



universidad
de león



FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES

**LA BASE GENÉTICA DE LOS TRASTORNOS
DEPRESIVOS**

GENETIC BASIS OF DEPRESSIVE DISORDERS

Autor: Judit Gutiérrez García

Tutor: Pedro García García

GRADO EN BIOLOGÍA

Julio, 2023

1.Introducción	1
2.Material y métodos	2
3.Caracterización clínica de la depresión	2
4.Principales hipótesis de la patogénesis de la depresión	5
-Hipótesis de las monoaminas	6
-El estrés como factor de riesgo.....	8
-El papel de las citoquinas y la inflamación.....	10
-Estrés oxidativo.....	12
-Neurogénesis y neuroplasticidad: BDNF y GSK3B	14
-Epigénética	16
-Otros genes implicados: CREB1 Y GRM7	17
5. Resumen de los análisis genéticos utilizados para el estudio de la depresión	18
6.Tratamientos	21
7.Conclusión	23
REFERENCIAS	24

Resumen

La depresión es un trastorno mental grave que afecta a unos 300 millones de personas en todo el mundo. Se considera una de las principales causas de discapacidad y tiene una alta tasa de morbilidad y mortalidad. En el presente trabajo fin de grado se ha realizado una revisión bibliográfica de la literatura enfocada en los aspectos genéticos relativos a esta enfermedad. La fisiopatología de la depresión aún no se conoce con exactitud, aunque se han relacionado diferentes genes como *SLC6A4*, *BDNF*, *MAOA* o *FKBP5*. En las últimas décadas se ha avanzado considerablemente en el estudio de la genética de la depresión gracias a los análisis de asociación del genoma completo (GWAS). Estos trabajos han permitido identificar más de 150 polimorfismos de un único nucleótido (SNP) asociados a la depresión. Debido a su gran heterogeneidad de resultados se puede determinar que esta enfermedad tiene un carácter multigénico y que está influenciada tanto genética como ambientalmente.

Palabras clave: GWAS , trastorno depresivo mayor, SNP, serotonina,

Abstract

Depression is a serious mental disorder that affects about 300 million people worldwide. It is considered one of the main causes of disability and has a high rate of morbidity and mortality. In the present final degree project a bibliographical review of the literature has been carried out focused on the genetic aspects related to this disease. The pathophysiology of depression is still not exactly known, although different genes such as *SLC6A4*, *BDNF*, *MAOA* or *FKBP5* have been related. In recent decades, considerable progress has been made in the study of the genetics of depression thanks to genome-wide association analyzes (GWAS). GWAS have made it possible to recognize more than 150 SNPs associated with depression. Due to its great heterogeneity of results, it can be determined that this disease has a multigenic character and that it is influenced both genetically and environmentally.

Keywords: GWAS, major depressive disorder, SNP, serotonin

Abreviaturas

- 5-HT: serotonina
- BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro
- GWAS: análisis de asociación del genoma completo
- SNP: polimorfismo de un único nucleótido
- TDM: trastorno depresivo mayor
- VNTR: polimorfismo de repeticiones en tándem de número variable

1.Introducción

La depresión es un trastorno mental complejo y de gran heterogeneidad caracterizado principalmente por la muestra de apatía y baja autoestima. De acuerdo con la organización mundial de la salud, la depresión afecta a unos 300 millones de personas (Yuan *et al.*, 2020) en todo el mundo convirtiéndola en una de las principales causas del aumento de la morbilidad, discapacidad, mortalidad y riesgo de suicidio.

A pesar de que la depresión constituye una de las enfermedades que más afectan a la población a nivel social y clínico, no se ha logrado explicar con claridad cuáles son sus causas y mecanismos. Su asociación con una esperanza de vida menor es debido a su implicación en el desarrollo de otras patologías como enfermedades cardiovasculares, autoinmunes, diabetes y cáncer (Beurel *et al.*, 2020)

Se ha llegado a la conclusión de que la depresión está causada por distintos elementos como factores genéticos y epigenéticos, condiciones ambientales, estreses, abusos infantiles, y un largo etcétera. Gracias a los estudios familiares y de gemelos se ha demostrado que la contribución de los factores genéticos al desarrollo de depresión es realmente significativa, con una heredabilidad cercana al 40 % (Sullivan *et al.*, 2000; Alshaya, 2022; Beurel *et al.*, 2020). La depresión presenta una prevalencia bastante alta que se mueve en rangos de entre un 3 % hasta un 17 %. Asimismo, se ha observado que la prevalencia es mayor en el caso de las mujeres, así como su heredabilidad (Flint y Kendler, 2014).

La implicación genética existente en la depresión también se ha demostrado gracias a los análisis de asociación del genoma completo (GWAS). Las investigaciones han permitido determinar varios polimorfismos de un único nucleótido (SNP) asociados a genes candidatos a responsables de la depresión. Los SNP se identifican con un número que es una etiqueta única ("rs" -*reference SNP*- seguida de un número) utilizada por investigadores y bases de datos para identificar un SNP específico.

A pesar de los grandes avances en neurociencia de las últimas décadas, la fisiopatología de la depresión no ha sido aclarada. Se han hecho numerosos estudios centrados en diferentes mecanismos tales como los sistemas alterados de la serotonina, dopamina, noradrenalina o glutamato, el papel de la inflamación, alteraciones en el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal o la disminución de la neurogénesis y neuroplasticidad. Sin embargo, todos estos

descubrimientos no han podido dilucidar la patogenia exacta de la depresión porque los pacientes presentan una gran heterogeneidad clínica. Todo esto lleva a pensar que, aunque a priori parezca que todas estas rutas no están relacionadas en realidad puede que el trastorno depresivo esté compuesto por diferentes mecanismos interconectados (Dean y Keshavan, 2017)

2. Material y métodos

En este trabajo de fin de grado (TFG) se ha realizado una revisión bibliográfica sobre la perspectiva genética del trastorno depresivo. La búsqueda de artículos ha sido a través de las bases de datos *PubMed* y *Web of Science* utilizando como palabras claves “depresión”, “trastorno depresivo mayor” “GWAS”. También se han usado términos más específicos para búsquedas concretar las búsquedas tales como “polimorfismo” “terapia génica” “metaanálisis”. Se ha limitado el uso de artículos exclusivamente en inglés y se priorizó la búsqueda de artículos lo más actuales posible.

3. Caracterización clínica de la depresión

La depresión abarca un amplio espectro de trastornos con síntomas y etiologías variadas. Como se mencionó anteriormente, es una enfermedad caracterizada por un estado de anhedonia y tristeza generalizada que puede estar acompañada de otros múltiples síntomas (Figura 1). En la actualidad se utilizan la CIE-11 (Clasificación Internacional de Enfermedades, OMS 2018) y el DSM-5 (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría, 2013) para obtener información sobre los tipos de trastornos depresivos y su diagnóstico (Rafikova *et al.*, 2020). En general, ambas clasificaciones diferencian los trastornos depresivos principalmente por la especificidad de la enfermedad y teniendo en cuenta su evolución, si está acompañada de otras patologías, la edad de inicio y su gravedad (Rafikova *et al.*, 2020). Deteniéndonos en la clasificación del DSM-5 incluye dentro de los trastornos depresivos a los siguientes: trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo

crónico, trastorno disfórico premenstrual y los trastornos depresivos relacionados con otros estados clínicos.

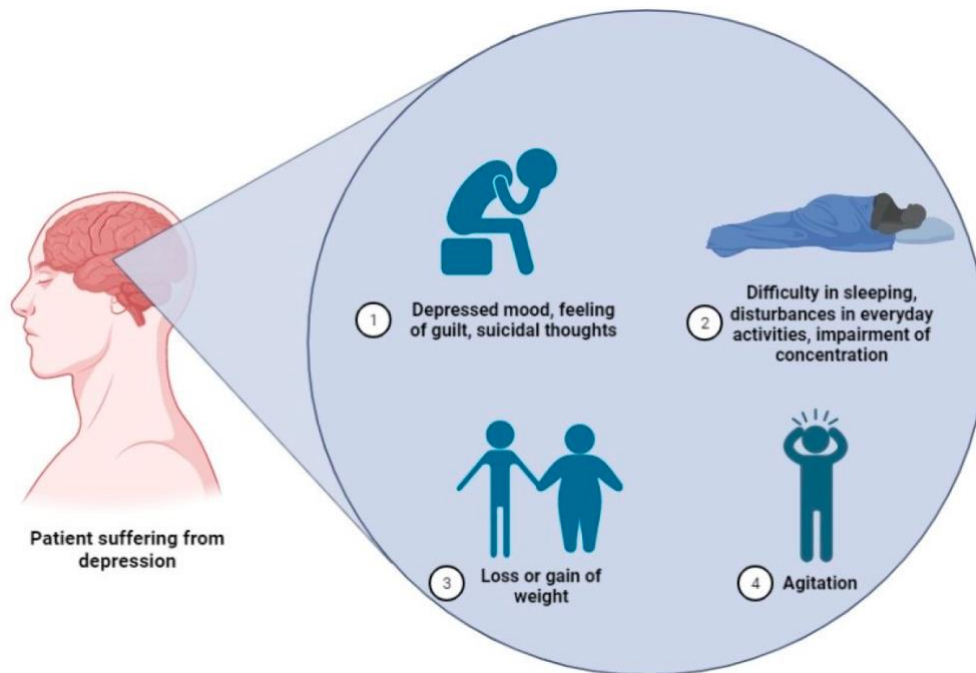


Figura 1. Los síntomas más comunes de la depresión (Zięba *et al.*, 2023).

Con frecuencia cuando utilizamos el término “depresión” estamos haciendo referencia al diagnóstico clínico de trastorno depresivo mayor (TDM) (Kendall *et al.*, 2021) que según el DSM-5 deben cumplirse los siguientes supuestos para ser diagnosticado:

A. Deben estar presentes al menos cinco de los siguientes síntomas durante un período de dos semanas, y representar un cambio en el comportamiento previo. Al menos uno de los síntomas debe ser un estado de ánimo deprimido o una pérdida de interés o placer.

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según la propia percepción subjetiva (por ejemplo, sentirse triste, vacío o sin esperanza) o según la observación de otras personas.

2. Disminución significativa del interés o placer en todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días, según la propia percepción subjetiva o la observación.

3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso significativo (por ejemplo, cambios del 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días.
4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
5. Agitación o enlentecimiento psicomotor casi todos los días, observable por otros y no simplemente una sensación subjetiva de inquietud o lentitud.
6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
7. Sentimientos de inutilidad o culpa excesiva o inapropiada (que pueden ser delirantes) casi todos los días, no simplemente autorreproche o culpa por estar enfermo.
8. Dificultad para pensar, concentrarse o tomar decisiones casi todos los días, según la propia percepción o la observación de otras personas.
9. Pensamientos recurrentes de muerte (no solo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan específico, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

B. Estos síntomas causan un malestar clínicamente significativo o deterioro en áreas importantes del funcionamiento, ya sea social, laboral o en otras áreas.

