



INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS "FEDERICO OLÓRIZ"

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

TESIS DOCTORAL

INTERACCIONES GENÉTICO-AMBIENTALES

Y RIESGO DE DEPRESIÓN

Análisis transversal del Estudio PREDICT-Gene

MARGARITA RIVERA SÁNCHEZ

JUNIO 2008

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Margarita Rivera Sánchez
D.L.: GR.1707-2008
ISBN: 978-84-691-5159-4



INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS "Federico Olóriz"

Facultad de Medicina

Universidad de Granada

INTERACCIONES GENÉTICO-AMBIENTALES Y RIESGO DE DEPRESIÓN

Análisis transversal del Estudio PREDICT-Gene

Memoria presentada por

Margarita Rivera Sánchez

para optar al grado de Doctor por la Universidad de Granada

Dirigida por los Doctores

Blanca Gutiérrez Martínez

Jorge A. Cervilla Ballesteros

José A. Lorente Acosta

Junio de 2008



BLANCA GUTIÉRREZ MARTÍNEZ, Profesora Contratada Doctora de la Universidad de Granada, JORGE A. CERVILLA BALLESTEROS, Profesor Titular de la Universidad de Granada, y JOSÉ A. LORENTE ACOSTA, Profesor Titular de la Universidad de Granada

CERTIFICAN:

Que el trabajo que presenta para aspirar al Grado de Doctor D^a. MARGARITA RIVERA SÁNCHEZ, titulado: INTERACCIONES GENÉTICO-AMBIENTALES Y RIESGO DE DEPRESIÓN. Análisis transversal del Estudio PREDICT-Gene, se ha realizado bajo su dirección, y reúne los requisitos académicos, formales y de calidad necesarios como para que pueda ser defendido públicamente ante la Comisión que se constituya al efecto.

Granada, 26 de mayo, 2008

La doctoranda

Margarita Rivera Sánchez

A mis padres

A mis hermanas

AGRADECIMIENTOS

Llegado este momento tan esperado, siento el deber y la gran satisfacción de dar las gracias a todas las personas que han estado a mi lado y que han hecho posible que este trabajo fuese una realidad.

A la Dra. Blanca Gutiérrez y al Dr. Jorge Cervilla por hacer que crezca día tras día como persona y como científica. Su apoyo constante y su cariño en todo momento han hecho posible la realización de este trabajo. Lo que me han enseñado, tanto dentro como fuera del mundo de la investigación, va mucho más lejos de la relación profesional y sólo se puede explicar desde su generosidad.

Gracias al Dr. José A. Lorente por haber confiado en mi desde el momento que llegué al laboratorio. Su trato y sus palabras siempre fueron agradables y me dio la oportunidad de iniciar mi carrera investigadora y poder trabajar en lo que me apasiona.

Gracias al Dr. Juan Carlos Álvarez y a la Dra. Carmen Entrala por su amabilidad, disponibilidad y ayuda siempre que la he necesitado.

A mis compañeros del Laboratorio de Genética Esther, Javier, Encarni y Luis Javier, por su paciencia y todo lo que me han enseñado sobre genética. También a mis compañeras del laboratorio de al lado Vivi, Olga y M^a Carmen, y a Marga, por su ayuda y apoyo. Todos ellos han sido el entorno de amistad y trabajo imprescindible para que fuera posible llevar este trabajo a su fin.

A Esther, compañera del alma, una excelente persona y mucho más que una amiga. Sin ella, sin su ayuda en el trabajo, y sobre todo sin su cariño, alegría y comprensión hacia mis confidencias, inquietudes y desvaríos, hubiera sido imposible terminar.

A mi otra más que gran amiga, Leticia, quien desde hace cuatro años me ha ofrecido su amistad, cariño, cercanía, consejos y completa sinceridad. Gracias por haber estado a mi lado en los buenos y malos momentos.

Gracias a mis amigos Blas y Juan por su afecto y apoyo desde que les conozco.

