

<b>Universidad</b>	Universidad Autónoma de Manizales
<b>Programa Académico</b>	Ingeniería Biomédica
<b>Nombre del Semillero</b>	Neuroaprendizaje
<b>Nombre del Grupo de Investigación (si aplica)</b>	Neuroaprendizaje
<b>Línea de Investigación (si aplica)</b>	Biología molecular y salud
<b>Nombre del Tutor del Semillero</b>	Kelly Yojanna Cardona Londoño
<b>Email Tutor</b>	Kelly.cardonal@autonoma.edu.co
<b>Título del Proyecto</b>	Marcadores Sanguíneos Moleculares del estrés y Expresión Génica en víctimas del Conflicto Armado Colombiano
<b>Autores del Proyecto</b>	Francia Restrepo-de Mejía, Jessica Ximena Ríos-Pineda, Jhonny Fernando García-Aguirre, Kelly Yojanna Cardona-Londoño, Maradey Mercedes Arias-Mendoza, Mary Orrego-Cardozo
<b>Ponente (1)</b>	Maradey Mercedes Arias Mendoza
<b>Documento de Identidad</b>	C.C. 1.192.769.418
<b>Email</b>	maradey.ariasm@autonoma.edu.co
<b>Ponente (2)</b>	
<b>Documento de Identidad</b>	
<b>Email</b>	
<b>Teléfonos de Contacto</b>	322-650-7255
<b>Nivel de formación de los estudiantes ponentes (Semestre)</b>	Cuarto semestre
<b>MODALIDAD</b>	<b>PÓSTER</b>
<b>Área de la investigación (seleccionar una- Marque con una x)</b>	• Propuesta de Investigación
	• Ciencias Naturales
	• Ingenierías y Tecnologías
	• <b>Ciencias Médicas y de la Salud. X</b>
	• Ciencias Agrícolas
	• Ciencias Sociales
	• Humanidades
• Artes, arquitectura y diseño	

# Marcadores Sanguíneos Moleculares del estrés y Expresión Génica en víctimas del Conflicto Armado Colombiano

Francia Restrepo-de Mejía<sup>1</sup>, Jessica Ximena Ríos-Pineda<sup>2</sup>, Jhonny Fernando García-Aguirre<sup>3</sup>, Kelly Yojanna Cardona-Londoño<sup>4</sup>, Maradey Mercedes Arias-Mendoza<sup>5</sup>, Mary Orrego-Cardozo<sup>6</sup>

## Resumen

El conflicto armado colombiano ha dejado como consecuencia un total de 8.731.105 víctimas registradas hasta agosto de 2018; estos acontecimientos han desencadenado en las víctimas patologías psiquiátricas como el trastorno de estrés postraumático (TEPT), capaz de generar cambios psicológicos y conductuales incapacitantes. Este proyecto busca conocer las posibles alteraciones presentes a nivel orgánico en víctimas del conflicto armado asociados al TEPT, por medio de la cuantificación de marcadores sanguíneos moleculares del estrés y la evaluación de la expresión génica. Finalmente, esta investigación busca establecer posibles marcadores biológicos del estrés en víctimas de conflicto, que contribuyan a la caracterización y desarrollo de estrategias de intervención e implementación de políticas públicas de atención integral a esta población en Colombia.

**Palabras clave:** Marcadores moleculares, perfil de expresión génica, Trastorno de Estrés Postraumático, Víctima.

## 1. Planteamiento del problema

El conflicto armado colombiano ha sido heterogéneo, tanto en sus características temporales como en los territorios comprometidos y, en los actores involucrados. En reconocimiento del carácter cambiante del conflicto armado, de sus protagonistas y de sus contextos, el grupo de memoria histórica en Colombia (GMH) identifica cuatro períodos en su evolución. El primer período (1958-1982) marca la transición de la violencia bipartidista a la subversiva, con proliferación de las guerrillas. El segundo período (1982-1996) se distingue por la proyección política, la expansión territorial y el crecimiento militar de las guerrillas y el surgimiento de los grupos paramilitares, además de formulación de una nueva Constitución Política en 1991. El tercer período (1996-2005) marca el umbral de recrudescimiento del conflicto armado y, finalmente el cuarto período (2005-2012) marca la reorganización del conflicto, con una amplia ofensiva militar por parte del Estado, para, posteriormente llegar en el año 2016 a la implementación del proceso de paz con la guerrilla de las FARC (1).

