

Marina Mitjans¹
Bárbara Arias^{1,2}

La genética de la depresión: ¿qué información aportan las nuevas aproximaciones metodológicas?

¹Unitat d'Antropologia
Departament de Biologia Animal
Facultat de Biologia i Institut de Biomedicina (IBUB)
Universitat de Barcelona

²Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Salud Mental
(CIBERSAM)
Instituto de Salud Carlos III

El trastorno depresivo mayor forma parte del grupo de enfermedades denominadas genéticamente complejas en cuya base se encuentran involucrados una serie de genes de efecto menor o susceptibilidad cuya expresión podría estar modulada por un gran número de factores ambientales. Desde los primeros estudios clásicos de ligamiento hasta las nuevas metodologías de estudio de genoma completo se ha puesto de manifiesto la dificultad para comprender las bases genéticas de la depresión mayor. En muchos estudios se han identificado una o varias regiones génicas cuya variabilidad confiere un riesgo pequeño para desarrollar un trastorno depresivo; es decir, dichas variantes explicarían un porcentaje muy pequeño del componente genético total de la enfermedad en la población y, por tanto, poseerían un valor predictivo bajo. Aunque los resultados obtenidos hasta el momento no son concluyentes, las nuevas aproximaciones basadas en estudios de interacción gen-ambiente así como los análisis de vías biológicas (basados en los estudios GWAS) abren nuevas y prometedoras perspectivas en la investigación de las bases genéticas y biológicas de la depresión mayor.

Palabras clave:

Trastorno depresivo mayor, Factores genéticos de riesgo, Asociación, ligamiento, Interacción gen-ambiente, GWAS

Actas Esp Psiquiatr 2012;40(2):70-83

The genetics of depression: What information can new methodologic approaches provide?

Major depressive disorder is a genetically complex disease involving several minor, or susceptibility, genes whose expression may be modulated by many environmental

factors. From the classical early linkage studies to the complete genome-wide association (GWA) study methodologies, it is evident that it is difficult to understand the genetic bases of this mental disorder. Many studies have identified one or more gene regions whose variability confers a small risk for developing depressive disorder, explaining a small percentage of the total genetic component of disease with low predictive value. Although the results to date are inconclusive, new approaches based on gene-environment interactions and biological pathway analysis (based on GWA studies) open new and promising perspectives in the investigation of the genetic and biological basis of major depression.

Keywords:

Major depressive disorder, Genetic risk factors, Association, Linkage, Gene-environment interaction, GWAS

INTRODUCCIÓN

El trastorno depresivo mayor (TDM) o depresión unipolar se considera, desde un punto de vista médico, una patología mental grave. Su diagnóstico es complejo debido tanto a la dificultad de delimitar los diferentes síntomas y el propio síndrome de conductas y sentimientos a determinadas situaciones vitales como por la gran variabilidad clínica presente en los cuadros depresivos. Igualmente, no hemos de olvidar que no existen marcadores biológicos, bioquímicos o de morfología cerebral que permitan un diagnóstico inequívoco de la depresión. Debido a la ausencia de marcadores externos de los trastornos depresivos, el diagnóstico ha de ser necesariamente psicopatológico y clínico¹. En este sentido, el trastorno depresivo mayor se diagnostica en base a, por ejemplo, criterios DSM-IV-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)². Esta clasificación se basa en criterios desarrollados y revisados a lo largo de las tres últimas décadas desde la Asociación Americana de Psiquiatría (APA).

Según este diagnóstico categorial, el trastorno depresivo mayor se caracteriza por la presencia de un humor depri-

Correspondencia:

Bárbara Arias, PhD
Unitat Antropologia, Departament Biologia Animal
Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona
Av. Diagonal, 645, 2ª planta
08028 Barcelona
Correo electrónico: barbara.arias@ub.edu

Tabla 1		Resumen de los síntomas relacionados con el trastorno depresivo mayor
Síntomas de la depresión		
Emocionales	Humor deprimido, tristeza	Disminución del placer o falta de interés en la mayoría de las actividades
Somáticos	Disminución o aumento de peso	Insomnio o hipersomnia
	Agitación o retraso psicomotor	Fatiga o pérdida de energía
Cognitivos	Sentimientos de infravaloración o culpa excesiva o inapropiada	Disminución en la habilidad de pensar o concentrarse, indecisión
	Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio	

do (hipotimia) y/o una pérdida de interés y disminución del placer en las actividades cotidianas de la vida (anhedonia). Estos síntomas, que se instauran y perduran en el tiempo, interfieren gravemente en el día a día del paciente y acostumbran a ir acompañados de cambios somáticos o psicológicos además de alteraciones en diferentes funciones biológicas. Entre éstas se encuentran la disminución del hambre y la pérdida de peso, una reducción en la actividad del individuo, estreñimiento, alteraciones del sueño como la hipersomnia o el despertar precoz, agitación o inhibición generalizada del movimiento y disminución o pérdida de la libido³. El individuo deprimido también suele presentar cambios en las funciones cognitivas lo que provoca, principalmente, una disminución en la capacidad de pensar, en la concentración o en la toma de decisiones. Es, igualmente, muy común el pensamiento pesimista que suele englobar sentimientos de culpa e infravaloración, ideas de desesperanza y pensamientos recurrentes de muerte y suicidio. Se ha de tener en cuenta que la ideación suicida y las tentativas de suicidio son muy frecuentes en personas afectadas por una depresión mayor, siendo más de un 15% de los pacientes los que terminan con su vida mediante el suicidio⁴.

Para que haya un diagnóstico de episodio depresivo mayor es necesario que el paciente presente al menos 1 síntoma emocional y 4 síntomas somáticos o cognitivos. Además, y según los criterios del DSM-IV-TR, estas manifestaciones tienen que estar presentes, como mínimo, durante un período de 2 semanas.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), actualmente unos 340 millones de personas sufren depresión y, de todas ellas, únicamente un 25% tienen acceso a un tratamiento efectivo. La depresión es una de las cinco principales causas de discapacidad, enfermedad y muerte prematura en personas de edades comprendidas entre los 18 y 44 años y se cree que en el año 2020 será la segunda causa

más importante de discapacidad tan sólo por detrás de las enfermedades cardiovasculares⁵.

La depresión puede aparecer en cualquier época de la vida, siendo más frecuente entre los 18 y 44 años de edad⁶ y con una edad media de inicio de alrededor de 27 años⁷. La incidencia de este trastorno en la población es de 10 nuevos casos por cada 1000 individuos a lo largo de un año⁸.

Los estudios epidemiológicos ponen de manifiesto, con algunas excepciones, que en las mujeres la prevalencia, incidencia y riesgo mórbido por el trastorno depresivo son dos veces mayores que en los hombres⁹⁻¹². De esta manera, la prevalencia del trastorno en muestras de población general varía en un rango del 2,6% al 5,5% en los hombres y del 6,0% al 11,8% en las mujeres¹³. Otros estudios que contemplan fenotipos más amplios de depresión muestran prevalencias mucho más elevadas, con un rango de variación que va desde un 10-12% en hombres hasta un 20-25% en mujeres^{14, 15}.

LA GENÉTICA DE LA DEPRESIÓN

El trastorno depresivo mayor, al igual que la mayoría de enfermedades que afectan al ser humano, forma parte del grupo de enfermedades denominadas genéticamente complejas, en las que tanto los factores genéticos como los ambientales juegan un papel fundamental en su etiología.

El componente genético de estas enfermedades ha sido identificado a partir de estudios de familia, de gemelos o de adopción. Las enfermedades complejas, aunque tienen una base genética, no siguen el patrón clásico de herencia mendeliana. En general, se considera que el modelo del *umbral de susceptibilidad* sería uno de los que mejor explicarían la transmisión de la enfermedad. Este modelo asume que la variable "susceptibilidad para desarrollar la enfermedad" se distribuye de forma continua en la población, de tal manera que sólo aquellos individuos que sobrepasen un determinado umbral manifestarán el trastorno. Se hipotetiza que en la base de esta herencia compleja estarían involucrados una serie de genes de efecto menor cuya expresión podría estar modulada por un gran número de factores ambientales.