También tengo que agradecer a mis compañeras de carrera y amigas Ana Santos y Ana Téllez la amistad que me han brindado, los intercambios de conocimientos, pensamientos y opiniones, que han contribuido a que mi trabajo y yo misma nos enriqueciéramos poco a poco.

A Ronda Roby, mi amiga americana, quien me ha enseñado que el trabajo más riguroso y la investigación más profunda pueden ser vividos también con alegría, y ello contribuye y se refleja en gran medida en la calidad del trabajo. Conocerla y estar con ella ha sido un privilegio.

Mi agradecimiento al Departamento de Medicina Legal, Toxicología y Psiquiatría que me acogió desde los comienzos, y al Laboratorio de Antropología. Gracias a todos los profesores y compañeros que han contribuido con su granito de arena para que este trabajo fuese mucho más fácil.

Gracias a los compañeros del Área de Psiquiatría: el Dr. Francisco Torres, el Dr. Manuel Gurpegui, M^a del Mar, Pilar, Paulette, Kitty, Lourdes y Ana M^a

porque con su cariño y apoyo en todo momento han sido una parte muy importante y valiosa de ese entorno tan necesario.

Gracias a Rafa, Ariadne e Inma por su ayuda, sus consejos y observaciones. He tenido la suerte de haberlos tenido muy cerca y haber vivido con ellos durante estos meses la elaboración de la Tesis.

Gracias a Marian Bishai, una excepcional persona con un corazón y una fortaleza enormes, por haber cuidado de mí y haber hecho que su casa de Londres fuera también mi hogar. Gracias a su familia por acogerme y haberme dado su cariño.

Gracias a los Profesores John Powell y Robin Murray del Institute of Psychiatry (IoP) de Londres, por haberme dado la oportunidad de trabajar en un centro de referencia mundial, y por su paciencia y confianza en mí. Espero no haberles defraudado.

Gracias también a los Profesores M^a Jesús Arranz, Avshalom Caspi, Terry Moffitt, Peter McGuffin y Anne Farmer, por su ayuda y apoyo durante mis estancias en el Institute of Psychiatry de Londres.

Gracias a mis compañeros y amigos del IoP de Londres: Marta Diforti, Sonija Luzi, George, Conrad Iyegbe, Ana Miorelli, Petra, Isabella, Lucas, Michelle, Averil y el equipo GAP por su paciencia conmigo y con mi inglés, y por haber hecho que mis estancias fueran aún más productivas de lo esperado. Desde el primer día me sentí acogida y me integraron en su círculo de amistades.

Al Instituto de Neurociencias “Federico Olóriz” de la Universidad de Granada y a sus miembros por haberme dado las facilidades y el apoyo necesarios para poder presentar este trabajo.

Gracias a mis amigos y a todas las personas que han estado a mi lado y que de un modo u otro han contribuido a que esta Tesis se convierta en una realidad.

Gracias al Dr. Miguel C. Botella, sin duda una persona muy especial y un ejemplo a seguir. Sus excepcionales clases, su sabiduría y sus valiosos consejos, así como, su paciencia, cariño, optimismo, ayuda y apoyo incondicionales en cualquier situación, han sido imprescindibles en el desarrollo de este trabajo. Por todo, mi más sincera gratitud y admiración.

A mis padres, Manuel y Carmen, por su esfuerzo, trabajo y generosidad. A ellos les debo lo que soy y todo lo que he conseguido en la vida. A mi padre por haberme enseñado el valor de la perseverancia y el afán de superación constantes como caminos para alcanzar el fin deseado. A mi madre por estar siempre a mi lado, por su cariño y su fe en mí. Mis logros son también los vuestros, gracias por creer en mí.

A mis hermanas Beatriz, Carmen y Claudia por quererme y confiar en mí, por todos los buenos momentos que hemos pasado juntas y los que nos quedan por pasar. Gracias también a Alberto, Ilde y Cristian por su cariño.

Gracias a mis abuelos Antonio y Carmen, y a mi abuela Antonia, por su gran amor y por seguir estando a mi lado. Siempre han hecho que me sintiera especial. Gracias también a mis tíos y tías por apoyarme y darme ánimos.

