

PONIENDO EN CLARO

La base genética de los trastornos depresivos

Judit Gutiérrez¹ y Pedro García García²

¹ Graduada en Biología, jgutigo06@estudiantes.unileon.es

² Área de Genética. Departamento de Biología Molecular, pgarg@unileon.es

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 (Genome-Wide Association Study, GWAS). Estos trabajos han permitido identificar más de 150 polimorfismos de un único nucleótido (SNP) asociados a la depresión. Debido a la gran heterogeneidad de resultados se puede concluir que esta enfermedad tiene un carácter multigénico y que está influenciada tanto genética como ambientalmente.

Palabras clave

GWAS, serotonina, SNP, trastorno depresivo mayor

1. Introducción

La depresión es un trastorno mental complejo y de gran heterogeneidad que afecta a unos 300 millones de personas en todo el mundo (Yuan *et al.*, 2020). Según la OMS, esta enfermedad es una de las principales causas de discapacidad, morbilidad, mortalidad y riesgo de suicidio en el mundo.

A pesar de que afecta a una gran proporción de la población mundial no se ha conseguido esclarecer las causas y mecanismos que la provocan. Se ha llegado a la conclusión de que la depresión es multifactorial, es decir, contribuyen a ella distintos elementos como factores genéticos y epigenéticos, condiciones ambientales, estrés y un largo etcétera. Gracias a los estudios familiares y de gemelos y, principalmente, a la contribución de los análisis de asociación del genoma completo (Genome-Wide Association Study, GWAS) se ha demostrado que la contribución de los factores genéticos al desarrollo de depresión es realmente

significativa y presenta una heredabilidad cercana al 40 % (Sullivan *et al.*, 2000; Alshaya, 2022; Beurel *et al.*, 2020).

Aunque los avances en neurociencia han sido más que notables en las últimas décadas, la fisiopatología de la depresión no ha sido determinada. Numerosos estudios han demostrado la implicación en ella de distintos mecanismos tales como la alteración de los sistemas de la serotonina o dopamina, la disminución de neurogénesis, alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal o la inflamación.

2. Caracterización clínica

La depresión abarca un amplio espectro de trastornos con síntomas y etiologías variadas. El uso del término depresión generalmente se refiere, en realidad, al trastorno depresivo mayor (TDM). Para diagnosticar TDM, el paciente debe presentar 5 o más de los síntomas especificados en la **Figura 1** durante un periodo igual o superior a 2 semanas. Además, es necesario que uno de los síntomas sea el estado de ánimo entristecido o la anhedonia.

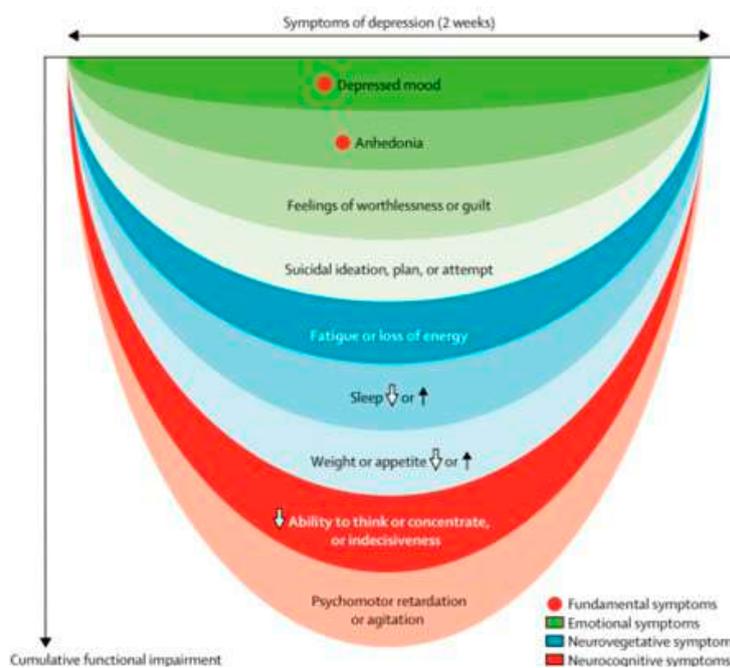


Figura 1: Definición de trastorno depresivo mayor. Síntomas clave del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5 para el trastorno depresivo mayor (Malhi y Mann, 2018).

3. 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 las causas 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.