LA EXISTENCIA DE UN COMPONENTE GENÉTICO

Estudios familiares

La primera y más sencilla aproximación de los factores hereditarios implicados en un trastorno nace de la observación de la familia y del estudio de la prevalencia del trastorno entre sus miembros, lo que permite calcular el riesgo mórbido familiar para el diagnóstico de interés. Así pues, partiríamos de la hipótesis de que, para un trastorno hereditario determinado, la prevalencia de la enfermedad será

más elevada entre los familiares de los afectados que en la población general y que cuanto mayor sea el porcentaje de genes compartidos con la persona afectada mayor será el riesgo para desarrollar el trastorno.

Este tipo de estudios han confirmado que entre los familiares de primer grado de un paciente con depresión mayor (padres y hermanos, 50% de genes compartidos) existe un aumento importante de la prevalencia de esta patología (15%) respecto a la observada entre la población general (5,4%)¹⁶.

Los estudios familiares, sin embargo, tienen el inconveniente de que no controlan el factor ambiental. Hemos de pensar que muchos aspectos importantes de nuestro comportamiento y de la psicopatología pueden estar relacionados con aprendizajes adquiridos en el entorno familiar y, por tanto, ser igualmente heredables. De esta manera, son imprescindibles, para completar el estudio de la implicación de factores genéticos, los estudios de adopción y de gemelos en los que sea posible controlar el factor ambiental y diferenciarlo del genético.

Estudios de adopción

Existen distintos tipos de estudios de adopción, que se diferencian en su diseño experimental. El objetivo es siempre determinar si los factores que están ligados a la transmisión familiar del trastorno son biológicos o ambientales.

En este sentido, los estudios de adopción se basan en la comparación del riesgo de sufrir la enfermedad que tienen los hijos de padres biológicos afectados por el trastorno (niños de alto riesgo) y que están criados en una familia adoptiva sana en relación con el riesgo de hijos de padres afectados criados en su familia biológica.

Algunos estudios de adopción desarrollados en depresión unipolar basados en niños de alto riesgo para el trastorno depresivo criados en familias sanas muestran tasas de depresión más elevadas de las esperadas en población general¹⁷, lo que pondría de manifiesto la existencia de los factores genéticos en el riesgo de sufrir depresión mayor, específicamente las formas más graves de la enfermedad¹⁸.

Estudios de gemelos

Los estudios basados en gemelos permiten estimar la importancia relativa de los genes y del ambiente, o de la interacción entre ambos, en relación a ciertas características complejas del ser humano.

En estos estudios se comparan las tasas de concordancia para un determinado trastorno en gemelos monocigóticos o idénticos (que comparten todos sus genes) respecto a las

tasas en gemelos dicigóticos (que sólo comparten la mitad de sus genes), lo que nos permitirá estimar la contribución relativa de los genes y del ambiente en el origen, en este caso, de los trastornos mentales. La comparación de las concordancias obtenidas entre ambos tipos de gemelos sirve para estimar la heredabilidad (h^2) del trastorno que es una medida estadística del grado en que los genes contribuyen a la variabilidad total observada en un carácter o fenotipo.

En una revisión realizada por Tsuang y Faraone aproximadamente un 60% de la variabilidad fenotípica presente en la depresión mayor podría ser atribuida a factores genéticos¹⁹; aunque en estudios de otros investigadores se observan cifras de heredabilidad más bajas, situadas alrededor del 40%^{20, 21}. Estas diferencias se pueden atribuir, en parte, a las diferencias en la definición del fenotipo de inclusión entre los estudios.

La mayoría de los estudios realizados en torno a este tema muestran, en general, la importancia de los factores genéticos y ponen de manifiesto que algunos de estos factores pueden ser específicos de formas de depresión particularmente graves, recurrentes y específicas del sexo femenino, mientras que otros factores de riesgo genético serían compartidos por individuos de ambos sexos²². Desde la perspectiva de los estudios de gemelos, la depresión recurrente de inicio temprano (anterior a los 30 años) sería la forma que más riesgo genético relativo acumularía²³.

Con respecto a la aproximación a los factores de riesgo ambientales desde los estudios de gemelos, éstos han permitido estudiar cómo la experimentación diferencial de determinados factores ambientales puede explicar porqué en un par de gemelos MZ, genéticamente idénticos, uno desarrolla un trastorno depresivo mayor y otro no. Los estudios llevados a cabo por el equipo de Kendler en una muestra de más de siete mil gemelos (hombres y mujeres) han permitido identificar algunos factores de riesgo ambiental importantes para sufrir una depresión mayor como determinados acontecimientos vitales estresantes, específicamente aquellos ligados a la pérdida (muerte, separación y otros) y a la humillación (vivencias vejatorias, separaciones iniciadas por otras personas)^{24, 25}.

LA BÚSQUEDA DE LOS GENES DE RIESGO

Estudios de ligamiento

En los análisis de ligamiento normalmente se utilizan genealogías en las que la enfermedad se presenta en diferentes familiares y en las que se observa un patrón de herencia mendeliano. En estas familias se estudia la segregación de un determinado marcador genético y se observa si existe independencia entre la transmisión de la enfermedad y los

Tabla 2					
Estudios de ligamiento en depresión mayor y diferentes subtipos (recurrente y recurrente de inicio temprano) (adaptada de Middeldorp y cols. ²⁶)					
Cromosoma	Región (cM)	LOD	Nsujetos/familias	Fenotipo	Referencia
1	42	1,7	426/90	MDD-RE	27
2	90,6	1,7	?/278	MDD	26
	237-248	2,2	224 posibles parejas	MDD (+alcohol)	31
		2,5 ^b	?/81	MDD	32
	15	319	?/81	MDD-RE	91
8	2,7	1,9	?/278	MDD	26
10	5-9	1,6	426/90	MDD-RE	27
	76	3,0	?/81	MDD	32
11	85-99	2,5	?/81	MDD	32
12	105-124	1,6	994/497	R-MDD	30
17	17q11.2	2,1	?/278	MDD	26
18	73	3,8	96/21	MDD-RE & ansiedad	27

LOD>3 = Ligamiento; -2<LOD<3 =no concluyente; LOD<-2 = No ligamiento
MDD: depresión mayor
MDD-RE: depresión mayor recurrente de inicio temprano (edad de inicio < 31)
MDD-R: depresión mayor recurrente

diferentes alelos de este marcador. En caso de que la enfermedad y un determinado alelo se transmitieran conjuntamente, podríamos sugerir la existencia de un gen para la enfermedad situado cerca del polimorfismo utilizado como marcador.

Estos estudios permiten calcular el *LOD-score*, un parámetro estadístico que nos indica cual es la probabilidad de que exista ligamiento entre el marcador genético estudiado y la enfermedad, es decir, que se transmitan conjuntamente (*LOD-score*>3).

Este tipo de estudios ha sido relativamente numeroso en la investigación genética de los trastornos mentales, sin embargo la falta de un modelo mendeliano de herencia para estos trastornos, la sospecha de heterogeneidad etiológica, la participación de factores ambientales en su diagnóstico y la heterogeneidad fenotípica han sido, entre otras, las razones que podrían explicar los resultados poco concluyentes obtenidos hasta la fecha²⁶.

La Tabla 2 muestra un resumen de los estudios de ligamiento más importantes llevados a cabo en trastorno depresivo mayor.

Entre los análisis llevados a cabo en depresión mayor cabe destacar algunos estudios de ligamiento que han permitido identificar genes candidatos para este trastorno²⁷⁻³².

Uno de los resultados más interesantes corresponde al cromosoma 11. El estudio, realizado en muestras con depresión mayor recurrente, muestra un *LOD-score* superior a 3 (4.2) en la región cromosómica 11pter-p15³². Este resultado fue parcialmente replicado por un segundo estudio que obtuvo un *LOD-score* de 1.6 en la misma región cromosómica²⁷. De manera interesante, esta región del cromosoma 11 contiene genes que han sido considerados candidatos para el TDM tales como la Tyrosina Hidroxilasa (TH), enzima clave en la síntesis de dopamina. De hecho, algunos estudios han mostrado que la inhibición de la TH puede causar síntomas depresivos en sujetos sanos³³.