C. El episodio depresivo no puede atribuirse a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

D. El episodio de depresión mayor no se asocie con un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante o cualquier otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

E. Nunca haber sufrido un episodio maníaco o hipomaníaco.

En este TFG nos centraremos en los diferentes estudios moleculares y genéticos que se han hecho de este trastorno para tratar de aclarar su base genética.

4.Principales hipótesis de la patogénesis de la depresión

La depresión es un trastorno cuya patogénesis no está claramente determinada. Se han estudiado diferentes vías que pueden estar implicadas (Figura 2), pero no se ha llegado a un punto de acuerdo sobre la causa de esta enfermedad. Estas rutas no son excluyentes lo que conduce a que la corriente actual de investigación apunte a una hipótesis única que explique la interacción entre todas las vías y su implicación en el desarrollo de la depresión. En este apartado se explicarán los diferentes mecanismos estudiados en el TDM.

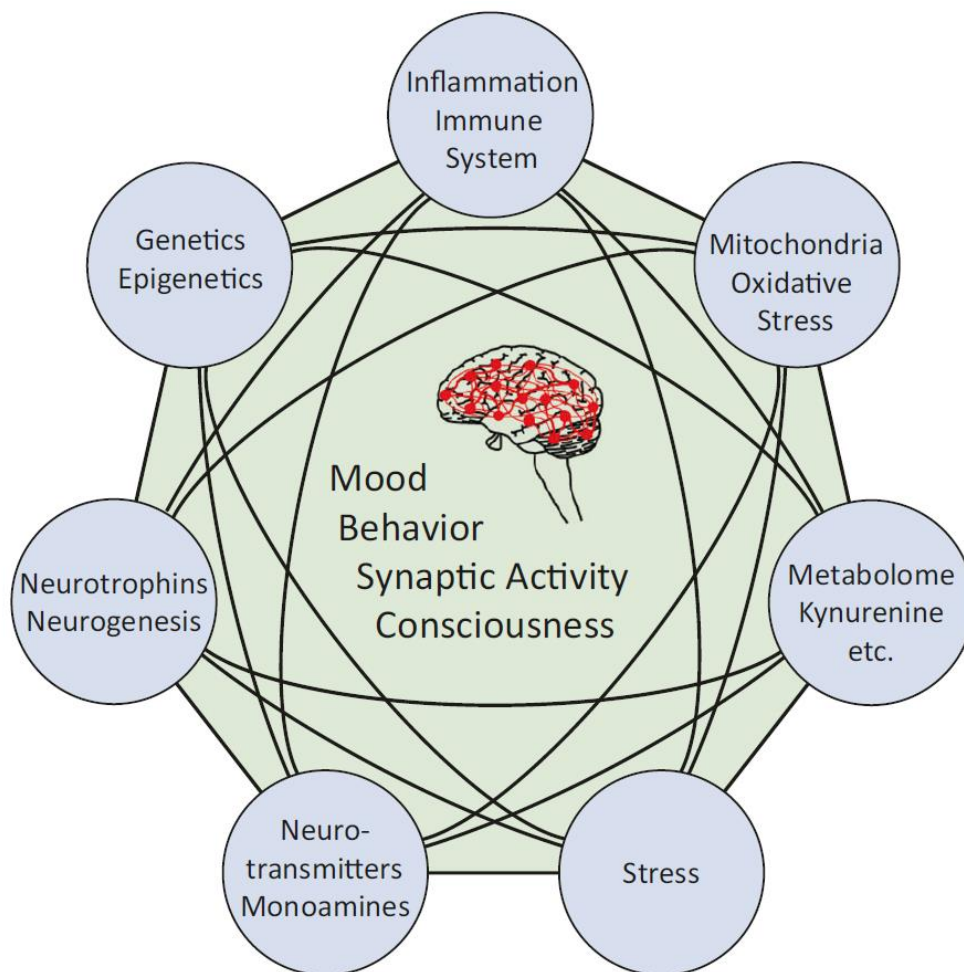


Figura 2. Vías moleculares y fisiológicas determinantes para el desarrollo de la depresión. El trastorno depresivo mayor (TDM) está determinado por la acción de diferentes rutas de señalización que pueden estar interrelacionadas. La relativa contribución de cada vía varía entre los pacientes individuales lo que refleja la alta complejidad de la enfermedad (Fries *et al.*, 2023).

-Hipótesis de las monoaminas

La hipótesis de las monoaminas, una de las primeras, fue postulada en los años 60 por Joseph Schildkraut (Shadrina *et al.*, 2018). En ella se propone que la insuficiencia de neurotransmisores de monoamina (serotonina, norepinefrina, dopamina) en ciertas estructuras del sistema nervioso central puede desencadenar el desarrollo de depresión (Shadrina *et al.*, 2018).

Se basó en la evidencia de que los antidepresivos tricíclicos y aquellos que contenían inhibidores de la monoamina oxidasa mejoraban los síntomas depresivos (Fries *et al.*, 2023). A raíz de esta teoría se realizaron diversos estudios genéticos que buscaban, identificaban y analizaban polimorfismos en genes asociados a la síntesis, degradación y neurotransmisión de la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), noradrenalina y dopamina. De acuerdo con los metaanálisis hay varios polimorfismos asociados a la depresión. Se han identificado en los siguientes genes: el transportador de la serotonina (*SLC6A4*), receptores (*HTR1A*, *HTR2A*), triptófano hidroxilasa (*TPH2*), transportador de la dopamina (*SLC6A3*) y su receptor (*DRD4*), transportador de la noradrenalina (*SLC6A2*) y monoamina oxidasa A (*MAOA*) (Davydova *et al.*, 2019).

El gen más analizado ha sido *SLC6A4*, localizado en la zona cromosómica 17q11.1-17q12, que codifica el transportador responsable de la recaptación de serotonina desde la hendidura sináptica hasta la neurona presináptica (Shadrina *et al.*, 2018).

En la región promotora del gen *SLC6A4* se encontró un polimorfismo (5-HTTLPR) de repeticiones en tándem de número variable (VNTR) (Figura 3) cuyo alelo largo tiene 16 elementos repetidos en tándem ricos en GC de 20-23 pb de longitud, mientras que el alelo corto tiene 14 unidades repetidas. En las pruebas *in vitro* se ha concluido que el alelo corto está asociado con un menor nivel de expresión del ARNm de *SLC6A4* lo que genera una recaptación reducida (Rafikova *et al.*, 2020). Los individuos homocigotos para el alelo corto presentan una mayor predisposición a eventos depresivos que aquellos que son homocigotos para el alelo largo (Yohn *et al.*, 2017). Además del gen del transportador de la serotonina, también se han estudiado los genes implicados en la codificación de sus receptores. Existen al menos 14 subtipos de receptores de la serotonina, 5 de los cuales se han relacionado con TDM. El más destacable es el 5-HT1A cuyo gen presenta un polimorfismo de un único nucleótido en su región promotora que altera la unión de represores (Yohn *et al.*, 2017).

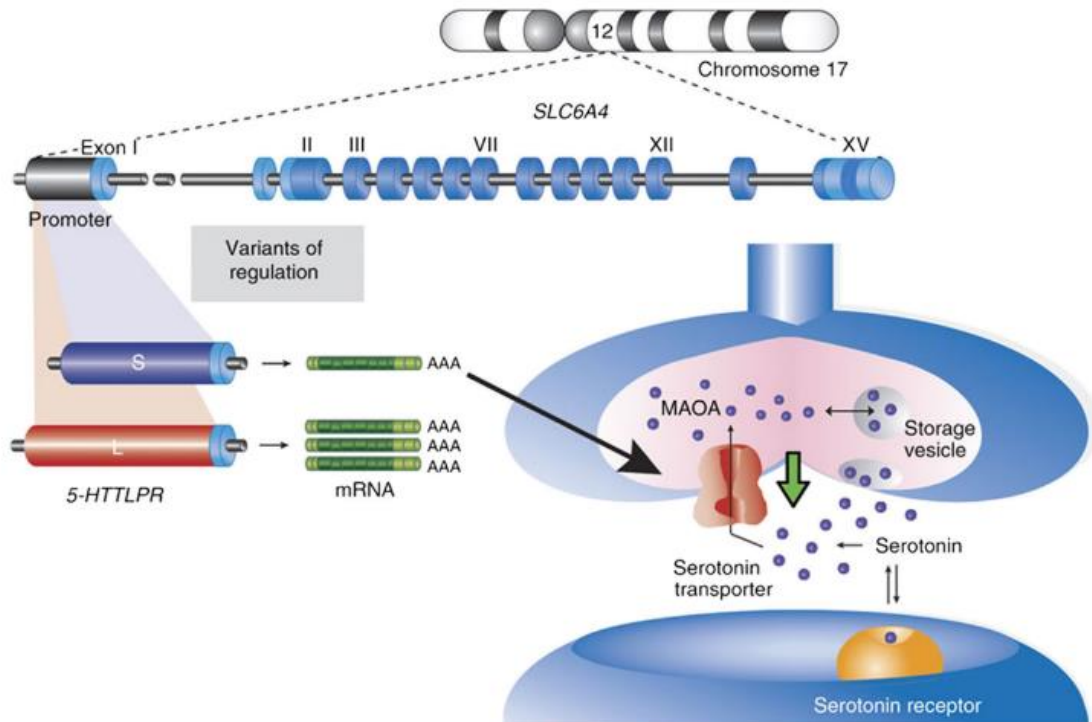


Figura 3. Representación del gen *SLC6A4* que codifica el transportador de la serotonina (SERT). SERT es una proteína integral de membrana que interviene en la recaptación de serotonina de las sinapsis. El 5-HT puede sufrir cambios enzimáticos por degradación mediada por la monoamino oxidasa A (MAO-A) o reciclaje en vesículas sinápticas. El polimorfismo (5-HTTLPR) en el promotor tiene dos alelos principales, el corto (S) y el largo (L) que muestran una influencia funcional diferente en *SLC6A4*. Tradicionalmente, la variante S se asocia a baja expresión del gen, que afecta negativamente el reciclaje de 5-HT (Iurescia *et al.* 2016).

Otro gen estudiado como marcador de la depresión es el de la monoamino oxidasa A (*MAOA*) que está ubicado en el cromosoma X (Rafikova *et al.*, 2020). Codifica la monoamino oxidasa A cuya función es la degradación de las aminas biogénicas como la serotonina reduciendo así su acción en la hendidura sináptica (Rafikova *et al.*, 2020).

El polimorfismo VNTR del gen *MAOA* fue descrito por primera vez por Sabol *et al.* (1998) y se trata de un polimorfismo con variantes alélicas que pueden tener 3, 3.5, 4 y 5 repeticiones (R) de una unidad de 30 pb localizada antes del gen (*upstream*). El alelo 3R se relaciona con una eficiencia transcripcional baja, mientras que el 4R se denomina de alta actividad. En la revisión de Castro Gonçalves *et al.* (2022) se concluyó que los alelos 3R y 4R de la variante *MAOA* uVNTR son las más frecuentes en las poblaciones de estudio, en particular el alelo 3R fue el más común en las poblaciones control. Aunque se puede ver cierta evidencia de que este polimorfismo está relacionada con la MMD no hay una asociación clara. En este gen también se ha encontrado un SNP (rs6323) cuyo alelo T se ha relacionado con una mejor respuesta a antidepresivos (Chappell *et al.*, 2020).

