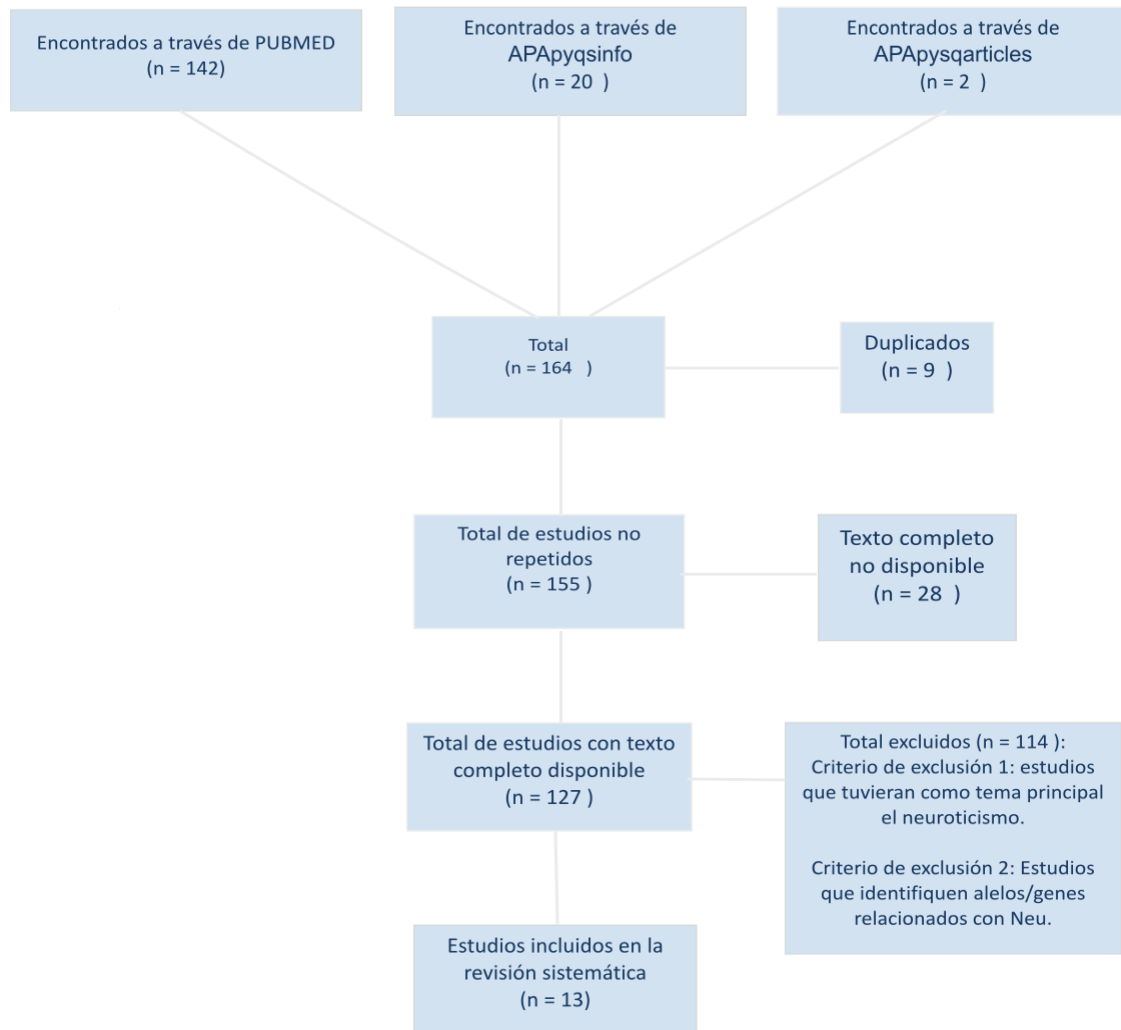


Figura 1: Diagrama de flujo en la selección de artículos

Posteriormente se realizó una tabla para agrupar la información en la que se asocia cada uno de los artículos, las variables estudiadas (psicológicas y fisiológicas), la población utilizada, los genes/alelos involucrados en el neuroticismo, y el porcentaje de heredabilidad de estos (tabla 1)

Tabla 1. Artículos incluidos en la revisión bibliográfica. (variables, población, alelos, % de predicción)

Autores	Variables Psicológicas	Variables Fisiológicas	Población	Alelos	%predicción
P. D. Arnold et al 2004	<p>Neu.</p> <p>Evitación de daños</p> <p>Otros trastornos que no miraremos</p>	Genes	Son muchos estudios diferentes	<p>Neu:1q,4q,7p,12q y 13q</p> <p>Evitación de daños: 8p21</p> <p>Alelo s (baja actividad) de 5HTTLPR (fuerza de asociación pequeña d=0,23)</p> <p>Gen receptor alfa6 del GABA relacionado con Neu e interactua con 5httlpr</p> <p>DRD4</p> <p>polimorfismo promotor de 5HTTLPR(d=0,27)</p> <p>genotipo TT del marcador C178T es protector</p> <p>MAOA en hombres</p> <p>COMT (val158met) mujeres</p> <p>Gen para el citocromo CYP2D6 protector</p> <p>Gen BDNF(val66met) protector en evitación de daños (En tabla más información)</p>	<p>1,3%("Molecular Psychiatry") 2,1% ("psychological science")</p> <p>2% (journal of personality 2013)</p>

Autores	Variables Psicológicas	Variables Fisiológicas	Población	Alelos	%predicción
S. esmaeilzadeh et. al 2020	Diferentes rasgos de personalidad  Niveles de depresión	la monoaminoxidasa A (MAO-A) y el gen transportador de serotonina (5-HTT).  Síntomas menopáusicos	Se realizó un estudio transversal en 132 mujeres sanas mujeres posmenopáusicas sanas con una edad media $\pm$ desviación estándar de 54,3 $\pm$ 4,1 años (rango, 45-65) en Babol (Irán).	No se encontró relación: MAO-A y 5-HTT	
Q. Fan et al. 2017	Neu	Estudio del locus de rasgos cualitativos de expresión (eQTL) y GWAS	Los datos de GWAS, se obtuvieron a partir de estudios de Neu de 170.906 sujetos. El conjunto de datos de eQTL que contiene 927.753eQTL se obtuvo de un metanálisis de eQTL de 5311 muestras	MSRA (p=2,27x10e-10) MGC57346 (p=6,42x10e-7) BLK(p=1,01x10e-6) XKR6(p=1,11x10e-6) C17ORF69 (p=1,12x10e-6) KIAA1267(p=4x10e-6)  CHRNA3 Y 5 BDNF  Variantes en cromosomas 8p23.1	



Autores	Variables Psicológicas	Variables Fisiológicas	Población	Alelos	%predicción
J. Flint, 2004	OFD (defecación campo abierto) OFA (actividad en campo abierto) Actividad caja lanzadera Velocidad de adquisición: RHA(rata de alta evitación) RLA(rata baja evitación) 5 pruebas de emocionalidad: Arena campo, laberinto elevado, laberinto cuadrado, caja de luz y oscuridad, cámara de espejo Entorno amenazante/no amenazante	Región cromosómica SFF (sistema lucha/huida) BIS (Sistema inhibición conductual) Genes asociados	Roedores; Datos de numerosos estudios.	Ratones: loci, en los cromosomas 5, 10 y 15  Humanos: loci en los cromosomas 1, 4, 7 y 13  (superan el 5% de significación), y locus en el cromosoma 12 (supera el 1%).  Común: locus del cromosoma 1p humano es sintético con el cromosoma 5 de la rata,  serie de loci en una región sintética con el cromosoma 1q humano  Región distal del cromosoma 1 (mirar la tabla a ver si hay más)	
S.Jung et. al 2017	Neuroticismo: Medidas de vigilancia y evitación cognitiva,	Gen rs2572431,	N = 880 participantes mayoritariamente caucásicos (n = 269 varones y n = 611 mujeres; edad media 23,88, SD = 7,19)	Alelo T de rs2572431 (para vigilancia, no para evitación)	

Autores	Variables Psicológicas	Variables Fisiológicas	Población	Alelos	%predicción
M. Jurkiewicz, et al 2020	Neu, ansiedad rasgo	Proteoma ARN/ARNm/ARNmi SV2A	20 donantes de cerebros que participaron en el estudio de órdenes religiosas y el proyecto Rush Memory and Aging	SV2A mi ARN: miR-133a, miR-138 y miR218	
Kerry L. et. al 2001.	Neu, Agree, y otros del NEO-pr.	gen 5HTTPR	913 parejas de gemelos monocigóticos, 562 parejas de dicigóticos voluntarios de Canadá, Alemania y Japón. Y 388 hermanos no gemelos de EEUU	polimorfismos 5HTTLPR, en todas las puntuaciones de Neu excepto autoconciencia	
M. Luciano et. al 2017	Neu.	Genes asociados		GABBR1 TNXB SNP rs2021722 del gen RGS2 NOS1 PINX1 ZCCHC14 RPP21 AGBL1 EP300 TEF Variantes de CACNA1E MTCH2 CACNA1E LINGO2 CELFB ZC3H7B BAIAP2 CHADL CRHR1	

Autores	Variables Psicológicas	Variables Fisiológicas	Población	Alelos	%predicción
M.Luciano et al 2021.	Neuroticismo	Especie: humanos y perros  Genes presentes en cromosoma 10	Datos de Neu: UK BIOBANK e, más de 500.000 adultos de 40 a 69 años de UK  Previamente se publicaron resultados autosómicos de 329.824 individuos no relacionados con esta cohorte, aquí se oncluyen 405,274 individuos relacionados y se enfocan en cromosoma X.	CROMOSOMA X: il1rap1  Mutaciones de PHF6  variante de NLGN4X  HS6ST2	
Mark et. al 2019.	Depresión  Neuroticismo  Otros rasgos/características y su correlación con Neu/Dep (Síntomas depresivos, duración del sueño, triglicéridos, IMC, concienciación)	Regiones genómicas asociadas a depresión/ Neuroticismo y ambas	Se utilizaron estadísticas del consorcio de genómica psiquiátrica (PGC) del biobanco de reino unido y de la cohorte 23andme	Dos polimorfismos de inversión en cromosomas 8 y 17. (influyen en MAPT, MSRA, MTMR9)  Región MHC;  DRD2;  MEF2C,  TCF4,  RBF0X1  SNP en o cerca de DENND1B  En cromosoma 1, señal en rs1460942, cerca del gen(NEGR1)	MHC: 2%  DRD2 : 1%
DJ Smith et al 2016	Neuroticismo /	genes asociados	91.370 participantes de la cohorte UK Biobank	cromosoma 1 (GRIK3 [receptor de glutamato ionotrópico kainato 3]), el cromosoma 4	