Otro de los resultados interesantes se encuentra en la región cromosómica 17q11.2, en la que un estudio, con una muestra de pacientes con TDM, mostró un *LOD-score* de 2.1²⁶. Esta región del cromosoma alberga el gen del transportador de serotonina (SLC6A4), el cual ha cobrado gran importancia en los estudios de interacción gen-ambiente (GxA) de los que hablaremos más adelante³⁴.

Un reciente estudio ha mostrado evidencia de ligamiento en mujeres con depresión mayor recurrente de inicio temprano con la región cromosómica 2q33.34 en la que se encuentra el gen CREB1³². Este gen codifica para el factor de transcripción CREB1 que regula la expresión de factores de crecimiento involucrados en la sinaptogénesis y neurogénesis, por lo que sería un buen candidato dadas las hipótesis

que defienden que alteraciones en las vías celulares involucradas en la plasticidad sináptica contribuirían a incrementar el riesgo para desarrollar depresión³⁵.

Los estudios de ligamiento, aún sin ser la metodología más potente para detectar genes implicados en enfermedades complejas como el TDM, han sido útiles en la detección de regiones que contienen genes que, posteriormente, se han visto implicados en el origen de la enfermedad a partir de estudios de asociación o estudios de interacción GxA.

Estudios de asociación

El análisis de asociación genética representa una alternativa a los estudios de ligamiento y una de las mejores estrategias para la identificación de genes responsables de enfermedades genéticamente complejas, en las que no existe ningún modelo de herencia conocido, y donde probablemente están involucrados numerosos genes de efecto menor.

El diseño clásico de este tipo de análisis corresponde al de un estudio caso-control en el que se compara la frecuencia de un posible alelo de riesgo de un gen candidato en personas afectadas por una misma enfermedad y no emparentadas (grupo caso), con la frecuencia observada en individuos sanos del mismo grupo étnico (grupo control). Si el factor de riesgo analizado se encuentra con más frecuencia en el grupo de casos que en el de controles, existe una asociación entre el factor y la enfermedad. Es decir, la exposición o presencia a este factor incrementa el riesgo o la susceptibilidad para padecer la enfermedad.

En los estudios de asociación genética, el factor de riesgo analizado es siempre un marcador o polimorfismo genético, normalmente situado en un gen candidato para la enfermedad. Los resultados se dan en forma de *odds ratio* (OR), que nos indica cuantas veces es más frecuente la enfermedad en individuos portadores de la variantes genética de riesgo que en individuos no portadores.

Desde el primer estudio caso-control, llevado a cabo por Beckman y cols. relacionando depresión mayor y variabilidad genética³⁶, se han publicado un gran número de estudios, pero pocos son los genes de susceptibilidad reconocidos y replicados en el origen de la depresión.

Estos resultados inconsistentes pueden tener su base en las diferencias metodológicas existentes entre estudios, tales como el diseño del estudio, la población analizada, el propio diagnóstico de depresión mayor o incluso la falta de poder estadístico debido al pequeño tamaño de la muestra³⁷.

Recientemente se ha llevado a cabo un meta-análisis de estudios de asociación genética en depresión mayor en el que se han analizado 20 polimorfismos distribuidos en 18

genes. Cinco de estos genes mostraron una asociación estadísticamente significativa con la depresión mayor (APOE, GNB3, MTHFR, SLC6A3 y SLC6A4)³⁷. La Tabla 3 muestra los resultados de este meta-análisis.

La mayoría de investigadores se han centrado en genes que codifican para proteínas implicadas en las vías de neurotransmisión del sistema nervioso central, en especial la neurotransmisión serotoninérgica³⁸.

En este sentido, el gen SLC6A4 ha sido uno de los más estudiados ya que codifica para la proteína que es diana terapéutica de los fármacos selectivos de la inhibición de la recaptación de serotonina. Este gen (cromosoma 17q11.1-q72) codifica para el transportador de serotonina y presenta un polimorfismo (5-HTTLPR) en la zona promotora, con dos variantes alélicas: la 528 (L) y la 484 (S). Estudios realizados *in vivo* determinan que la presencia del alelo corto 484 se asocia a una menor expresión del gen y, en consecuencia, a un menor número de transportadores de serotonina en la membrana neuronal³⁹⁻⁴¹. Asimismo, diferentes estudios de asociación han descrito la relación entre la presencia del alelo corto del polimorfismo 5-HTTLPR tanto con la presencia de rasgos de severidad de la depresión (suicidio o melancolía)^{42,43} como con una mayor vulnerabilidad para desarrollar depresión mayor cuando se ha padecido maltrato en etapas infantiles^{42,44,45}.

Igualmente, teniendo en cuenta la neurotransmisión serotoninérgica, otros estudios muestran una asociación entre otros genes de este sistema y la presencia de rasgos de severidad de la depresión como la estacionalidad^{46,47} o el suicidio^{48,49}. No obstante, la identificación de variantes genéticas de interés, o relativamente específicas, relacionadas con las formas más endógenas de depresión está en gran medida por establecerse.

Estudios de interacción gen-ambiente (GxA)

El análisis de la relación genes-ambiente abre una nueva perspectiva en la comprensión de la etiología de la depresión mayor, en la que el perfil genético de un individuo y su continua interacción con el ambiente constituirían el foco de estudio. Esta interacción podría explicarse mediante la sensibilidad, genéticamente mediada, a los factores ambientales a los que se expone una persona a lo largo de la vida. Esto supone que determinados genotipos (genotipos de riesgo) conferirían una mayor probabilidad de sufrir el trastorno en comparación con otros (genotipos de no riesgo) ante una misma exposición a un factor de riesgo ambiental. De acuerdo con este modelo los individuos difieren en su sensibilidad a factores ambientales adversos, de modo que los individuos genéticamente vulnerables poseen más riesgo de padecer la enfermedad cuando se exponen a la misma dosis de un determinado factor de riesgo ambiental⁵⁰.

En el año 2003 se publicó un estudio paradigmático en la búsqueda de las interacciones genético-ambientales en el

Tabla 3	Meta-análisis de estudios genéticos de asociación en Depresión Mayor (adaptada de López-León y cols. ³⁷)										
	Gen	Región	Polimorfismo	Estudios	Análisis	Comparación	OR(95%IC)	I2	Comparación	OR(95%IC)	I2
						Heterocigotos					
						Homocigotos					
ACE (angiotensin I converting enzyme)	17q23,3	Ins/Del -Int16	8	Fijo	IV vs II	DD vs II	0,94(0,78-1,13)	27		1,15 (0,94-1,42)	26
APOE (apolipoprotein E)	19q13,2	ε2/ε3/ε4	5	Aléatorios	ε2/ε3 vs ε3/ε3	ε2/ε2 vs ε3/ε3	0,90 (80,71-1,13)	72*		1,11 (0,85-1,45)	NA
BDNF (brain-derived neurotrophic factor)	11p13	Val166Met	5	Fijos	ε3/ε4 vs ε3/ε3	ε4/ε4 vs ε3/ε3	0,42 (0,28-0,62)***	0		NA	32
COMT (catechol-O-methyltransferase)	22q11,21	Val158Met	8	Aléatorios	Val/Met vs Val/Val	Met/Met vs Val/Val	0,41 (0,15-1,07)	0		0,91(0,25-3,33)	53*
DRD3 (dopamine receptor D3)	3q13,3	Ser9Gly	6	Fijos	Val/Met vs Val/Val	Met/Met vs Val/Val	1,02 (0,78-1,35)	29		1,05 (0,84-1,32)	12
GABRA3 (gamma-aminobutyric acid A receptor, alpha 3)	Xq28	CA repeat	4	Aléatorios	Val/Val	Ser/Ser vs Val/Val	0,98 (0,89-109)	33		1,31 (0,80-2,14)	72*
GNB3 (guanine nucleotide binding protein beta polypeptide 3)	12p13	C825T	6	Fijos	Ser/Gly vs Ser/Ser	Ser/Ser	0,98 (0,89-109)	46		1,71 (0,57-5,13)	10
HTR1A (5-hydroxytryptamine receptor 1A)	5q11,2-q13	C-1019G	3	Aléatorios	*1 vs 1/1	*1 vs 1/1	0,74 (0,49-1,12)	50		0,92 (0,40-2,11)	67*
HTR1B (5-hydroxytryptamine receptor 1B)	6q13	G861C	4	Fijos	CT vs CC	TT vs CC	0,63 (0,32-1,25)	18		0,97 (0,36-2,62)	79**
HTR2A	13q14-q21	A-1438G	3	Aléatorios	CG vs CC	GG vs CC	1,25 (0,91-1,72)	42		2,13 (1,39-3,28)**	25
			4	Fijos	GC vs GG	GG vs AA	1,30 (0,81-2,09)	62*		1,63 (0,72-3,70)	75**