Aunque posteriormente muchos estudios han avalado esta hipótesis, está limitada debido a que los efectos de los tratamientos clínicos contra la depresión no se ven hasta pasadas varias semanas.

-El estrés como factor de riesgo

La exposición al estrés, particularmente en las primeras etapas de vida, es uno de los factores más estudiados que provocan depresión. Muchos síntomas del desorden depresivo están relacionados con el estrés crónico.

El eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHS) (Figura 4) es responsable de la adaptación a las condiciones ambientales durante el estrés y funciona de la siguiente manera: El sistema en respuesta a un estímulo estresante secreta la hormona liberadora de corticotropina (CRH) sintetizada en las neuronas de los núcleos paraventriculares hipotalámicos. Esta hormona tiene como diana la hipófisis que libera la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) al corriente sanguíneo, promoviendo liberación de corticosteroides, principalmente cortisol, de la corteza suprarrenal. En resumen, el producto final del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal es el cortisol que se une a los receptores glucocorticoides tipo II y mineralocorticoides tipo I para formar complejos hormona-receptor que serán transportados a los núcleos celulares. Allí interactúan con regiones específicas de ADN para activar la expresión de genes dependientes de corticosteroides (Shadrina *et al.*, 2018).

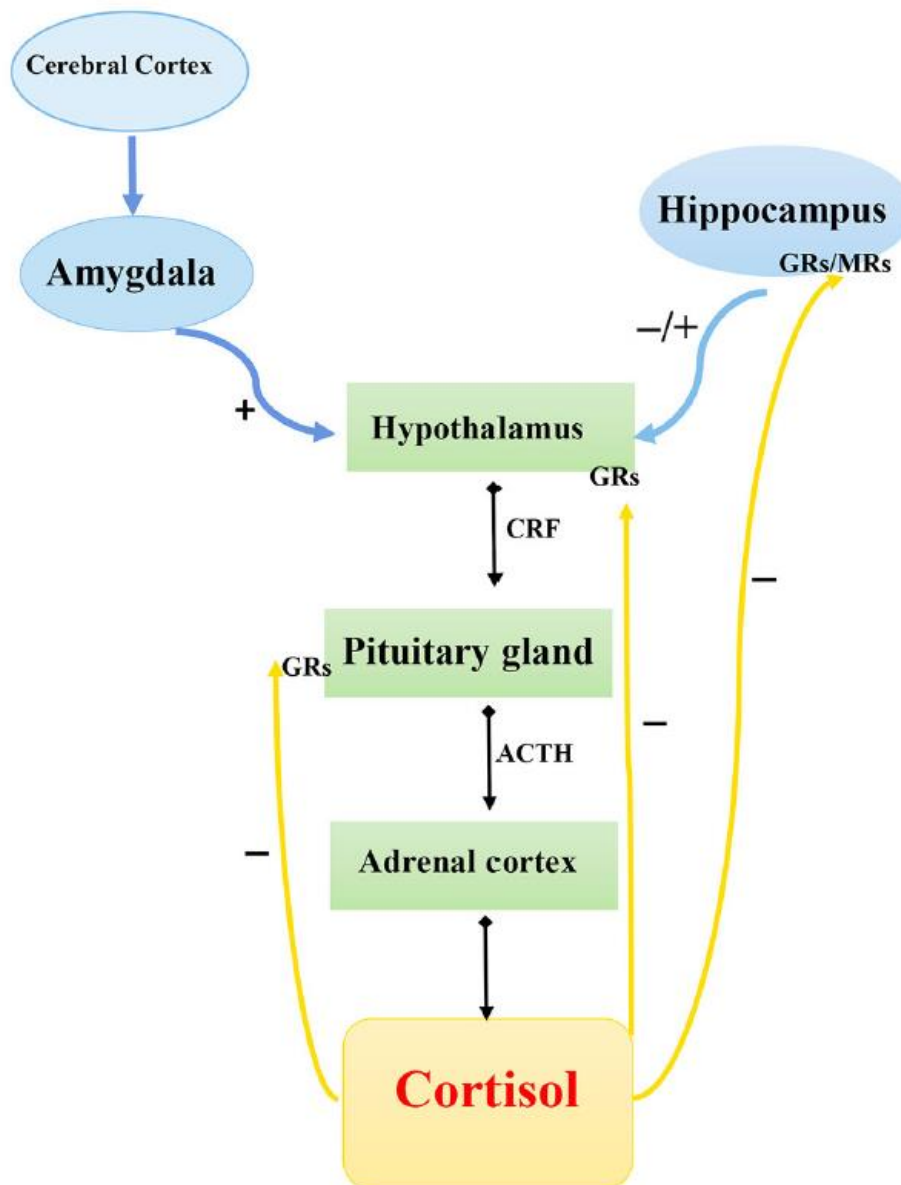


Figura 4. Diagrama esquemático del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal. Factor liberador de corticotropina (CRF), Hormona adrenocorticotrópica (ACTH), receptor de glucocorticoides (GR), receptores de mineralocorticoides (MR). Las flechas negras indican secreción; Las flechas azules indican estimulación; Las flechas amarillas indican inhibición (Shadrina *et al.*, 2018).

En estudios realizados con pacientes depresivos se han observado niveles elevados de cortisol e hiperactividad del eje HHS. Se han probado múltiples fármacos cuya diana es el sistema de estrés como inhibidores de la síntesis de corticoesteroides, antagonistas de glucoesteroides, liberadores de corticotrofina o inhibidores del triptófano 2,3-dioxigenasa (Fries *et al.*, 2023)

Un gen candidato es el *FKBP5*, que codifica una proteína cuya acción disminuye la sensibilidad del receptor al cortisol reduciendo el efecto de este. Se han encontrado varios polimorfismos de

un único nucleótido (SNP) pero el más relevante es el rs1360780 que es una sustitución de una citosina(C) por una timina(T) (Rafikova *et al.*, 2020). Diversos estudios (Lahti *et al.*, 2016; Tozzi *et al.*, 2016; Criado-Marrero *et al.*, 2020; Kang *et al.*, 2022) han demostrado que los polimorfismos de este gen y situaciones abusivas o de estrés en etapas tempranas de la vida desencadenan episodios depresivos.

Muchos otros genes están implicados en el funcionamiento del eje HHS, pero solos unos cuantos han sido estudiados en el contexto de los trastornos depresivos. Se parte de la base que aquellos genes implicados en la codificación de dianas del cortisol y otras hormonas glucocorticoides tienen una mayor probabilidad de estar involucrados en el desarrollo de depresión (Dean y Keshavan, 2017). Algunos de los genes estudiados han sido: *NR3C1* que codifica el receptor de glucocorticoides y *MCR*, que codifica el receptor de mineralocorticoides. Los estudios *post mortem* de Klok *et al.* (2011) demostraron que la expresión del ARNm de *MCR* estaba reducida en pacientes con TDM.

-El papel de las citoquinas y la inflamación

Las citoquinas son glicoproteínas, secretadas tanto por células del sistema inmune como por células no linfoides, que intervienen en la inmunidad innata y adaptativa y en procesos inflamatorios (Petralia *et al.*, 2020). En este grupo de moléculas se incluyen las interleucinas, interferones, quimiocinas y factores de crecimiento de necrosis tumoral (TNF) entre otros (Harsanyi *et al.*, 2023). Los niveles de citoquinas, particularmente de los factores proinflamatorios (TNF, IL-1, IL-6), están elevados en pacientes con TDM (Qiu *et al.*, 2023; Petralia *et al.*, 2020; Beurel *et al.*, 2020) (Figura 5). Aunque también se ha observado que no todos los pacientes con depresión ven sus niveles de citoquinas alterados (Beurel *et al.*, 2020).

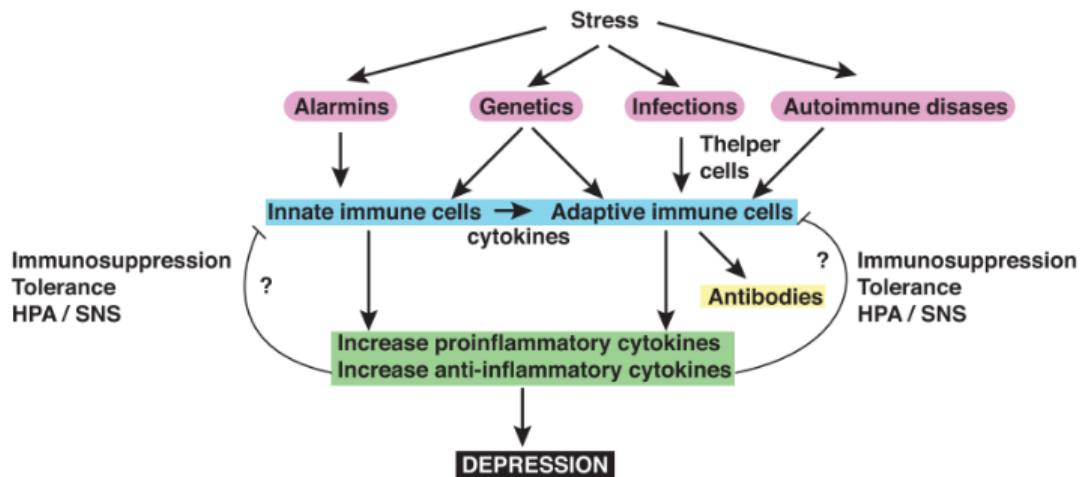


Figura 5. Diagrama de la posible implicación de la respuesta al estrés en pacientes con TDM. El estrés induce la producción de citoquinas proinflamatorias. Se cree que las citoquinas proinflamatorias promueven la depresión, mientras que el papel de las citoquinas antiinflamatorias es más incierto (Beurel *et al.*, 2020).

Una de las principales citoquinas es la interleucina 6 (IL-6) que está implicada en procesos inflamatorios, control de la hematopoyesis y homeostasis inmunitaria entre otros. La producción incontrolada de IL-6 se ha observado en pacientes con depresión tanto *in vitro* como *in vivo* (Petralia *et al.*, 2020). El gen *IL-6* está compuesto por cuatro intrones y cinco exones y está ubicado en la región cromosómica 7p15-p21.

Se han estudiado diversos polimorfismos, entre los que destacan el SNP rs1800796 que afecta directamente a la transcripción y expresión de *IL-6* (Ting *et al.*, 2020). Khandaker *et al.* (2014) estudiaron la asociación entre la variación Asp358Ala del gen *IL-6* y el riesgo de psicosis y depresión. Observaron que esta variante Asp358Ala se relaciona con unos niveles de IL-6 mayores en el suero y un menor riesgo de depresión. Actualmente los niveles de IL-6 pueden servir de biomarcador para la predicción de la respuesta terapéutica (Petralia *et al.*, 2020).