Autores	Variables Psicológicas	Variables Fisiológicas	Población	Alelos	%predicción
				(KLHL2 [proteína similar a Kelch 2]), el cromosoma 17 (CRHR1 (receptor 1 de la hormona liberadora de corticotropina) y MAPT (proteína Tau asociada a microtúbulos)) y en el cromosoma 18 (CELF4 (CUGBP elav-like family member 4)).	
M. Tochigi et al 2005	Rasgos Neopr	genes asociados, (VNTR en gen MAOA, polimorfismo Val158met en gen COMPT, y repetición(TCAT) en gen TH)	256 voluntarios no emparentados	El neuroticismo aumentó con la mayor síntesis de catecolaminas, aunque no se encontraron genes específicos pa éste	
N. R Wray et al 2009	Asociación depresión/ trastorno ansiedad	Genes: 13 SNP alrededor de 5HTTLPR	Se realizó un análisis de asociación para depresión mayor y/o trastorno de ansiedad en casos no relacionados (N = 1161) y controles (N = 1051) (N = 1051) identificados mediante entrevistas psiquiátricas administradas a una gran muestra de población de familias de gemelos australianos.	SLC6A4 SNP rs6354 y rs2020936	

Además, se realizó otra tabla en la que se colocan los trastornos más comunes y se relacionan con los genes implicados en dichos trastornos (tabla 2)

Tabla 2. Genes relacionados con el neuroticismo clasificados según su asociación con enfermedades/trastornos más comunes (elaboración propia)

ESQUIZOFRENIA	DEPRESIÓN	TRASTORNO BIPOLAR	TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA	ALZHEIMER	CÁNCER
DRD2	PCLO	MEF2C	MEF2C	MSRA	PHF6
MEF2C	5-HTTLPR-S	TCF4	RBFOX1	HS6ST2	HS6ST2
TCF4	genotipo SS 5HT3A	PCLO	gen SV2A	rs2021722 en RGS2	PINX1 RPP21
RBFOX1	COMT	8p21-23 rs13212041	il1rapl1	ZCCHC14 AGBL1	EP300
PCLO	(CYP206) Met BDNF	(CYP206)	PHF6	CACNA1E ZC3H7B	CELF4
8p21-23	CHR rs1876828 de	Met BDNF GABBR1	NLGN4X	CHADL	ZC3H7B
DRD4	CRH	rs2021722 en RGS2	TNXB	GRIK3	CHADL
BDNF	il1rapl1	NOS1	BAIAP2	MAPT	KLHL2 Alelo T de
il1rapl1	SNP rs2021722 en	TEF	CELF4		rs2572431 en
GABBR1	RGS2	BAIAP2	MAO-A		COMT
rs2021722 gen RGS2	NOS1	GRIK3			
NOS1	TEF	MAPT			
PINX1	CRHR1 MAPT	CELF			
ZCCHC14	CELF4 MAO-A				
TEF					
CACNA1E					
LINGO2					
BAIAP2					
GRIK3					
KLHL2					
CELF4					
Alelo T de rs2572431					
COMT					

Por último, se realizó otra tabla con cada gen, sus funciones y relacionar cada gen con la enfermedad con la que está relacionada (tabla 3)

Tabla 3. Genes relacionados con el neuroticismo: asociación con trastornos/enfermedades y con otras funciones. (elaboración propia)

GENES (Neu)	ENFERMEDADES/TRASTORNOS ASOCIADOS	OTRAS FUNCIONES
<b>MAPT</b>	Demencia, Alzheimer.	Codifica tau, estabilización y organización de microtúbulos en las células, división celular, transporte intracelular, formación de conexiones sinápticas en el cerebro
<b>MSRA</b>		Codifica metionina sulfoxido reductasa A, reparación de proteínas dañadas por oxidación, mantenimiento de función celular normal.
<b>Gen MTMR9</b>	Enfermedades genéticas raras: miopatía centronuclear y enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.	Codifica proteína fosfatasa, regula la actividad de moléculas de señalización en las células.
<b>Región MHC</b>	Enfermedades autoinmunitarias y trastornos inmunológicos: enfermedad celíaca, la diabetes tipo 1, la esclerosis múltiple, la artritis, etc	Codifica antígenos de histocompatibilidad, activación de procesos críticos en la respuesta inmune.

<b>DRD2</b>	Trastornos de ansiedad, adicción a sustancias, patogénesis de la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos	Estado de ánimo y la emoción, respuesta a los tratamientos farmacológicos, impulsividad y la conducta antisocial, tendencia a buscar emociones fuertes (apertura a la experiencia)
<b>MEF2C</b>	Trastornos del espectro autista, patogénesis de varios trastornos psiquiátricos, como trastorno del espectro autista, trastorno bipolar y esquizofrenia.	Papel importante en el desarrollo y la plasticidad neuronal.
<b>TCF4</b>	Esquizofrenia y trastorno bipolar.	Excitabilidad neuronal prefrontal, codifica proteína factor de transcripción, expresión génica, cambios en estructura y función cerebral en áreas relacionadas con memoria y toma de decisiones, función sináptica y la plasticidad neuronal, formación de memorias y aprendizaje.
<b>RBFOX1</b>	Esquizofrenia y el trastorno del espectro autista.	Papel en la regulación de la expresión génica en el cerebro
<b>SNP en o cerca del gen DENND1B</b>	Asma infantil	
<b>RNF103,</b>		Presunto target antidepresivo

<b>Gen PCLO</b>	Trastorno bipolar, depresión y esquizofrenia	Tráfico de vesículas sinápticas, codifica proteína piccolo, regulación de la neurotransmisión en el cerebro.
<b>Señal rs1460942 cerca del gen NEGR1</b>		Regulador del crecimiento neuronal y del apetito y saciedad.
<b>Alelo 5-HTTLPR-S</b>	<p>Trastornos emocionales como depresión y ansiedad, conductas alimentarias desordenadas, como bulimia nerviosa y trastorno por atracón, adicciones, como alcoholismo y adicción a nicotina, temperamento depresivo.</p> <p>(el alelo L se correspondió con una mayor OB y prevalencia de DP)</p>	<p>Mayores puntuaciones en las facetas Ansiedad, Hostilidad iracunda, Depresión e Impulsividad.</p> <p>Disminución del NEO-PI-R Agreeedness</p> <p>Pérdida del apetito, pérdida de peso y sensibilidad al rechazo en el grupo con intento suicida</p> <p>Menor reabsorción de serotonina y menor disponibilidad de este neurotransmisor en el cerebro.</p> <p>Menor respuesta a ciertos tipos de terapia, como la terapia cognitivo-conductual y la terapia interpersonal, para el tratamiento de la depresión y la ansiedad</p> <p>Mayor respuesta de la amígdala durante una tarea emocional</p> <p>Mayor neuroticismo y evitación del daño en individuos con trastornos de personalidad del grupo C ("ansiosos"). pero no en individuos con trastornos del grupo B o sin trastorno de personalidad</p>
<b>8p21-23</b>	Esquizofrenia, trastorno bipolar y enfermedad de Crohn	Evitación de daños, y el 28% de la varianza de HA (proporción a la ansiedad ante riesgos), implicaciones en rendimiento cognitivo en las pruebas de velocidad de procesamiento y memoria de trabajo.



<p><b>Gen del receptor alfa-6 del ácido gamma-aminobutírico</b></p>		<p>Modera el efecto del alelo s de baja actividad de 5HTTLPR en el neuroticismo</p>
<p><b>COMT (Val158Met)</b></p>	<p>Ansiedad y depresión</p>	<p>Mayor sensibilidad al dolor y al estrés, influencia en cognición y función ejecutiva.</p>
<p><b>MAOA</b></p>	<p>Trastornos de conducta y agresividad en respuesta a experiencias adversas tempranas.</p>	<p>Neuroticismo en sujetos masculinos, polimorfismo VNTR relacionado con diferencias en actividad de la MAOA, regulación de neurotransmisores</p>
<p><b>El gen para el citocromo P450 2D6 (CYP206)</b></p>	<p>Depresión y trastorno bipolar.</p>	<p>Puntajes bajos de evitación de daños en pacientes deprimidos, metabolización de fármacos y otras sustancias químicas en el cuerpo (aumentar/disminuir efectividad y riesgos), regulación de niveles de serotonina, dopamina y norepinefrina.</p>
<p><b>El gen BDNF (Val66Met) (factor neurotrófico derivado del cerebro)</b></p>	<p>Depresión, trastorno bipolar y Alzheimer.</p>	<p>Codifica proteína esencial para crecimiento, supervivencia y función de las células nerviosas, plasticidad neuronal y regulación del estado de ánimo, rendimiento cognitivo y menor riesgo de trastornos de estado de ánimo.</p>
<p><b>Gen de la hormona liberadora de corticotropina CHR</b></p>	<p>Depresión y ansiedad, trastornos del sueño y enfermedades autoinmunitarias, enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2</p>	<p>Disminución del IB (inhibición de comportamiento) en primera infancia, regulación eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA), que a su vez está involucrado en la respuesta al estrés</p>

<b>Gen SV2A</b>	Epilepsia y trastorno del espectro autista	Regulación eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA), involucrado en respuesta al estrés, regulado por miARNs (microARNs) miR-133a y miR-218, liberación de serotonina en neuronas, regulación de fármcos antiepilépticos.
<b>MSRA</b>	Efectos terapéuticos en enfermedad de Parkinson, Alzheimer	Eliminación de radicales libres y estrés oxidativo, codifica metionina sulfóxido reductasa A
<b>MGC5734</b>		Regulación de la señalización celular
<b>BLK</b>	Neuropatía motora multifocal	Regulación de señalización celular, codificación de Tirosina quinasa linfoide B.
<b>XKR6</b>		
<b>C17ORF69</b>		
<b>KIAA1267</b>		Regulación de respuesta inflamatoria

