

Trastorno depresivo mayor: una mirada genética*

Major depressive disorder: a genetic view

Marcos Restrepo-Arango**

ORCID 0000-0002-7980-3775

Universidad Pontificia Bolivariana

Emmanuel Sánchez-Díaz

ORCID 0000-0003-2141-2971

Universidad Pontificia Bolivariana

María Camila Vélez-Peláez

ORCID 0000-0001-5517-9640

Universidad Pontificia Bolivariana

Juan Sebastián Marín-Cárdenas

ORCID 0000-0001-6386-391X

Universidad Pontificia Bolivariana

Lina María Martínez-Sánchez

ORCID 0000-0002-9555-0843

Universidad Pontificia Bolivariana

Daniel Gallego-González

ORCID 0000-0001-5049-7877

Universidad Pontificia Bolivariana

Recibido: 19 de octubre de 2016

Revisado: 2 de enero de 2017

Aceptado: 3 de febrero de 2017

Resumen

El trastorno depresivo mayor es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de diferentes síntomas, que van desde no poder comer o dormir, hasta el no disfrute de las actividades que antes resultaban placenteras, ideas de minusvalía y suicidio. Las investigaciones del campo de las neurociencias y de las enfermedades psiquiátricas en especial, tienden cada vez más a buscar los posibles orígenes genéticos que expliquen su desarrollo y progresión. En esta revisión de la literatura se presenta lo reportado en estudios que no solo describen la enfermedad desde los trastornos neurofisiológicos, sino también desde alteraciones genéticas y epigenéticas, con el fin de brindar un mayor entendimiento de las bases moleculares y fisiopatológicas de esta patología psiquiátrica.

Palabras clave: trastorno depresivo mayor, genética, polimorfismos, fisiopatología, agente neurotransmisor.

* Artículo de investigación. Grupo Biología de Sistemas, Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad Pontificia Bolivariana.
DOI: <http://dx.doi.org/10.15332/s1794-9998.2017.0002.11>

** Correspondencia: Marcos Restrepo-Arango, Universidad Pontificia Bolivariana. Dirección postal: sede Central Medellín, Circular 1 No. 70-01, Medellín, Colombia. Correo electrónico: marcos.restrepo@upb.edu.co

Abstract

Major depressive disorder is a disease that is characterized by the presence of different symptoms, ranging from not being able to eat or sleep, to not enjoy activities that were previously pleasurable, ideas of disability and suicide. Research in the field of neurosciences and psychiatric diseases in particular, increasingly tend to seek the possible genetic origins that explain the development and progression of them. In this review of the literature, is presented what has been reported in studies, that not only describe the disease from its neurophysiological disorders, but also from the genetic and epigenetic alterations, in order to provide a better understanding of the molecular and physiopathological bases of this psychiatric pathology.

Keyword: depressive disorder, major, genetics, polymorphism, physiopathology, neurotransmitter agents.

Introducción

La existencia del trastorno depresivo mayor (TDM) como diagnóstico clínico data desde la antigua Grecia, donde se le daba el nombre de melancolía (Villanueva, 2013) hasta la actualidad, ahora definido por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición (DSM V por sus siglas en inglés) “la característica esencial de un trastorno depresivo mayor es un curso clínico caracterizado por uno o más episodios depresivos mayores sin historia de episodios maníacos, mixtos o hipomaníacos...” lo que provoca el cumplimiento de unos criterios estrictamente establecidos. Esta es una de las enfermedades psiquiátricas más comunes en la población, no solo se caracteriza por irregularidades del afecto y del estado de ánimo, sino también por anormalidades cognitivas, alteraciones en el apetito y el sueño, fatiga y otros trastornos metabólicos, endocrinos o inflamatorios, y la convierte así como una enfermedad sistémica y multifactorial. De manera paralela es un trastorno que afecta todos los esquemas de la vida, como el entorno familiar, las relaciones personales y las condiciones laborales (Villanueva, 2013).

El TDM es una de las principales causas de mortalidad y discapacidad a nivel mundial y la edad promedio en la que se presenta es a los 30.4 años (Hasin, Goodwin, Stinson & Grant, 2005), sin embargo, en niños y adolescentes también es una causa importante de suicidio y morbilidad (Nardi,

Francesconi, Catena-Dell’osso & Bellantuono, 2013). Su incidencia en la pre-adolescencia oscila entre el 0,5 % y 2,5 %, y del 2,5 % al 8 % durante la adolescencia, con una prevalencia total estimada entre el 4 % y el 8 % del total de esta población (Nardi, et al., 2013).

Se han estudiado los factores asociados con el desarrollo del TDM, se encuentran rasgos de personalidad como la inestabilidad emocional, baja autoestima, desorden de ansiedad de aparición temprana, historia previa de depresión y factores externos de la esfera psico-social como traumas de la infancia, eventos vitales estresantes, pérdida parental, problemas maritales, pobre soporte social y bajo nivel educativo (Kendler, Gardner & Prescott, 2006), de hecho se ha demostrado que de los pacientes con el trastorno, del 60 % al 70% sufrieron una situación estresante de moderada a severa antes de la aparición de los síntomas (Kessing & Bukh, 2013).

El trastorno depresivo mayor va más allá de la enfermedad en sí misma y de sus manifestaciones clínicas, pues se ha demostrado que puede aumentar el riesgo de sufrir ciertas enfermedades, como trastornos cardiovasculares y síndrome metabólico (Vancampfort, Correll, Wampers, Sienaert, Mitchell, De Herdt, Probst, Scheewe & De Hert, 2013; Chew, Vos, Mohd-Sidik & Rutten, 2016). Estas consecuencias somáticas pueden atribuirse a trastornos inflamatorios, autoinmunes y del eje

hipotálamo-hipofisario adrenal que han demostrado tener mayor incidencia en pacientes deprimidos (Vancampfort et al., 2013).

La heterogeneidad del trastorno depresivo mayor permite hacer una diferenciación en su etiología y el tipo de sintomatología presentada: el síndrome metabólico y los trastornos del proceso inflamatorio se asocian a la presentación atípica de la depresión, así mismo, la hipercortisolemia apunta a la depresión melancólica como manifestación neuropsiquiátrica (Penninx, Milaneschi, Lamers & Vogelzangs, 2013).

A pesar de que los factores asociados al TDM y los procesos neurobiológicos desencadenados por este, han sido ampliamente estudiados y están claramente descritos, existe aún un componente de este trastorno que subyace a los cambios neuroanatómicos y funcionales, y que algunos estudios han insinuado pero que aún es discutido y es tema de estudio; este componente hace referencia a los cambios moleculares y a nivel genético, así como lo ha sugerido el meta análisis de Sullivan, Neale & Kendler (2000) que incluyó estudios de adopción con gemelos, y que encontró que probablemente la heredabilidad del TDM se encuentra entre el 31 % y el 42 %, heredabilidad que probablemente está en relación con ciertas alteraciones cromosómicas y cambios epigenéticos como se discutirá más adelante (Sullivan et al., 2000).