El gen *SIRT1*, que está implicado en la regulación de muchos procesos como la inflamación, la neurogénesis o la regulación transcripcional (Qiu *et al.*, 2023), se ha estudiado como posible responsable de la depresión. *SIRT1* codifica una desacetilasa cuya acción modifica la afinidad de las proteínas por el ADN regulando la transcripción (Rafikova *et al.*, 2020). Un estudio demostró que el SNP más significativo es el rs2236318(T/A) cuyo genotipo (T/T) es el más prevalente en los pacientes (Aftanas *et al.*, 2019). Por otro lado, el consorcio CONVERGE (China, Oxford and Virginia Commonwealth University Experimental Research on Genetic Epidemiology) realizó un estudio que encontró dos loci que influyen en el riesgo de depresión,

uno de ellos cerca del gen *SIRT1*. Además, el SNP (rs10997875) se asocia, también, a la fisiopatología del TDM (Lu *et al.*, 2018). Sin embargo, otras investigaciones han arrojado resultados contradictorios acerca de la implicación de este gen (Ramadori *et al.*, 2011).

Otra citoquina proinflamatoria con una posible implicación en la TDM es la IL-1B. El gen *IL-1B* está ubicado en la zona 2q14.1 del cromosoma 2. En los estudios en el líquido cefalorraquídeo se ha observado que los niveles de IL-1B están relacionados con el tipo de depresión (Kaestner *et al.*, 2005) y la edad de inicio (Anisman *et al.*, 1999).

Hay varios SNP observados en este gen, de los cuales los más destacables en el contexto de la TDM son rs1143627(T/C) y rs16944(C/T) que se encuentran en la región promotora (Shadrina *et al.*, 2018). Sin embargo, hay hallazgos contradictorios en cuanto a su posible implicación en el desarrollo de la TDM. Algunos autores han demostrado que este polimorfismo y la expresión de *IL-1B* tienen una asociación clara con la depresión mientras que por otro lado muchos estudios han llegado a la conclusión de que su implicación no es significativa.

-Estrés oxidativo

El cerebro es muy vulnerable al estrés oxidativo (OS por sus siglas en inglés) debido a que tiene un alto consumo de oxígeno, un mayor contenido de lípidos y una defensa antioxidante más débil (Bhatt *et al.*, 2020). Aunque las especies reactivas del oxígeno (ROS por sus siglas en inglés) tienen un papel vital en las funciones normales del cerebro, la generación excesiva de radicales libres combinado con una deficiencia de antioxidantes puede desencadenar una respuesta proinflamatoria que puede derivar incluso en apoptosis celular (Figura 6) (Bhatt *et al.*, 2020). Se han estudiado los niveles de biomarcadores de estrés oxidativo en metaanálisis y se ha concluido que en la depresión hay niveles altos de estrés oxidativo y déficit de defensas antioxidantes (Black *et al.*, 2015).

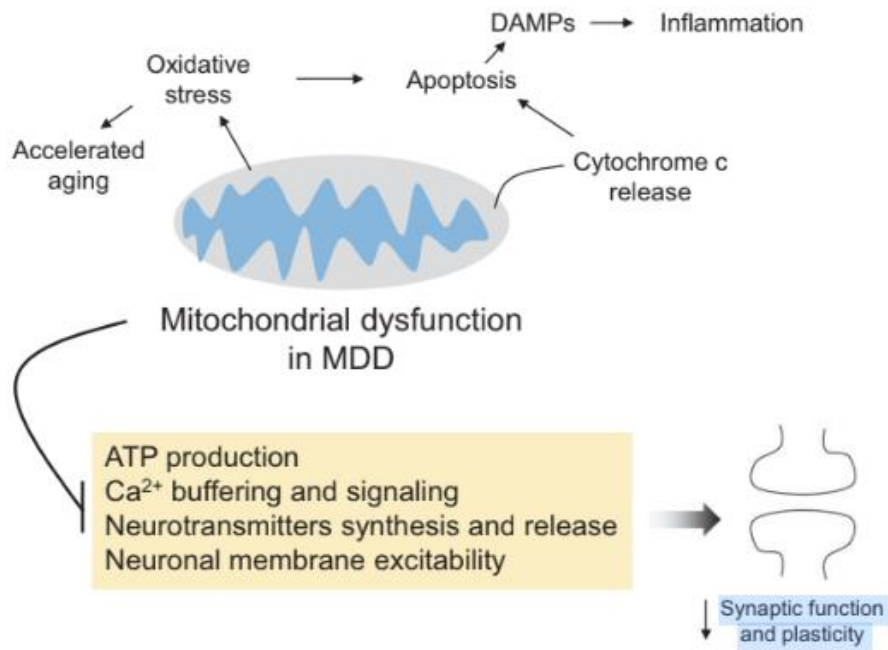


Figura 6. Modelo teórico que explica el papel de las mitocondrias disfunción y sus efectos sobre la función sináptica en los principales trastornos depresivo (TDM). Las mitocondrias alteradas pueden conducir a la activación de la apoptosis y la posterior liberación de daños asociados a patrones moleculares (DAMP) y, en última instancia, generar mecanismos inflamatorios. Estos mecanismos provocan la pérdida de función y plasticidad de la sinapsis. El estrés oxidativo resultante también puede asociarse con el fenotipo de envejecimiento acelerado consistentemente asociado a pacientes con TDM.

Los aniones superóxido son ROS metabolizadas por el superóxido dismutasa dependiente de manganeso (SOD2) en la mitocondria (Ait Tayeb *et al.*, 2020). En el gen *SOD2* se ha encontrado un SNP (Val16Ala) que puede estar asociado al desarrollo de enfermedades crónicas. El genotipo VV de Val16Ala se asoció a niveles elevados del anión superóxido y un mayor riesgo de padecer depresión entre otras enfermedades (Bresciani, G., *et al* 2015). A partir de esta hipótesis Cruz Jung *et al.* (2019) realizaron un estudio que demostró que aquellos individuos de avanzada edad con el genotipo VV tenían un riesgo significativamente mayor de padecer depresión que los pacientes con genotipos AV o AA. Sin embargo, Ait Tayeb *et al.* (2020) estudiaron la implicación de este polimorfismo en la respuesta a antidepresivos. En su estudio concluyeron que no había diferencias significativas entre los diferentes alelos y que por lo tanto este polimorfismo no era un determinante genético en la respuesta antidepresiva.

-Neurogénesis y neuroplasticidad: BDNF y GSK3B

Recientemente se han publicado numerosos estudios que avalan el vínculo entre el desarrollo de depresión y la alteración del funcionamiento de los factores neurotróficos. Estos factores juegan un papel importante en el desarrollo del cerebro y en la plasticidad neuronal y actúan uniéndose a receptores de tirosina quinasa (Trk) (Lee *et al.*, 2022) Cuando se produce esta unión, se dimeriza el ligando-receptor y se induce la autofosforilación en sus residuos de tirosina intracelular (Yang *et al.*, 2020).

En este grupo de compuestos encontramos el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el factor de crecimiento nervioso (NGF), la neurotrofina-3 (NT-3) y la neurotrofina-4 (NT-4).

El factor neurotrófico derivado del cerebro es una proteína muy conservada evolutivamente cuya síntesis y maduración requiere una serie de etapas tales como la síntesis y plegado en proBDNF que tiene lugar en el retículo endoplasmático, la escisión en la isoforma proBDNF en el aparato de Golgi y por último la separación en la forma madura(mBDNF) (Zhou *et al.*, 2022). El BDNF es el factor más estudiado en relación a los trastornos depresivos y se ha demostrado su implicación tanto en pacientes adultos y adolescentes con TDM (Lee *et al.*, 2022). Se ha identificado un SNP, *BDNF* Val66Met, (Zięba *et al.*, 2023) que inhibe la vía de señalización dependiente de BDNF y se ha relacionado con un volumen hipocampal reducido y predisposición a episodios depresivos (Figura 7) (Lee *et al.*, 2022). En el modelo animal de Egan *et al.* (2003) se observó que los ratones con alelos Met/Met o Val/Met tenían un volumen de hipocampo reducido. Sin embargo, en otros estudios hechos no se han encontrado diferencias significativas en la frecuencia del polimorfismo entre afectados y no afectados (Yang *et al.*, 2020).

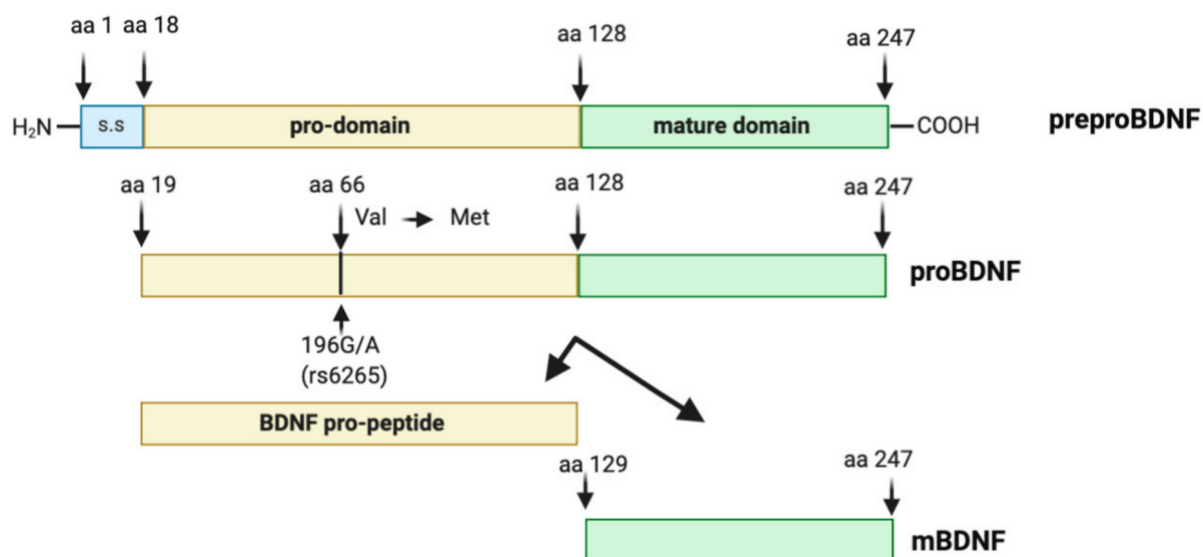


Figura 7. Estructura de la proteína del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). El preproBDNF consiste en tres secuencias: secuencia señal (s.s), prodominio y dominio maduro intra o extracelular. La escisión de preproBDNF genera isoformas funcionalmente activas: propéptido BDNF y BDNF maduro (mBDNF), cada uno de los cuales tiene una afinidad característica por un tipo específico de receptor (Las flechas indican sitios de escisión de proteasa conocidos implicados en el procesamiento de BDNF maduro). La posición del polimorfismo de un solo nucleótido (rs6265, Val66Met) y la sustitución de valina (Val) en metionina (Met) en el codón (aa) 66 en el gen *BDNF* humano se indica mediante una flecha (Colucci-D'Amato L *et al.*, 2020).