Por último, mi agradecimiento de todo corazón a los pacientes que han formado parte de este estudio por su valiosa colaboración.

La realización de este trabajo ha sido posible gracias a las siguientes becas y ayudas que han aportado total o parcialmente su presupuesto para el estudio PREDICT-Gene:

- Beca del Programa Nacional de Formación de Profesorado Universitario (FPU) del Ministerio de Educación y Ciencia (AP2003-3652).
- Beca del Plan Nacional I+D+I del Ministerio de Educación y Ciencia: Proyecto PREDICT-Gene (SAF 2006-07192).
- Beca del Plan Propio de la Universidad de Granada (30.PP.5000).
- Beca de la Comisión Europea, V Programa Marco. Estudio PREDICT (QL4-CT2002-00683).
- Beca del Ministerio de Educación y Ciencia (SAF 2004-01310).
- Becas Del Fondo de Investigaciones Sanitarias, Ministerio de Sanidad. Estudio PREDICT-España (PI04/1980, PI0/41771, PI04/2450 y PI06/1442).
- Grupo Andaluz de Investigación en Salud Mental. Consejería de Innovación, Junta de Andalucía (CTS-322).
- Centro de Investigaciones Biomédicas en Red (CIBERSAM) Granada. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad (CIB07/09/0036).

*Muere lentamente quien no viaja,
quien no lee,
quien no oye música,
quien no encuentra gracia en sí mismo.
Muere lentamente
quien destruye su amor propio,
quien no se deja ayudar.
Muere lentamente quien se transforma en esclavo del hábito
repetiendo todos los días los mismos trayectos,
quien no cambia de marca,
no se atreve a cambiar el color de su vestimenta
o bien no conversa con quien no conoce.
Muere lentamente quien evita una pasión y su remolino de emociones,
justamente estas que regresan el brillo
a los ojos y restauran los corazones destrozados.
Muere lentamente quien no gira el volante cuando esta infeliz
con su trabajo, o su amor,
quien no arriesga lo cierto ni lo incierto para ir detrás de un sueño
quien no se permite, ni siquiera una vez en su vida,
huir de los consejos sensatos...*

*¡Vive hoy!
¡Arriesga hoy!
¡Hazlo hoy!
¡No te dejes morir lentamente!
¡No te impidas ser feliz!*

Pablo Neruda

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
1. Antecedentes históricos	3
2. Concepto de depresión	14
3. Epidemiología de la depresión	17
4. Diagnóstico del episodio depresivo	24
4.1. Diagnóstico diferencial	28
5. Curso y pronóstico del episodio depresivo	30
5.1. Curso	30
5.2. Pronóstico	32
6. Tratamiento de la depresión	34
6.1. Tratamiento farmacológico	35
6.1.1. Antidepresivos tricíclicos	36
6.1.2. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	36
6.1.3. Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs)	37
6.1.4. Otros fármacos antidepresivos	38
6.2. Psicoterapia	40
6.3. Tratamiento combinado	41
6.4. Terapia electroconvulsiva (TEC)	42
6.5. Otras terapias	42
7. Etiología de la depresión	44
7.1. Factores psicosociales	44
7.1.1. Personalidad	44
7.1.2. Factores ambientales predisponentes	45
7.1.3. Factores ambientales precipitantes	47

7.2. Factores biológicos	51
7.2.1. Neuroquímica de la depresión	51
* Sistema serotoninérgico	53
- Receptores de serotonina	58
• Transportador de serotonina	61
- Hipótesis serotoninérgica	63
* Sistema noradrenérgico	67
*Sistema dopaminérgico	68
7.2.2. Alteraciones endocrinas y depresión	70
7.2.3. Alteraciones del sistema inmunológico y depresión	72
7.2.4. Estudios de neuroimagen	74
7.2.5. Genética de la depresión	75
* Genética clásica	76
- Estudios de familia	76
- Estudios de gemelos	80
- Estudios de adopción	81
* Genética cuantitativa	82
- Estudios de ligamiento	83
- Estudios de asociación	85
• Gen del transportador de serotonina (SERT o SLC6A4)	88
• Estudios de asociación con el SERT	92
• Gen de la monoamino oxidasa A (MAOA)	99
• Estudios de asociación con la MAOA	104
7.3. Interacciones genético-ambientales y riesgo de depresión	108
7.3.1. Interacción SERT x ambiente	110
* Modelos animales	110
* Estudios en humanos	112
7.3.2. Interacción MAOA x ambiente	124