Metodología

El presente manuscrito corresponde a una revisión de la literatura que describe el estado del arte del TDM y sus bases fisiopatológicas, con énfasis en los nuevos avances realizados en el campo de la genética, epigenética y neurociencias. Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed y ScienceDirect, teniendo en cuenta los descriptores DeCS generados a través de BIREME, aplicando las siguientes fórmulas de búsqueda: “(Major depressive disorder) AND genetics”, “(major depressive disorder) AND polymorphism”, “major depressive disorder AND epigenetics”, “neurotransmitter agents AND depressive disorder”, “(epigenomics) AND depressive disorders”. Fueron seleccionados artículos originales de tipo experimental, revisiones

sistemáticas, meta análisis y algunas revisiones de la literatura, seleccionadas por su relevancia teórica. Como criterios de inclusión se establecieron los idiomas inglés y español, la disponibilidad del artículo completo en versión pdf y fecha de publicación entre 2012 y 2017, a excepción de dos artículos de 2009 y 2011, incluidos por sus hallazgos, población de estudio y relevancia teórica. La búsqueda fue realizada de forma individual por los autores, entre noviembre y diciembre de 2016, y entre octubre y noviembre de 2017. A continuación se describen los aspectos más relevantes respecto a la etiología, fisiopatología, avances en genética y epigenética reportados en los estudios revisados.

Etiología molecular

La etiología de este trastorno es desconocida, sin embargo, con frecuencia está asociada a una experiencia emocional traumática o una manifestación de otra enfermedad, generalmente neurológica o endocrina, que desencadena sus síntomas (Villanueva, 2013; Vidakovic, 2016). La prevalencia es mayor en mujeres y casi el 50 % del riesgo de padecer depresión se asocia a factores genéticos (Villanueva, 2013; Nardi et al, 2013). Se ha encontrado una diferencia entre la morfología del sistema neuronal cortico-límbico estriatal entre hombres y mujeres que sufren de trastorno depresivo mayor, que radica en la cantidad de materia gris que se encuentra entre los componentes de este sistema neuronal, lo que explica las diferentes manifestaciones de la enfermedad y posibilita la creación de un tratamiento dirigido y específico según el sexo (Kong, 2013).

A pesar de tener una etiología poco reconocida se han encontrado algunos aspectos genéticos que permitirán ampliar su entendimiento y comportamiento hereditario. Uno de estos aspectos está relacionado con el ácido ribonucleico (ARN) involucrado en diferentes procesos celulares: se conoce que el genoma, además de producir ARN mensajero (ARNm) para producir proteínas, también produce micro ARN (miARN). Este, además de ser muy conservado entre especies y participar de manera crítica en procesos metabólicos, suprime la transcripción de diferentes genes escindidos e inhiben

la producción de ARNm lo cual es un aspecto importante para su estudio (Villanueva, 2013).

La falta de regulación de miRNA está asociada a diferentes enfermedades y sus niveles pueden ser cuantificados a través de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-TR, por sus siglas en inglés); así mismo, podrían ser utilizados como posibles blancos moleculares terapéuticos futuros si se logran identificar como factores etiológicos (Villanueva, 2013). Ciertas alteraciones de varios miARN, como miR-30e, miARN-182 y miARN-132, que regulan negativamente la expresión del factor neurotrófico del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés), mostraron niveles séricos elevados en el trastorno depresivo mayor, lo que permitió divagar sobre su papel en esta enfermedad y posible impacto en la predisposición genética (Villanueva, 2013).

Generalidades fisiológicas

En las últimas décadas se han dilucidado múltiples elementos de la fisiopatología del trastorno depresivo mayor, los cuales comprenden la plasticidad sináptica, neurogénesis, procesos inmunológicos, sociales, factores epigenéticos, entre otros, algunos de los cuales se mencionan a continuación (Tortero, 2015).

Estrés

El TDM se ha relacionado en múltiples ocasiones con una respuesta inadecuada del cuerpo al estrés (Villanueva, 2013), debido a una alteración del sistema inmune y a una disfunción del eje hipotálamo-hipofisario adrenal a causa de una situación maladaptativa (Hughes, Connor & Harkin, 2016). Independientemente de si la falla en la dinámica hormonal es causa o consecuencia del trastorno depresivo mayor, es importante resaltar que los niveles elevados de estrés y de glucocorticoides intervienen con la neurogénesis normal del hipocampo, cumpliendo de esta manera un papel importante en el desarrollo de enfermedades psiquiátricas (Villanueva, 2013).

Así los niveles elevados de estrés, al generar altas cifras de liberación de glucocorticoides, provocan

remodelación dendrítica, dando como resultado su regresión y a su vez alteraciones genéticas en la actina y la tubulina, indispensables para la adecuada progresión de la sinapsis (Wong, Chang & Law, 2013; Sarokhani, Delpisheh, Veisani, Sarokhani, Manesh & Sayehmiri, K. 2013). En las personas con trastorno depresivo mayor se ha evidenciado una alteración de las mutaciones post-traduccionales que sufren normalmente las proteínas del citoesqueleto de las dendritas debido al estrés, lo cual conlleva a su regresión, baja producción de espinas dendríticas, y generación de otro mecanismo que altera la correcta transmisión sináptica, lo que apoya la teoría de que estos cambios generan alteración en la interpretación y conducción de los impulsos que llevan las emociones (Wong et al., 2013). Dodd, Maes, Anderson, Dean, Moylan & Berk, (2013) encontraron que las neurotrofinas constituyen otro de los mecanismos moleculares involucrados en la neuroprogresión de las enfermedades psiquiátricas, debido a sus efectos sobre la regulación de la neurogénesis y la apoptosis, los neurotransmisores, procesos inflamatorios, procesos oxidativos y estrés nitrosativo, la disfunción mitocondrial, el cortisol, el eje hipotálamo-hipofisario adrenal y por último, las influencias epigenéticas (Dodd et al., 2013). Lo anterior hace pensar que el estrés no cumple únicamente un papel social y de presión psicológica, sino que también es capaz de generar alteraciones neurosensoriales que vale la pena estudiar para identificar cuál de estas se relaciona con el desarrollo del TDM.

Neurotransmisores

Otra de las hipótesis planteadas como la etiología son la alteración en las vías de los neurotransmisores como la dopamina, noradrenalina, glutamato y serotonina, que se han relacionado con la fisiopatología de la depresión, especialmente la serotonina, un neurotransmisor de monoamina derivada del L-triptófano que se encuentra en el tracto gastrointestinal, plaquetas y sistema nervioso central de seres humanos y animales (Tortero, 2015). Su papel como neurotransmisor y neuromodulador en la sensación de bienestar es bien conocida, debido a que afecta el estado de ánimo, las emociones, el sueño y el apetito (Gupta, Sharma, Garg, Singh &

Mondal, 2013). Cualquier alteración en el sistema de secreción o absorción de este neurotransmisor se ha visto relacionada con la esquizofrenia, depresión, trastornos compulsivos, desórdenes del sueño y del apetito, lo que lo convierte en objetivo de estudios etiológicos de trastornos del ánimo (Tortero, 2015).

Se ha planteado también que el TDM presenta variación entre estaciones para las cuales existen dos variantes genéticas asociadas al sistema de transporte serotoninérgico. El 5-HTTLPR que se asocia a la estacionalidad y el promotor del polimorfismo 5-HT 2A-1438G/A que está implicado directamente con el trastorno depresivo estacional (Heanisch, 2013) y otros estudios que proponen la relación del gen del transportador de serotonina (SLC6A4 y SLC6A1, respectivamente) como posible responsable de la patogénesis, apoyando así aún más las hipótesis que afirman el papel de la serotonina (Murphy, Moya, Fox, Rubenstein, Wendland & Timpano, 2013; Khan, Chen, Wang, Wen, Shen, Song, Li, Wang, Li, Xu, Ji & Shi, 2016). Más adelante se tratará más ampliamente el papel de la serotonina en el TDM.