Otro compuesto relacionado con la neuroplasticidad y la depresión es GSK3B. Se trata de una isoenzima que forma parte de numerosas rutas de señalización celular, una de ellas regulada por BDNF. Se ha demostrado que los diferentes haplotipos de *GSK3* están relacionados con la gravedad del TDM, la edad de inicio y la respuesta a fármacos. Se han encontrado polimorfismos de un solo nucleótido: el rs6782799 se relaciona con la susceptibilidad al TDM y el rs334555 altera la edad de inicio. El genotipo C/C y C/G del rs334555 se asocia a un inicio tardío (alrededor de los 40 años) y el genotipo G/G con un inicio temprano (sobre los 28 años de media) (Duda *et al.*, 2020). También se ha demostrado la interacción entre la variante rs12630592 de *GSK3B* y la rs496250 de *FXR1* en la regulación de las dimensiones conductuales relacionadas con el ánimo en humanos (Bureau *et al.*, 2017). Otro polimorfismo de *GSK3B* asociado a la depresión es el alelo G del rs6438552 que se relaciona con una posibilidad de recaída 6 veces mayor (Santos *et al.*, 2023).

-Epigenética

La epigenética engloba los procesos que afectan la expresión génica y la transcripción sin alterar la información genética. Entre estos procesos se encuentra la metilación/desmetilación del ADN, ARN no codificantes como los microARN (miARN) y la modificación de historias (Penner-Goeke y Binder, 2019).

Los factores ambientales están estrechamente relacionados con la epigenética. Varios estudios han demostrado que los entornos poco favorables dejan marcas epigenéticas en el ADN (Maddox *et al.*, 2013; Mitchell *et al.*, 2014). En varios genes se han notificado estos procesos epigenéticos en relación con TDM, un ejemplo es el gen que codifica el receptor de los glucocorticoides, *NR3C1*.

Los tejidos cerebrales tienen una alta expresión de miARNs ya que tiene una implicación muy importante en el desarrollo del sistema neural y la proliferación de células madre neurales (Liu *et al.*, 2020). Los miARNs son moléculas altamente conservadas en la evolución (Liu *et al.*, 2020) que regulan la expresión génica postranscripcional, por lo que su acción puede jugar un papel clave en el desarrollo de enfermedades al actuar como un interruptor de la expresión de muchos genes (Penner-Goeke y Binder, 2019). Se ha demostrado que los niveles de expresión de algunos miARNs (miR-124-3p, miR-128-3p, miR-139-5p, miR144-5p...) están asociados con la aparición de depresión (Ding *et al.*, 2023). Issler *et al.* (2014) demostraron que la inhibición del gen *mi135a* promueve la traducción de *SLC6A4* en pacientes con TDM. En general los miARNs están implicados en muchas rutas asociadas con la patogenia de la depresión (Figura 8).

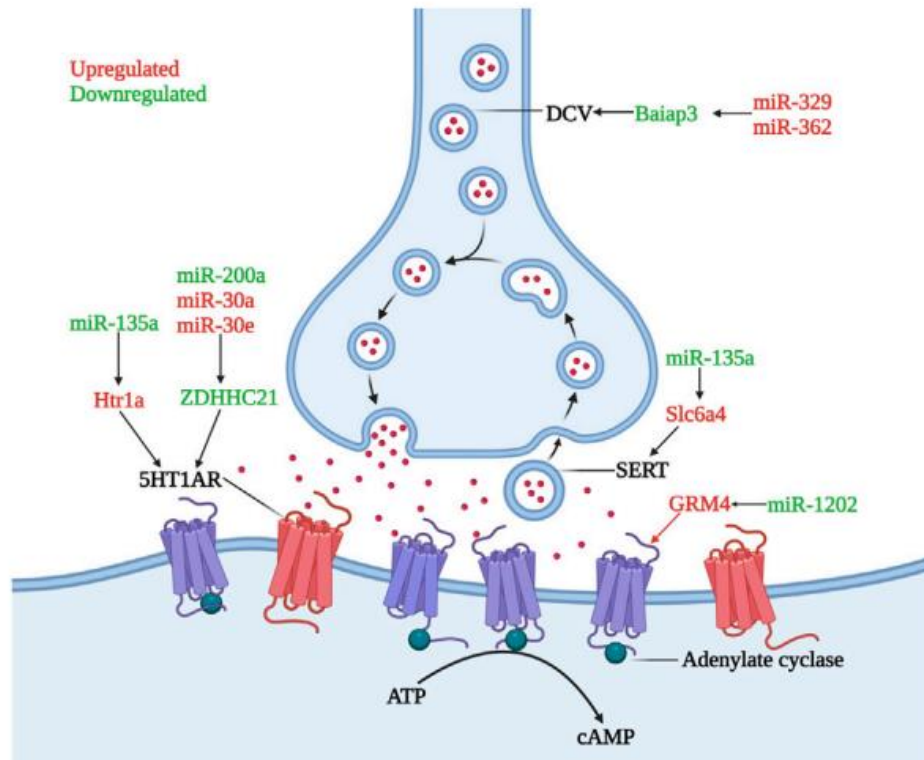


Figura 8. Papel de los microARNs en la disregulación de la serotonina. El receptor 5HT1AR está regulado por mi135a. La disminución de mi135a se asocia tanto con una mayor expresión de *SLC6A4* y de *HTR1A* lo que conduce al desarrollo de la depresión (Ding *et al.*, 2023).

-Otros genes implicados: *CREB1* Y *GRM7*

Otros genes implicados en la depresión son el *CREB1* (proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc 1) y *GRM7* (receptor metabotrópico de glutamato 7). *CREB1* controla la transcripción de numerosos genes y codifica una proteína que pertenece a la familia de proteínas de unión al ADN con cremallera de leucina. Por otro lado, *GRM7* cumple una función protectora frente a la citotoxicidad cerebral al inhibir el adenilato ciclasa.

En el estudio de Wang *et al.*, (2023) se demostró la correlación entre los polimorfismos rs2253206 y rs10932201 de *CREB1* y la susceptibilidad a la depresión. Por el contrario, no encontraron evidencia de relación con el polimorfismo rs162209 de *GRM7*. Sin embargo, los GWAS y los metaanálisis si han asociado este polimorfismo con la depresión (Breen *et al.*, 2011; Pergadia *et al.*, 2011).

En general todas las rutas mencionadas influyen las unas en las otras. La comprensión de esta interrelación ha llevado a la postulación de una hipótesis única sobre la patogenia de la depresión. Esta nueva hipótesis trata de explicar, no solo un mecanismo que provoque la enfermedad, sino que busca la comprensión de como las interrelaciones entre vías, que a priori pueden parecer muy alejadas en funcionalidad, convergen en puntos en común que es el desarrollo de TDM (Figura 9).

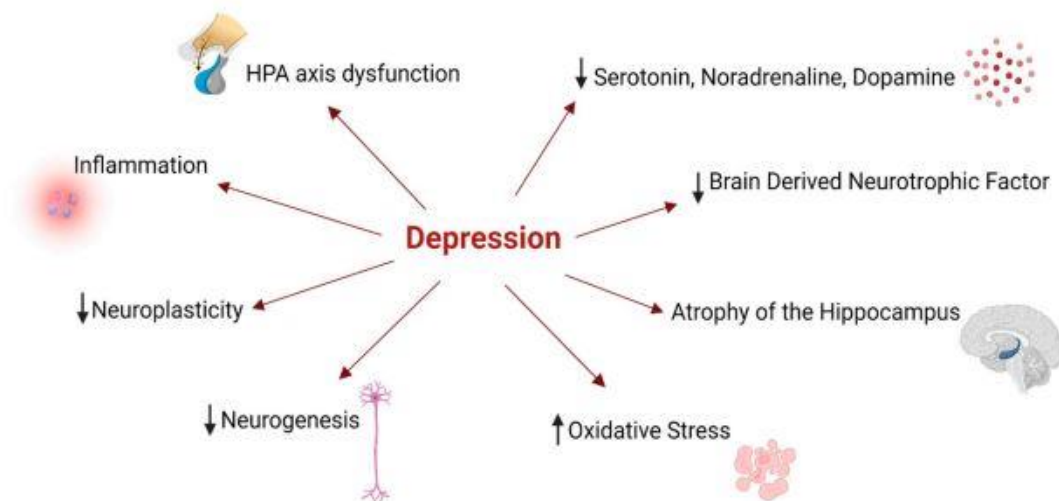


Figura 9. La depresión como enfermedad compleja. La disfunción del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HHS), niveles bajos de neurotransmisores (como 5-HT, noradrenalina y dopamina) y factores neurotróficos (como BDNF) aumento de los niveles de inflamación y el estrés oxidativo, y la disminución de los niveles de neurogénesis son algunas de las características subyacentes de la depresión (Correira *et al.*, 2022).

5. Resumen de los análisis genéticos utilizados para el estudio de la depresión

Para el análisis de la depresión hay que tener en cuenta que es un síndrome multigénico, es decir, su patogenia es fruto de un número elevado de pequeños cambios que se combinan a lo largo de todo el genoma afectando a la expresión de muchos genes y, a su vez, estos procesos están influenciados por el ambiente (Howard *et al.*, 2019).

En el estudio de Hicks *et al.* (2023) se propone un modelo de estudio de la depresión (Figura 10) que empieza con el análisis de la predisposición genética individual y llega hasta el desarrollo de la enfermedad con su posible remisión o recaídas. Se tiene en cuenta que TDM es un síndrome multifactorial que se ve influenciado por factores genéticos, exposición al estrés, factores ambientales, sexo o edad del individuo.

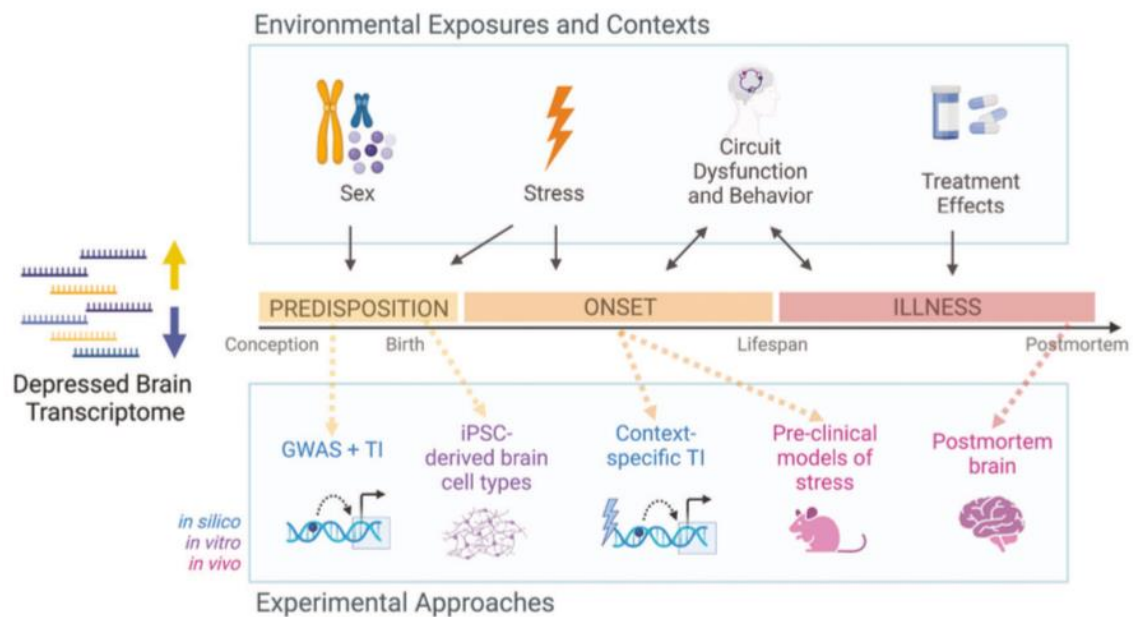


Figura 10. Marco conceptual para explorar la dinámica transcripcional de TDM. La desregulación de la transcripción asociada con la depresión es dinámica desde la predisposición hasta el inicio de la enfermedad; está influenciado por exposiciones ambientales, contextos y genética, y puede ser estudiado desde una variedad de enfoques experimentales (Hicks *et al.*, 2023).