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	135
III. MUESTRA Y MÉTODOS	139
1. Contexto y diseño del estudio	142
2. Muestra	142
3. Variable dependiente: diagnóstico de depresión	145
4. Variables independientes	146
5. Variables genéticas independientes: genes SERT y MAOA	148
6. Obtención de las muestras biológicas	148
7. Análisis moleculares	149
7.1. Extracción de ADN	149
7.2. Genotipado	149
7.2.1. Polimorfismo 5-HTTLPR	149
7.2.2. Polimorfismo uMAOA	151
8. Análisis estadísticos	153
IV. RESULTADOS	155
1. Resumen de los resultados	157
1.1. Descriptivos de la muestra y participación	157
1.2. Estudio de asociación genética entre el polimorfismo 5-HTTLPR y la depresión	160
1.2.1. Asociaciones crudas con depression	160
1.2.2. Asociaciones independientes entre el genotipo s/s y la depresión	161

1.3. Estudio de interacción genético-ambiental y riesgo para depresión	163
1.3.1. Asociaciones con depresión	163
1.3.2. Riesgo para depresión en función de la variabilidad del gen SERT y de los acontecimientos vitales estresantes	164
1.4. Estudio de asociación genética entre el polimorfismo uMAOA y la depresión	166
2. Artículos Científicos	169
Artículo 1. The 5-HTTLPR Genotype at the Serotonin Transporter Gene (SLC6A4) Increases the Risk for Depression in a Large Cohort of Primary Care Attendees: The PREDICT-Gene Study. <i>American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)</i> , 141B: 912-917 (2006).	171
Artículo 2. The risk for depression conferred by stressful life events is modified by variation at the serotonin transporter 5-HTTLPR genotype: evidence from the Spanish PREDICT-Gene cohort. <i>Molecular Psychiatry</i> (2007) 12, 748-755.	181
Artículo 3. High-activity variants of the uMAOA polymorphism increase the risk for depression in a large primary care sample. <i>American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)</i> (in press).	193
V. DISCUSIÓN	219
1. Estudio de asociación genética entre el polimorfismo 5-HTTLPR y la depresión	222
2. Estudio de interacción genético-ambiental y riesgo para depresión	225
3. Estudio de asociación genética entre el polimorfismo uMAOA y la depresión	228

VI. CONCLUSIONES	233
VII. BIBLIOGRAFÍA	239

INDICE DE TABLAS

I. INTRODUCCIÓN

Tabla 1. Factores que podrían explicar las diferencias que existen con respecto a la prevalencia de la depresión entre hombres y mujeres	23
Tabla 2. Tipos de antidepresivos y efectos secundarios	39
Tabla 3. Localización y función de los principales receptores serotoninérgicos descritos en el cerebro	60
Tabla 4. Alteraciones de la función serotoninérgica en pacientes con depresión	66
Tabla 5. Estudios de asociación entre el polimorfismo 5-HTTLPR y la depresión	94
Tabla 6. Meta-análisis que incluyen el polimorfismo 5-HTTLPR y la depresión	97
Tabla 7. Estudios de asociación entre el polimorfismo uMAOA y la depresión u otras condiciones psiquiátricas	106
Tabla 8. Estudios de interacción genético-ambiental entre el polimorfismo 5-HTTLPR, los acontecimientos vitales estresantes y la depresión	118

II. MUESTRA Y MÉTODOS

Tabla 9. Acontecimientos vitales estresantes	147
---	-----

III. RESULTADOS

Tabla 10. Perfil sociodemográfico y clínico de la muestra	159
--	-----

Artículo 1

Table 1. Predict-Gene Study: Variable Frequencies 177

Table 2. Adjusted Odds Ratios (95% CI) For Depression and s/s Genotype 179

Artículo 2

Table 1. Sumarized frequencies of independent variables and depressive outcomes 188