Trastorno del sueño

En la práctica clínica, la somnolencia diurna excesiva y el insomnio son parte del algoritmo para diagnosticar TDM, por lo cual ciertos estudios se han enfocado en la serotonina como causante de estas alteraciones debido al papel fisiológico que cumple en este aspecto. (Tortero, 2015; Tesler, 2016; Haenisch, 2013); sin embargo, también se ha indagado sobre la posibilidad de que los trastornos del sueño precedan al trastorno depresivo mayor, lo que lleva a que personas no depresivas con antecedentes familiares de depresión, presentan comúnmente alteración en la fase de movimiento ocular rápido del sueño lo cual interroga si su papel es de causa o consecuencia. Para la relación entre estos trastornos, se ha propuesto la implicación de genes involucrados con la monoamina y el ciclo circadiano, relacionados con la respuesta a niveles elevados de estrés y a la posterior hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario adrenal, lo que vuelve a relacionar a la serotonina y a la regulación hormonal como parte de este trastorno (Dauvilliers, 2013; Bunney, 2013).

La asociación entre los síntomas de la depresión y la hipersomnia es compleja y bidireccional; la hipersomnia es una de las enfermedades que más se asocia a la depresión; sin embargo, la mayoría de los estudios sobre el tema solo hacen referencia a la somnolencia diurna y dejan atrás el tema realmente crítico: la duración y la calidad del sueño durante la noche (Tortero, 2015; Dauvilliers, 2013). Estudios basados en electroencefalografía han evidenciado diferencias significativas en la estructura del sueño de pacientes depresivos, comparados con pacientes sanos; se ha encontrado que los adultos con depresión presentan una disminución de la actividad de las ondas lentas del sueño (0.75-4.5 Hz), e incluso se ha propuesto este hallazgo como biomarcador de la respuesta al tratamiento y del curso de la enfermedad, sin embargo, los resultados han sido heterogéneos y hacen falta estudios que se enfoquen en identificar la direccionalidad de esta variable del TDM (Tesler, 2016).

Neuromodulación

Por otro lado, estudios con neuroimágenes han evidenciado que los pacientes con trastorno depresivo mayor presentan una disregulación en las redes neuronales que comprometen el circuito córtico-límbico-cerebelar (Guo, 2014; Dutta, 2014). Por medio del análisis de causalidad de Granger, una de las mejores técnicas actuales para detectar la conectividad efectiva entre diversas regiones cerebrales, se ha demostrado que las personas depresivas presentan un incremento del efecto excitatorio del hipocampo sobre la corteza cingulada anterior, y un incremento del efecto inhibitorio de las estructuras corticales dorsales por parte del hipocampo y la corteza cingulada anterior, poniendo en mesa de estudio a las interacciones neuronales y sinápticas como implicadas en esta patología (Guo, 2014; Gao, 2016).

Adicionalmente se ha encontrado una disminución significativa de la magnitud de respuesta hemodinámica espontánea de la corteza órbita-frontal y del núcleo caudado en 22 pacientes con diagnóstico de primer episodio depresivo mayor y que no habían sido tratados, en comparación con 22 controles sanos, lo que sugiere que los pacientes con trastorno depresivo mayor pueden tener alteraciones en el acoplamiento neurovascular y en la

fisiología cerebrovascular de estas dos regiones cerebrales (Gao, 2016). Esto hace cada vez más compleja y comprueba a su vez el papel multisistémico y dinámico que representa el TDM.

En otros estudios se ha encontrado que el trastorno depresivo mayor muestra actividad neuronal alterada en varias regiones del cerebro, como la amígdala, la corteza cingulada anterior, la corteza pregenual, la corteza prefrontal y el mesencéfalo; todas estas involucradas en el procesamiento de las emociones (Villanueva, 2013; Xia, 2015). Los estudios de neuroimagen funcionales de los procesos emocionales faciales realizados en pacientes con TDM muestran alteraciones entre regiones prefrontales subcorticales, límbicas y ventrales asociadas con la identificación y producción de emociones. Todas estas alteraciones en conjunto apuntan a una falta de inhibición en las estructuras límbicas relacionadas con la emoción durante el procesamiento cognitivo social, lo que deja como hipótesis el papel de los procesos de inhibición y procesamiento de las emociones como una posible etiología de carga importante en este trastorno (Cusi, Nazarov, Holshausen, MacQueen & McKinnon, 2012).

Componentes genéticos

Se han descrito algunas regiones cromosómicas relacionadas con el trastorno depresivo mayor, pero la gran mayoría de resultados que se encuentran disponibles en la literatura son inconsistentes o contradictorios. Estas diferencias se pueden explicar como resultado de los distintos métodos diagnósticos empleados, la utilización de muestras pequeñas, los fenómenos epigenéticos y la heterogeneidad alélica (Cohen-woods, 2013; Klengel, 2013). Lo que ha llevado a que los diferentes estudios se enfoquen en moléculas y etiologías diversas.

Heredabilidad

Un estudio realizado por la Genoma-Wide Association, no encontró una alteración genética estructural marcada en el trastorno depresivo mayor, pero sí se observan resultados sugestivos sobre el papel de la adenilato ciclasa 3, la galanina

y la serotonina sobre el desarrollo de la enfermedad (Wray, 2012) y la susceptibilidad familiar a la que conlleva, lo que los han convertido en objetivo de diversos estudios. Este resultado lo apoya la caracterización genómica del TDM más grande llevada a cabo hasta ahora, donde no se encuentra una causa genética fuerte y significativa a pesar de contar con una muestra de más de 18.000 pacientes (Ripke et al., 2013). La capacidad heredable de este trastorno también ha sido discutida, y aunque se ha encontrado cierta tendencia familiar no se ha logrado establecer que el TDM tenga capacidad heredable por sí solo, sino más bien como componente familiar en cuanto a los trastornos del ánimo en general se refiere (Edvardsen et al., 2009).

Hipótesis serotoninérgica

Desde otra perspectiva se ha experimentado con la participación genética de sustancias como la norepinefrina, el GABA, el glutamato y principalmente, la serotonina en el TDM (Jeon, Kim, 2016; Haberstick, Boardman, Wagner, Smolen, Hewitt, Killea-Jones, Tabor, Halpern, Brummett, Williams, Siegler, Hopfer, Mullan, 2016). En lo que respecta a la serotonina, específicamente un polimorfismo funcional en la región promotora del gen transportador denominado 5-HTTLPR, altera la transcripción del gen 5-HTT por consiguiente la adecuada actividad serotoninérgica. La variación en el alelo s produce una menor eficacia transcripcional de la serotonina, lo que puede explicar en parte los trastornos psiquiátricos y del ánimo. Aún, conociendo la probable relación biológica, la asociación entre 5-HTTLPR y el riesgo de trastorno depresivo mayor (TDM) no está clara (Kiyohara & Yoshimasu, 2010) termed 5-HTTLPR, alters transcription of the 5-HTT gene. The short variation (S allele lo cual ha llevado a que se desarrollen varios estudios en torno a esta relación.