---

<sup>1</sup> Docente Investigador, Universidad Autónoma de Manizales, [francia46@gmail.com](mailto:francia46@gmail.com)

<sup>2</sup> Joven investigadora para la paz – Colciencias, Universidad Autónoma de Manizales, [jessicax.riosp@autonoma.edu.co](mailto:jessicax.riosp@autonoma.edu.co)

<sup>3</sup> Docente Investigador, Universidad Autónoma de Manizales, [jfergarcia@autonoma.edu.co](mailto:jfergarcia@autonoma.edu.co)

<sup>4</sup> Docente Investigadora, Universidad Autónoma de Manizales, [kelly.cardonal@autonoma.edu.co](mailto:kelly.cardonal@autonoma.edu.co)

<sup>5</sup> Ingeniería Biomédica, Tercer semestre, Universidad Autónoma de Manizales, [maradey.ariasm@autonoma.edu.co](mailto:maradey.ariasm@autonoma.edu.co)

<sup>6</sup> Docente Investigadora, Universidad Autónoma de Manizales, [maryorrego@autonoma.edu.co](mailto:maryorrego@autonoma.edu.co)

El resultado de esta historia de violencia ha sido las miles de víctimas que hoy son reconocidas por el gobierno, indemnizadas o sus tierras restituidas, según la ley 1448 de 2011. En Colombia, la atención a esta población se ha enfocado principalmente en los aspectos sociales, jurídicos y de atención en salud, a través de programas gubernamentales, cuya finalidad es la ejecución de políticas públicas para la prevención, protección, atención, asistencia y reparación integral a las víctimas (2). Esta es una iniciativa del gobierno nacional a través del Sistema Nacional de Atención y Reparación Integral a las Víctimas – SNARIV, que busca atender los impactos psicosociales y los daños en la salud física y mental de las víctimas ocasionados por el conflicto armado, en los ámbitos individual, familiar y comunitario con el fin de mitigar su sufrimiento emocional, contribuir a la recuperación física y mental y a la reconstrucción del tejido social en sus comunidades (2).

En la ciudad de Manizales, la población víctima del conflicto armado es atendida, principalmente, a través de las dos sedes de la Unidad de Atención y Reparación Integral a las Víctimas donde se efectúa la restitución de derechos a esta población; sin embargo, las intervenciones psicosociales sobre las víctimas de conflicto armado son limitadas. El departamento de Caldas no implementa actualmente el PAVSIVI (Programa de atención psicosocial y salud integral a víctimas) dentro de sus políticas públicas, lo cual es bastante preocupante ya que la proporción de víctimas en el departamento es significativa y por lo tanto, no se está brindando garantía integral sobre la salud y la protección social de esta población, lo cual va en contraposición a las políticas y retos nacionales planteados para encarar el posconflicto.

Dentro de los múltiples efectos negativos que deja la violencia, se incluyen patologías psiquiátricas como el trastorno de estrés postraumático (TEPT), una condición que afecta a individuos que han sufrido un evento traumático y que tiene la capacidad de generar cambios psicológicos y conductuales. Cambios que interfieren en el entorno personal, familiar y social de los individuos; generando discapacidad. Es relevante agregar que se considera evento traumático el suceso que tenga la capacidad de generar miedo, impotencia o terror ante la inminencia de lesión o muerte (3). En las personas víctimas de violencia quedan huellas a nivel molecular y de expresión génica, debido a las respuestas adaptativas del organismo antes el estrés. Los cambios orgánicos asociados al estrés pueden dar como resultado, entre otros, un aumento en la presión sanguínea, aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias (IL6, IL8, IL10, IL-1) que estimula la producción de hormonas como los glucocorticoides (ejemplo, cortisol) (4), que a su vez perpetúan la respuesta inflamatoria por un mecanismo de retroalimentación en el cual la producción de cortisol estimula el incremento en la producción de citoquinas proinflamatorias. Los sistemas que regulan la respuesta al estrés incluyen componentes endocrinos y vías de neurotransmisión en áreas cerebrales como la amígdala, implicadas en la respuesta al miedo.

Diversos estudios han identificado diferentes genes como marcadores de riesgo de TEPT; sin embargo, la heterogeneidad poblacional y las diferencias individuales (genéticas y ambientales) han hecho difícil la identificación de marcadores genéticos válidos. Cobra, por lo tanto, una especial importancia el conocimiento de los cambios que se pueden haber presentado a nivel orgánico, relacionados específicamente con algunos marcadores sanguíneos de estrés y con niveles de expresión génica (3).