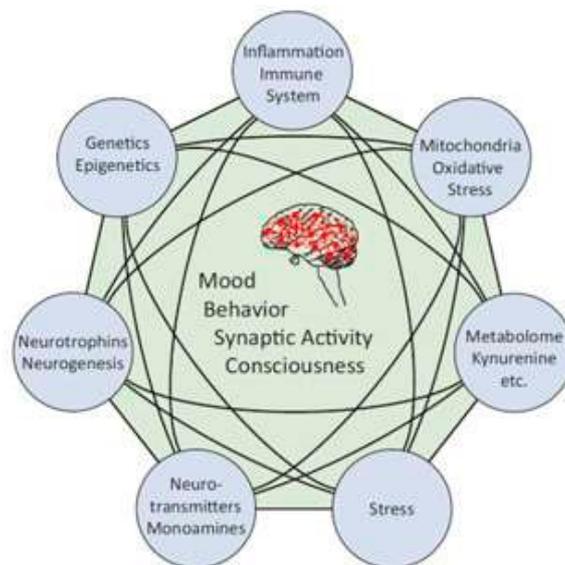


Figura 2. Vías moleculares y fisiológicas determinantes para el desarrollo de la depresión. El trastorno depresivo mayor (TDM) está determinado por la acción de diferentes rutas de señalización que pueden estar interrelacionadas. La contribución relativa de cada vía varía entre los pacientes individuales, lo que refleja la alta complejidad de la enfermedad (procedente de 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 monoaminas (serotonina, norepinefrina, dopamina) en ciertas estructuras del sistema nervioso central puede desencadenar el desarrollo de depresión (Shadrina *et al.*, 2018).

Se basó en la observación 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.

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-HT_{1A} cuyo gen presenta un polimorfismo de un único nucleótido en su región promotora que altera la unión de represores (Yohn *et al.*, 2017).

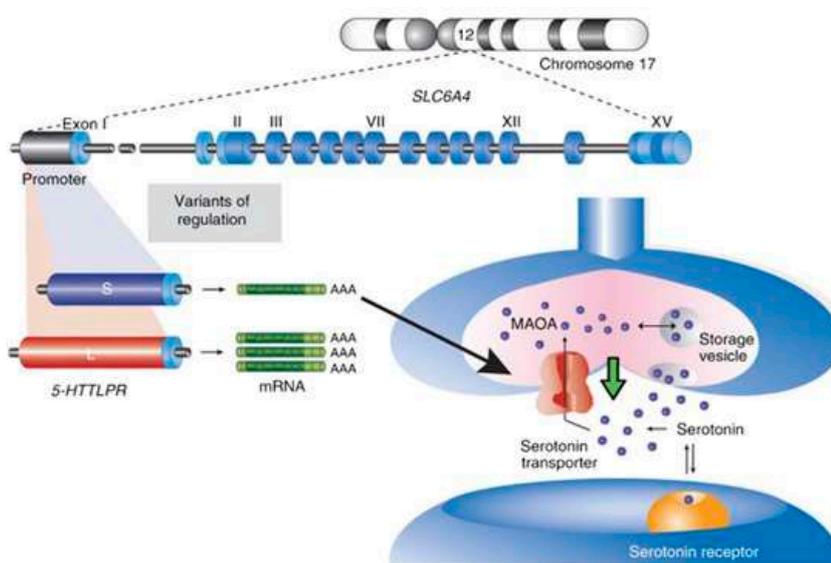


Figura 3. Representación del gen *SLC6A4* que codifica el transportador de la serotonina (SERT). SERT es una proteína integral de membrana que interviene en la recaptación de serotonina de las sinapsis. El 5-HT puede sufrir cambios enzimáticos por degradación mediada por la monoamino oxidasa A (MAO-A) 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 (procedente de Iurescia *et al.*, 2016).

Otro gen estudiado como marcador de la depresión es el que codifica la monoamino oxidasa A (MAOA) que está ubicado en el cromosoma X (Rafikova *et al.*, 2020). La función de esta enzima 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* presenta variantes alélicas que pueden tener 3, 3.5, 4 y 5 repeticiones (R) de una unidad de 30 pb localizada antes del gen. El alelo 3R se relaciona con una eficiencia transcripcional baja, mientras que el 4R es de alta actividad.

- *El estrés como factor de riesgo*

La exposición al estrés, particularmente en las primeras etapas de la vida, es uno de los factores causantes de depresión más estudiados. El eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal es responsable de la adaptación a las condiciones ambientales durante el estrés. Simplificando, 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). Un gen candidato es el *FKBP5*, que codifica una proteína cuya acción disminuye la sensibilidad del receptor al cortisol, reduciendo el efecto de este. 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.

- *El papel de las citoquinas*

Las citoquinas son glicoproteínas que intervienen en la inmunidad innata y adaptativa. Sus niveles, particularmente de los factores proinflamatorios (TNF, IL-1, IL-6), son elevados en pacientes con TDM. Sin embargo, hay hallazgos contradictorios en cuanto a su posible implicación en el desarrollo de la TDM. Algunos autores han demostrado que los polimorfismos de *IL-1B* y *IL-6* 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 (Shadrina *et al.*, 2018; Petralia *et al.*, 2020; Ting *et al.*, 2020).