Tabla 3		Continuación									
Gen	Región	Polimorfismo	Estudios	Análisis	Heterocigotos			Homocigotos			
					Comparación	OR(95%IC)	I2	Comparación	OR(95%IC)	I2	
(5-hydroxytryptamine receptor 2A)		T102C	8	Fijos	TC vs TT	1,15 (0,65-2,03)	0	CC vs TT	0,98 (0,45-2,14)	17	
MAOA (monoamine oxidase A)	Xp11,3	VNTRprom	4	Aleatorios	12 vs 22	1,00 (0,79-1,27)	17	11 vs 22	0,92 (0,71-1,21)	0	
MTHFR (methylene-tetrahydrofolate reductase)	1p36,3	C677T	6	Fijos	CT vs CC	1,00 (0,79-1,27)	26	TT vs CC	0,92 (0,68-1,25)	0	
SLC6A2 (noradrenalin transporter 2)	16q12,2	T-182C	3	Aleatorios	TC vs TT	1,34 (0,95-1,89)	52	CC vs TT	0,71 (0,49-1,03)	64	
SLC6A3 (DAT1) (dopamine transporter 3)	5p15,3	40bp VNTR	3	Fijos	9/10 vs 10/10	1,29 (0,87-1,91)	0	9/9 vs 10/10	0,75 (0,33-1,67)	0	
SLC6A4 (SERT) (serotonine transporter 4)	17q11,2	44bp Ins/del	22	Aleatorios	LS vs LL	1,22 (1,03-1,44)*	0	SS vs LL	1,46 (0,67-3,16)	0	
TPH1 (tryptophan hydroxylase 1)	11p15,3-p14	A218C	9	Fijos	AC vs AA	2,05 (1,24-3,40)**	49	CC vs AA	1,39 (1,20-1,61)**	35	
		VNTR-In2	8	Aleatorios	10/12 vs 12/12	1,05 (0,94-1,18)	24	10/10 vs 12/12	1,39 (1,20-1,61)**	0	
						0,94 (0,74-1,20)			1,17 (0,82-1,68)		
						0,98 (0,73-1,32)			1,18 (0,82-1,70)		
						1,10 (0,91-1,34)			0,88 (0,71-1,09)		
						1,14 (0,85-1,52)			0,86 (0,65-1,14)		

Todos los estudios utilizaron métodos de meta-análisis aleatorios y/o de efectos fijos
 OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza al 95%
 Las referencias de estos estudios se encuentran en la revisión de López-León y cols.³⁷

origen de la depresión. El equipo de Caspi puso de manifiesto que los individuos portadores del alelo corto (S) del polimorfismo 5-HTTLPR del gen del transportador de serotonina que habían sufrido acontecimientos vitales estresantes en su infancia y juventud, presentaban más síntomas depresivos, episodios depresivos y comportamiento suicida a los 26 años³⁴.

Aunque varios autores ya habían sugerido que las situaciones estresantes que implican sentimiento de derrota, pérdida, humillación o frustración influyen en la edad de inicio de la depresión⁵¹⁻⁵⁴, el estudio del equipo de Caspi fue el primero en poder demostrar empíricamente esta interacción GxA³⁴.

Sin embargo, el debate sobre el papel de este polimorfismo sobre el riesgo de depresión queda patente en la literatura reciente. Un meta-análisis del equipo de Risch y cols. concluye que los acontecimientos vitales tienen una potente relación con el incremento de riesgo para sufrir depresión mayor. Sin embargo, la adición de la variabilidad genética asociada al gen del recaptador de serotonina no parece incrementar el poder de predicción que tienen por sí mismos los acontecimientos vitales negativos sobre el riesgo de padecer depresión mayor⁵⁵. Los resultados aportados por este meta-análisis parecen ir en el mismo sentido que el estudio realizado por Munafo y cols. en el que se concluye que las asociaciones encontradas hasta el momento podrían ser compatibles con resultados azarosos⁵⁶. A pesar de los resultados obtenidos, un nuevo estudio defiende la existencia de la interacción entre el gen del transportador de la serotonina y la depresión mayor encontrada inicialmente por Caspi y cols.³⁴ Los autores de este meta-análisis⁵⁷ ponen de manifiesto que los resultados obtenidos en los dos anteriores meta-análisis no tuvieron en cuenta todos los estudios publicados y que, por tanto, sus resultados no serían válidos.

Hay que remarcar que, a pesar de los datos recogidos en estos estudios, no todas las personas que experimentan eventos estresantes acaban manifestando una depresión. Este hecho se puede relacionar con el sustrato genético de vulnerabilidad. En este sentido, la genética del comportamiento apoya esta hipótesis, ya que se ha documentado que el riesgo de padecer una depresión después de un acontecimiento estresante es más elevado entre los individuos que se encuentran en un grupo de alto riesgo genético familiar que entre los que no presentan este riesgo genético incrementado⁵⁸.

En este sentido las experiencias traumáticas tempranas como el maltrato infantil han sido descritas como uno de los factores ambientales de riesgo más importantes para la aparición de la depresión mayor en el adulto⁵⁸⁻⁶⁰. Evidencias provenientes de la neurobiología y la epidemiología sugieren que acontecimientos adversos disruptores ocurridos durante el desarrollo del individuo pueden causar disfunciones en el cerebro que perduren en el tiempo^{61,62}. El impacto en la neu-

robiología del cerebro de este tipo de acontecimientos estaría moderado por una determinada variabilidad genética individual, y según la literatura, tanto el gen que codifica para el transportador de serotonina^{34,63} como el gen que codifica para el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)^{64,65} parecerían jugar un papel clave modulando el impacto del maltrato en la infancia y el riesgo de la aparición de sintomatología depresiva en la edad adulta⁶⁶. De esta manera, las experiencias tempranas pueden afectar al desarrollo del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y a las respuestas neurobiológicas al estrés en la edad adulta, y predisponer al individuo para el desarrollo del TDM⁶⁷.

Este tipo de estudios ayudan a entender cómo acontecimientos estresantes tempranos pueden dejar una huella indeleble en el sistema nervioso central, sobre todo en aquellos individuos con una alta vulnerabilidad genética, e incrementar, de esta manera, el riesgo para sufrir en la edad adulta un trastorno del espectro depresivo.

Dada la complejidad del fenotipo depresivo, no sólo las aproximaciones basadas en estudios de asociación genética o de interacción GxA podrán ayudarnos a comprender el origen de esta enfermedad. Otras aproximaciones basadas en modelos epistáticos o de interacción gen-gen (GxG) también deberían ser consideradas. En este sentido, hemos de tener en cuenta que la acción de un gen puede ser modificada por la de otro o varios otros genes (modificadores), es decir, generalmente, las consecuencias fenotípicas de un alelo dependen de otros múltiples alelos que interactúan de forma compleja.

Estudios de genoma completo (GWAS) en depresión ¿Una aproximación válida?