Table 2. Associations between depression and genetic or environmental factors 189

Table 3. 5HTTLPR genotype interaction with threatening life experiences 190

Artículo 3

Table 1. Demographic and clinical characteristics 109

Table 2. Allele and genotype distribution of the uMAOA polymorphism in patients with depression and controls 110

Table 3. Low and high activity uMAOA allele and genotype frequencies in patients with depression *vs* controls 111

Table 4. Adjusted Odds Ratios for the association between high activity uMAOA genotypes and depression in females and/or males 112

INDICE DE FIGURAS

I. INTRODUCCIÓN

Figura 1. Principales síntomas de la depresión	16
Figura 2. Criterios diagnósticos DSM-IV-TR de un episodio depresivo mayor	26
Figura 3. Resumen del diagnóstico de la depresión según los criterios de la CIE-10	27
Figura 4. Esquema del sistema serotoninérgico con las principales proyecciones de las vías de neurotransmisión serotoninérgica en el cerebro	54
Figura 5. Síntesis de la serotonina	56
Figura 6. Representación de una neurotransmisión serotoninérgica	57
Figura 7. Estructura de la proteína transportadora de serotonina	62
Figura 8. Riesgo para trastorno bipolar, esquizofrenia y depresión mayor en la población general y en familiares de primer grado de individuos afectados con trastorno bipolar y esquizofrenia	77
Figura 9. Riesgo relativo para la depresión mayor en función del número de individuos incluidos en el estudio	78
Figura 10. Estructura del gen del transportador de serotonina y frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo 5-HTTLPR en la población española	91
Figura 11. Estructura del gen MAOA y frecuencias alélicas del polimorfismo uMAOA en la población española	103
Figura 12. Probabilidad de un Episodio Depresivo Mayor en función del número de acontecimientos vitales estresantes y de la variabilidad del gen SERT	115

Figura 13. Probabilidad de un Episodio Depresivo Mayor en función del tipo de maltrato y de la variabilidad del gen SERT	116
Figura 14. Pasos estratégicos para llevar a cabo un estudio de interacción genético-ambiental (GxE)	128
Figura 15. Modelo neurobiológico simplificado de la patofisiología de la depresión mayor	132

II. MUESTRA Y MÉTODOS

Figura 16. Participación y seguimiento del estudio	144
Figura 17. Diagnóstico de depresión	145
Figura 18. Variabilidad genotípica asociada al polimorfismo HTTLPR del gen SERT. La imagen corresponde a un gel de agarosa al 2% en el que se distinguen los genotipos s/s, s/l y l/l.	150
Figura 19. Variabilidad genotípica asociada al polimorfismo uMAOA del gen MAOA. Las dos imágenes corresponden a sendos geles de agarosa al 3% en los que se observan diferentes combinaciones genotípicas.	152

III. RESULTADOS

Figura 20. Éxito de participación y seguimiento del estudio	158
Figura 21. Asociación lineal entre el incremento de la severidad de un episodio depresivo ICD-10 y el genotipo s/s	161
Figura 22. Asociación entre el genotipo s/s y la depresión (odds ratio ajustadas con el 95% IC)	162
Figura 23. Acontecimientos vitales estresantes y riesgo para depresión	164
Figura 24. Interacción entre el genotipo s/s y los acontecimientos vitales estresantes y riesgo para depresión (ajustada)	165

Figura 25. Asociación entre el polimorfismo uMAOA y riesgo para un episodio depresivo ICD-10 167

Figura 26. Odds Ratio ajustada *(95% IC) para la asociación entre depresión y los genotipos de alta actividad del polimorfismo uMAOA 168

Artículo 1

Figure 1. Lineal association between increasing severity of ICD depressive episode and s/s genotype* 178

Figure 2. Association between s/s genotype and depression (adjusted odds ratios with 95% CI) 179

Artículo 2

Figure 1. Adjusted s/s genotype by TLEs interaction effect on probabilities for depression 190

Artículo 3

Figure 1. Adjusted* Odds Ratio (95% CI) for the association between depression and high-activity uMAOA genotypes 113

I. INTRODUCCIÓN

1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Probablemente la enfermedad mental es tan antigua como la propia humanidad. Sin embargo las primeras alusiones a la misma no pueden rastrearse sino hasta el descubrimiento de la escritura, en torno al cuarto milenio a. C..