<b>CHRNA3 y CHRNA5</b>		Regulación de los receptores nicotínicos de acetilcolina
<b>BDNF</b>	Depresión, ansiedad, trastorno bipolar, esquizofrenia, alteraciones en función cognitiva y memoria.	Supervivencia y crecimiento de las células nerviosas, regulación de aprendizaje y memoria, envejecimiento cerebral y prevención de la demencia.
<b>8p23.1</b>	Trastornos relacionados con los nervios y la psicología, y dolor neuropático diabético.	
<b>L3MBTL2</b>		
<b>il1rap1</b>	DI y autismo, depresión mayor, epilepsia y esquizofrenia, trastornos neurológicos y psiquiátricos.	Crecimiento de neuritas, formación de sinapsis y estabilización, estructura y función del cerebro.
<b>Mutaciones de PHF6</b>	Síndrome Borjeson-Forssman-Lehmann, discapacidad intelectual, rasgos autistas, rasgos dismórficos, alteraciones del habla, trastornos del sueño, anomalías del corazón y trastornos hematológicos, desarrollo de cáncer y otros trastornos relacionados con la proliferación celular anormal.	Regulación del crecimiento celular y la diferenciación

<b>variante de NLGN4X</b>	Autismo. trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), síndrome de Tourette, mayor susceptibilidad al autismo y otros trastornos del espectro autista.	Tendencias suicidas en casos depresivos, formación y función de la sinapsis, desarrollo cerebral y plasticidad neuronal y comunicación neuronal.
<b>HS6ST2</b>	Enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad de Crohn, cáncer de pulmón y Alzheimer.	Codifica una enzima involucrada en la síntesis de proteoglicanos sulfatados, función cognitiva y la plasticidad sináptica en el cerebro.
<b>GABBR1</b>	Trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, esquizofrenia, diabetes y epilepsia.	Codifica el receptor de ácido gamma-aminobutírico B (GABA B ), regulación de liberación de insulina en páncreas, función de los músculos lisos en vasos sanguíneos y tracto gastrointestinal.
<b>TNXB</b>	Trastornos del espectro autista, trastornos de ansiedad y trastornos del estado de ánimo.	Codifica tenascina-X, proteína que forma parte de la matriz extracelular, papel en respuesta al estrés y regulación de sistema nervioso central.
<b>SNP rs2021722</b> El SNP rs2021722 se encuentra ubicado en el gen RGS2	Depresión, ansiedad, trastorno bipolar, esquizofrenia y alzheimer.	Codifica proteína reguladora de señalización de proteína G, implicada en transmisión de señales entre las células, regulación de la respuesta emocional y comportamiento neurótico, respuesta a ciertos tratamientos farmacológicos para el trastorno depresivo mayor.
<b>NOS1</b>	Esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión y trastorno de ansiedad generalizada, diabetes tipo 1.	Producción de óxido nítrico en sistema nervioso central, regulación de flujo sanguíneo cerebral, neurotransmisión y la plasticidad neuronal, regulación de función cerebral y sueño.

<b>PINX1</b>	Cáncer de mama, cáncer de ovario, esclerosis múltiple.	Regulación de apoptosis celular.
<b>ZCCHC14</b>	Se ha relacionado con la esquizofrenia y la Diabetes tipo 2, enfermedad de Alzheimer	Regulación de expresión génica.
<b>RPP21</b>	Cáncer de próstata, asma, esquizofrenia, entre otros	Síntesis de RNA.
<b>AGBL1</b>	Alzheimer y cáncer de próstata	Regulación de expresión génica.
<b>EP300</b>	Intoxicación alcohólica Cáncer, síndrome de Rubinstein-Taybi.	Regulación de expresión génica y desarrollo embrionario
<b>TEF</b>	Depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, entre otros.	Expresión génica y transcripción.
<b>CACNA1E</b>	Superposición de trastornos psiquiátricos cruzados y la migraña. Epilepsia	

<b>MTCH2</b>	Obesidad, diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares,	Implicado en vías metabólicas y función celular, índice de masa corporal (IMC).
<b>CACNA1E</b>	Epilepsia, enfermedad de Alzheimer, migraña, epilepsia, esquizofrenia	
<b>LINGO2</b>	Esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia	
<b>CELF4</b>	Distrofia muscular, cáncer de ovario, enfermedades del corazón	Regulación de la expresión génica.
<b>ZC3H7B</b>	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y cáncer de próstata, enfermedad de Alzheimer	Regulación de la expresión génica.
<b>BAIAP2</b>	Autismo, trastorno bipolar, esquizofrenia	Expresión génica.

<b>CHADL</b>	Enfermedad de Alzheimer, cáncer de mama, enfermedades cardiovasculares	Síntesis de acetilcolina
<b>CRHR1</b>	Ansiedad, la depresión y adicciones	Regulación de la expresión génica.
<b>CRHR1</b>	Trastorno de pánico, depresión, ansiedad, trastorno de estrés postraumático.	Regulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, respuesta al estrés, sensibilidad emocional.
<b>GRIK3</b>	Trastorno bipolar y Alzheimer.	Predictor de suicidio, transmisión glutamatérgica, estructura y función cerebrales.
<b>KLHL2</b>	Ciertos tipos de cáncer, como el cáncer de pulmón, de cabeza y cuello. esquizofrenia	Degradación de proteínas, regulación de diversas vías celulares, regulación del apetito y la obesidad
<b>MAPT</b>	Enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, demencia frontotemporal, parálisis supranuclear progresiva, trastorno bipolar, esquizofrenia y trastorno obsesivo-compulsivo, depresión, ansiedad.	Arquitectura neuronal y la función sináptica.
<b>CELF4</b>	Trastorno bipolar, esquizofrenia, trastorno del espectro autista, algunos tipos de cáncer, como el cáncer de pulmón y el cáncer de ovario.	Neurotransmisión excitatoria, expresión génica, desarrollo cerebral, plasticidad sináptica, respuesta a los antidepresivos, respuesta inmune, inflamación en diferentes sistemas del cuerpo, función muscular, formación de sinapsis neuromuscular, susceptibilidad debilidad muscular con la edad.

<p><b>Alelo T de rs2572431 en gen COMT</b></p>	<p>Ansiedad, trastornos del estado de ánimo y esquizofrenia, cáncer de tiroides papilar</p>	<p>Codifica catecol-O-metiltransferasa, (degrada dopamina, norepinefrina y epinefrina en el cerebro), mayor disponibilidad de dopamina, diferencias en cognición y respuesta al estrés, regulación de la expresión del gen PAX8</p>
<p><b>MAO-A</b></p>	<p>Depresión, ansiedad, trastornos del espectro autista, trastornos del control de impulsos y agresión.</p>	<p>Regulación de los niveles de neurotransmisores, regulación del estado de ánimo y la conducta, influencia en la eficacia de los tratamientos antidepresivos.</p>



En esta revisión bibliográfica, hemos encontrado diversos genes relacionados con el neuroticismo. En Arnold et al. 2004, investigan la arquitectura genética de diferentes trastornos de ansiedad como la fobia social, el trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo... además de constructos relacionados con la ansiedad como el neuroticismo, que es en lo que nos centraremos en nuestra revisión. En los estudios de ligamiento realizados, se demostró un vínculo significativo entre el neuroticismo con 5 loci en 1q, 4q, 7p, 12q, 13q, el locus 1q es homólogo a una región cromosómica implicada en un modelo de neuroticismo en ratones, como vimos en el anterior trabajo, y el 13q se ha relacionado recientemente con un síndrome de EP más afecciones renales/vesicales. Zohar et al. realizó un estudio de vinculación de evitación de daños en pares de hermanos y sus resultados replicaron un vínculo significativo con 8p21. Por otro lado, los estudios de genes candidatos han encontrado respaldo sustancial para una asociación significativa entre el alelo s del gen 5HTTLPR y el neuroticismo, aunque la fuerza de asociación es pequeña ( $d=0,23$  en 94). Otros genes pueden interactuar con el 5HTTLPR influyendo en el neuroticismo, como gen del receptor alfa-6 del ácido gamma-aminobutírico A (los resultados fueron indicativos pero no estadísticamente significativos) o el gen DRD4 (en concreto el alelo de siete repeticiones del número variable de polimorfismo de repeticiones en tándem del exón 3). El alelo s del gen 5HTTLPR predijo un mayor neuroticismo y evitación del daño en individuos con trastornos de personalidad del grupo C, pero no del grupo B. También se demostró una asociación entre el neuroticismo y evitación del daño y el polimorfismo promotor del gen 5HT1A previamente implicado en la EP, con un tamaño del efecto de  $d=0,27$  (101). También se ha encontrado asociación con el gen 5HT3A; un efecto protector del genotipo TT del marcador C178T, que se asoció con puntuaciones más bajas de evitación de daños, aunque solo está presente en un 4% de la población; efectos específicos de género para MAOA sobre el neuroticismo en sujetos masculinos y una tendencia de COMT sobre el neuroticismo en sujetos femeninos. El gen para el citocromo P450 2D6 (CYP2D6) es un candidato para asociación con el neuroticismo, se ha relacionado con puntajes bajos en evitación de daños en pacientes deprimidos, además tiene una serie de variantes funcionales asociados con la metabolización y la síntesis de monoaminas. El gen BDNF (val66met) también se ha asociado con puntuaciones más bajas de neuroticismo, en consonancia con los hallazgos en el TOC que indicaron un efecto protector.