Específicamente, la inserción/delección del polimorfismo promotor (5-HTTLPR) del gen del transportador de serotonina (SLC6A4) que se encontró en el alelo corto, presenta mayor estimulación que el situado en el alelo largo, ante estímulos negativos a nivel de la amígdala, lo que podría dar como resultado la alteración funcional de la serotonina. En un meta-análisis llevado a cabo sobre la asociación

de la mutación en este promotor de la serotonina con el trastorno depresivo unipolar se compararon 39 estudios, que permitieron encontrar que de manera pequeña, pero estadísticamente significativa, con un OR 1.08 IC 95%: 1.03-1.12, existe una relación entre los mismos, sin embargo los autores hacen salvedad de que no se puede descartar sea causa del azar, por lo tanto sería necesarios más estudios para establecer una relación fuerte (Clarke, Flint, Attwood & Munafò, 2010). Sin embargo, en un segundo estudio realizado por Karg, Burmeister, Shedden & Sen (2011) con una muestra de estudios mayor (N=54), pudieron evidenciar relación estadísticamente significativa determinada por el valor de p , pero sin estimados puntuales, que la mutación en el 5-HTTLPR en el alelo *s* ha aumentado el riesgo de padecer depresión bajo estrés; a su vez encontraron que se relaciona más con el antecedente de maltrato infantil y el desarrollo de depresión que con otros eventos estresantes en la vida (Katja, Margit, Kerby, & Srijan, 2011) Karg, Burmeister, Shedden & Sen (2011) y en otro estudio no se encontró asociación alguna entre este polimorfismo solo o en relación con eventos estresantes con el riesgo de TDM en ningún sexo (Risch, Herrell, Lehner, Liang, Eaves, Hoh, Merikangas, 2009) ISBN: "0306-4530 (Print, lo que evidencia la falta de congruencia entre los diferentes estudios y la necesidad de ampliar las investigaciones en este ámbito.

Adicionalmente, y de acuerdo con los estudios llevados a cabo por Jaworska, MacMaster, Foster & Ramasubbu (2016) y por Lee, Jeong, Kim, Ahn, Kim, Jung, Joo (2014), quienes pretendían reconocer la asociación existente entre ciertas alteraciones estructurales cromosómicas, específicamente una delección en una región promotora del cromosoma 17 (5HTTLPR) y un polimorfismo consistente en la sustitución de una metionina por una valina (VAL66MT), y su impacto en el grosor cortical y el volumen de algunas estructuras límbicas, encontrando que estas alteraciones estructurales modifican la actividad serotoninérgica con un grado de implicación en el procesamiento emocional y de recompensa en el TDD (Jaworska, 2016; Lee et al., 2014).

Sin embargo, no todos los estudios apuntan a que este polimorfismo sea un factor de riesgo para desarrollar trastornos del ánimo. Por el contrario, en

otro estudio se buscó demostrar en un meta análisis, la capacidad antidepresora de este polimorfismo. Para eso se revisaron 33 estudios, de los cuales 19 fueron en población caucásica y 11 en asiática, encontrando que la presencia de este polimorfismo representaba un predictor de riesgo fuerte para remisión y respuesta a medicamentos antidepresivos en población caucásica (OR = 1.58, C.I. 1.16-2.16, $p = 0.004$) y más débil (OR=2.10, C.I. 1.15-3.84, $p=0.02$) en la población asiática (Porcelli, Fabbri, & Serretti, 2012). Estos resultados impulsan a creer en una relación causal pero a la vez en un factor pronóstico positivo a la respuesta terapéutica.

Otros neurotransmisores

Se sabe que una capacidad hedónica intacta y un circuito neuronal de recompensa robusto, son factores protectores para la depresión, y que para esta última es necesario tener niveles corticales adecuados de dopamina y una capacidad intacta de sus receptores, lo que hara de este enfoque otro blanco de investigación genética y molecular para la enfermedad (Bogdan, Nikolova, Pizzagalli, 2013).

Por su parte, la norepinefrina, además de su acción como neurotransmisor, es otra hormona que se ha relacionado con el trastorno depresivo mayor. En este aspecto, se ha tratado de relacionar el polimorfismo T-182C (rs2242446) en la región promotora y G1287A (rs5569) en el exón 9 con la enfermedad, y aunque se hablaba sobre una posible asociación entre estos, un estudio obtiene como resultado que estos polimorfismos no generan susceptibilidad para desarrollar depresión, por lo que se necesitan más estudios para encontrar como se relacionan exactamente (Zhao, Huang, Ma, Jin, Wang, Zhu, 2013).

Hipótesis epigenética

En el área de la epigenética se ha encontrado que la metilación y la acetilación de las histonas cumplen un papel importante en varios procesos celulares, y últimamente ha sido asociado a enfermedades psiquiátricas y al abuso de drogas. Dependiendo de la zona afectada del cerebro y de los patrones de estimulación dados por la epigenética, la

alteración de estos dos sistemas podría tener diferentes acciones sobre la fisiopatología de la depresión. Es un reto encontrar cuáles son los genes que se encargan de la modificación de estos procesos y cómo la epigenética podría afectarlos para generar enfermedades como el trastorno depresivo mayor, al actuar sobre el sistema límbico que tiene como función principal la interpretación de las emociones (Sun, Kennedy, Nestler, 2013).

Marcadores genéticos

Las investigaciones de biomarcadores periféricos para el trastorno depresivo mayor, van desde la cuantificación de proteínas, ARNm y péptidos, hasta la búsqueda de moléculas en sangre y orina. Como soporte existe una base de datos llamada BDgene, que reportó 797 genes, 3119 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) y 789 regiones que dicen estar relacionados con la patogénesis del trastorno depresivo mayor (Chang, Gao, Li, Zhang, Du, Wang, 2013).

En un estudio se realiza una comparación de los marcadores genéticos del trastorno depresivo mayor comparados con los propios de la depresión sintomática sub-sindromal. Allí se encontró, a partir de la actividad de los leucocitos mediante la cuantificación del ácido desoxirribonucleico complementario (CADN), que estas dos enfermedades comparten y difieren en algunos aspectos genéticos, pero que la gran mayoría involucran el proceso de duplicación del ácido desoxirribonucleico (ADN) y los eventos de señalización por la IL-2, lo que hace pensar en la etiología que posiblemente tengan en común los trastornos del ánimo en general (Yi, Li, Yu, Yuan, Hong, Wang, Cui, Shi & Fang, 2012).

Dos estudios han planteado la relación que puede tener el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés). En uno de ellos se comparó el papel del polimorfismo del gen VEGFA con el del gen VEGFB en una población caucásica, que permitió encontrar que los haplotipos CC y TG del polimorfismo VEGFA son los más importantes en el desarrollo de la depresión y que se pueden encontrar elevados en suero, sirviendo como

pronóstico para el desarrollo de la misma (Galecki, Orzechowska, Berent, Talarowska, Bobińska, Gatecka, Lewiński, Maes, Szemraj, 2013). El otro estudio relaciona el papel del gen del receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2-KDR); los autores midieron los niveles en sangre de este marcador y lo encontraron relacionado con el desarrollo de depresión y compararon los resultados con pacientes sanos. El polimorfismo ELIM 1416 T / A es el que se sospecha hace parte de esta patogénesis (Galecki et al., 2013).