Las descripciones más antiguas del fenómeno depresivo resultan muy parecidas a las que se pueden formular en la actualidad. Es lógico, por otra parte, pues se basaron en la observación de los síntomas que presentaban los individuos afectados, que son exactamente los mismos síntomas que se dan en la actualidad. Otra cosa es la interpretación y el significado que se le ha atribuido a los mismos a lo largo del tiempo. Ahí sí se han sucedido cambios categóricos según el pensamiento de cada época, y todos ellos se consideraron en su momento como la única explicación posible a esas alteraciones patológicas del humor presentes en algunos individuos.

Ha sido muy largo el camino que han recorrido los conceptos, diagnóstico y tratamiento de la depresión, desde las inferencias explicativas mágico-religiosas hasta los criterios científicos tan estrictos que se utilizan en la actualidad. De modo paralelo y según la época, la sociedad ha elaborado respuestas particulares en cada momento y ha sido diferente también la percepción de la depresión y la manera de enfrentarse a ella por el propio sujeto afectado. Es interesante observar que muchas veces, la mayoría, los síntomas depresivos no se consideraron como propios de una enfermedad, ni por el enfermo ni por la sociedad que lo acogía.

La prueba de la gran importancia que tienen estos trastornos para los humanos se puede poner de manifiesto al encontrar ya en los más antiguos textos algunas referencias claras a los mismos.

Las primeras evidencias escritas que describen alteraciones en el estado de ánimo se encuentran en la Epopeya de Gilgamesh. Es un poema sumerio, fechado entre el tercer y cuarto milenio a. C., uno de los textos literarios más antiguos conocidos y que básicamente se refiere a la angustia ante la muerte.

Entre otros hermosos pasajes muy significativos al respecto, el poeta escribió hace ya más de seis mil años:

*“La mujer que yo amaba, amigo mío,
ha echado sus brazos a mi cuello
y se ha despedido de mi.
Mis brazos cuelgan flojos,
y mi fuerza se ha convertido en debilidad”*

(Tomado de: La Epopeya de Gilgamesh, Revista Tlatoani nº 4. ENAH. México, 1963).

En la literatura mesopotámica, asiria y babilónica, se encuentran alusiones esporádicas a síntomas de depresión, así como más tarde en algunos escritos hindúes en torno al 800 a.C.. En casi todos esos textos se hace referencia a personas que habían tenido estallidos de ira.

En la Biblia y con posterioridad en el Talmud, se recogen numerosas referencias a los síntomas de la enfermedad:

*“Y se entristecía sobremanera...
Y todos los días iba al camino por donde se fue,
pasando el día sin tomar bocado,
y la noche llorando sin cesar a Tobías, su hijo”*

Tobías 10.7

La cultura judía y después sus derivados a través del Cristianismo y el Islam, transmitieron la disyuntiva de salud como premio y enfermedad como castigo; por ello, ésta sería consecuencia del pecado. Esas ideas se transmitieron a otros grupos culturales y aún hoy forman parte del pensamiento colectivo de muchos pueblos.

Fue en el período Clásico de la antigua Grecia cuando se abordó de manera explícita por primera vez la depresión como enfermedad, sin recurrir a metáforas o descripciones literarias más o menos acertadas.