En el contexto de la predisposición se estudia la variación genómica individual que puede aumentar la probabilidad del individuo a desarrollar este trastorno. Se ha estimado que la heredabilidad de la depresión se sitúa en torno a un 35 % (Sullivan *et al.*, 2013; Flint y Kendler, 2014; Penner-Goeke y Binder, 2019), aun no siendo un porcentaje alto se han encontrado más de 150 SNP asociados al TDM gracias a los análisis de asociación del genoma completo (GWAS). En una primera etapa se analizaron familias con miembros que habían experimentado eventos depresivos. En los últimos años los GWAS se han usado para identificar loci que controlen rasgos particulares (Shadrina *et al.*, 2018).

Los GWAS han sido el principal método de estudio de la depresión ya que permiten diferenciar la frecuencia alélica de variantes genéticas (VG) entre grupos de individuos que comparten ancestros comunes, pero son fenotípicamente diferentes, en este caso grupos control y grupos de pacientes (Kamran *et al.*, 2022). Los GWAS han demostrado la naturaleza poligénica y pleiotrópica de los trastornos psiquiátricos (Penner-Goeke y Binder, 2019; Kendall *et al.*, 2021). El carácter pleiotrópico del TDM, que una misma variante influya en dos rasgos diferentes, ha sido corroborado por la estimación de la correlación genética (r_g). Sus valores varían entre 1 y -1, si el r_g es 1 significa que el SNP causa ambos rasgos mientras que si es -1 determina que el

SNP actúa diferente en cada rasgo. La depresión se ha relacionado con el trastorno bipolar ($r_g=0,36$), esquizofrenia ($r_g=0,34$), trastorno del espectro autista ($r_g=0,45$) así como con trastornos no psiquiátricos (Kendall *et al.*, 2021).

Los GWAS han tenido éxito en el análisis del TDM a pesar de los numerosos obstáculos que existen: heredabilidad moderada, alta prevalencia, gran heterogeneidad en muestras y factores genéticos y no genéticos (Kendall *et al.*, 2021; Kamran *et al.*, 2022). Aunque en los primeros análisis realizados no se obtuvieran resultados concluyentes (Hek *et al.*, 2013), Levey *et al.* (2021) realizaron un estudio con GWAS y un metaanálisis utilizando datos de más de 1,2 millones de participantes y consiguieron identificar 17 genes patógenos. Por otro lado, el análisis de Garvert *et al.* (2022), que utilizó el biobanco de Reino Unido ($N=127.558$), determinó que el gen *DPF1* está relacionado con la depresión interactuando con el sistema serotoninérgico. Cheng *et al.* (2022) también notificaron dos loci nuevos relacionados con la depresión no ansiosa: *PIEZO2* y *CFAP61*.

No solo existen dificultades para analizar los genes implicados en la depresión utilizando GWAS, sino que también hay controversia en los análisis post-GWAS. Pérez-Granados *et al.* (2022) partió de la premisa de que la falta de un consenso global para el uso herramienta y métodos en los análisis posteriores a GWAS generaba una gran divergencia de resultados partiendo de los mismos datos iniciales. En su estudio se centraron en demostrar la importancia del mapeo de genes y como el uso de unas u otras herramientas para realizar análisis de co-localización podían generar resultados muy diferentes. Durante el estudio utilizaron cada herramienta según las recomendaciones y pautas de los desarrolladores y siempre partieron del mismo conjunto de datos de GWAS y eQTL. Concluyeron que existían diferencias significativas entre el uso de unas herramientas y otras, lo que provoca que, aunque haya un gran potencial de partida se necesita una evaluación objetiva y comparativa de los sistemas de análisis post-GWAS para poder avanzar en la investigación del TDM.

Otro método de análisis de la depresión han sido los modelos animales que han ayudado principalmente a la comprensión de las rutas de señalización implicadas en desencadenar la enfermedad (Becker *et al.*, 2021).

6. Tratamientos

Una vez se diagnostica depresión el objetivo es proporcionar un tratamiento que genere una remisión total. Tradicionalmente se ha utilizado la terapia psicológica, farmacoterapia o una combinación de ambas.

En el caso de la farmacoterapia ha estado basada principalmente en el desarrollo de medicamentos que enfocan su acción en el sistema de neurotransmisión de las monoaminas. Su mecanismo de acción exacto se desconoce, pero la mayoría tienen como diana vías que convergen en la sinapsis (Malhi y Mann, 2018; Gonda *et al.*, 2019). Recientemente se ha demostrado que la respuesta a antidepresivos puede estar entre un 42 % a 50 % determinada por el genotipo de la persona (Suwala *et al.*, 2019).

La clasificación de los antidepresivos es bastante simple y depende principalmente de su modo de acción. Los más relevantes se encuentran en la Figura 11. A continuación se desarrolla el modo de acción de algunos.

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): su efecto principal es aumentar las a concentraciones de 5-HT en la hendidura sináptica ya que inhibe SERT. Además, también se ha visto que pueden regular la expresión de *BDNF* lo que explicaría que se necesita in periodo de varias semanas para ver el efecto terapéutico (Duda *et al.*, 2020). Lee *et al.* (2020) demostraron en su estudio que la disminución en los niveles sericos de *BDNF* en una fase temprana de la administración de los ISRS está asociado a su posterior efecto. Lo que nos podría indicar que el *BDNF* se puede usar como bioindicador para predecir la eficiencia de los antidepresivos. Sin embargo, otros estudios concluyeron que los niveles periféricos de *BDNF* no son un buen indicativo de los efectos antidepresivos (Meshkat *et al.*, 2022).
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SSNRI por sus siglas en inglés): aumentan tanto las concentraciones de 5-HT y la noradrenalina en la hendidura sináptica (Duda *et al.*, 2020).
- Antidepresivos tricíclicos (TCA): son agentes inespecíficos que actúan sobre receptores y transportadores de monoaminas. El primer TCA descrito fue la Imipramina que tiene una alta afinidad de unión por el receptor SERT (Duda *et al.*, 2020).
- Ketamina: es un modulador del glutamato eficaz para reducir la anhedonia y se ha estudiado recientemente como un posible medicamento para el tratamiento del TDM y

de la depresión resistente al tratamiento (TRD) (Marwaha *et al.*, 2023). Se ha observado que tanto en modelos animales como en estudios clínicos que al administrar Ketamina aumenta los niveles de BDNF. Alnefeesi *et al.* (2022) realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis para evaluar la eficacia clínica real de la ketamina en la TRD. Llegaron a la conclusión de que efecto antidepresivo medio es remarcable con una media de respuesta al tratamiento de $45 \pm 10 \%$ y una remisión de un $30 \pm 6 \%$, pero también vieron que el efecto variaba considerablemente entre las poblaciones de estudio.

Los últimos resultados apuntan una posible nueva vía de investigación para la terapia del TDM que incluya la perspectiva genética. Como ya se ha mencionado anteriormente los antidepresivos tradicionalmente han tenido como diana las rutas de señalización de las monoaminas, pero nuevos fármacos como la ketamina nos indican que puede haber otras rutas implicadas. En los últimos años se ha puesto el enfoque en la farmacogenética y la farmacogenómica. Estas nuevas perspectivas buscan una medicina de precisión y personalizada a través de la identificación de los genes involucrados. Se han hecho múltiples estudios de farmacogenética, pero lo cierto es que ninguno ha conseguido aun resultados concluyentes o ha mejorado en eficacia a los tratamientos tradicionales (Gonda *et al.*, 2019).

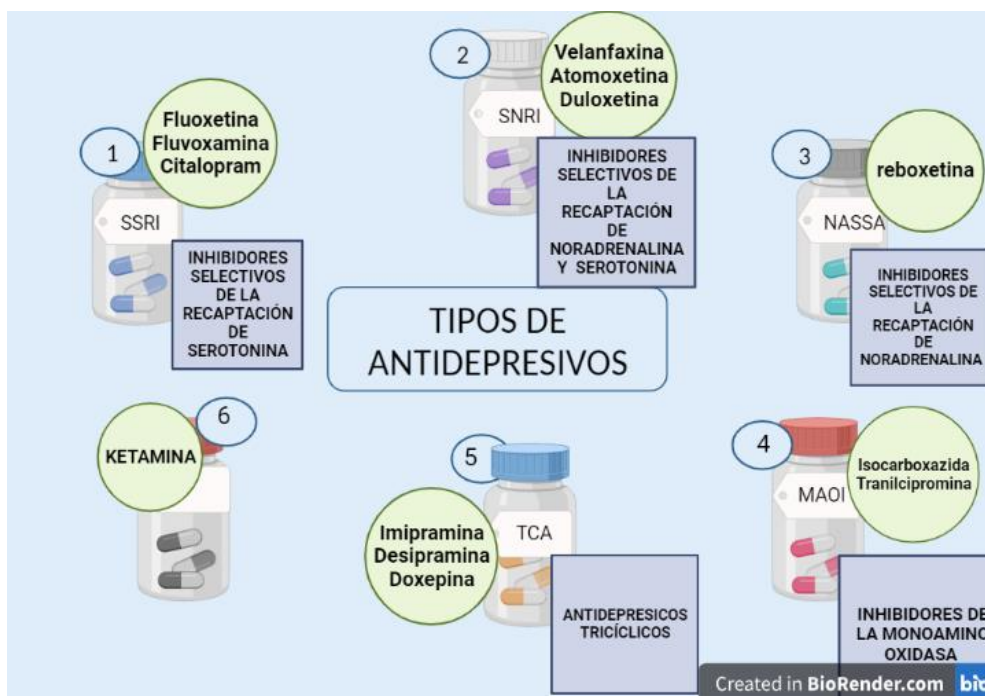


Figura 11. Principales tipos de antidepresivos. Created with BioRender.com

7. Conclusión

El trastorno depresivo supone todavía una gran incógnita para los investigadores. Aunque los avances recientes han abierto un abanico nuevo de posibilidades en parte gracias a los nuevos métodos de procesado y análisis de datos; Lo cierto es que no se ha llegado a encontrar una causa clara del TDM. En lo que si hay consenso es que la depresión es un trastorno multifactorial provocado tanto por factores genéticos como ambientales.