Una de las metodologías más recientemente utilizadas en la búsqueda de factores de riesgo genético en enfermedades complejas es la aproximación basada en estudios de asociación de genoma completo (GWAS). Esta metodología se basa en matrices o *microarrays* de genotipación que permiten rastrear la variabilidad del genoma humano (hasta un millón de marcadores genéticos en un sujeto en un solo experimento) con el objetivo de testar la hipótesis de enfermedad común-variante común sin la necesidad de realizar un estudio hipótesis-dirigido sobre la etiología de la enfermedad.

Actualmente, los estudios de hipótesis no dirigida GWAS están transformando nuestra comprensión de la arquitectura genética y fisiopatológica de los trastornos médicos complejos. Desde 2005, se han replicado casi 100 variantes genéticas de riesgo en hasta 40 enfermedades comunes como pueden ser la diabetes o el cáncer. Muchas de estas variantes se encuentran o bien en genes que no habían sido considerados como candidatos previamente para la enfermedad, o

bien en regiones genómicas que no contienen genes⁶⁸. Igualmente, los resultados han sido prometedores en trastornos con una baja prevalencia y una alta heredabilidad como la enfermedad de Crohn⁶⁹.

Con respecto a los estudios GWAS en TDM, el primero de ellos fue el desarrollado por Muglia y cols. en el año 2008 en dos muestras independientes de depresión mayor recurrente: la primera formada por 1022 pacientes diagnosticados de depresión mayor recurrente y 1000 controles y la segunda por 492 pacientes con igual diagnóstico y 1052 controles. Desafortunadamente, no se obtuvieron resultados significativos en ninguna de las muestras utilizadas, es decir, ninguno de los polimorfismos analizados presentó asociación con el fenotipo con un p-valor inferior al límite de significación establecido en los estudios GWAS ($p < 10^{-8}$). Con el objetivo de incrementar el poder estadístico, los autores realizaron un meta-análisis de ambos estudios, sin embargo, los resultados confirmaron los obtenidos por los dos análisis independientes previos. Según estos resultados, los propios autores sugieren la posibilidad de que no exista ningún marcador genético que proporcione *per se* un OR sustancial para la depresión mayor entendida desde un diagnóstico categorial⁷⁰.

En este sentido, en un estudio posterior a este GWAS llevado a cabo en 1738 casos con trastorno de depresión recurrente de inicio temprano (inicio anterior a los 31 años) y 1802 controles tampoco se encontró una asociación significativa según los parámetros estadísticos establecidos para estudios GWAS⁷¹. Sin embargo, sí que se observó una significación marginal en la región cromosómica 18q22.1 (rs17077540, $p = 1.83 \cdot 10^{-7}$). Estudios previos ya habían puesto de manifiesto la existencia de asociación genética entre esta región y el trastorno depresivo mayor³⁸. Esta región está aproximadamente a 75 Kb del gen DSEL (*dermatan sulfate epimerase-like*), un gen de expresión cerebral con función desconocida, en el que dos mutaciones no-sinónimas fueron observadas en pacientes con trastorno afectivo bipolar pero no en controles⁷².

En esta misma línea, un nuevo estudio GWAS (GAIN MDD) obtuvo resultados significativos, en los que las señales máximas de significación se detectaron sobre la región del cromosoma 7 que ocupa el gen Piccolo (PCLO), cuya proteína se localiza en la citomatrix de la zona activa presináptica y es importante en la neurotransmisión serotoninérgica. Dos SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*) presentaron valores máximos de significación: rs2715148 ($p = 7.7 \cdot 10^{-7}$) y rs2522833 ($p = 1.2 \cdot 10^{-6}$)⁷³, pero únicamente el segundo pudo ser replicado en muestras independientes y fenotípicamente similares a la primera muestra. Muy recientemente, esta asociación con el polimorfismo rs2522833 del gen PCLO ha sido confirmada en una muestra independiente de pacientes depresivos de origen holandés⁷⁴.

Otro estudio GWAS (estudio U.K.) llevado a cabo por el equipo de Lewis en una muestra de 1636 pacientes con de-

presión mayor recurrente y 1594 individuos controles mostró una evidencia de asociación entre un polimorfismo tipo SNP en el gen del BICC1 (*Bicaudal C homologue 1 gene*)⁷⁵. El producto de este gen, expresado en todas las regiones cerebrales, es una proteína de unión al RNA para formar complejas interacciones con el RNA y con otras proteínas. La asociación de BICC1 y la depresión es un hallazgo novedoso puesto que no existían resultados anteriores sobre el papel de este gen en las enfermedades neuropsiquiátricas. Esta asociación se detectó de manera más contundente cuando se analizó únicamente en población femenina con diagnóstico de depresión⁷⁵. Igualmente, se identificaron varias señales de asociación de alto interés pero, como en anteriores estudios de asociación de genoma completo, se sugiere que las contribuciones de genes individuales en la depresión mayor pueden tener efectos de escasa entidad⁷⁵.

El reciente estudio MDD2000+ llevado a cabo por el equipo de Wray y cols. es el mayor GWAS en depresión mayor reportado hasta la fecha con 2431 casos de TDM y 3673 controles⁷⁶. Este grupo comparó sus resultados con los publicados por otros GWAS en depresión mayor^{73, 75}. En este estudio también se realizó un meta-análisis de SNPs autosómicos con las muestras del estudio MDD200+, GAIN MDD⁷³ y el estudio U.K.⁷⁵ (es decir, los tres mayores GWAS de TDM). No se alcanzó significación para ningún polimorfismo en todo el genoma, ya fuera en el propio estudio, o en el meta-análisis, con un total de 5763 casos y 6901 controles. Estos resultados implican que las variantes comunes de efecto intermedio no parecen tener efectos principales en la arquitectura genética de la depresión mayor⁷⁶ o bien que la propia heterogeneidad fenotípica de la enfermedad impide detectar factores genéticos de riesgo globales.

Los GWAS han abierto, sin duda, una nueva puerta en la investigación de la importancia de los factores genéticos en el origen de la depresión. Sin embargo, hemos de ser conscientes de que algunos genes pueden estar asociados a la enfermedad (tal y como se ha demostrado en los estudios clásicos de asociación) y, no obstante, no alcanzar la estricta significación requerida en un estudio de genoma completo. Es decir, hemos de tener en cuenta que aunque el análisis de SNPs individuales ha sido útil en la identificación de variantes de susceptibilidad relacionadas con la enfermedad, este modo de análisis puede ser bastante limitante en determinadas situaciones debido a la dificultad de alcanzar la significación establecida en los estudios de genoma completo. Específicamente, y con el objetivo de controlar los errores de tipo I, el nivel estadístico de cada test debe ser ajustado. Debido al alto número de hipótesis consideradas, el umbral de significación para estudios GWAS puede ser muy extremo y difícil de alcanzar; recordemos que para un GWAS que analice el efecto de 500.000 SNPs, cada test estadístico se realiza a un nivel de significación mínima de 10^{-8} , lo cual es altamente restrictivo⁷⁷. Este reducido p-valor de los estudios GWAS requiere, por tanto, un tamaño muestral del orden de

miles de sujetos para obtener el suficiente poder estadístico que nos permita la detección de polimorfismos en genes de efecto menor. La necesidad de inclusión de un tamaño muestral de este orden se relacionaría con una mayor heterogeneidad de las muestras, debida a la variabilidad de criterios de inclusión entre evaluadores y/o centros o por la utilización de criterios de inclusión más amplios que aseguren el tamaño de la muestra. En este sentido sería conveniente disponer de muestras amplias con un fenotipo restrictivo o extremo para reducir la variabilidad de las muestras. La definición válida del fenotipo es un requisito previo para el éxito de los estudios genéticos⁷⁸.

En resumen, por los resultados obtenidos en los GWAS, parece evidente que seguimos lejos de poder identificar los genes responsables de las enfermedades estudiadas. En muchos estudios se han identificado una o varias regiones génicas que confieren riesgos pequeños y que explicarían un porcentaje muy bajo del componente genético total de la enfermedad en la población y que, por tanto, poseerían un valor predictivo bajo.