La figura más destacada de esa época fue Hipócrates de Cos (460-377 a. C.), quien se considera el padre de la medicina occidental y el primer médico que atribuyó un origen natural a los trastornos mentales. Sus esfuerzos se dedicaron a buscar la causa natural de la enfermedad y ponerle remedio. Se cuenta que en una ocasión le pidieron a Hipócrates que diagnosticase al famoso filósofo Demócrito, quien según parecía se había vuelto loco. Al parecer, Demócrito padeció un trastorno bipolar, con una primera fase depresiva que se continuó con otra fase de hiperactividad o hipertimia. Al recibir al médico, Demócrito le explicó que había sufrido tanto con su enfermedad que deseaba

encontrar un tratamiento para prevenir una recaída y para curar a otros. Disecaba animales para buscar la fuente de la melancolía. Hipócrates no encontró signos de locura, sino de una actitud razonable y meritoria, que además coincidía con sus ideas.

El modelo médico hipocrático explicaba las enfermedades y los cambios de temperamento o “humor” a partir de la influencia de cuatro líquidos corporales llamados “humores”: La sangre, la flema, la bilis negra y la bilis amarilla. Según Hipócrates, el predominio o desequilibrio de un humor sobre los otros podía explicar cada uno de los cuatro temperamentos posibles: el sanguíneo, el colérico, el melancólico y el flemático. Consideraba la melancolía como el resultado de un desajuste por el predominio de bilis negra (melanegro, chole-bilis, de ahí el nombre de melancolía) sobre la sangre, la bilis amarilla y la flema. La melancolía venía definida por un conjunto de síntomas como aversión a la comida, desesperación, insomnio, irritabilidad e intranquilidad, además de un ánimo triste característico. Posteriormente, a esta tristeza se le añadió otro síntoma, el del miedo, de modo que el concepto clásico de melancolía estaba asociado a estas dos pasiones (tristeza y miedo).

Plutarco, Aristóteles y otros muchos griegos, consideraron las concepciones hipocráticas como el medio para explicar la conducta humana y sus cambios. Describieron con claridad procesos depresivos y maníacos. Ellos anotaron la evolución cíclica y alternancia de esos estados en el mismo sujeto y observaron que, a diferencia de otros trastornos, los melancólicos recobraban su personalidad normal anterior. Aristóteles asoció la teoría humoral a tipos concretos de personalidad.

La influencia de Hipócrates fue enorme, y hasta finales del siglo XVI como mínimo, se mantuvo como un dogma indiscutible por muchos médicos. Aún hoy se mantiene en el vocabulario popular gran parte de los términos que él definió.

Los romanos recogieron el legado de los griegos y elaboraron algunas nuevas teorías, imprimiéndoles un carácter menos racionalista. No obstante, Aureliano, Galeno y otros, ampliaron los conocimientos a partir de las bases sentadas con anterioridad a ellos.

Areteo de Capadocia (30-90 d. C.) mantuvo el origen humoral de la enfermedad y recogió por primera vez el término de melancolía amorosa, además de ser también el primero en relacionar los estados de ánimo extremos, la manía y la melancolía. En un pasaje de su obra, dice: “A mí me parece que la melancolía es el comienzo de la manía y parte de ella”.

Galeno de Pérgamo (131-200 d. C.), uno de los contemporáneos de Areteo, mantuvo los postulados hipocráticos y describió la melancolía con síntomas físicos y psicológicos.

La cultura greco-romana se eclipsó en Occidente con la caída del Imperio Romano y las invasiones de los Bárbaros. Se impuso un pensamiento religioso muy estricto, por lo que surgió un enfoque “espiritual” de la depresión. Algunas formas de depresión en las que los enfermos tienen tantos sentimientos de culpa se interpretan entonces como formas de pecado (Vallejo-Nájera, 1987).

San Isidoro de Sevilla, en su obra *De lamentationes anima dolentis* explicó que la melancolía es una enfermedad, que se origina o por una alteración de los humores o por el efecto en el cuerpo de un disgusto.

Durante la Edad Media, el pensamiento de los griegos se conservó solamente en los médicos y filósofos musulmanes, quienes fueron los traductores de las fuentes al árabe y de ahí pasaron a incorporarse a Occidente, redescubiertos a partir del Renacimiento. El cuento de las Mil y Una Noches es un buen ejemplo de descripción de la melancolía.