- *Estrés oxidativo*

El cerebro es muy vulnerable al estrés oxidativo 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 tienen un papel vital en las funciones normales del cerebro, la generación excesiva de radicales libres combinada con una deficiencia de antioxidantes puede desencadenar una respuesta proinflamatoria que puede derivar incluso en apoptosis celular (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).

- *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 (Lee *et al.*, 2022). Cuando se produce esta unión, se dimeriza el ligando-receptor y se induce la autofosforilación en sus residuos de tirosina in-

tracelular, desencadenando la activación de rutas de señalización que promueven la supervivencia de las neuronas, la formación de sinapsis y la neuroplasticidad (Yang *et al.*, 2020).

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

El BDNF es una proteína muy conservada evolutivamente cuya síntesis y maduración requiere una serie de etapas. El BDNF es el factor más estudiado en relación a los trastornos depresivos y se ha demostrado su implicación en pacientes con TDM, tanto adultos como adolescentes (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 4**) (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 no se han encontrado diferencias significativas en la frecuencia del polimorfismo entre afectados y no afectados (Yang *et al.*, 2020).

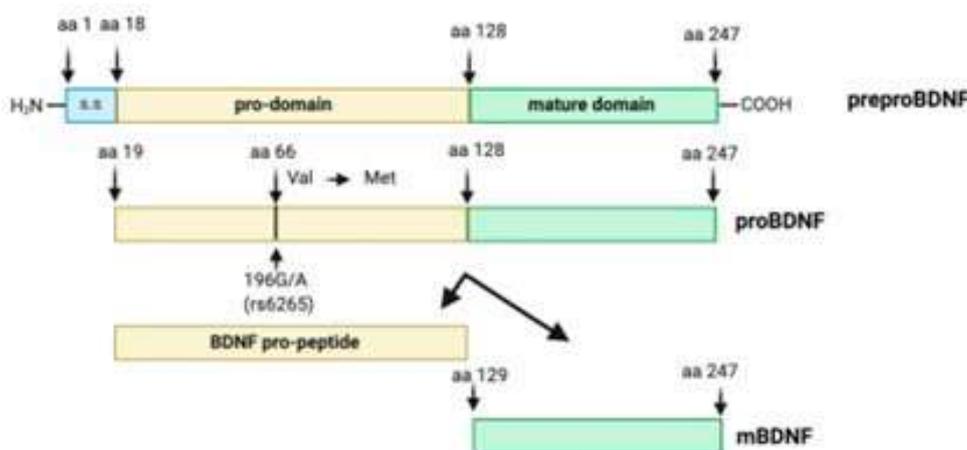


Figura 4. Estructura de la proteína del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). El preproBDNF consiste en tres secuencias: la secuencia señal (s.s), el prodominio, y el dominio maduro intra o extracelular. La escisión de preproBDNF genera isoformas funcionalmente activas: propéptido BDNF y BDNF 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) por metionina (Met) en el codón (aa) 66 en el gen *BDNF* humano se indica mediante una flecha (procedente de Colucci-D'Amato *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 polimorfismos de *GSK3* están relacionados con la gravedad del TDM, la edad de inicio y la respuesta a fármacos.

- *Epigenética*

La epigenética engloba los procesos que afectan la expresión génica sin alterar la información genética. Algunos procesos implicados son la metilación/desmetilación del ADN, ARN no codificantes como los microARN (miARN) y la modificación de histonas (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).

Los tejidos cerebrales tienen una alta expresión de miARNs debido a su gran implicación 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 post-transcripcional, por lo que su acción puede jugar un papel clave en el desarrollo de enfermedades al actuar como interruptores 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, etc.) están asociados con la aparición de depresión (Ding *et al.*, 2023).

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 (**Figura 5**). Esta nueva hipótesis no solo trata de explicar un mecanismo que provoque la enfermedad, sino que busca comprender cómo las interrelaciones entre vías, que a priori pueden parecer muy alejadas en funcionalidad, convergen en puntos en común, como los que concurren en el desarrollo de TDM (Correira *et al.*, 2022).



Figura 5. La depresión como enfermedad compleja. La disfunción del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal, niveles bajos de neurotransmisores (como 5-HT, noradrenalina y dopamina) y factores neurotróficos (como BDNF), el 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 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).

Los GWAS han sido el principal método de estudio de los posibles genes implicados en la depresión, ya que permiten diferenciar la frecuencia alélica de variantes genéticas 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). Estos análisis han tenido éxito en el análisis del TDM, a pesar de los numerosos obstáculos que existen para su estudio: heredabilidad moderada, alta prevalencia, gran heterogeneidad entre muestras y la concurrencia de factores genéticos y no genéticos (Kendall *et al.*, 2021; Kamran *et al.*, 2022).