CONCLUSIONES

La depresión es, sin duda, un complejo fenotipo heterogéneo en su biología y en su etiología, en la que tanto los factores genéticos como los ambientales tienen un papel fundamental. En este sentido, desde la genética cuantitativa, los estudios familiares y de gemelos han constatado la importancia de los factores genéticos y sugieren que el trastorno depresivo, igual que el resto de enfermedades mentales comunes, son enfermedades complejas que reflejan la influencia de muchos genes de efecto menor. Asimismo, no podemos olvidar que la comprensión de cualquier característica compleja del ser humano será imposible sin considerar simultáneamente el efecto de genes y ambiente, entendiendo este último en su sentido más amplio, como un factor en continua interacción con el genotipo del individuo.

Los estudios moleculares han contribuido a establecer de manera más específica las bases genéticas de la enfermedad. Entre ellos, los estudios clásicos de ligamiento han permitido identificar regiones cromosómicas de riesgo y, de esta manera, identificar algunos genes candidatos, por su posición genómica pero también por su función. Igualmente, los estudios de asociación han mostrado que cierto grado de variabilidad genética, sobre todo asociada a genes del sistema serotoninérgico, parece contribuir al riesgo para la enfermedad y para ciertos aspectos clínicos de la misma como la respuesta clínica al tratamiento farmacológico con antidepresivos⁷⁹.

De manera interesante, los estudios de interacción GxA, han puesto de manifiesto la importancia del ambiente en el riesgo para padecer un TDM. En la literatura ya existían evidencias de que la presencia de acontecimientos vitales

estresantes a lo largo de la vida tales como los sentimientos de derrota, pérdida, humillación y frustración o el maltrato infantil incrementaban el riesgo de sufrir un TDM⁵¹⁻⁵⁴. Sin embargo, este tipo de estudios ha puesto de manifiesto que el impacto de estos acontecimientos adversos sobre la neurobiología del cerebro estaría moderado por determinada variabilidad genética individual tal y como quedó demostrado por primera vez en el estudio de Caspi y cols. comentado anteriormente³⁴.

Finalmente los resultados de los GWAS en trastornos con una alta prevalencia y una menor heredabilidad como es el trastorno depresivo mayor, presentan un reto más complicado a la hora de analizar los resultados obtenidos. Así pues, nos encontramos delante de unos estudios con un elevado coste que todavía no han logrado cumplir las expectativas en el campo de las enfermedades mentales. En este sentido, aunque los resultados provenientes de los estudios GWAS han permitido identificar algunos genes candidatos para la depresión, no han logrado replicar la asociación de determinados genes candidatos anteriormente detectadas por los estudios de asociación clásicos.

En este sentido, estos primeros estudios GWAS generan una serie de preguntas importantes con referencia a las variantes genéticas identificadas hasta la fecha. En primer lugar, de los resultados obtenidos por los GWAS surge la cuestión de la "heredabilidad perdida" (*the missing heritability*), como un serio problema en los diseños GWAS. Esta heredabilidad perdida correspondería a la diferencia entre la importante proporción del fenotipo de la depresión mayor explicada por factores genéticos estimada por los estudios de heredabilidad y los pocos genes de riesgo identificados por los GWAS. La mayor parte de las explicaciones y de las posibles soluciones propuestas se relacionan tanto con cuestiones genéticas como metodológicas que son escasamente controladas en los diseños actuales. Dentro de las cuestiones propiamente genéticas encontramos la penetrancia del rasgo, es decir, la frecuencia con la que se expresa un rasgo o fenotipo cuando está presente una combinación genética específica, la existencia de epistasias y de procesos epigenéticos, la heterogeneidad genética de la enfermedad, la presencia de variantes raras con mayor penetrancia no detectadas (la frecuencia del alelo menos frecuente es como mínimo del 1%) o incluso, la existencia de un desequilibrio de ligamiento incompleto entre el marcador SNP y las verdaderas variantes causales.

Por otro lado, dentro de las cuestiones metodológicas se deben tener en cuenta los posibles errores en la propia genotipación, la inclusión de variaciones en el número de copia (CNV) y el control de la interacción GxA⁸⁰⁻⁸⁷. Sin embargo, tan importante como la correcta detección de las variantes genéticas es, asimismo, cómo se mide el rasgo complejo y cómo se utiliza la información fenotípica⁸⁸. Una re-definición más estricta del fenotipo podría, *a priori*, incrementar el poder para detectar efectos más robustos.

Además no hemos de olvidar que la búsqueda de asociaciones estadísticamente significativas entre un polimorfismo genético y la enfermedad mental es sólo el primer paso en el conocimiento del rol que las variantes genéticas juegan en la patogénesis de la enfermedad. El siguiente paso incluye el conocimiento del efecto funcional de estas variantes genéticas y cómo actúan en la expresión del fenotipo patológico.

Podemos concluir que los GWAS están todavía en sus inicios y nuevas aproximaciones están siendo puestas a punto para incrementar el rendimiento de la ingente cantidad de datos proporcionados por este tipo de análisis. Una de las opciones que se proponen sería llevar a cabo un meta-análisis con el objetivo de poner en común toda la información proveniente de los múltiples GWAS realizados y de esta manera incrementar las posibilidades de encontrar verdaderos positivos entre los falsos positivos. Una segunda aproximación se relacionaría con la búsqueda de epistasis en cada uno de los GWAS realizados con el objetivo de identificar resultados más robustos que aparecerían al tener en cuenta las interacciones gen-gen. Finalmente, y una de las opciones más interesantes, sería priorizar determinados genes y alelos utilizando la información procedente de vías biológicas conocidas⁸⁹. En este sentido, el análisis de vías biológicas (*biological pathways*) basado en los resultados obtenidos de los GWAS (GWAS-PA) parece ser el siguiente paso para la comprensión de las bases genéticas de las enfermedades complejas⁹⁰. En estas nuevas aproximaciones se examinan una colección de genes predefinidos en base al conocimiento biológico que se tiene sobre ellos y sobre su posible implicación en la enfermedad. Es bien sabido que los genes no funcionan de manera aislada sino que, habitualmente, son redes moleculares complejas así como diferentes vías celulares las que están frecuentemente implicadas en la susceptibilidad y progresión de la enfermedad.

Si bien estas nuevas aproximaciones conforman el futuro cercano en la investigación de las bases moleculares de la enfermedad compleja quedan, todavía, muchas incógnitas por resolver relacionadas, en gran medida, con el papel que puede jugar la variabilidad genética como los CNVs (*copy number variants*) que actualmente no se incluye en los análisis GWAS. Igualmente el papel de las variantes estructurales raras (con mayor penetrancia) y su interacción con la variabilidad común tipo SNP son objeto de estudio.

Finalmente, no podemos olvidar el papel determinante del ambiente, entendido en su sentido más amplio. Los estudios de interacción GxA han puesto de manifiesto que, probablemente, los individuos son genéticamente más o menos susceptibles a un determinado ambiente, y es esa interacción la que incrementa el riesgo para la aparición de la enfermedad⁵⁰. En este sentido, la inclusión de variables ambientales en los estudios GWAS es todavía una asignatura pendiente. Igualmente, las modificaciones epigenéticas pueden propor-

cionar información altamente relevante de cambios a nivel de expresión mediados por el ambiente.

Los resultados obtenidos hasta el momento respecto al riesgo genético para la depresión mayor no son lo suficientemente potentes como para generar predicciones llegando a los niveles de sensibilidad y especificidad que se requieren para la utilidad clínica. Sin embargo, las evidencias aportadas por los estudios de investigación sobre la vulnerabilidad a los trastornos mentales parecen tener una serie de consecuencias en el plano de la práctica clínica, apuntando un cambio del modelo diagnóstico categorial hacia enfoques dimensionales de los trastornos. Además de su impacto en el diagnóstico, la investigación sobre el riesgo genético contribuirá, de forma positiva, a avanzar con aportaciones a la prevención y el tratamiento farmacológico de los trastornos psiquiátricos.