Poniendo el foco en la genética, se puede concluir que el TDM es una patología heredable y multigénica. Aunque se han encontrado alrededor de 150 SNP gracias a los GWAS e incluso algunos estudios han relacionado directamente genes con el desarrollo de depresión, ningún estudio es concluyente para determinar con exactitud la arquitectura genética de este trastorno.

Las direcciones futuras para la investigación pasan por descubrir las conexiones que existen entre los diferentes genes identificados y como afecta el ambiente a la expresión génica. Además, también se abre la puerta al desarrollo de nuevas terapias y a poder comprobar la eficacia de los tratamientos ya existentes.

En resumidas cuentas, aunque se ha estudiado mucho este campo en la última década aún queda por avanzar. La depresión sigue siendo una gran desconocida que cada día afecta a más y más personas en todo el mundo.

REFERENCIAS

- Aftanas, L. I., Anisimenko, M. S., Berdyugina, D. A., Garanin, A. Y. *et al.* (2019) "SIRT1 allele frequencies in depressed patients of European descent in Russia", *Frontiers in genetics*, 9: 686. doi:10.3389/fgene.2018.00686.
- Ait Tayeb, A. E. K., Becquemont, L., El-Asmar, K., Mahmoudi, K. *et al.* (2020) "SOD2 genetic polymorphism (rs4880) has no impact on 6-month response to antidepressant treatment and inflammatory biomarkers in depressed patients", *Basic and clinical pharmacology and toxicology*, 126(3), pp. 289-295. doi:10.1111/bcpt.13385.
- Alnefeesi, Y., Chen-Li, D., Krane, E., Jawad, M. Y. *et al.* (2022) "Real-world effectiveness of ketamine in treatment-resistant depression: A systematic review & meta-analysis", *Journal of psychiatric research*, 151, pp. 693-709. doi:10.1016/j.jpsychires.2022.04.037.
- Alshaya, D. S. (2022) "Genetic and epigenetic factors associated with depression: An updated overview", *Saudi journal of biological sciences*, 29(8): 103311. doi:10.1016/j.sjbs.2022.103311.
- American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5.^a ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association. doi:10.1176/appi.books.9780890425596
- Anisman, H., Ravindran, A. V., Griffiths, J. y Merali, Z. (1999) "Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typical or atypical features", *Molecular psychiatry*, 4(2), pp. 182-188. doi:10.1038/sj.mp.4000436.
- Becker, M., Pinhasov, A. y Ornoy, A. (2021) "Animal models of depression: What can they teach us about the human disease?", *Diagnostics*, 11(1): 123. doi:10.3390/diagnostics11010123.
- Beurel, E., Toups, M. y Nemeroff, C. B. (2020) "The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double trouble", *Neuron*, 107(2), pp. 234-256. doi:10.1016/j.neuron.2020.06.002.
- Bhatt, S., Nagappa, A. N. y Patil, C. R. (2020) "Role of oxidative stress in depression", *Drug discovery today*, 25(7), pp. 1270-1276. doi:10.1016/j.drudis.2020.05.001.
- Black, C. N., Bot, M., Scheffer, P. G., Cuijpers, P. y Penninx, B. W. J. H. (2015) "Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis", *Psychoneuroendocrinology*, 51, pp. 164-175. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.09.025.
- Breen, G., Webb, B. T., Butler, A. W., Van Den Oord, E. J. C. G. *et al.* (2011) "A genome-wide significant linkage for severe depression on chromosome 3: The depression network study", *American journal of psychiatry*, 168(8), pp. 840-847. doi:10.1176/appi.ajp.2011.10091342.
- Bresciani, G., da Cruz, I. B. M., y González-Gallego, J. (2015). "Manganese superoxide dismutase and oxidative stress modulation", *Advances in clinical chemistry*, 68, pp. 87-130. doi: 10.1016/bs.acc.2014.11.001
- Bureau, A., Beaulieu, J. M., Paccalet, T., Chagnon, Y. C. y Maziade, M. (2017) "The interaction of GSK3B and FXR1 genotypes may influence the mania and depression dimensions in mood disorders", *Journal of affective disorders*, 213, pp. 172-177. doi:10.1016/j.jad.2017.02.023.
- Castro Gonçalves, A. B., Ferreira Fratelli, C., Saraiva Siqueira, J. W., Canongia de Abreu Cardoso Duarte, L. *et al.* (2022) "MAOA uVNTR genetic variant and major depressive disorder: A systematic review", *Cells*, 11(20): 3267. doi:10.3390/cells11203267.
- Chappell, K., Colle, R., Bouligand, J., Trabado, S. *et al.* (2023) "The MAOA rs979605 genetic polymorphism is differentially associated with clinical improvement following antidepressant treatment between male and female depressed patients", *International journal of molecular sciences*, 24(1): 497. doi:10.3390/ijms24010497.
- Cheng, B., Qi, X., Meng, P., Cheng, S. *et al.* (2022) "Genome-wide association studies in non-anxiety individuals identified novel risk loci for depression", *European psychiatry*, 65(1): 38. doi:10.1192/j.eurpsy.2022.32.

- CONVERGE Consortium (2015) "Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder", *Nature*, 523(7562), pp. 588-591. doi:10.1038/nature14659.
- Correia, A. S. y Vale, N. (2022) "Tryptophan metabolism in depression: A narrative review with a focus on serotonin and kynurenine pathways", *International journal of molecular sciences*, 23(15): 8493. doi:10.3390/ijms23158493.
- Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. (2020) "Neurotrophic Factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer.", *International journal of molecular sciences*, 21(20): 7777. doi: 10.3390/ijms21207777
- Criado-Marrero, M., Smith, T. M., Gould, L. A., Kim, S *et al.* (2020) "FKBP5 and early life stress affect the hippocampus by an age-dependent mechanism", *Brain, behavior, and immunity - health*, 9: 100143. doi:10.1016/j.bbih.2020.100143.
- Cruz Jung, I. E., Cruz, I. B. M., Barbisan, F., Trott, A. *et al.* (2019) "Superoxide imbalance triggered by Val16Ala-SOD2 polymorphism increases the risk of depression and self-reported psychological stress in free-living elderly people", *Molecular genetics and genomic medicine*, 8(2): 1880. doi:10.1002/mgg3.1080.
- Davydova, Y. D., Enikeeva, R. F., Kazantseva, A. V., Mustafin, R. N. *et al.* (2019) "Genetic basis of depressive disorders", *Vavilovskii journal of genetics and breeding*, 23, pp. 465-472. doi:10.18699/VJ19.515.
- Dean, J. y Keshavan, M. (2017) "The neurobiology of depression: An integrated view", *Asian journal of psychiatry*, 27, pp.101-11. doi:10.1016/j.ajp.2017.01.025.
- Ding, R., Su, D., Zhao, Q., Wang, Y. *et al.* (2023) "The role of microRNAs in depression", *Frontiers in pharmacology*, 14: 1129186. doi:10.3389/fphar.2023.1129186.
- Duda, P., Hajka, D., Wójcicka, O., Rakus, D. y Gizak, A. (2020) "GSK3 β : A master player in depressive disorder pathogenesis and treatment responsiveness", *Cells*, 9(3): 727. doi:10.3390/cells9030727.
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E. *et al.* (2003) "The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function", *Cell*, 112(2), pp. 257-269. doi:10.1016/S0092-8674(03)00035-7.
- Flint, J. y Kendler, K. S. (2014) "The genetics of major depression", *Neuron*, 81(3): 1214. doi: 10.1016/j.neuron.2014.01.027.
- Fries, G. R., Saldana, V. A., Finnstein, J. y Rein, T. (2023) "Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse", *Molecular psychiatry*, 28(1), pp. 284-297. doi:10.1038/s41380-022-01806-1.
- Garvert, L., Kirchner, K., Grabe, H. J. y Van der Auwera, S. (2022) "Genome-wide gene-gene interaction of the 5-HTTLPR promoter polymorphism emphasizes the important role of neuroplasticity in depression", *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 119: 110614. doi: 10.1016/j.pnpbp.2022.110614.
- Gonda, X., Petschner, P., Eszlari, N., Baksa, D. *et al.* (2019) "Genetic variants in major depressive disorder: From pathophysiology to therapy", *Pharmacology and therapeutics*, 194, pp. 22-43. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.09.002.
- Harsanyi, S., Kupcova, I., Danisovic, L. y Klein, M. (2023) "Selected biomarkers of depression: What are the effects of cytokines and inflammation?", *International journal of molecular sciences*, 24(1): 578. doi:10.3390/ijms24010578.
- He, T., Wu, Z., Zhang, X., Liu, H. *et al.* (2022) "A bibliometric analysis of research on the role of bdnf in depression and treatment", *Biomolecules*, 12(10): 1464. doi:10.3390/biom12101464.
- Hek, K., Demirkan, A., Lahti, J., Terracciano, A. *et al.* (2013) "A genome-wide association study of depressive symptoms", *Biological psychiatry*, 73(7), pp. 667-678. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.09.033.
- Hicks, E. M., Seah, C., Cote, A., Marchese, S. *et al.* (2023) "Integrating genetics and transcriptomics to study major depressive disorder: a conceptual framework, bioinformatic approaches, and recent findings", *Translational psychiatry*, 13(1): 129. doi:10.1038/s41398-023-02412-7.