En Esmaeilzadeh et. al 2020 el objetivo principal fue investigar la asociación entre diferentes rasgos de personalidad, de los que rescataremos el neuroticismo, y la monoaminoxidasa A (MAO-A) y el gen transportador de serotonina 5HTT, y examinar sus efectos sobre los

síntomas de 132 mujeres menopáusicas en Irán, así como sus niveles de depresión. Los rasgos de personalidad se midieron con el NEO, y para los niveles de depresión la versión corta del inventario de Beck. Se demostró que las mujeres con alto nivel de neuroticismo presentaban síntomas menopáusicos severos y síntomas depresivos severos. En numerosos estudios se ha encontrado relación entre 5HTTLPRs y el neuroticismo, como en el realizado por Petito et al, en otros no se ha encontrado dicha asociación. En el presente estudio no se encontró relación entre MAO-A y 5HTT con el neuroticismo

En Fan et al. 2017, los autores, para identificar nuevos genes de susceptibilidad al neuroticismo llevaron un análisis integrador de datos genómicos del estudio de asociación amplia del genoma (GWAS) y el estudio del locus de rasgos cuantitativos de expresión eQTL. Los datos de GWAS, se obtuvieron a partir de estudios de Neu de 170.906 sujetos. El conjunto de datos de eQTL que contiene 927.753eQTL se obtuvo de un metanálisis de eQTL de 5311 muestras. El análisis integrador de ambos se realizó mediante un software de análisis de letorización mendeliana SMR. Se hizo el análisis de un solo gen SMR y se detectaron seis genes asociados con el neuroticismo. El gen más notable es MSRA, que se expresa en gran medida en los tejidos neurales y codifica la metionina sulfóxido reductasa A, que lleva a cabo la reducción enzimática de metionina sulfóxido a metionina. Descubrieron que mejorar la función de este gen puede ser una estrategia terapéutica para la enfermedad de Parkinson y también tiene un importante papel neuroprotector en el desarrollo del Alzheimer. También es digno de mención el gen BLK, que codifica la tirosina quinasa linfocito B involucrada en la proliferación y diferenciación celular. Desempeña un papel en el desarrollo de la neuropatía motora multifocal. También encontramos que chr8p23 es un conjunto de genes asociados significativamente con el neuroticismo, se ha informado que múltiples loci genéticos de esta zona están involucrados en trastornos o fenotipos relacionada con los nervios y la psicología, por ejemplo, se observó una relación significativa entre chr8p23.1 y el dolor un dolor neuropático diabético, otros genes encontrados en el estudio fueron el MGC57346, XKR6, C17ORF69 Y KIAA1267.

En Flint 2004, se defiende la existencia de emocionalidad (neuroticismo) de los roedores en similitud con un modelo humano de neuroticismo, en base a numerosos estudios que abordan el tema, sobre todo el trabajo de Jeffrey Gray, utilizando datos de numerosos experimentos con roedores y estudios con humanos. Se demuestra que un conjunto de genes actúa pleiotrópicamente sobre el neuroticismo en los roedores y que son los mismos que actúan en los humanos. En este artículo se habla sobre dos sistemas que controlan la ansiedad y el neuroticismo: el sistema de lucha o huida (FFS), y el de inhibición conductual (SIC). Como medida de actividad emocional negativa, se utilizaron los experimentos de Calvin Hall, en los que utilizó medidas como la OFD (defecación campo abierto), la OFA (actividad en campo abierto). También se trabajó con variables como resultados en actividad de caja lanzadera, velocidad de adquisición, RHA (rata de alta evitación), RLA (rata baja

evitación), 5 pruebas de emocionalidad: Arena campo, laberinto elevado, laberinto cuadrado, caja de luz y oscuridad, cámara de espejo, y Entorno amenazante/no amenazante. Mediante numerosos experimentos de selección artificial, se indica que las variantes genéticas actúan pleiotrópicamente sobre las variables de emocionalidad. Este artículo habla de la dificultad de localizar los loci significativos ya que existen muchísimos que explican muy poco del neuroticismo. En un análisis multivariante se encontraron tres loci, en los cromosomas 5, 10 y 15 con efectos amplios en diferentes medidas de pruebas, en el que el cromosoma 10 se relacionó con las pruebas de defecación y actividad en un entorno nuevo. El cromosoma 15 tuvo un efecto más circunscrito con el miedo. También varios estudios cartográficos han identificado un locus en la región distal del cromosoma 1 que influye significativamente en la emocionalidad. En un estudio poblacional en el suroeste de Inglaterra, se encontraron loci en los cromosomas 1, 4, 7 y 13 que superan el 5% de significación, y un locus en el cromosoma 12 que supera el 1%. El locus del cromosoma 1p humano es sintético con el cromosoma 5 de la rata, y el mapeo en los ratones también detectó una serie de loci en una región sintética con el cromosoma 1q humano. El autor comenta que una de las principales lecciones es que los efectos genéticos sobre la variación individual son pequeños, por lo que se necesitan muestras de muchos miles de individuos.

En el trabajo Jung et al 2017, se proponen replicar la asociación entre el polimorfismo rs2572431 del cromosoma 8 y el neuroticismo ya encontrada en trabajos anteriores. El estudio actual se centró en los modos de afrontamiento relacionados con la ansiedad: represión frente a sensibilización (es decir, evitación cognitiva frente a vigilancia). Para medir estas variables 880 participantes completaron un cuestionario de personalidad, además de ser genotipados en rs2572431. Como se planteó, en este estudio se replicó la asociación entre el alelo T de rs2572431 y el neuroticismo, más en concreto se encontró asociación entre el alelo de riesgo del polimorfismo y el constructo de vigilancia relacionado con el neuroticismo. Cabe señalar que no se encontró asociación entre rs2572431 y la evitación cognitiva.

En Jurkiewicz, et al 2020 aprovechan los resultados de un análisis de expresión de todo el genoma en tejido cerebral humano post-mortem con GWAS para identificar un gen concreto asociado con el neuroticismo, en este caso el gen SV2A, y para estudiar su regulación a través de miARN en cultivo celular. Se utilizaron datos de 20 donantes de cerebros que participaron en el estudio de órdenes religiosas y el proyecto Rush Memory and Aging. Había tres miARN expresados diferencialmente en función del rasgo de ansiedad (miR-133A, miR-138 y miR 218) predichos para apuntar al ARNm de SV2A. Se realizaron estudios experimentales de la regulación de SV2A ex vivo y observamos que miR-133 y miR-218, pero no miR-138 disminuyeron la actividad relativa de luciferasa dual de SV2A de manera específica del sitio. La observación en cultivo celular de que estos ARN redujeron la expresión del gen tanto a nivel de ARN como de proteínas sugiere la represión traslacional como posible proceso secundario. Aunque los datos post-mortem sugieren solo represión

traduccional. El gen SV2A es uno de los tres genes de la glicoproteína de membrana sv-2 y se expresa exclusivamente en neuronas y células endocrinas. SV2A es la isoforma más ampliamente expresada y la única que se expresa en muchas neuronas inhibitorias gabaérgicas. Los estudios con roedores confirman un papel en el neuroticismo, los ratones que carecen de este gen desarrollan convulsiones graves y mueren en las tres semanas posteriores al nacimiento mientras que los ratones heterocigotos para una copia funcional de sv2a tienen una vida útil normal. Los ratones condicionados con sv2a reducido en el hipocampo están libres de ataques epilépticos pero muestran niveles elevados de ansiedad. Las ratas propensas a la epilepsia exhiben un fenotipo de ansiedad y múltiples medidas antes de haber desarrollado la epilepsia. Los humanos tienen niveles más altos del gen en la amígdala, este gen es el sitio de unión del fármaco anticonvulsivo levetiracetam, que se ha mostrado prometedor en el tratamiento del trastorno de la epilepsia, aunque también genera estados de ansiedad como efectos secundarios. En algunos individuos este gen tiene variantes de empalme expresadas diferencialmente en la amígdala humana, lo que sugiere procesos reguladores de genes adicionales que vinculan la ansiedad y la expresión génica de la amígdala y posiblemente la epilepsia.

En Kerry L. et al 2001 Estudia la covarianza entre la dimensión del neuroticismo y la agradabilidad del inventario NEO explicada por el gen transportador de serotonina 5HTTLPR, con los datos de 913 parejas de gemelos monocigóticos, 562 parejas de dicigóticos voluntarios de Canadá, Alemania y Japón y 388 hermanos no gemelos de EEUU, concluyendo que la covarianza explicada por el gen es hasta del 10%. Dos facetas en particular: la "hostilidad airada" del neuroticismo y la "confianza" de la amabilidad explican la mayor parte del solapamiento entre estos dominios. Este estudio, además, concluye que otros factores explican el 90% de la variación, y por lo tanto apoyan la hipótesis de que la personalidad está influida por varios genes, y que cada uno explica una parte de ella.

En Luciano et. al 2017, se realizó un análisis basado en genes de los resultados de GWAS utilizando MAGMA36. Los genes corroborados para la asociación con el neuroticismo fueron CACNE1E, XKR6, MSRA, LINGO2, CELF4, ZC3H7B, y BAIAP2.

En Luciano et al 2021, se estudian los genes del cromosoma X que pueden estar relacionados con el neuroticismo. Los datos de Neu se midieron en UK BIOBANK e incluye a más de 500.000 adultos de 40 a 69 años de UK. Previamente se publicaron resultados autosómicos de 329.824 individuos no relacionados con esta cohorte, aquí se concluyen 405,274 individuos relacionados y se enfocan en cromosoma X. El gen HS6ST2 fue el más significativo que surgió de las pruebas basadas en genes. Este gen codifica un miembro de la familia de genes heparán sulfato sulfatransferasa y tiene un papel en el desarrollo de los nervios craneales. Otro gen, el IL1RAPL1, que es la proteína accesoria del receptor de interleucina 1, participa en el crecimiento de las neuritas, la formación de sinapsis y la estabilización. Mutaciones de este gen se han asociado con discapacidad intelectual y

trastorno del espectro autista. También ha habido un apoyo constante para un vínculo entre la metilación de este gen y el trastorno depresivo mayor. El gen PHF6, también relacionado con el neuroticismo, está asociado con el síndrome de Borjeson-Forssman-Lehmann, con casos documentados caracterizados por comportamiento compulsivo y apego emocional. También se asocia al neuroticismo el gen NLGN4X, neuroligina 4 ligada a X, se ha asociado con un índice cuantitativo de tendencias suicidas en 2023 casos depresivos. Las mutaciones de este gen se han asociado con el trastorno del espectro autista y se ha teorizado que el papel de las neuroliginas en la función cognitiva se produce a través de adhesión celular y las vías de formación de sinapsis.