En definitiva, y aunque los resultados obtenidos hasta el momento respecto a las bases genéticas de la depresión mayor no son totalmente concluyentes, las nuevas vías de investigación metodológicas y biológicas que se están implementando actualmente representan nuevos caminos hacia un mejor conocimiento de la etiología de esta enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Ministerio de Ciencia e Innovación (FIS07/0815, IT2009-0016 y SAF2008-05674-C03-00).

Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM.

Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya (2009SGR827).

Nuestro más sincero agradecimiento a la Dra. Mar Fatjó-Vilas por su inestimable ayuda durante el proceso de revisión del manuscrito original.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peralta V, Cuesta M. Psicopatología y clasificación de los trastornos depresivos. ANALES Sis San Navarra. 2002;25(Supl 3):7-20.
2. A.P.A. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington DC: American Psychiatric Association, 2000.
3. Paykel ES. Handbook Of Affective Disorders, Second Edition. 1992.
4. Goodwin FK, Jamison KR. Manic Depressive Illness. New York: NY: Oxford Press In, 1990.
5. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. Lancet. 1997;349(9064):1498-504.
6. Zisook S, Lesser I, Stewart JW, Wisniewski SR, Balasubramani GK, Fava M, et al. Effect of age at onset on the course of major depressive disorder. American Journal of Psychiatry.

- 2007;164:1539-46.
7. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha IS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2004;109:21-7.
 8. Murphy JM, Nierenberg AA, Laird NM, Monson RR, Sobol AM, Leighton AH. Incidence of major depression: prediction from subthreshold categories in the Stirling County Study. *Journal of Affective Disorders*. 2002;68(2-3):251-9.
 9. Kuehner C. Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2003;108(3):163-74.
 10. Piccinelli M, Wilkinson G. Gender differences in depression - Critical review. *British Journal of Psychiatry*. 2000;177:486-92.
 11. Silverstein B. Gender difference in the prevalence of clinical depression: The role played by depression associated with somatic symptoms. *American Journal of Psychiatry*. 1999;156(3):480-2.
 12. Bouma EMC, Ormel J, Verhulst FC, Oldehinkel AJ. Stressful life events and depressive problems in early adolescent boys and girls: The influence of parental depression, temperament and family environment. *Journal of Affective Disorders*. 2008;105(1-3):185-93.
 13. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am*. 1996;19(2):179-200.
 14. Angst J. Major depression in 1998: Are we providing optimal therapy? *Journal of Clinical Psychiatry*. 1999;60:5-9.
 15. Cervilla J. Manual de la depresión en neurología. 2005.
 16. Ji, Gershon ES. Genetics. *Handbook of Affective Disorders*. London: Guilford Press, 1992; p. 219-53.
 17. Wender PH, Kety SS, Rosenthal D, Schulsinger F, Ortmann J, Lunde I. Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43(10):923-9.
 18. Cadoret RJ, O'Gorman TW, Heywood E, Troughton E. Genetic and environmental factors in major depression. *J Affect Disord*. 1985;9(2):155-64.
 19. Tsuang M, Faraone S. The genetics of mood disorders. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1990.
 20. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(10):1552-62.
 21. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. A Swedish national twin study of lifetime major depression. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(1):109-14.
 22. Kendler KS, Neale MC, Sullivan P, Corey LA, Gardner CO, Prescott CA. A population-based twin study in women of smoking initiation and nicotine dependence. *Psychological Medicine*. 1999;29(2):299-308.
 23. Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Clinical characteristics of major depression that predict risk of depression in relatives. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(4):322-7.
 24. Kendler KS. Twin studies of psychiatric illness. Current status and future directions. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(11):905-15.
 25. Kendler KS, Hetttema JM, Butera F, Gardner CO, Prescott CA. Life event dimensions of loss, humiliation, entrapment, and danger in the prediction of onsets of major depression and generalized anxiety. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(8):789-96.
 26. Middeldorp CM, Sullivan PF, Wray NR, Hottenga JJ, de Geus EJ, van den Berg M, et al. Suggestive linkage on chromosome 2, 8, and 17 for lifetime major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009;150B(3):352-8.
 27. Camp NJ, Lowry MR, Richards RL, Plenk AM, Carter C, Hensel CH, et al. Genome-wide linkage analyses of extended Utah pedigrees identifies loci that influence recurrent, early-onset major depression and anxiety disorders. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics*. 2005;135B(1):85-93.
 28. Holmans P, Weissman MM, Zubenko GS, Scheftner WA, Crowe RR, DePaulo JR, et al. Genetics of recurrent early-onset major depression (GenRED): Final genome scan report. *American Journal of Psychiatry*. 2007;164(2):248-58.
 29. Holmans P, Zubenko GS, Crowe RR, DePaulo JR, Scheftner WA, Weissman MM, et al. Genomewide significant linkage to recurrent, early-onset major depressive disorder on chromosome 15q. *American Journal of Human Genetics*. 2004;74(6):1154-67.
 30. McGuffin P, Knight J, Breen G, Brewster S, Boyd PR, Craddock N, et al. Whole genome linkage scan of recurrent depressive disorder from the depression network study. *Human Molecular Genetics*. 2005;14(22):3337-45.
 31. Nurnberger JI, Foroud T, Flury L, Su J, Meyer ET, Hu KL, et al. Evidence for a locus on chromosome 1 that influences vulnerability to alcoholism and affective disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(5):718-24.
 32. Zubenko GS, Maher B, Hughes HB, Zubenko WN, Stiffler JS, Kaplan BB, et al. Genome-wide linkage survey for genetic loci that influence the development of depressive disorders in families with recurrent, early-onset, major depression. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics*. 2003;123B(1):1-18.
 33. Opmeer EM, Kortekaas R, Aleman A. Depression and the role of genes involved in dopamine metabolism and signalling. *Prog Neurobiol*. 2010;92(2):112-33.
 34. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003;301(5631):386-9.
 35. Duman RS, Malberg J, Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biological Psychiatry*. 1999;46(9):1181-91.
 36. Beckman G, Beckman L, Cedergren B, Perris C, Strandman E. Serum protein and red cell enzyme polymorphisms in affective disorders. *Hum Hered*. 1978;28(1):41-7.
 37. Lopez-Leon S, Janssens AC, Gonzalez-Zuloeta Ladd AM, Del-Favero J, Claes SJ, Oostra BA, et al. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2008;13(8):772-85.
 38. Levinson DF. The genetics of depression: a review. *Biol Psychiatry*. 2006;60(2):84-92.
 39. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996;274(5292):1527-31.
 40. Heils A, Mossner R, Lesch KP. The human serotonin transporter gene polymorphism--basic research and clinical implications. *J Neural Transm*. 1997;104(10):1005-14.
 41. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003;112(2):257-69.
 42. Gutierrez B, Pintor L, Gasto C, Rosa A, Bertranpetit J, Vieta E, et al. Variability in the serotonin transporter gene and increased risk for major depression with melancholia. *Hum Genet*. 1998;103(3):319-22.
 43. Baca-Garcia E, Vaquero C, Diaz-Sastre C, Saiz-Ruiz J, Fernandez-Piqueras J, de Leon J. A gender-specific association