- Howard, D. M., Adams, M. J., Clarke, T.-K., Hafferty, J. D. *et al.* (2019) "Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions", *Nature neuroscience*, 22(3), pp. 343-352. doi:10.1038/s41593-018-0326-7.
- Issler, O., Haramati, S., Paul, E. D., Maeno, H. *et al.* (2014) "MicroRNA 135 is essential for chronic stress resiliency, antidepressant efficacy, and intact serotonergic activity", *Neuron*, 83(2), pp. 344-360. doi: 10.1016/j.neuron.2014.05.042.
- Iurescia, S., Seripa, D. y Rinaldi, M. (2016) "Role of the 5-HTTLPR and SNP promoter polymorphisms on serotonin transporter gene expression: a closer look at genetic architecture and in vitro functional studies of common and uncommon allelic variants", *Molecular neurobiology*, 53, pp. 5510-5526. doi:10.1007/s12035-015-9409-6.
- Kaestner, F., Hettich, M., Peters, M., Sibrowski, W., *et al.* (2005) "Different activation patterns of proinflammatory cytokines in melancholic and non-melancholic major depression are associated with HPA axis activity", *Journal of affective disorders*, 87(2-3), pp. 305-311. doi:10.1016/j.jad.2005.03.012.
- Kamran, M., Bibi, F., ur. Rehman, Asim. y Morris, D. W. (2022) "Major depressive disorder: Existing hypotheses about pathophysiological mechanisms and new genetic findings", *Genes*, 13(4): 646. doi:10.3390/genes13040646.
- Kang, C., Shi, J., Gong, Y., Wei, J. *et al.* (2020) "Interaction between *FKBP5* polymorphisms and childhood trauma on depressive symptoms in Chinese adolescents: The moderating role of resilience", *Journal of affective disorders*, 266, pp. 143-150. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.051.
- Kendall, K. M., Van Assche, E., Andlauer, T. F. M., Choi, K. W. *et al.* (2021) "The genetic basis of major depression", *Psychological medicine*, 51(13), pp. 2217-2230. doi:10.1017/S0033291721000441.
- Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, *et al.* (2014) "Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study" *JAMA psychiatry*, 71(10), pp. 1121-1128. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.1332.
- Klok MD, Alt SR, Irurzun Lafitte AJ, Turner JD, *et al.* (2011) "Decreased expression of mineralocorticoid receptor mRNA and its splice variants in postmortem brain regions of patients with major depressive disorder". *J psychiatr res*, 45: 871-8. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.12.002
- Lahti, J., Ala-Mikkula, H., Kajantie, E., Haljas, K. *et al.* (2016) "Associations between self-reported and objectively recorded early life stress, *FKBP5* polymorphisms, and depressive symptoms in midlife", *Biological psychiatry*, 80(11), pp. 869-877. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.10.022.
- Lee, B., Shin, E., Song, I. y Chang, B. (2022) "Depression in adolescence and brain-derived neurotrophic factor", *Frontiers in molecular neuroscience*, 15: 947192. doi:10.3389/fnmol.2022.947192.
- Lee, J., Lee, K. H., Kim, S. H., Han, J. Y. *et al.* (2020) "Early changes of serum BDNF and SSRI response in adolescents with major depressive disorder", *Journal of affective disorders*, 265, pp. 325-332. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.045.
- Levey, D. F., Stein, M. B., Wendt, F. R., Pathak, G. A. *et al.* (2021) "Bi-ancestral depression GWAS in the Million Veteran Program and meta-analysis in >1.2 million individuals highlight new therapeutic directions", *Nature neuroscience*, 24(7), pp. 954-963. doi:10.1038/s41593-021-00860-2.
- Liu, N., Wang, Z. Z., Zhao, M., Zhang, Y. y Chen, N. H. (2020) "Role of non-coding RNA in the pathogenesis of depression", *Gene*, 735: 144276. doi:10.1016/j.gene.2019.144276.
- Lu, G., Li, J., Zhang, H., Zhao, X. *et al.* (2018) "Role and possible mechanisms of sirt1 in depression", *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018: 859603. doi:10.1155/2018/8596903.
- Maddox, S. A., Schafe, G. E. y Ressler, K. J. (2013) "Exploring epigenetic regulation of fear memory and biomarkers associated with post-traumatic stress disorder", *Frontiers in psychiatry*, 4: 62. doi:10.3389/fpsy.2013.00062.

- Malhi, G. S. y Mann, J. J. (2018) "Seminar depression", *The lancet*, 392, pp. 2299-2312. doi:10.1016/S0140-6736(18)31948-2
- Marwaha, S., Palmer, E., Suppes, T., Cons, E., Young, A. H. y Upthegrove, R. (2023) "Novel and emerging treatments for major depression", *The lancet*, 401(10371), pp. 141-153. doi:10.1016/S0140-6736(22)02080-3.
- Ménard, C., Hodes, G. E. y Russo, S. J. (2016) "Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies", *Neuroscience*, 321, pp. 138-162. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.05.053.
- Menke, A. y Binder, E. B. (2022) "Epigenetic alterations in depression and antidepressant treatment", *Dialogues in clinical neuroscience*, 16(3), pp. 395-404. doi:10.31887/DCNS.2014.16.3/amenke.
- Meshkat, S., Alnefeesi, Y., Jawad, M. Y., Di Vincenzo, J. *et al.* (2022) "Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) as a biomarker of treatment response in patients with Treatment Resistant Depression (TRD): A systematic review & meta-analysis", *Psychiatry research*, 317: 114857. doi:10.1016/j.psychres.2022.114857.
- Mingoti, M. E. D., Bertollo, A. G., Simões, J. L. B., Francisco, G. R. *et al.* (2022) "COVID-19, oxidative stress, and neuroinflammation in the depression route", *Journal of molecular neuroscience*, 72(6), pp. 1166-1181. doi:10.1007/s12031-022-02004-y.
- Mitchell, A. C., Bharadwaj, R., Whittle, C., Krueger, W. *et al.* (2014) "The genome in three dimensions : A new frontier", *Biological psychiatry*, 75(12), pp. 961-969. doi:10.1016/j.biopsych.2013.07.015.
- Organización Mundial de la Salud (2018) "Clasificación Internacional de Enfermedades, undécima revisión (CIE-11)" Organización Mundial de la Salud (OMS) 2019/2021, <https://icd.who.int/browse11>. Licencia de Creative Commons Attribution-NoDerivatives 3.0 IGO (CC BY-ND 3.0 IGO).
- Penner-Goeke, S. y Binder, E. B. (2019) "Epigenetics and depression", *Dialogues in clinical neuroscience*, 21(4), pp. 397-405. doi:10.31887/DCNS.2019.21.4/ebinder.
- Pérez-Granado, J., Piñero, J. y Furlong, L. I. (2022) "Benchmarking post-GWAS analysis tools in major depression: Challenges and implications", *Frontiers in genetics*, 13: 1006903. doi:10.3389/fgene.2022.1006903.
- Pergadia, M. L., Glowinski, A. L., Wray, N. R., Agrawal, A. *et al.* (2011) "A 3p26-3p25 genetic linkage finding for DSM-IV major depression in heavy smoking families", *American journal of psychiatry*, 168(8), pp. 848-852. doi:10.1176/appi.ajp.2011.10091319.
- Petralia, M. C., Mazzon, E., Fagone, P., Basile, M. S. *et al.* (2020) "Pathogenic contribution of the macrophage migration inhibitory factor family to major depressive disorder and emerging tailored therapeutic approaches", *Journal of affective disorders*, 263, pp. 15-24. doi:10.1016/j.jad.2019.11.127.
- Petralia, M. C., Mazzon, E., Fagone, P., Basile, M. S. *et al.* (2020) "The cytokine network in the pathogenesis of major depressive disorder. Close to translation?", *Autoimmunity reviews*, 19(5): 102504. doi:10.1016/j.autrev.2020.102504.
- Qiu, X., Lu, P., Zeng, X., Jin, S. y Chen, X. (2023) "Study on the mechanism for *SIRT1* during the process of exercise improving depression", *Brain sciences*, 13(5): 719. doi:10.3390/brainsci13050719.
- Rafikova, E. I., Ryskov, A. P. y Vasilyev, V. A. (2020) "Genetics of depressive disorders: candidate genes and genome-wide association studies", *Russian journal of genetics*, 56(8), pp. 903-915. doi:10.1134/S1022795420080116.
- Ramadori, G., Fujikawa, T., Anderson, J., Berglund, E. D. *et al.* (2011) "SIRT1 deacetylase in SF1 neurons protects against metabolic imbalance", *Cell metabolism*, 14(3), pp. 301-312. doi:10.1016/j.cmet.2011.06.014.
- Santos, M., Lima, L., Carvalho, S., Mota-Pereira, J. *et al.* (2023) "The impact of *BDNF*, *NTRK2*, *NGFR*, *CREB1*, *GSK3B*, *AKT*, *MAPK1*, *MTOR*, *PTEN*, *ARC*, and *SYN1* genetic polymorphisms in antidepressant treatment response phenotypes", *International journal of molecular sciences*, 24(7): 6758. doi:10.3390/ijms24076758.

- Shadrina, M., Bondarenko, E. A. y Slominsky, P. A. (2018) "Genetics factors in major depression disease", *Frontiers in psychiatry*, 9: 334. doi:10.3389/fpsy.2018.00334.
- Sullivan, P. F., Daly, M. J., Ripke, S., Lewis, C. M. *et al.* (2013) "A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder", *Molecular psychiatry*, 18(4), pp. 497-511. doi:10.1038/mp.2012.21.
- Sullivan, P. F., Neale, M. C. y Kendler, K. S. (2000) "Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis", *American journal of psychiatry*, 157, pp. 1552–1562. doi:10.1176/appi.ajp.157.10.1552.
- Suwała, J., Machowska, M. y Wiela-Hojeńska, A. (2019) "Venlafaxine pharmacogenetics: A comprehensive review", *Pharmacogenomics*, 20(11), pp. 826-845. doi:10.2217/pgs-2019-0031.
- Ting, E. Y. C., Yang, A. C. y Tsai, S. J. (2020) "Role of interleukin-6 in depressive disorder", *International journal of molecular sciences*, 21(6): 2194. doi:10.3390/ijms21062194.
- Tozzi, L., Carballo, A., Wetterling, F., McCarthy, H. *et al.* (2016) "Single-nucleotide polymorphism of the *FKBP5* gene and childhood maltreatment as predictors of structural changes in brain areas involved in emotional processing in depression", *Neuropsychopharmacology*, 41(2), pp. 487-497. doi:10.1038/npp.2015.170.
- Wang, L., Tang, X., Liang, P., Zhou, C. *et al.* (2023) "Correlation between variants of the *CREB1* and *GRM7* genes and risk of depression", *BMC psychiatry*, 23(1), pp. 1-8. doi:10.1186/s12888-022-04458-1.
- Yang, T., Nie, Z., Shu, H., Kuang, Y. *et al.* (2020) "The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression", *Frontiers in cellular neuroscience*, 14: 82. doi:10.3389/fncel.2020.00082.
- Yohn, C. N., Gergues, M. M. y Samuels, B. A. (2017) "The role of 5-HT receptors in depression", *Molecular brain*, 10(1), pp. 1-12. doi:10.1186/s13041-017-0306-y.
- Yuan, Z., Chen, Z., Xue, M., Zhang, J. y Leng, L. (2020) "Application of antidepressants in depression: A systematic review and meta-analysis", *Journal of clinical neuroscience*, 80, pp. 169-181. doi:10.1016/j.jocn.2020.08.013.
- Zhao, J., Shi, W., Lu, Y., Gao, X. *et al.* (2022) "Alterations of monoamine neurotransmitters, HPA-axis hormones, and inflammation cytokines in reserpine-induced hyperalgesia and depression comorbidity rat model", *BMC psychiatry*, 22(1): 419. doi:10.1186/s12888-022-04065-0.
- Zhou, L., Wang, T., Yu, Y., Li, M. *et al.* (2022) "The etiology of poststroke-depression: a hypothesis involving HPA axis", *Biomedicine & pharmacotherapy*, 151: 113146. doi:10.1016/j.biopha.2022.113146.
- Zięba, A., Matosiuk, D. y Kaczor, A. A. (2023) "The role of genetics in the development and pharmacotherapy of depression and its impact on drug discovery", *International journal of molecular sciences*, 24(3): 2946. doi:10.3390/ijms24032946.