En Mark et al. 2019, se estudia la base genética compartida por la depresión y el neuroticismo, medidos por el PGC, el 23andMe y el biobanco del Reino Unido y se intenta descomponer para analizar por separado los factores genéticos de ambos, en nuestro trabajo nos interesan los factores del neuroticismo y los que comparten ambos. Además se asocian una serie de rasgos/características con la depresión y el neuroticismo (Síntomas depresivos, duración del sueño, triglicéridos, IMC, concienciación...). El análisis GWAS por pares reveló 45 regiones genómicas relacionadas con la depresión y con neuroticismo y 40 solo con neuroticismo. Se utilizó MAGMA para identificar los genes asociados a estas regiones, se encontraron 203 genes asociados con neuroticismo y 104 para Neu/Dep. Entre los genes/regiones más significativas se encontró la región MHC (juega un papel importante en la *respuesta inmune*); DRD2, el receptor de *dopamina* D2, implicado en el *estado de ánimo y la emoción*; MEF2C, un gen que regula la *función sináptica*; TCF4, un regulador de la *excitabilidad neuronal prefrontal*; RBFOX1 un *regulador del empalme de genes* que también se ha implicado en otros trastornos psiquiátricos; Un SNP en o cerca del gen DENND1B, implicado en el *asma infantil*; Una señal (rs1460942) cerca del gen *regulador del crecimiento neuronal 1*(NEGR1). Los resultados de este estudio parecen apuntar que los genes compartidos por la depresión y el neuroticismo se asocian a rasgos psicológicos, conductuales, y psiquiátricos como la *esquizofrenia*, el *autismo*, la *inteligencia*, *anorexia*...

En Smith et al 2016, se analizaron los datos genéticos de 91.370 participantes de la cohorte UK Biobank, buscando asociaciones con el neuroticismo. Se encontraron asociaciones en varios loci, como el GRIK3, receptor de glutamato ionotrópico kainato 3, en el cromosoma 1 y involucrado en la transmisión glutamatérgica; el KLHL2, proteína similar a Kelch 2, en el cromosoma 4, que juega un papel importante en la degradación de proteínas y en la regulación de diversas vías celulares; el CRHR1, receptor 1 de la hormona liberadora de corticotropina, en el cromosoma 17; el MAPT, proteína Tau asociada a microtúbulos y con implicaciones en el mantenimiento de la arquitectura neuronal y la función sináptica; y en el cromosoma 18 CELF4, que regula la neurotransmisión excitatoria.

En Tochigi et al 2005 se investiga la asociación entre los rasgos de personalidad y la combinación sistemática de polimorfismos funcionales en tres genes que regulan el metabolismo de las catecolaminas: tirosina hidroxilasa (TH), monoamino oxidasa A (MAOA-A) y catecol-O-metiltransferasa (COMT). Se genotiparon VNTR en gen MAOA, polimorfismo Val158met en gen COMPT, y repetición(TCAT) en gen TH) en 256 voluntarios japoneses sanos. El neuroticismo aumentó con la mayor síntesis de catecolaminas, aunque no se encontraron genes específicos para éste.

Por último, en Wray et al 2009 se genotiparon 13 SNP en una región de 38kb alrededor de 5HTTLPR y se realizó un análisis de asociación para la depresión mayor y el trastorno de ansiedad, los participantes habían sido calificados en rasgos como neuroticismo, extraversión y evitación de daños. Utilizando el desequilibrio de ligamiento (LD) identificaron un proxy de dos haplotipos SNP para 5HTTLPR el haplotipo CA de los SNP rs4251417 y rs2020934 se combina con el alelo corto de 5HTTLPR. Se encontró evidencia de asociación para SLC6A4 SNP rs6354 y rs2020936 con ansiedad, depresión y neuroticismo

Para finalizar: Cabe destacar, sobre todo, lo común que resulta la asociación con enfermedades/trastornos de estos genes relacionados con el neuroticismo, siendo las más comunes la depresión mayor (Gen PCLO, alelo 5-HTTLPR-S, gen de la serotonina 3A 5HT3A...), la esquizofrenia (DRD2, MEF2C, TCF4, RBFOX1, Gen PCLO, 8p21-23, DRD4...), el trastorno bipolar (MEF2C, TCF4, Gen PCLO, 8p21-23 variante rs13212041...), trastornos del espectro autista (MEF2C, RBFOX1, gen SV2A, il1rapl1, Mutaciones de PHF6...), el alzheimer (MSRA, MSRA, HS6ST2, SNP rs2021722 ubicado en el gen RGS2...) y el cáncer (Mutaciones de PHF6, HS6ST2, PINX1, RPP21, EP300, CELF4...). Todos los genes relacionados con estas condiciones se encuentran en la tabla Y. Otros genes implicados en el neuroticismo se han relacionado, aunque no tan repetidamente, con otras enfermedades como la esclerosis múltiple (gen PINX1, gen LINGO2, y región MHC...), varios tipos de cáncer (gen PHF6, gen HS6ST2, gen RPP21, gen AGL1, gen EP300...), la diabetes (gen MTCH2, Región MHC, Gen de la hormona liberadora de corticotropina CHR, gen GABBR1...) o la epilepsia (variantes del gen CACNA1E, gen SV2A, gen il1rapl1...). Algunos otros se han visto asociados con enfermedades extrañas como el gen MTMR9, asociado con la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, el gen PHF6, asociado con el síndrome Borjeson-Forssman-Lehmann o el área 8p21-23, relacionada con la enfermedad de Crohn.

Es significativa la acción del gen para el citocromo P450 2D6 (CYP206), capaz metabolizar una amplia variedad de fármacos, como los antineoplásicos (que actúan sobre las células tumorales) y otras sustancias químicas en el cuerpo. Las variantes de CYP2D6 que producen una enzima con una actividad reducida o nula pueden dar lugar a niveles más altos de ciertos fármacos en el cuerpo, lo que puede aumentar su efectividad, o el riesgo de efectos secundarios y toxicidad. Por otro lado, las variantes que producen una enzima con una

actividad más alta pueden metabolizar los fármacos más rápidamente, lo que puede disminuir su efectividad, así como sus efectos secundarios.

Por otro lado, también hemos encontrado que algunos de estos genes relacionados con el neuroticismo se relacionan a su vez con la función cognitiva, más en concreto con el aprendizaje y la memoria. Ejemplos de ello son el gen BDNF, el gen TCF4, el gen CELF4, y el área 8p21-23.

---

## Discusión

Los estudios de esta revisión, aunque teniendo la arquitectura genética del neuroticismo como tema principal, también indagan acerca de otras cuestiones relacionadas como el solapamiento genético con otros constructos (depresión, amabilidad), trastornos psiquiátricos relacionados (esquizofrenia, autismo...), demencias (Alzheimer, demencia frontotemporal...) relación con la menopausia, otros rasgos, etc.

Prácticamente en todos estos artículos, el método más utilizado para analizar factores genéticos relacionados con el neuroticismo ha sido GWAS (Genome-Wide Association Study), que analiza el genoma de una multitud de individuos buscando asociaciones entre variantes genéticas específicas y rasgos de interés, comparándose los genomas de los individuos que tienen el rasgo estudiado. Es importante señalar que GWAS proporciona asociaciones estadísticas y no causalidad entre factores genéticos y rasgos. También es comúnmente utilizado el análisis eQTL, que evalúa la relación entre variantes genéticas y niveles de expresión génica e identifica variantes genéticas que influyen la expresión de genes, lo que puede tener implicaciones en constructos relacionados con ellos. También se utilizaron datos del UK biobank, o de estudios anteriores. Por otro lado, los datos de neuroticismo, ansiedad y rasgos relacionados se han extraído mediante cuestionarios/inventarios como el NEO o el inventario de depresión de Beck. Además, en un estudio con ratones, los datos de neuroticismo/ansiedad/emocionalidad negativa se extrajeron de medidas como OFD (defecación campo abierto), OFA (actividad en campo abierto) y de pruebas como "Arena campo", "laberinto elevado", "laberinto cuadrado", "caja de luz y oscuridad", etc.

Hubo cierta dificultad para encontrar los alelos responsables del neuroticismo, ya que en algunos estudios sí se ha detectado el alelo responsable de la asociación con el neuroticismo (alelo S del gen 5HTTLP, o alelo T de rs2572431), en otros sólo se ha identificado el gen (MSRA, BDNF, DRD4) y en otros solo se ha identificado el cromosoma o la región del

cromosoma (región distal del cromosoma 1). Además, la mayoría de artículos no mencionan el porcentaje de heredabilidad de los genes encontrados, aunque hemos podido encontrar un 1,3% o 2,1% para 5HTTLPR-s, un 2% para el gen COMPT, un 2% para la región MHC, y un 1% para el gen DRD4.

Algunos de los hallazgos más significativos encontrados podrían ser la relación encontrada entre el gen SV2A y la epilepsia, ya que este gen, que en humanos se encuentra en niveles más altos en la amígdala, es el sitio de unión del fármaco anticonvulsivo levetiracetam, que se ha mostrado prometedor en el tratamiento del trastorno de la epilepsia; la asociación encontrada entre el gen MSRA y la enfermedad de parkinson y Alzheimer, debido al descubrimiento de que mejorar la función de este gen puede ser una estrategia terapéutica para la enfermedad de Parkinson y también tiene un importante papel neuroprotector en el desarrollo del Alzheimer; o la relación entre el gen NLGN4X, asociado con un índice cuantitativo de tendencias suicidas en 2023 casos depresivos. Pero estos son solo algunos ejemplos de las muchas implicaciones significativas que tiene el estudio de los genes relacionados con el neuroticismo.

Una idea recurrente en casi todos los artículos, y a nuestro juicio significativa para entender el funcionamiento genético del neuroticismo, es el hecho de que el neuroticismo está explicado por la acción de incontables genes que a su vez explican muy poco de la varianza del rasgo cada uno de ellos. Los porcentajes de predicción encontrados no pasaban del 3%. Por otro lado, y de manera algo paradójica, cada gen tiene una infinidad de implicaciones, es decir, no existen genes “propios del neuroticismo”. Si bien hay genes con una mayor implicación que otros en el rasgo, todos los genes implicados en este, a su vez están relacionados con múltiples rasgos, enfermedades/trastornos, funciones, etc. Un ejemplo de ello es el transportador de serotonina 5HTTLPR-s, un alelo de gran importancia en el neuroticismo, que además está implicado en la amabilidad, el temperamento depresivo, conductas alimentarias desordenadas como la bulimia nerviosa y el trastorno por atracón, mayor riesgo de desarrollar adicciones, menor respuesta a ciertos tipos de terapia, como la terapia cognitivo-conductual y la terapia interpersonal, etc. Es muy común que los genes del neuroticismo expliquen también otros constructos similares como la depresión, la ansiedad, como ocurre con el gen DRD2, el receptor de dopamina D2, implicado en el estado de ánimo y la emoción, y otros no tan similares o intuitivos, como ocurre con el gen MEF2C, un gen que regula la función sináptica o con el gen TCF4, un regulador de la excitabilidad neuronal prefrontal, por nombrar algunos de ellos. Esto nos hace pensar que la realidad biológica de nuestra personalidad en particular, y de nuestra psique en general es algo más compleja de lo que pensamos y no está dividida en los constructos diferenciados creados por nuestro intelecto (depresión, ansiedad, neuroticismo...), sino que existe como un entramado de engranajes sumamente complejo, interrelacionado y todavía, en gran parte desconocido.