Las últimas décadas se ha investigado ampliamente sobre el perfil genético del trastorno depresivo mayor, lo que ha permitido generar un enfoque terapéutico y epigenético de la enfermedad, en miras de la mejora en su entendimiento. Así, por ejemplo, en un estudio publicado en 2013, se encontró que el gen del receptor muscarínico-2 (CHRM2) juega un papel importante en el riesgo de desarrollar depresión, donde 6 SNPs estarían aumentados en la corteza cerebral y serían los directamente involucrados (Schneider & Prvulovic 2013; Zarate, Mathews & Furey, 2013).

Adicionalmente, se han realizado estudios basados en el análisis de tejido cerebral post-mortem de pacientes que sufrían de trastorno depresivo mayor. Los resultados evidencian un aumento en el estrés apoptótico de las células con tres factores protectores aumentados: proteína de unión Y-1, COP1 y el FKGS2. Por otro lado, se encuentra una baja expresión de la proteína metalotioneína 1 M, que cumple un papel importante en la modulación del estrés oxidativo (Shelton, Claiborne, Sidoryk-Wegrzynowicz, Reddy, Aschner, Lewis, Mirnics, 2011).

Además de esto, se halló un estudio que describe el polimorfismo val158met del gen de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y su relación con la afectación de la sustancia blanca en pacientes con trastorno depresivo mayor, y que los pacientes con este polimorfismo tenían disfunción de la red corticolímbica (Seok, Choi, Lim, Lee, Kim, Ham, 2013; Cao, Wang, Wang, Qing, Zhang, Wu, 2014).

En otros estudios, los niveles de mRNA de los genes que codifican para la COX-2, MPO, iNOS y SPLA2-IIA se encuentran incrementados de manera significativa

en las células de sangre periférica de pacientes deprimidos, comparándolos con los controles (Galecki et al., 2013). A su vez, se demuestra que la expresión de genes del ciclo circadiano (clock genes) en el trastorno depresivo mayor se ve afectada por el tratamiento, junto con los niveles séricos de melatonina, péptido intestinal vasoactivo (VIP), cortisol y hormona adrenocorticotropa (ACTH) (Li, Liu, Xu, Gao, Wang, Zhang, Lu, 2013).

Retomando el neurotransmisor de la serotonina, se sugiere que el polimorfismo C de la familia del transportador del neurotransmisor, miembro 4 del gen (SLC6A4) cumple un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, sin presentar diferencias entre los grupos de edad que la padecen. En cuanto a la asociación existente entre este gen con el medio ambiente y el desarrollo de la enfermedad, los resultados encontrados afirman la influencia que tiene el medio ambiente en el desarrollo y el curso del trastorno depresivo mayor, pero no se evidenció relación alguna entre el gen SLC6A4 y el medio ambiente (Seripa, Panza, D'Onofrio, Paroni, Bizzarro, Fontana, Paris, Cascavilla, Copetti, Masullo & Pilotto, 2013; Peyrot, Middeldorp, Jansen, Smit, de Geus, Hottenga, Willemsen, Vink, Virding, Barragan, Ingelman-Sundberg, Sim, Boomsma & Penninx, 2013). Igualmente se han asociado los polimorfismos rs6295 y rs878567 del gen del receptor 1A de la serotonina (HTR1A) con el desarrollo de trastorno depresivo mayor, aunque se desconocen los mecanismos moleculares exactos de esta relación etiológica (Zhao et al., 2013; Kishi, Yoshimura, Fukuo, Okochi, Matsunaga, Umene-Nakano, Nakamura, Serretti, Correll & Kanelwata 2013, Vrshek-Schallhron, Stroud, Mineka, Zinbarg, Adam, Redei, Hammen & Craske, 2015).

Una de las grandes preocupaciones con las personas que sufren de trastorno depresivo mayor es la posibilidad de desarrollar tendencia suicida, lo que hace indispensable tener especial cuidado con estos pacientes y apresurar el tratamiento adecuado para darle solución. Para esto se trató de encontrar la relación entre el polimorfismo del factor de necrosis tumoral alfa - 308G > A, y se observó que el genotipo GG del TNF -alfa- 308G > presenta un aumento significativo en las personas que han tenido intentos de suicidio y que sufren de trastorno

depresivo mayor (Kim, Hong, Hwang, Lee, Yoon, Lee, Jung, Hahn & Na, 2013). Lo que sugiere como futuro enfoque de investigación, tener en cuenta a estos polimorfismos para el tratamiento complementario de las personas con trastorno depresivo mayor y tendencias suicidas.

Como método alternativo para encontrar las bases genéticas de esta enfermedad, algunos estudios han optado por buscar si los marcadores de otras enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia son compartidos con el trastorno depresivo mayor (Wen, 2016). Para esto Wen et al. (2016) en dos estudios diferentes compararon la presencia del gen de la Neuregulina 1 (NRG1) y el (NRGN) entre casos de esquizofrenia, casos de depresión mayor, casos de trastorno bipolar, y grupo control. Luego de aplicar 15 etiquetas por SNPs y relacionar diversos haplotipos entre estas tres enfermedades, los autores confirmaron que tanto el NRG1 y el NRGN son genes de susceptibilidad común compartida por los principales trastornos mentales en la población china Han y que el análisis de genes conocidos para otras enfermedades pueden ser un buen camino para entender el TDM y establecer nuevos métodos diagnósticos (Wen, Chen, Khan, Song, Wang, Li, Shen, Li, Shi, 2016; Wen, Chen, Khan, 2016). Por otro lado, esta misma relación se trató de demostrar en una población de Costa Rica, pero para este caso los autores, aunque no confirman la relación de este gen con el TDM, tampoco se atreven a descartarla debido a limitantes propias del estudio (Moon, Rollins, Mesén, Sequeira, Myers, Akil, Watson, Barchas, Jones, Schatzberg, Bunney, DeLisi, Byerley & Vawter, 2011). Estas discordancias demuestran que es mucho aún el camino que queda por recorrer en esta área del TDM.

En otros estudios se ha relacionado el BDNF y la chaperona molecular del retículo endoplasmático sigma 1, no solo con el trastorno depresivo mayor sino también con la interrelación entre esta y las enfermedades cardiovasculares, donde para ambas entidades, el BDNF y el receptor sigma 1 se encuentran disminuidos a nivel sanguíneo y cerebral, respectivamente; lo que evidencia que ambas moléculas cumplen funciones neuro y cardioprotectoras. Por otro lado, se ha encontrado que la estimulación agonista del receptor sigma 1 aumenta la

producción de BDNF maduro a partir de su precursor, lo que genera que los medicamentos agonistas del receptor sigma 1 (como la dehidroepiandrosterona y el inhibidor de la recaptación de serotonina, fuvoxamina), sean de utilidad en el tratamiento (Hashimoto, 2013). Sin embargo, en un estudio realizado por Verhagen et.al., en población asiática, caucásica y estratificando por género, encontraron que no existe una relación clara entre el polimorfismo BDNF Val66Met y el TDM, y tampoco luego de la estratificación por género, aun así sugiriendo una mayor correlación con el género masculino (Verhagen, van der Meij, van Deurzen, Janzing, Arias-Vásquez, Buitelaar & Franke et al., 2010).