Es así como surge la pregunta de investigación “¿Cuáles son los niveles de marcadores sanguíneos de estrés y la expresión génica presentes en víctimas del conflicto armado colombiano?”, debido a que no se han podido identificar genes específicos que sean vinculantes directos con el TEPT por el componente multifactorial y poligénico de este trastorno.

Con este proyecto, se realizará evaluación de transcriptoma, lo cual permitirá determinar cuándo y en qué regiones está activado o desactivado cada gen en los sujetos evaluados (5). Los resultados que se buscan con este abordaje, a corto plazo, es realizar una caracterización de marcadores moleculares en la población de estudio, lo cual aporta al conocimiento de los cambios biológicos que pueden estar presentes y poder

mejorar las medidas de intervención posteriores. Además, a mediano plazo, esta investigación permitirá establecer un perfil genético de estrés y ansiedad en población colombiana, debido a que los pocos estudios que se han realizado no han evaluado nunca marcadores genéticos ni moleculares en este tipo de individuos. Con los hallazgos sugeridos, a largo plazo, se espera proponer genes o vías moleculares candidatas como marcadores moleculares sanguíneos de estrés postraumático y poder de esta manera aportar al conocimiento y manejo integral de las víctimas del conflicto.

## **2. Referente Teórico**

Entre los múltiples efectos negativos que deja la violencia, se incluyen patologías psiquiátricas como el Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT), una condición que afecta a individuos que han sufrido un evento traumático y que tiene la capacidad de generar cambios psicológicos y conductuales. Estos cambios interfieren el entorno personal, familiar y social de los individuos (3).

En los trastornos psiquiátricos, los sistemas neuroendocrino e inmune están interrelacionados para actuar como medio de adaptación del organismo (4) así, esta labor conjunta puede verse afectada cuando el individuo es sometido a un evento traumático, lo que desencadena estrés psicológico, definido como los acontecimientos y emociones que afectan la vida del individuo (4), y que le requiere una respuesta de adaptación por su parte; incluye cambios psicológicos y conductuales. Las evidencias científicas revelan que los cambios generados por TEPT son dependientes a la naturaleza del evento traumático al que haya sido sometido el individuo, su duración e intensidad; así como de la personalidad, estado psicológico, edad y sexo del individuo (4). Ante una situación de estrés, se incrementa la producción de CRH (hormona liberadora de corticotropina) en el hipotálamo, se secreta ACTH (hormona adrenocorticotropa) por la hipófisis, y se estimula a la glándula suprarrenal para producir glucocorticoides y cortisol, los cuales actúan sobre diversos elementos del sistema inmune. Así, el estrés es un potente inductor de la respuesta inmune, tanto humoral como celular, modificando las respuestas Th1 y Th2 (inmunidad adquirida o adaptativa) (4).

Diversos estudios hacia la identificación de variables genómicas en TEPT, han mostrado que genes como SLC64A, FKBP5 y ADCYAP1R1, y a su vez, las modificaciones epigenéticas que regulan la expresión de genes vinculados en el eje hipotálamo-pituitario-adrenal y en el circuito amígdala-corteza pre-frontal media-hipocampo, representan gran interés para la caracterización de biomarcadores y endofenotipos en TEPT (3); sin embargo, las diferencias individuales y la heterogeneidad poblacional han dificultado la caracterización de la población con TEPT.

## **3. Objetivos**

### **3.1 General:**

Caracterizar víctimas del conflicto armado colombiano mediante marcadores moleculares sanguíneos y establecer perfiles de expresión génica.

### **3.2. Específicos**

**3.2.1.** Determinar niveles de cortisol, proteína C-reactiva (PCR), factor de necrosis tumoral e interleucinas (IL 6, IL-8, IL-10 e IL-1) en víctimas de conflicto armado y controles.

**3.2.2.** Establecer los perfiles de expresión diferencial de genes en víctimas de conflicto armado y en controles.

**3.2.3.** Identificar asociaciones entre los marcadores moleculares sanguíneos y la expresión génica en víctimas de conflicto y controles.

#### **4. Metodología**

**Diseño experimental:** El proyecto de investigación se encuentra enmarcado dentro de un enfoque empírico-analítico, y alcance descriptivo inferencial, a partir de información predominantemente cuantitativa.