Esta idea se constata cuando analizamos la posterior investigación de los genes que aparecen en los 13 artículos de esta revisión bibliográfica (tabla 3), en la que se encontró



múltiples funciones y enfermedades/trastornos asociados a estos genes, además de las ya mencionadas en los artículos.

En relación con los hallazgos encontrados con respecto a la asociación encontrada entre genes y enfermedades/trastornos, creemos que son de una relevancia práctica sumamente importante, ya que el conocimiento del funcionamiento biológico de estas enfermedades, podría ser un paso agigantado en la búsqueda de tratamientos efectivos, el desarrollo de fármacos, la prevención o incluso la “cura”, si esta es posible, de algunas de ellas. Hablando de fármacos, es de gran importancia la implicación encontrada del gen para el citocromo P450 2D6 (CYP206) en relación a la farmacología antineoplásica descrita en resultados, siendo obvios los beneficios que esto puede tener en el tratamiento de ciertos tipos de tumores/cáncer al optimizar la eficacia de los fármacos utilizados.

Respecto a las implicaciones encontradas de los genes BDNF, TCF4, CELF4, y el área 8p21-23 relacionadas con la función cognitiva, también podría tener ciertos beneficios terapéuticos y educativos. Ya sabíamos que existe una relación entre neuroticismo y aprendizaje/memoria, como nos señalan R. Yerkes y J. Dodson en su curva de Yerkes-Dodson, que nos señala una relación en forma de U invertida entre ansiedad y aprendizaje (la ansiedad moderada podía ser beneficiosa y produciría una mejora en el rendimiento de los sujetos, aunque cuando la ansiedad era muy alta, el rendimiento se resentía). Pero el estudio de los genes relacionados con el rasgo, el aprendizaje y la memoria, nos ofrece la posibilidad desarrollar nuevos enfoques terapéuticos para trastornos/enfermedades relacionadas con el neuroticismo, ya que por una parte, los mismos factores están relacionados con la vulnerabilidad a esos trastornos, y a su vez con la memoria/aprendizaje. También podría ser de utilidad en la psicología educativa para la creación de distintos modelos de aprendizaje en función de los rasgos de personalidad del alumno.

Cabe destacar que el funcionamiento y naturaleza de los genes en el comportamiento, es interdependiente del ambiente, y depende de éste para su expresión y desarrollo, al igual que en la gran mayoría de aspectos en la psique humana. Por ello no resulta tan sencillo separar los componentes biológicos y ambientales/culturales en el análisis del comportamiento, y a nuestro parecer, el debate innato-aprendido suele ser más complejo de lo que se suele imaginar. Con todo esto, la personalidad, desde el inicio de la vida y a lo largo de ella, se desarrolla a partir de esta interacción continuada y con límites difusos.

En definitiva, el estudio del neuroticismo a nivel genético, aunque de gran complejidad y aún incompleto, nos da una pista del funcionamiento biológico de este rasgo y ofrece una gran variedad de posibilidades de investigación en diversos campos para el futuro.

---

## Limitaciones

Entre las limitaciones de este trabajo, encontramos la no inclusión de otras bases de datos que pudieran contener más información, ya que nuestro volumen de trabajo es limitado por disponibilidad y por tiempo al tener que compaginar el trabajo con otras asignaturas y actividades cotidianas, así como el tiempo dedicado a su realización, que no ha sido de más de 5 meses. Además, no incluir trabajos en otros idiomas que no sean español o inglés también reduce la cantidad de información con la que trabajar.

Otra dificultad añadida es la incompreensión, o la dificultad de comprensión de ciertos procesos bioquímicos involucrados en el funcionamiento genético del neuroticismo debido a nuestra falta de conocimiento y formación, ya que al fin y al cabo aún somos estudiantes del grado de psicología.

---

## Referencias

1. Abidi, F. E. (2008). X-linked mental retardation: a review. *Journal of Genetics*, 87(3), 265-279. doi: 10.1007/s12041-008-0044-6
2. \*Adams, M. J., Howard, D. M., Luciano, M., Clarke, T. K., Davies, G., Hill, W. D., ... & 23andMe Research Team. (2020). Genetic stratification of depression by neuroticism: revisiting a diagnostic tradition. *Psychological Medicine*, 50(15), 2526-2535.
3. Amare, A. T., Schubert, K. O., Tekola-Ayele, F., Hsu, Y. H., Sangkuhl, K., Jenkins, G., ... & Boomsma, D. I. (2019)
4. \*Arnold, P. D., Zai, G., & Richter, M. A. (2004). Genetics of anxiety disorders. *Current Psychiatry Reports*, 6(4), 243-254.
5. Binder, E. B., Salyakina, D., Lichtner, P., Wochnik, G. M., Ising, M., Putz, B., ... & Uhr, M. (2004). Polymorphisms in FKBP5 gene region modulate recovery from psychosocial stress in healthy controls. *European Journal of Neuroscience*, 19(4), 1161-1168.
6. Bouchard Jr, T. J. (1994). Genes, environment, and personality. *Science*, 264(5166), 1700-1701
7. Bousman, C. A., Maruf, A. A., Müller, D. J., & Ng, C. H. (2019). Genetics of the serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) and anxious symptoms in psychiatric disorders: A comprehensive meta-analysis. *Frontiers in psychiatry*, 10, 568. doi: 10.3389/fpsy.2019.00568
8. Chen, J., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M., Melhem, S., Kolachana, B. S., Hyde, T. M., Herman, M. M., Apud, J. A., Egan, M. F., Kleinman, J. E., &

- Weinberger, D. R. (2004). Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *American Journal of Human Genetics*, 75(5), 807–821. <https://doi.org/10.1086/425589>
9. Chen, J., Li, X., McGue, M., & Chen, X. (2018). Resting-state functional connectivity of the locus coeruleus in humans: in comparison with the ventral tegmental area/substantia nigra pars compacta and the effects of age. *Cerebral Cortex*, 28(8), 2951-2964.
  10. Chen, C. Y., Hsu, Y. P., Chen, C. H., Hwang, T. J., & Chen, C. C. (2016). The genetic architecture of neuroticism in 330,881 UK Biobank participants and the relevance to psychiatric disorders. *Nature Communications*, 7, 10948.
  11. Chen, J. A., Chen, Z., Won, H., Huang, A. Y., Lowe, J. K., Wojta, K. J., ... & Geschwind, D. H. (2018). Joint genome-wide association study of schizophrenia and bipolar disorder reveals associated novel SNPs and allelic heterogeneity. *Biological psychiatry*, 84(11), 867-877.
  12. Chen, J., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M., Melhem, S., ... Weinberger, D. R. (2004). Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *American Journal of Human Genetics*, 75(5), 807–821. doi: 10.1086/425589
  13. Cohen-Woods, S., & Craig, I. W. (2011). Molecules and mechanisms in the genetics of anxiety and depression. In *Behavioral neurobiology of anxiety and its treatment* (pp. 469-485). Springer, Berlin, Heidelberg.
  14. Collins, F. S., Doudna, J. A., Lander, E. S., & Rotimi, C. N. (2021). Human molecular genetics and genomics—important advances and exciting possibilities. *New England Journal of Medicine*, 384(1), 1-4.
  15. Criado, J.R. et al. (2010). CHRNA5 as Negative Regulator of the CHRNA7 Receptor: Implications for Neuropsychiatric Disorders. *Neuroscience*, 169(1), 270-278. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.04.068>
  16. Deleuze, J. F., Chameau, P., & Bockaert, J. (2019). The Complex Pharmacology of the Glutamate Receptor Subtype 3 (GluK3). *Frontiers in pharmacology*, 10, 525.
  17. De Luca, V. et al. (2013). PHF6 mutations and neurodevelopmental disorders with physical features: A review and meta-analysis. *Journal of Human Genetics*, 58(7), 402-410. <https://doi.org/10.1038/jhg.2013.42>
  18. De Moor, M. H., Costa, P. T., Terracciano, A., Krueger, R. F., de Geus, E. J., Toshiko, T., ... & Boomsma, D. I. (2012). Meta-analysis of genome-wide association studies for personality. *Molecular psychiatry*, 17(3), 337-349.
  19. Direk, N., Williams, S., Smith, J. A., Ripke, S., Air, T., Amare, A. T., ... & Boomsma, D. I. (2017). An analysis of two genome-wide association meta-analyses identifies a new locus for broad depression phenotype. *Biological Psychiatry*, 82(5), 322-329.
  20. \*Esmailzadeh, S., Delavar, M. A., Nouri, H., Mashayekh-Amiri, S., Ahmadi, N., & Namdar, R. (2020). Examination of associations between personality traits, and polymorphisms of MAO-A and 5-HTT with the severity of menopausal symptoms and depression levels. *Biomedical Reports*, 12(5), 259-266.
  21. Euroinnova Formación. (2021). Qué estudia la genética molecular. *Euroinnova Business School*. <https://www.euroinnova.us/blog/que-estudia-la-genetica-molecular>
  22. \*Fan, Q., Wang, W., Hao, J., He, A., Wen, Y., Guo, X., ... & Zhang, F. (2017). Integrating