- between the serotonin transporter gene and suicide attempts. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26(5):692-95.
44. Kendler KS, Kuhn JW, Prescott CA. Childhood sexual abuse, stressful life events and risk for major depression in women. *Psychological Medicine*. 2004;34(8):1475-82.
 45. Caspi A, Reichenberg A, Weiser M, Rabinowitz J, Kaplan Z, Knobler H, et al. Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode. *Schizophr Res*. 2003;65(2-3):87-94.
 46. Arias B, Gutierrez B, Pintor L, Gasto C, Fananas L. Variability in the 5-HT_{2A} receptor gene is associated with seasonal pattern in major depression. *Mol Psychiatry*. 2001;6(2):239-42.
 47. Enoch MA, Goldman D, Barnett R, Sher L, Mazzanti CM, Rosenthal NE. Association between seasonal affective disorder and the 5-HT_{2A} promoter polymorphism, -1438G/A. *Mol Psychiatry*. 1999;4(1):89-92.
 48. Arias B, Gasto C, Catalan R, Gutierrez B, Pintor L, Fananas L. The 5-HT_{2A} receptor gene 102T/C polymorphism is associated with suicidal behavior in depressed patients. *Am J Med Genet*. 2001;105(8):801-4.
 49. Jimenez-Treviño L, Blasco-Fontecilla H, Braquehais MD, Ceverino-Dominguez A, Baca-Garcia E. Endofenotipos y conductas suicidas. *Actas Esp Psiquiatr*. 2011;39(1):61-9.
 50. van Os J, Kenis G, Rutten BPF. The environment and schizophrenia. *Nature*. 2010;468(7321):203-12.
 51. Brown GW. Genetic and population perspectives on life events and depression. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1998;33(8):363-72.
 52. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry*. 1999;156(6):837-41.
 53. Kessler RC. The effects of stressful life events on depression. *Annual Review of Psychology*. 1997;48:191-214.
 54. Pine DS, Cohen P, Johnson JG, Brook JS. Adolescent life events as predictors of adult depression. *J Affect Disord*. 2002;68(1):49-57.
 55. Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang KY, Eaves L, Hoh J, et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *Jama*. 2009;301(23):2462-71.
 56. Munafò MR, Durrant C, Lewis G, Flint J. Gene X environment interactions at the serotonin transporter locus. *Biol Psychiatry*. 2009;65(3):211-9.
 57. Sen S, Karg K, Burmeister M. The Serotonin Transporter Promoter Variant (5-HTTLPR), Stress, and Depression Meta-Analysis Revisited: Evidence of Genetic Moderation. *Biological Psychiatry*. 2010;67(9):676.
 58. Kendler KS, Kessler RC, Neale MC, Heath AC, Eaves LJ. The prediction of major depression in women: toward an integrated etiologic model. *Am J Psychiatry*. 1993;150(8):1139-48.
 59. Kendler KS, Kuhn JW, Prescott CA. Childhood sexual abuse, stressful life events and risk for major depression in women. *Psychol Med*. 2004;34(8):1475-82.
 60. Kessler RC, Magee WJ. Childhood adversities and adult depression: basic patterns of association in a US national survey. *Psychol Med*. 1993;23(3):679-90.
 61. Anda RF, Felitti VJ, Bremner JD, Walker JD, Whitfield C, Perry BD, et al. The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood. A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;256(3):174-86.
 62. Heim C, Nemeroff CB. Neurobiology of early life stress: clinical studies. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2002;7(2):147-59.
 63. Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, Prescott CA, Riley B. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(5):529-35.
 64. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Grasso D, Lipschitz D, Houshyar S, et al. Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biol Psychiatry*. 2006;59(8):673-80.
 65. Wichers M, Kenis G, Jacobs N, Mengelers R, Derom C, Vlietinck R, et al. The BDNF Val(66)Met x 5-HTTLPR x child adversity interaction and depressive symptoms: An attempt at replication. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B(1):120-3.
 66. Aguilera M, Arias B, Wichers M, Barrantes-Vidal N, Moya J, Villa H, et al. Early adversity and 5-HTT/BDNF genes: new evidence of gene-environment interactions on depressive symptoms in a general population. *Psychol Med*. 2009;39(9):1425-32.
 67. Gelder M, Harrison P, Cowen P. Mood disorders. In *Shorter oxford textbook of psychiatry*. New York: Oxford university Press Inc., 2006.
 68. Pearson TA, Manolio TA. How to interpret a genome-wide association study. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2008;299(11):1335-44.
 69. Franke A, McGovern DPB, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010;42(12):1118-25.
 70. Muglia P, Tozzi F, Galwey NW, Francks C, Upmanyu R, Kong XQ, et al. Genome-wide association study of recurrent major depressive disorder in two European case-control cohorts. *Mol Psychiatry*. 2010 Jun;15(6):589-601.
 71. Shi J, Potash JB, Knowles JA, Weissman MM, Coryell W, Scheftner WA, et al. Genome-wide association study of recurrent early-onset major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2011;16(2):193-201.
 72. Goossens D, Van Gestel S, Claes S, De Rijk P, Souery D, Massat I, et al. A novel CpG-associated brain-expressed candidate gene for chromosome 18q-linked bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*. 2003;8(1):83-9.
 73. Sullivan PF, de Geus EJ, Willemsen G, James MR, Smit JH, Zandbelt T, et al. Genome-wide association for major depressive disorder: a possible role for the presynaptic protein piccolo. *Mol Psychiatry*. 2009;14(4):359-75.
 74. Hek K, Mulder CL, Luijendijk HJ, van Duijn CM, Hofman A, Uitterlinden AG, et al. The PCLO gene and depressive disorders: replication in a population-based study. *Hum Mol Genet*. 2010;19(4):731-4.
 75. Lewis CM, Ng MY, Butler AW, Cohen-Woods S, Uher R, Pirlo K, et al. Genome-Wide Association Study of Major Recurrent Depression in the UK Population. *American Journal of Psychiatry*. 2010;167(8):949-57.
 76. Wray NR, Pergadia ML, Blackwood DH, Penninx BW, Gordon SD, Nyholt DR, et al. Genome-wide association study of major depressive disorder: new results, meta-analysis, and lessons learned. *Mol Psychiatry*. 2012 Jan;17(1):36-48.
 77. Wu MC, Kraft P, Epstein MP, Taylor DM, Chanock SJ, Hunter DJ, et al. Powerful SNP-set analysis for case-control genome-wide association studies. *Am J Hum Genet*. 2010;86(6):929-42.
 78. Hall MH, Smoller JW. A New Role for Endophenotypes in the GWAS Era: Functional Characterization of Risk Variants. *Harvard Review of Psychiatry*. 2010;18(1):67-74.
 79. Serretti A, Artioli P. The pharmacogenomics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacogenomics J*. 2004;4(4):233-44.
 80. Maher B. Personal genomes: The case of the missing heritability. *Nature*. 2008;456(7218):18-21.
 81. Galvan A, Ioannidis JP, Dragani TA. Beyond genome-wide association studies: genetic heterogeneity and individual

- predisposition to cancer. *Trends Genet.* 2010;26(3):132-41.
82. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorf LA, Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 2009;461(7265):747-53.
 83. McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, Goldstein DB, Little J, Ioannidis JP, et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet.* 2008;9(5):356-69.
 84. Sebastiani P, Timofeev N, Dworkis DA, Perls TT, Steinberg MH. Genome-wide association studies and the genetic dissection of complex traits. *Am J Hematol.* 2009;84(8):504-15.
 85. Ioannidis JP. Non-replication and inconsistency in the genome-wide association setting. *Hum Hered.* 2007;64(4):203-13.
 86. Zondervan KT, Cardon LR. Designing candidate gene and genome-wide case-control association studies. *Nat Protoc.* 2007;2(10):2492-501.
 87. Yang J, Benyamin B, McEvoy BP, Gordon S, Henders AK, Nyholt DR, et al. Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height. *Nat Genet.* 2010;42(7):565-9.
 88. van der Sluis S, Verhage M, Posthuma D, Dolan CV. Phenotypic complexity, measurement bias, and poor phenotypic resolution contribute to the missing heritability problem in genetic association studies. *PLoS One.* 2010;5(11):e13929.
 89. Cantor RM, Lange K, Sinsheimer JS. Prioritizing GWAS results: A review of statistical methods and recommendations for their application. *Am J Hum Genet.* 2010;86(1):6-22.
 90. Wang K, Li M, Hakonarson H. Analysing biological pathways in genome-wide association studies. *Nat Rev Genet.* 2010;11(12):843-54.
 91. Maher BS, Hughes HB, Zubenko WN, Zubenko GS. Genetic Linkage of Region Containing The CREB1 Gene to Depressive Disorders in Families with Recurrent, Early-Onset, Major Depression: A Re-Analysis and Confirmation of Sex-Specific Effect. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics.* 2010;153B(1):10-6.