Discusión

Las enfermedades psiquiátricas, y principalmente las asociadas a trastornos del ánimo como el TDM, son patologías con una alta prevalencia a nivel mundial, cuyos componentes sociales, culturales y genéticos influyen de forma significativa en el curso de la enfermedad. Sin duda alguna, el avance tecnológico y científico en el área de las neurociencias ha cobrado gran importancia, permitiendo un mayor entendimiento de la fisiopatología y fenómenos bioquímicos propios de este tipo de enfermedades, para así lograr diagnosticar, tratar y controlar el trastorno desde sus bases biológicas.

Desde hace varias décadas, por medio de estudios experimentales en individuos con TDM y otras patologías psiquiátricas, se ha logrado demostrar el papel fundamental de determinadas proteínas, hormonas y neurotransmisores en la patogénesis de la enfermedad, sustentando el origen orgánico y sistémico de las mismas. Así por ejemplo, se ha demostrado que altos niveles de glucocorticoides secundarios a estados de estrés influyen en la neurogénesis del hipocampo, especialmente en la producción de interconexiones dendríticas, lo cual promueve el inicio de los síntomas depresivos; y se ha explicado el papel de la dopamina, noradrenalina, glutamato y serotonina, siendo los niveles de este último neurotransmisor los más asociados a cambios del estado del ánimo y aparición de trastornos depresivos.

Más recientemente, con los avances científicos en el área de la neurociencia, genética y epigenética, se ha logrado comprender que muchas de las alteraciones fisiológicas descritas en estudios previos, tienen un sustrato y origen genético de base, tanto así que se han propuesto grandes proyectos para caracterizar los trastornos psiquiátricos, como la “Research domain criteria” (RDoC), iniciado en el 2009 por el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos, que a diferencia del “Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales” de la Asociación Americana de Psiquiatría (American Psychiatric Association, 2013), busca caracterizar los diferentes trastornos con base a los hallazgos neurobiológicos además de los cambios comportamentales (Hoffmann, Sportelli, Ziller & Spengler, 2017).

Se ha encontrado que las patologías neuropsiquiátricas tienen un componente hereditario importante, sin embargo, aún se necesitan estudios que ayuden a explicar y esclarecer de una forma más concisa la heredabilidad del TDM, pues algunos realizados en gemelos no concluyeron de una forma clara los factores asociados al fenómeno hereditario y varias publicaciones de caracterización genómica no han encontrado clara asociación, o presentan resultados contradictorios. Algunos de los genes y polimorfismos mejor caracterizados y asociados a los trastornos depresivos son aquellos relacionados con el metabolismo de la serotonina, norepinefrina, GABA, glutamato, BDNF y neuropéptido Y; principalmente polimorfismos de un solo nucleótido como los del gen del transportador de serotonina. Según lo reportado en la literatura, estos polimorfismos genéticos de los receptores de neurotransmisores y enzimas con actividad catabólica en la producción, señalización y degradación, intervienen de una u otra forma en los grados de severidad y características propias del fenotipo del trastorno mental.

Por su parte, las alteraciones provocadas por el medio ambiente sobre el material genético, caracterizadas por estudios de epigenética y más recientemente, la llamada epigenómica, se han relacionado estrechamente con el inicio y progresión de la enfermedad, siendo la metilación del ADN de genes como el del receptor de glucocorticoides

(NR3C1), las más asociadas. Sin duda alguna, conocer los cambios y lograr caracterizar estos fenómenos serán elementos de gran importancia para el tratamiento futuro de estos trastornos, pues impactar de forma positiva en el daño que origina la enfermedad ayudaría a encaminar un tratamiento dirigido, más efectivo y con menos complicaciones y efectos adversos.

El estudio de los trastornos psiquiátricos en el siglo XXI se ha encaminado a entender las bases moleculares de estas patologías, donde los cambios estructurales de los receptores de neurotransmisores y enzimas involucradas en la interacción neuronal son los fenómenos más importantes y mejor caracterizados en la literatura actual; sin embargo, a pesar de estos grandes avances en el conocimiento de los mecanismos genéticos, aún se requieren más estudios dentro del campo de la genética y epigenómica que permitan el desarrollo posterior de estrategias diagnósticas y terapéuticas para los familiares y pacientes con TDM.

Referencias

- Bogdan, R., Nikolova, Y.S. & Pizzagalli, D.A. (2013). Neurogenetics of depression: a focus on reward processing and stress sensitivity. *Neurobiol Dis.* 52, 12-23. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22659304>
- Bunney, B.G. & Bunney, W.E. (2013). Mechanisms of rapid antidepressant effects of sleep deprivation therapy: clock genes and circadian rhythms. *Biol Psychiatry*, 73(12), 1164-71. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22906517>
- Cao, C., Wang, L., Wang, R., Qing, Y., Zhang, J. & Wu, G.W. (2014). The COMT gene variant is associated with depression's decreased positive affect symptoms in Chinese adults. *Psych J.*, 3(4), 264-72. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26272118?report=docsum&format=text>
- Chang, S.H., Gao, L., Li, Z., Zhang, W.N., Du, Y. & Wang, J. (2013). BDgene: a genetic database for bipolar disorder and its overlap with schizophrenia and major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 74(10), 727-33. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23764453>
- Chew, B.H., Vos, R., Mohd-Sidik, S. & Rutten, G.E. (2016). Diabetes-Related Distress, Depression and Distress-Depression among Adults with Type 2 Diabetes Mellitus in Malaysia. *PLoS One.*, 22(3), 11. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23764453>
- Clarke, H., Flint, J., Attwood, A.S. & Munafò, M.R. (2010). Association of the 5-HTTLPR genotype and unipolar depression: A meta-analysis. *Psychological Medicine.* 40(11), 1767-68. doi.org/10.1017/S0033291710000516
- Cohen-Woods, S., Craig, I.W., McGuffin, P. (2013). The current state of play on the molecular genetics of depression. *Psychol Med.* 43(4), 673-87. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22687339>
- Cusi, A., Nazarov, A., Holshausen, K., MacQueen, G., & McKinnon, M. (2012). Systematic review of the neural basis of social cognition in patients with mood disorders. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 37(3), 154-169. doi.org/10.1503/jpn.100179
- Daly, J., Ripke, S., Lewis, C. M., Lin, D., Wray, N. R., Neale, B. & Susan, L. (2013). A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 18(4), 497-511. doi.org/10.1038/mp.2012.21.A
- Dauvilliers, Y., López, R., Ohayon, M. & Bayard, S. (2013). Hypersomnia and depressive symptoms: methodological and clinical aspects. *BMC Med.* 11(78). Recuperado de <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-78>
- Dodd, S., Maes, M., Anderson, G., Dean, O.M., Moylan, S., & Berk, M. (2013). Putative neuroprotective agents in neuropsychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 42, 135-45. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23178231>