Además de las dificultades para analizar los genes implicados en la depresión utilizando GWAS, también hay controversia en los análisis post-GWAS. Pérez-Granados *et al.* (2022) partieron de la premisa de que la falta de un consenso global para el uso de la herramienta y de los métodos en los análisis posteriores a GWAS generaba una gran divergencia de resultados partiendo de los mismos datos iniciales. 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 necesite una evaluación objetiva y comparativa de los sistemas de análisis post-GWAS para poder avanzar en la investigación del TDM.

6. Tratamientos

Una vez se diagnostica depresión, el objetivo es proporcionar un tratamiento que genere una remisión total. Tradicionalmente se han utilizado la terapia psicológica, la farmacoterapia o una combinación de ambas. La farmacoterapia ha estado basada principalmente en el desarrollo de medicamentos que enfocan su acción en el sistema de neurotransmisión de las monoaminas (Malhi y Mann, 2018; Gonda *et al.*, 2019).

La clasificación de los antidepresivos es bastante simple y se basa principalmente de su modo de acción. Los más relevantes se encuentran en la **Figura**

6. A continuación, se desarrolla el modo de acción de uno de los grupos más utilizados como antidepresivos: los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI). Su efecto principal es aumentar las concentraciones de 5-HT en la hendidura sináptica, aunque también se ha visto que pueden regular la expresión de BDNF, lo que explicaría que se necesite un periodo de varias semanas para ver el efecto terapéutico. Lee *et al.* (2020) demostraron que la disminución en los niveles séricos de BDNF en una fase temprana de la administración de los SSRI está asociado a su posterior efecto.



Figura 6. Principales tipos de antidepresivos. Creado con BioRender.com.

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 aún resultados concluyentes o ha mejorado en eficacia a los tratamientos tradicionales (Gonda *et al.*, 2019).

7. Conclusión

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.

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 cómo afecta el am-

biente 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.

Referencias

- Alshaya, D.S. 2022. Genetic and epigenetic factors associated with depression: An updated overview. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(8): 103311.
- American Psychiatric Association. 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5.^a ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- Beurel, E., Toups, M. y Nemeroff, C.B. 2020 The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double trouble. *Neuron*, 107(2): 234–256.
- Bhatt, S., Nagappa, A.N. y Patil, C.R. 2020. Role of oxidative stress in depression. *Drug Discovery Today*, 25(7): 1270–1276.
- 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: 164–175.
- 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.
- Colucci-D'Amato, L., Speranza, L. y 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.
- 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.
- Ding, R., Su, D., Zhao, Q., Wang, Y. *et al.* 2023. The role of microRNAs in depression. *Frontiers in Pharmacology*, 14: 1129186.
- 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): 257–269.
- Flint, J. y Kendler, K.S. 2014. The genetics of major depression. *Neuron*, 81(3): 1214.
- 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): 284–297.
- 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: 22–43.
- 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): 343–352.
- 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: 5510–5526.
- Kamran, M., Bibi, F., Rehman, A.U. y Morris, D.W. 2022. Major depressive disorder: Existing hypotheses about pathophysiological mechanisms and new genetic findings. *Genes*, 13(4): 646.
- 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: 143–150.
- Kendall, K.M., Van Assche, E., Andlauer, T.F., Choi, K.W *et al.* 2021. The genetic basis of major depression. *Psychological Medicine*, 51(13): 2217–2230.
- 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): 869–877.
- Lee, B., Shin, E., Song, I. y Chang, B. 2022. Depression in adolescence and brain-derived neurotrophic factor. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 15: 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: 325–332.
- 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.
- 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.
- Malhi, G.S. y Mann, J.J. 2018. Seminar depression. *The Lancet*, 392: 2299–2312.
- Mitchell, A.C., Bharadwaj, R., Whittle, C., Krueger, W. *et al.* 2014. The genome in three dimensions: A new frontier. *Biological Psychiatry*, 75(12): 961–969.
- Penner-Goeke, S. y Binder, E.B. 2019. Epigenetics and depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 21(4): 397–405.
- 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.
- 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: 15–24.

- 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.
- 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.
- 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), 903–915.
- Shadrina, M., Bondarenko, E.A. y Slominsky, P.A. 2018. Genetics factors in major depression disease. *Frontiers in Psychiatry*, 9: 334.
- 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): 497–511.
- 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: 1552–1562. doi:10.1176/appi.ajp.157.10.1552
- 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.
- 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): 487–497.
- 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.
- Yohn, C.N., Gergues, M.M. y Samuels, B.A. 2017. The role of 5-HT receptors in depression. *Molecular Brain*, 10(1): 1–12.
- 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, 169–181.
- 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.