**Población y muestra:** La población de estudio está constituida por sujetos mayores de edad que han sido víctimas de conflicto armado y asisten a la Unidad de atención y reparación integral a las víctimas en la ciudad de Manizales. De allí se seleccionará una muestra intencional constituida por un grupo de 30 sujetos, mayores de 18 años, de ambos sexos y reconocidos como víctimas del conflicto armado colombiano, así mismo se conformará un grupo control de 30 sujetos mayores de 18 años, de ambos sexos y sin antecedentes de exposición a evento traumático y/o de violencia.

#### **Pasos metodológicos:**

Estudio cuasi experimental, que requiere de los siguientes pasos:

1. Aplicación de una encuesta sociodemográfica y de una escala de nivel de estrés.
2. Aplicación del protocolo de extracción de sangre periférica.
3. Aplicación del protocolo de detección de metabolitos asociados al estrés (glucocorticoides y marcadores de inflamación), mediante técnicas moleculares (ejemplo, ELISA).
4. Secuenciación del material genético obtenido a partir de muestras de sangre.
5. Implementación de pipeline bioinformático para establecer perfiles de expresión diferencial en los grupos de estudio.
6. Análisis estadístico para establecer posibles asociaciones entre los niveles de metabolitos y los perfiles de expresión diferencial.
7. Publicación de resultados.

#### **5. Resultados esperados**

Identificar los cambios fisiológicos asociados a las respuestas de estrés en víctimas del conflicto armado mediante marcadores moleculares sanguíneos y perfiles de expresión génica, para así, a largo plazo caracterizar y sugerir medidas terapéuticas más eficientes (farmacológicas o no farmacológicas) dirigidas hacia la población víctima del conflicto armado en Colombia.

De la misma manera, se espera que los resultados de esta investigación impacten las políticas públicas departamentales y locales, de manera que se establezca una política de atención a las víctimas de conflicto armado, que incluya no solo lo jurídico y social sino también el componente biológico que influencia directamente el componente psicosocial en esta población.

Adicionalmente, se espera la publicación de un artículo científico en revista indexada y la participación en eventos científicos, que permitan a la comunidad académica y a la población en general conocer los resultados de la investigación y comprender mejor las características y necesidades de las víctimas en Colombia.

Finalmente, este proyecto contribuirá a la formación académica y científica de un joven investigador y un estudiante de semillero de investigación, lo cual permitirá fortalecer el desarrollo del grupo de investigación Neuroaprendizaje y así mismo fomentará la investigación científica en la región.

## **6. Impactos**

A corto plazo se espera aportar una caracterización biológica de las víctimas del conflicto armado colombiano, para complementar el abordaje psicosocial y así contribuir con un impacto positivo en el proceso de recuperación y adaptación de esta población. La expectativa a mediano plazo es demostrar que la población víctima de conflicto armado en Colombia necesita atención diferencial y planes de atención psicosocial en nuestra ciudad; así, a largo plazo se pueden proponer genes o vías moleculares candidatas como marcadores de estrés postraumático que permitan realizar una caracterización de esta población colombiana

## **Bibliografía**

1. Fajardo D. Estudio sobre los orígenes del conflicto social armado, razones de su persistencia y sus efectos más profundos en la sociedad colombiana. Contribución al entendimiento del conflicto armado en Colombia Consultado en: [https://www.mesadeconversaciones.com.co/sites/default/files/Informe%20Comisi\\_n%20Hist\\_rica%20del%20Conflicto%20y%20sus%20V\\_ctimas%20La%20Habana,%20Febrero%20de.2015;20:2015](https://www.mesadeconversaciones.com.co/sites/default/files/Informe%20Comisi_n%20Hist_rica%20del%20Conflicto%20y%20sus%20V_ctimas%20La%20Habana,%20Febrero%20de.2015;20:2015).
2. La ep, social odp, de d, prevención py, de servicios yp. Programa de atención psicosocial y salud integral a víctimas en el marco de la ley 1448 de 2011.
3. Guillén-Burgos HF, Gutiérrez-Ruiz K. Avances genéticos en el trastorno por estrés postraumático. Revista Colombiana de Psiquiatría. 2017.
4. Solano L, Velásquez E. Efecto inmunomodulador del estrés psicológico. Salus. 2012;16(1).
5. Söndergaard HP, Hansson L-O, Theorell T. The inflammatory markers C-reactive protein and serum amyloid A in refugees with and without posttraumatic stress disorder. Clinica chimica acta. 2004;342(1-2):93-8.