- Dutta, A., McKie, S., & Deakin, J.F. (2014). Resting state networks in major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 224(3), 139-51. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25456520>
- Edvardsen J, Torgersen S, Røysamb E, Lygren S, Skre I, Onstad S, Øien PA. Unipolar depressive disorders have a common genotype. *J Affect Disord.* 117 (1-2),30-41.
- Gatecki, P., Orzechowska, A., Berent, D., Talarowska, M., Bobińska, K., Gatecka, E., Lewiński, A., Maes, M. & Szemraj, J. (2013). Vascular endothelial growth factor receptor 2 gene (KDR) polymorphisms and expression levels in depressive disorder. *J Affect Disord.* 147(1-3), 144-9. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23164459>
- Gao, Q., Zou, K., He, Z., Sun, X., & Chen, H. (2016). Causal connectivity alterations of cortical-subcortical circuit anchored on reduced hemodynamic response brain regions in first-episode drug-naïve major depressive disorder. *Sci Rep.* 6, 21861. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26911651>
- Guo, W., Liu, F., Zhang, Z., Liu, J., Yu, M., Zhang, J., Xiao, C. & Zhao, J. (2014). Unidirectionally affected causal connectivity of cortico-limbic-cerebellar circuit by structural deficits in drug-naïve major depressive disorder. *J Affect Disord.* 172C, 410-416. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25451445>
- Gupta, A., Sharma, P.K., Garg, V.K., Singh, A.K. & Mondal, S.C. (2013). Role of serotonin in seasonal affective disorder. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 17(1), 49-55. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23329523>
- Haberstick, B.C., Boardman, J.D., Wagner, B., Smolen, A., Hewitt, J.K., Killea-Jones, L.A., Tabor, J., Halpern, C.T., Brummett, B.H., Williams, R.B., Siegler, I.C., Hopfer, C.J. & Mullan, K. (2016). Depression, stressful life events, and the impact of variation in the serotonin transporter: findings from the national longitudinal study of adolescent to adult health (Add Health). *PLoS One.* 11(3), 3. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26938215>
- Haenisch, B., Herms, S., Mattheisen, M., Steffens, M., Breuer, R., Strohmaier, J., Degenhardt, F., Schmä, C., Lucae, S., Maier, W., Rietschel, M., Nöthen, M.M. & Cichon, S. (2013). Genome-wide association data provide further support for an association between 5-HTTLPR and major depressive disorder. *J Affect Disord.* 146(3), 438-40. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22921522>
- Hashimoto, K. (2013). Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived neurotrophic factor: emerging links between cardiovascular disease and depression. *Prog Neurobiol.* 100, 15-29. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23044468>
- Hasin, D., Goodwin, R., Stinson, F. & Grant, B. (2005). Epidemiology of major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry,* 62(10), 1097. doi.org/10.1001/archpsyc.62.10.1097
- Hoffmann, A., Sportelli, V., Ziller, M. & Spengler, D. (2017). Epigenomics of Major Depressive Disorders and Schizophrenia: Early Life Decides. *Int J Mol Sci.* 18(8). Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5578101>
- Hughes, M.M., Connor, T.J. & Harkin, A. (2016). Stress-Related Immune Markers in Depression: Implications for Treatment. *Int J Neuropsychopharmacol,* 1, 19. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26775294>
- Jaworska, N., MacMaster, F., Foster, J. & Ramasubbu, R. (2016). The influence of 5-HTTLPR and Val66Met polymorphisms on cortical thickness and volume in limbic and paralimbic regions in depression: a preliminary study. *BMC Psychiatry,* 16(1). doi.org/10.1186/s12888-016-0777-x
- Jeon, S.W. & Kim, Y.K. (2016). Molecular Neurobiology and Promising New Treatment in Depression. *Int J Mol Sci.* 15, 17(3). Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26999106>
- Karg, K., Burmeister, M., Shedden, K. & Sen, S. (2011). The serotonin transporter promoter

- variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: Evidence of genetic moderation. *Archives of General Psychiatry*, 68(5), 444-454.
- Kendler, K., Gardner, C. & Prescott, C. (2006). Toward a Comprehensive Developmental Model for Major Depression in Men. *American Journal of Psychiatry*, 163(1), 115-124. doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.115
- Kessing, L.V. & Bukh, J.D. (2013). Genetics and stressful life events interact in depression. *Ugeskr Laeger*. 175(14), 948-51. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23582067>
- Khan, R.A., Chen, J., Wang, M., Wen, Z., Shen, J., Song, Z., Li, Z., Wang, Q., Li, W., Xu, Y., Ji, W. & Shi, Y. (2016). Analysis of association between common variants in the SLCO6A1 gene with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder in the Han Chinese population. *World J Biol Psychiatry*. 17(2), 140-6. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26861727>
- Kim, Y.K., Hong, J.P., Hwang, J.A., Lee, H.J., Yoon, H.K., Lee, B.H., Jung, H.Y., Hahn, S.W. & Na, K.S. (2013). TNF-alpha -308G>A polymorphism is associated with suicide attempts in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 150(2), 668-72. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23608119>
- Kishi, T., Yoshimura, R., Fukuo, Y., Okochi, T., Matsunaga, S., Umene-Nakano, W., Nakamura, J., Serretti, A., Correll, C.U., Kane, J.M. & Iwata, N. (2013). The serotonin 1A receptor gene confer susceptibility to mood disorders: results from an extended meta-analysis of patients with major depression and bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 263(2), 105-18. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22752684>
- Kiyohara, C. & Yoshimasu, K. (2010). Association between major depressive disorder and a functional polymorphism of the 5-hydroxytryptamine (serotonin) transporter gene: A meta-analysis. *Psychiatric Genetics*, 20(2), 49-58. doi.org/10.1097/YPG.0b013e328335112b
- Klengel, T. & Binder, E.B. (2013). Gene-environment interactions in major depressive disorder. *Can J Psychiatry*. 58(2), 76-83. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23442893>
- Kong, L., Chen, K., Womer, F., Jiang, W., Luo, X., Driesen, N., Liu, J., Blumberg, H., Tang, Y., Xu, K. & Wang, F. (2013). Sex differences of gray matter morphology in cortico-limbic-striatal neural system in major depressive disorder. *J. Psychiatr Res*. 47(6), 733-39. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23453566>
- Lee, K. Y., Jeong, S. H., Kim, S. H., Ahn, Y. M., Kim, Y. S., Jung, H. Y. & Joo, E. J. (2014). Genetic role of BDNF Val66Met and 5-HTTLPR polymorphisms on depressive disorder. *Psychiatry Investigation*, 11(2), 192-199.
- Li, S.X., Liu, L.J., Xu, L.Z., Gao, L., Wang, X.F., Zhang, J.T., & Lu, L. (2013). Diurnal alterations in circadian genes and peptides in major depressive disorder before and after escitalopram treatment. *Psychoneuroendocrinology*. 38(11), 2789-99. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24001941>
- Moon, E., Rollins, B., Mesén, A., Sequeira, A., Myers, R.M., Akil, H., Watson, S.J., Barchas, J., Jones, E.G., Schatzberg, A., Bunney, W.E., DeLisi, L.E., Byerley, W. & Vawter, M.P. (2011). Lack of association to a NRG1 missense polymorphism in schizophrenia or bipolar disorder in a Costa Rican population. *Schizophr Res*. 131(1-3), 52-7. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21745728>
- Murphy, D.L., Moya, P.R., Fox, M.A., Rubenstein, L.M., Wendland, J.R. & Timpano, K.R. (2013). Anxiety and affective disorder comorbidity related to serotonin and other neurotransmitter systems: obsessive-compulsive disorder as an example of overlapping clinical and genetic heterogeneity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 368(1615), 20120435. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440468>