- genome-wide association study and expression quantitative trait loci data identifies multiple genes and gene set associated with neuroticism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 78, 149-152.
23. Farris, M. S., McElroy, J. P., & Kasper, L. H. (2019). P300/MCBP-dependent androgen receptor stabilization is associated with PCAF/PRMT1-mediated H4R3 methylation. *Epigenetics & Chromatin*, 12(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s13072-019-0281-8>
  24. Ferrari, R., Hernandez, D. G., Nalls, M. A., Rohrer, J. D., Ramasamy, A., Kwok, J. B., ... & Gibbons, H. M. (2014). Frontotemporal dementia and its subtypes: a genome-wide association study. *The Lancet Neurology*, 13(7), 686-699.
  25. Fiorucci, S., Antonelli, E., Distrutti, E., Rizzo, G., Mencarelli, A., Orlandi, S., ... & Morelli, A. (2006). Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to gastric injury caused by anti-inflammatory nonsteroidal drugs. *Gastroenterology*, 131(5), 1542-1554. doi: 10.1053/j.gastro.2006.09.005
  26. \*Flint, J. (2004). The genetic basis of neuroticism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 28(3), 307-316.
  27. Garthwaite, J. (2008). Concepts of neural nitric oxide-mediated transmission. *European journal of neuroscience*, 27(11), 2783
  28. Genecards. (2021). *AGBL1 Gene - GeneCards | AGBL1 Protein | AGBL1 Antibody*. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=AGBL1>
  29. Genes and the Functional Polymorphism MAOA Contribute to Personality Traits and Suicidal Ideation. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.702360>
  30. Giri, M., Zhang, M., Lu, Y., & Chen, Q. (2019). The genetics of anxiety disorders: gene associations from a GWAS of panic disorder and post-traumatic stress disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 88, 361-369.
  31. Graham, J. M., Dworkin, R. H., & McElligott, D. L. (1985). Connective tissue and the Ehlers-Danlos syndrome: role in pathogenesis and implications for clinical management. *American journal of medical genetics*, 22(3), 397-414. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320220305>
  32. Guo, Y., Lanktree, M. B., Taylor, K. C., Hakonarson, H., Lange, L. A., Keating, B. J., & Sleiman, P. M. A.
  33. Harrison, P. J., & Tunbridge, E. M. (2008). Catechol-O-methyltransferase (COMT): A gene contributing to sex differences in brain function, and to sexual dimorphism in the predisposition to psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*, 33(13), 3037-3045. doi: 10.1038/sj.npp.1301543
  34. Hansell, N. K., Wright, M. J., Medland, S. E., Davenport, T. A., Wray, N. R., & Martin, N. G. (2012). Genetic co-morbidity between neuroticism, anxiety/depression and somatic distress in a population sample of adolescent and young adult twins. *Psychological medicine*, 42(06), 1249-1260.
  35. He, L., Feng, C., Zhu, Z., Zheng, Y., Wang, H., Deng, Y., Li, X., & Liu, Y. (2017). Ribonuclease P protein subunit p21 (Rpp21) confers migration and invasion of lung cancer cells. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 143(8), 1579-1589. <https://doi.org/10.1007/s00432-017-2423-2>
  36. Hill, W. D., Hagenaars, S. P., Harris, S. E., Ritchie, S. J., Davies, G., Liewald, D. C., ... & McIntosh, A. M. (2019). Molecular genetic contributions to social deprivation and household income in UK Biobank. *Current Biology*, 29(22), 3946-3957.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.10.021>

37. Hoven, N., Riese, H., Nyklicek, I., de Geus, E. J., & Denollet, J. (2012). Cardiac autonomic regulation and cortisol responses during stress: The role of gender and psychological stress. *Psychoneuroendocrinology*, 37(8), 1226-1235.
38. Howard, D. M., Adams, M. J., Shirali, M., Clarke, T. K., Marioni, R. E., Davies, G., ... & Deary, I. J. (2019). Genome-wide association study of depression phenotypes in UK Biobank identifies variants in excitatory synaptic pathways. *Nature Communications*, 10(1), 1-11.
39. Hu, Z., Wang, X., Li, W., & Qian, J. (2019). ZCCHC14 promotes colorectal cancer proliferation and invasion via activating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 512(3), 458-463. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.03.041>
40. Iadecola, C. (1998). Bright and dark sides of nitric oxide in ischemic brain injury. *Trends in neurosciences*, 21(6), 255-256. doi: 10.1016/s0166-2236(98)01213-6-2802. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06287.x
41. Ikeda, M., Takahashi, A., Kamatani, Y., Okahisa, Y., Kunugi, H., Mori, N., ... & Nakamura, Y. (2017). A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 22(2), 173-181.
42. Jamain, S., Quach, H., Betancur, C., Råstam, M., Colineaux, C., Gillberg, I. C., ... & Gillberg, C. (2003). Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nature genetics*, 34(1), 27-29.
43. \*Jang, K. L., Livesley, W. J., Riemann, R., Vernon, P. A., Hu, S., Angleitner, A., ... & Hamer, D. H. (2001). Covariance structure of neuroticism and agreeableness: a twin and molecular genetic analysis of the role of the serotonin transporter gene. *Journal of Personality and Social Psychology*, 81(2), 295.
44. \*Jurkiewicz, M., Moser, D., Koller, A., Yu, L., Chen, E. I., Bennett, D. A., & Canli, T. (2020). Integration of postmortem amygdala expression profiling, GWAS, and functional cell culture assays: Neuroticism-associated synaptic vesicle glycoprotein 2A (SV2A) gene is regulated by miR-133a and miR-218. *Translational Psychiatry*, 10(1), 297.
45. \*Jung, S., Sindermann, C., Lachmann, B., & Montag, C. (2019). rs2572431 polymorphism on chromosome 8 is associated with individual differences in anxiety related coping modes. *Frontiers in psychology*, 10, 1451.
46. Kim, Y. K., Lee, H. P., Won, S. D., Park, E. Y., Lee, H. Y., Lee, B. H., ... & Han, C. S. (2009). Association between serotonin transporter gene polymorphism and Korean personality traits. *Neuroscience letters*, 464(2), 104-107. doi: 10.1016/j.neulet.2009.08.059
47. Kowalewski, A. A., Niewiadomska, A., Krzyzosiak, W. J., & Kwiatkowski, M. (2018). The emerging roles of the TUT4/7 and ZCCHC11/TUT1 RNA uridylation enzymes in cancer. *RNA Biology*, 15(6), 707-718. <https://doi.org/10.1080/15476286.2018.1471298>
48. Kudryavtseva, N. N., Avgustinovich, D. F., & Bakshtanovskaya, I. V. (2002). Behavioral and physiological markers of experimental anxiety induced in rats by exposure to model predator (cat) *Behav Brain Res*, 136(1), 203-214. doi: 10.1016/s0166-4328(02)00101-9
49. Kupper, N., de Moor, M. H., Verweij, K. J., Treur, J. L., Penninx, B. W., Beekman, A. T., ... & Boomsma, D. I. (2011). Genome-wide association meta-analysis of personality in Dutch adults. *Nature genetics*, 43(2), 116-119.

50. Laumonier, F., Shoubridge, C., Antar, C., Nguyen, L. S., Van Esch, H., Kleefstra, T., . . . Raynaud, M. (2009). Mutations of the UPF3B gene, which encodes a protein widely expressed in neurons, are associated with nonspecific mental retardation with or without autism. *Molecular Psychiatry*, 14(6), 615-616. doi: 10.1038/mp.2009.23
51. Lee, Y. H., Kim, J. H., Song, G. G. (2014). Association between CELF4 gene polymorphisms and risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis. *Gene*, 545(2), 175-179. doi: 10.1016/j.gene.2014.06.042
52. Lightfoot, T. J., Johnston, W. T., Painter, D., Simpson, J., Roman, E., Skibola, C. F., ... & Taylor, G. M. (2010). Genetic variation in the folate metabolic pathway and risk of childhood leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 115(19), 3923-3929.
53. Liu, Q., Li, X., Li, Y., Li, W., Li, B., Zhang, L., ... & Yu, H. (2010). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism influences the association of the methylentetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism with late-life depression. *Journal of affective disorders*, 126(3), 587-593.
54. Li, B., Li, T., Wang, X., Li, J., Zou, J., Jia, M., Li, X., Zhang, T., Wang, Y., Zhou, Y., Liu, J., Liu, Y., Yang, X., Guo, H. (2015). Common variant in CELF4 gene associated with advanced age-related macular degeneration in the Chinese population. *PLoS One*, 10(10), e0142378. doi: 10.1371/journal.pone.0142378
55. Li, T., Yu, S., Li, Y., Zhang, Y., & Zhang, Z. (2015). A common variant of the COMT gene is associated with increased risk of schizophrenia in Chinese population. *Neuroscience Letters*, 584, 362-366. doi: 10.1016/j.neulet.2014.10.020
56. Lin, M., Zhao, Y., Zhou, L., Li, X., Li, Y., Chen, Z., ... & Li, W. (2020). Evidence for the association between MAPT gene rs242557 and major depressive disorder in the Chinese Han population. *Journal of affective disorders*, 276, 1147-1153.
57. Liu, J. Z., van Sommeren, S., Huang, H., Ng, S. C., Alberts, R., Takahashi, A., ... & Weersma, R. K. (2015). Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nature genetics*, 47(9), 979-986.
58. Liu, C. M., Zheng, H., Li, X. L., Hu, M. Y., Li, D. D., & Zhang, X. Y. (2019). Involvement of DNA methylation-mediated TEF down-regulation in the development of epilepsy. *Neuroscience*, 422, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.08.021>
59. Lu, W. J., Lin, Y. H., & Chen, H. H. (2016). The association between polymorphism of the CRH gene and major depression disorder in a Taiwanese population. *Psychiatry research*, 243, 414-418.
60. Liu, Y. Z., Wang, Y. X., Jiang, C. L., & Zhang, F. (2019). Association between CRHR1 gene polymorphisms and depression susceptibility: a meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 246, 752-764.
61. \*Luciano, M., Davies, G., Summers, K. M., Hill, W. D., Hayward, C., Liewald, D. C., ... & Deary, I. J. (2021). The influence of X chromosome variants on trait neuroticism. *Molecular psychiatry*, 26(2), 483-491.
62. \*Luciano, M., Hagenaars, S. P., Davies, G., Hill, W. D., Clarke, T. K., Shiri, M., ... &

- Deary, I. J. (2018). Association analysis in over 329,000 individuals identifies 116 independent variants influencing neuroticism. *Nature genetics*, 50(1), 6-11.
63. Luciano, M., Miyajima, F., Lind, P. A., Bates, T. C., Horan, M., Harris, S. E., ... & Deary, I. J. (2010). Variation in the dysbindin gene and normal cognitive function in three independent population samples. *Genes, Brain and Behavior*, 9(7), 658-667.
64. McRae, A. F., Powell, J. E., Henders, A. K., Bowdler, L., Hemani, G., Shah, S., ... & Montgomery, G. W. (2014). Contribution of genetic variation to transgenerational inheritance of DNA methylation. *Genome biology*, 15(5), R73. doi: 10.1186/gb-2014-15-5-r73
65. Meyer-Lindenberg, A., Buckholtz, J. W., Kolachana, B., R. Hariri, A., Pezawas, L., Blasi, G., Wabnitz, A., Honea, R., Verchinski, B., Callicott, J. H., Egan, M., Mattay, V., & Weinberger, D. R. (2006). Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(16), 6269–6274. <https://doi.org/10.1073/pnas.0511311103>
66. NCBI Gene. (2021). PINX1 PIN2/TERF1 interacting, telomerase inhibitor 1 [Homo sapiens (human)]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/54983>
67. NCBI Gene. (2021). POLR3H RNA polymerase III subunit H [Homo sapiens (human)]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/146956>
68. Nedic Erjavec, G., Konjevod, M., Nikolac Gabaj, N., Svob Strac, D., Grkovic, I., Tudor, L., ... & Pivac, N. (2018). Association between the CYP1B1 polymorphisms, smoking and neuroticism on the risk of developing lung cancer. *Journal of cancer research and*
69. Okbay, A., Baselmans, B. M., De Neve, J. E., Turley, P., Nivard, M. G., Fontana, M. A., ... & Cesarini, D. (2016). Genetic variants associated with subjective well-being, depressive symptoms, and neuroticism identified through genome-wide analyses. *Nature Genetics*, 48(6), 624-633.
70. Otowa, T., Hek, K., Lee, M., Byrne, E. M., Mirza, S. S., Nivard, M. G., ... & Wray, N. R. (2016). Meta-analysis of genome-wide association studies of anxiety disorders. *Molecular psychiatry*, 21(10), 1391-1399.
71. Otowa, T., Yoshida, E., Sugaya, N., Yasuda, S., Nishimura, Y., Inoue, K., ... & Miyagawa, T. (2019). Genome-wide association study of neuroticism in the Japanese population. *Journal of human genetics*, 64(6), 501-508.
72. Pacher, P., Beckman, J. S., & Liaudet, L. (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological reviews*, 87(1), 315-424. doi: 10.1152/physrev.00029.2006
73. Plomin, R., DeFries, J. C., Craig, I. W., & McGuffin, P. (2003). *Behavioral genetics*
74. \*Power, R. A., & Pluess, M. (2015). Heritability estimates of the Big Five personality traits based on common genetic variants. *Translational psychiatry*, 5(7), e604-e604.
75. Power, R. A., & Toulopoulou, T. (2015). The genetics of early-life stress and the development of the brain. *Frontiers in human neuroscience*, 9, 333.
76. Qianrui Fan, et al. (2017). Integrating genome-wide association study and expression quantitative trait loci data identifies multiple genes and gene set associated with neuroticism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 75, 109-118. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.01.010>
77. Rangaswamy, M., Porjesz, B., Chorlian, D. B., Wang, K., Jones, K. A., Bauer, L. O., ... & Begleiter, H. (2004). Beta power in the EEG of alcoholics. *Biological psychiatry*, 55(7),

708-715. doi: 10.1016/j.biopsycho.2003.12.007

78. Ripke, S., O'dushlaine, C., Chambert, K., Moran, J. L., Kähler, A. K., Akterin, S., ... & Publications Committee: Mathew Christopher G 92 Blackwell Jenefer M 84 85 Brown Matthew A 86 Corvin Aiden P 13 18 McCarthy Mark I 99 Spencer Chris CA 82. (2013). Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nature genetics*, 45(10), 1150-1159.
79. Sabol, S. Z., Hu, S., Hamer, D., & A Hu, S. (1998). A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Nature Genetics*, 17(3), 395–398. <https://doi.org/10.1038/741>
80. Sánchez-Morán, I., García-Martínez, I., Fernández-Sánchez, M., Jiménez-Escrig, A., Rangel-Zúñiga, O. A., Blanco-Rojo, R., ... & López-Miranda, J. (2019). Polymorphisms of the serotonin transporter gene and their influence on the development of cardiovascular disease and depression in patients with familial hypercholesterolemia. *Journal of personalized medicine*, 9(1), 8.
81. Schlüter, T., Winz, O. H., Henkel, K., Eggermann, T., Mohammadkhani-Shali, S., Dietrich, C., Sander, T., Beste, C., Moll, G. H., & Hermann, A. (2021). Serotonin and Dopamine Receptors
82. \*Smith, D. J., Escott-Price, V., Davies, G., Bailey, M. E., Colodro-Conde, L., Ward, J., ... & O'Donovan, M. C. (2016). Genome-wide analysis of over 106 000 individuals identifies 9 neuroticism-associated loci. *Molecular psychiatry*, 21(6), 749-757.
83. Skibola, C. F., Bracci, P. M., Halperin, E., Conde, L., Craig, D. W., Agana, L., ... & Rothman, N. (2010). Genetic variants at 6p21. 33 are associated with susceptibility to follicular lymphoma. *Nature genetics*, 42(8), 661-665.
84. Stein, K., Maruf, A. A., Müller, D. J., Bishop, J. R., & Bousman, C. A. (2021). Serotonin transporter genetic variation and antidepressant response and tolerability: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Personalized Medicine*, 11(12), 1334.
85. Tansey, K. E., Guipponi, M., Perroud, N., Bondolfi, G., Domenici, E., Evans, D., ... & Gunasinghe, C. (2012). Genetic predictors of response to serotonergic and noradrenergic antidepressants in major depressive disorder: a genome-wide analysis of individual-level data and a meta-analysis. *PLoS medicine*, 9(10), e1001326.
86. Terracciano, A., Sanna, S., Uda, M., Deiana, B., Usala, G., Busonero, F., ... & Schlessinger, D. (2010). Genome-wide association scan for five major dimensions of personality. *Molecular psychiatry*, 15(6), 647-656. doi: 10.1038/mp.2008.113
87. \*Tochigi, M., Otowa, T., Hibino, H., Kato, C., Otani, T., Umekage, T., ... & Sasaki, T. (2006). Combined analysis of association between personality traits and three functional polymorphisms in the tyrosine hydroxylase, monoamine oxidase A, and catechol-O-methyltransferase genes. *Neuroscience Research*, 54(3), 180-185.
88. Trujillo-Hernández, P. E., & Flores-Peña, Y. (2021). Exceso de peso y depresión asociados al Polimorfismo del Gen Transportador de la Serotonina (5-HTTLPR): Una revisión sistemática. *Enfermería Global*, 20(2), 653-677.



89. Tunbridge, E. M., & Harrison, P. J. (2011). Importance of the COMT gene for sex differences in brain function and predisposition to psychiatric disorders. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 8, 119–140. doi: 10.1007/7854\_2010\_82
90. Van den Berg, L., Monda, K. L., & Smoller, J. W. (2014). Genome-wide association studies of anxiety disorders. *Current psychiatry reports*, 16(12), 520.
91. Wang, X., Chen, Y., Zhang, J., Liu, L., Shi, Y., Tang, Y., ... & Zhang, K. (2017). Genetic variants of 5-HTTLPR polymorphism and major depressive disorder: a meta-analysis of 29006 cases and 36483 controls. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13, 1841.
92. Wingo, A. P., Gibson, G., Bloodworth, L. T., Nichols, T., Davey Smith, G., & Martin, J. (2017). Candidate genes and response to rasag
93. \*Wray, N. R., James, M. R., Gordon, S. D., Dumenil, T., Ryan, L., Coventry, W. L., ... & Martin, N. G. (2009). Accurate, large-scale genotyping of 5HTTLPR and flanking single nucleotide polymorphisms in an association study of depression, anxiety, and personality measures. *Biological psychiatry*, 66(5), 468-476.
94. Wu, H., Wang, C., & Liu, X. (2019). A genetic variant in CACNA1E is associated with cognitive impairment in Parkinson's disease in a Chinese population. *Neurological Research*, 41(6), 499-505. <https://doi.org/10.1080/01616412.2019.1582079>
95. Xu, J., He, G., Zhu, J., Zhou, X., & Li, Q. (2015). Association of neuroticism and serotonin transporter gene polymorphism with poststroke depression in Chinese patients. *Journal of affective disorders*, 187, 114-119. doi: 10.1016/j.jad.2015.08.035
96. Xu, M. Q., Xing, Q. H., Zheng, Y. L., Li, S., Gao, J. J., He, G., Guo, T. W., Feng, G. Y., Xu, F., He, L. (2004). Association of tryptophan hydroxylase gene polymorphisms with bipolar disorder in Chinese patients. *Neuroreport*, 15(1), 145-147. doi: 10.1097/01.wnr.0000107079.35092.02
97. Xu, Q., Wang, S., Li, M., Su, X., Yang, F., Li, S., ... & Liu, X. (2014). An association study of the SNP rs2021722 with Alzheimer's disease in the Chinese Han population. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 10, 1717–1721.
98. Yu, Y. W., Chen, T. J., Hong, C. J., Chen, H. M., Tsai, S. J., & Wu, H. C. (2005). Association study of the dopamine D4 receptor gene and personality traits in a young Chinese Han population. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 133(1), 54-57. doi: 10.1002/ajmg.b.30143
99. Zang, J., Liu, Y., Shi, X., Qu, H., Zhang, L., Zhang, Y., . . . Li, T. (2019). Association between IL1RAPL1 gene polymorphism and schizophrenia: a case-control study. *Annals of General Psychiatry*, 18, 3. doi: 10.1186/s12991-019-0203-70
100. Zhang, L., Wang, Y., Yang, L., Liu, Y., Liu, S., Li, B., ... & He, L. (2014). Association between rs2021722 located in the upstream region of the DRD2 gene and schizophrenia in the Chinese population. *Psychiatry research*, 220(1-2), 49-52.