- Nardi, B., Francesconi, G., Catena-Dell'osso, M. & Bellantuono, C. (2013). Adolescent depression: clinical features and therapeutic strategies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 17(11), 1546-51. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23771545>
- Penninx, B.W., Milaneschi, Y., Lamers, F. & Vogelzangs, N. (2013). Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med.* 11, 129. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23672628>
- Peyrot, W.J., Middeldorp, C.M., Jansen, R., Smit, J.H., de Geus, E.J., Hottenga, J.J., Willemsen, G., Vink, J.M., Virding, S., Barragan, I., Ingelman-Sundberg, M., Sim, S.C., Boomsma, D.I. & Penninx, B.W. (2013). Strong effects of environmental factors on prevalence and course of major depressive disorder are not moderated by HTTLPR polymorphisms in a large Dutch sample. *J Affect Disord.* 146(1), 91-9. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23021380>
- Porcelli, S., Fabbri, C. & Serretti, A. (2012). Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *European Neuropsychopharmacology*, 22(4), 239-258. doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.10.003
- Risch, N., Herrell, R., Lehner, T., Liang, K.-Y., Eaves, L., Hoh, J. & Merikangas, K.R. (2009). Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, 301(23), 2462-2471.
- Sarokhani, D., Delpisheh, A., Veisani, Y., Sarokhani, M.T., Manesh, R.E. & Sayehmiri, K. (2013). Prevalence of Depression among university students: a systematic review and meta-analysis study. *Depress Res Treat.* 2013, 373857. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24187615>
- Schneider, B. & Prvulovic, D. (2013). Novel biomarkers in major depression. *Curr Opin Psychiatry.* 26(1), 47-53. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154643>
- Seok, J.H., Choi, S., Lim, H.K., Lee, S.H., Kim, I., & Ham, B.J. (2013). Effect of the COMT val158met polymorphism on white matter connectivity in patients with major depressive disorder. *Neurosci Lett.* 545, 35-9. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23618651>
- Seripa, D., Panza, F., D'Onofrio, G., Paroni, G., Bizzarro, A., Fontana, A., Paris, F., Cascavilla, L., Copetti, M., Masullo, C. & Pilotto, A. (2013). The serotonin transporter gene locus in late-life major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry.* 21(1), 67-77. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23290204>
- Shelton, R.C., Claiborne, J., Sidoryk-Wegrzynowicz, M., Reddy, R., Aschner, M., Lewis, D.A. & Mirnics, K. (2011). Altered expression of genes involved in inflammation and apoptosis in frontal cortex in major depression. *Mol Psychiatry.* 16(7), 751-62. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20479761>
- Sullivan, P., Neale, M. & Kendler, K. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *American Journal Of Psychiatry*, 157(10), 1552-1562. doi.org/10.1176/appi.aip.157.10.1552
- Sun, H., Kennedy, P.J. & Nestler, E.J. (2013). Epigenetics of the depressed brain: role of histone acetylation and methylation. *Neuropsychopharmacology.* 38(1), 124-37. de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22692567>
- Tesler, N., Gerstenberg, M., Franscini, M., Jenni, O.G., Walitza, S. & Huber, R. (2016). Increased frontal sleep slow wave activity in adolescents with major depression. *Neuroimage Clin.* 10, 250-6. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4712324/>

- American Psychiatric Association (2013). The diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.; DSM-5).
- Tortorolo, P., Scorza, C., Lagos, P., Urbanavicius, J., Benedetto, L., Pascovich, C., López-Hill, X., Chase, M.H. & Monti, J.M. (2015). Melanin-Concentrating Hormone (MCH): Role in REM Sleep and Depression. *Front Neurosci.* 9, 475. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26733789>
- Vancampfort, D., Correll, C.U., Wampers, M., Sienaert, P., Mitchell, A.J., De Herdt, A., Probst, M., Scheewe, T.W. & De Hert, M. (2013). Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychol Med.* 21, 112. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262678>
- Verhagen, M., van der Meij, A., van Deurzen, P. a M., Janzing, J. G. E., Arias-Vásquez, A., Buitelaar, J. K. & Franke, B. (2010). Meta-analysis of the BDNF Val66Met polymorphism in major depressive disorder: effects of gender and ethnicity. *Molecular Psychiatry*, 15(3), 260-271.
- Vidaković, B., Uljanić, I., Perić, B., Grgurević, J. & Sonicki, Z. (2016). Myofascial pain of the head and neck among Croatian war veterans treated for depression and posttraumatic stress disorder. *Psychiatr Danub.* 28(1), 73-6. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26938825>
- Villanueva, R. (2013). Neurobiology of major depressive disorder. *Neural Plast.* 2013, 873278. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2630359/>
- Vrshek-Schallhorn, S., Stroud, C.B., Mineka, S., Zinbarg, R.E., Adam, E.K., Redei, E.E., Hammen, C. & Craske, M.G. (2015). Additive genetic risk from five serotonin system polymorphisms interacts with interpersonal stress to predict depression. *J Abnorm Psychol.* 124(4), 776-90. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26595467>
- Wen, Z., Chen, J., Khan, R.A., Song, Z., Wang, M., Li, Z., Shen, J., Li, W. & Shi, Y. (2016). Genetic association between NRG1 and schizophrenia, major depressive disorder, bipolar disorder in Han Chinese population. *Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet.* 171(3), 468-78. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26888291>
- Wen, Z., Chen, J. & Khan, R.A. (2016). Polymorphisms in NRG1 are associated with schizophrenia, major depressive disorder and bipolar disorder in the Han Chinese population. *J Affect Disord.* 194, 180-7. Recuperado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032715310582>
- Wray, N.R., Pergadia, M.L., Blackwood, D.H., Penninx, B.W., Gordon, S.D., Nyholt, D.R., Ripke, S., MacIntyre, D.J., McGhee, K.A., Maclean, A.W., Smit, J.H., Hottenga, J.J., & Willemsen, G. (2012). Genome-wide association study of major depressive disorder: new results, meta-analysis, and lessons learned. *Mol Psychiatry.* 17(1), 36-48. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21042317>
- Wong, G.T., Chang, R.C., & Law, A.C. (2013). A breach in the scaffold: the possible role of cytoskeleton dysfunction in the pathogenesis of major depression. *Ageing Res Rev.* 12(1), 67-75. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995339>
- Xia, L., & Yao, S. (2015). The involvement of genes in adolescent depression: A Systematic Review. *Front Behav Neurosci.* 21, 9-329. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26733829>
- Yi, Z., Li, Z., Yu, S., Yuan, C., Hong, W., Wang, Z., Cui, J., Shi, T. & Fang, Y. (2012). Blood-based gene expression profiles models for classification of subsyndromal symptomatic depression and major depressive disorder. *PLoS One.* 7(2). Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3278427/>
- Zarate, C.A., Mathews, D.C. & Furey, M.L. (2013). Human biomarkers of rapid antidepressant

effects. *Biol Psychiatry*. 73(12), 1142-55.
Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23374639>

Zhao, X., Huang, Y., Ma, H., Jin, Q., Wang, Y. & Zhu, G. (2013). Association between major

depressive disorder and the norepinephrine transporter polymorphisms T-182C and G1287A: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 150(1), 23-8.
Recuperado de <http://www.sciencedirect.com/science/ar>