En el mundo medieval cristiano destacan las figuras de San Alberto Magno (1193-1280) y Santo Tomás de Aquino (1225-1274). Entendían que el alma era por completo de Dios y por eso no podía enfermar nunca; por tanto, la locura era un trastorno orgánico. Constantino el Africano (1020-1087) describió por primera vez los síntomas más característicos y el pronóstico de la depresión en su libro *De Melancolía*.

En el Renacimiento, el concepto *melancholicus* llegó a ser mucho más amplio y complejo que su precedente grecolatino. En esta época se introdujo una visión humanística de la enfermedad, apoyada en los conocimientos objetivos de la anatomía y la fisiología. Así quedaron en gran parte, aunque no en todos los casos, invalidadas las teorías humorales y sus clásicos postulados en beneficio de una concepción más real de la salud y la enfermedad. No obstante, las nuevas ideas tardaron mucho en imponerse y la doctrina hipocrática siguió formando parte importante de los conocimientos médicos, en muchos casos hasta bien entrado el siglo XVIII.

Se puede destacar el libro *A Treatise of Melancholy*, de Bright (1586) como el primero que rompió de manera formal con el pensamiento hasta entonces en boga y tuvo una importante influencia posterior.

La figura más importante del Renacimiento al respecto fue Robert Burton (1577-1640), quién escribió *Anatomía de la Melancolía* (1624), un extenso ensayo médico y filosófico en el que se resumen todos los conocimientos habidos hasta esa fecha sobre el tema. En su obra se ofrece una concepción multifactorial de la depresión, según la cual la causa de la enfermedad no es única, sino que pueden ser varias. Éstas podrían ser desde el amor a la religión, pasando por la política, la influencia de las estrellas o incluso el simple aburrimiento. La obra tuvo tanto éxito que se realizaron un gran número de reediciones e influyó mucho en el pensamiento médico durante dos siglos.

A partir del siglo XVII, la transformación de la sociedad determinó una ruptura con las teorías clásicas sobre la melancolía. Thomas Wallis (1621-1675) fue el primer médico que rechazó activamente la teoría de los cuatro humores, y atribuyó las causas de esta enfermedad a procesos químicos del cerebro y del corazón. Es considerado el pionero de la neuroanatomía, y en el año 1672 publicó un tratado sobre la depresión en el que introdujo por primera vez el concepto de afectación de la conciencia frente a la afectación de la conducta.

En el siglo XVIII, la Revolución Francesa y más tarde la Revolución Industrial cambiaron por completo el modo de entender a la persona enferma, y en especial, a la enfermedad mental. Philippe Pinel (1745-1826) considerado el padre de la psiquiatría moderna, defendía que el origen de los trastornos del humor estaba en la percepción y las sensaciones. Para Pinel, la melancolía era un tipo de locura que se caracterizaba por delirios limitados a ciertas esferas del

pensamiento. El uso del término era tan amplio que abarcaba todas las formas de psicosis crónicas (Berrios, 1995). Pinel fue quizá el último gran hombre que utilizó el término melancolía en el sentido clásico (Berrios, 1996).

Tanto Pinel como su discípulo Esquirol (1772-1840), llevaron a cabo las primeras descripciones médicas o nosológicas de estos trastornos. Esquirol realizó cambios significativos en la nosología de la época y, creyendo que la melancolía era un trastorno primario de las emociones, criticó este término por ser demasiado amplio y vago y lo sustituyó por el de *lypémanie* (del griego “triste-locura”) para designar a la monomanía que implicaba tristeza de espíritu.

Durante el siglo XIX la psiquiatría se fue desarrollando progresivamente y su método de clasificación empezó a adoptar un aspecto más semejante al actual. Wilhelm Griesinger (1817-1868), profesor de psiquiatría, publicó *Patología y tratamiento de las enfermedades mentales*. Estaba convencido de que debía haber alteraciones cerebrales que correspondían a los trastornos mentales. En base a esto y a los esfuerzos que realizó para descubrir estas alteraciones orgánicas, es considerado el padre de la psiquiatría biológica. También pensaba que las condiciones de la sociedad contemporánea contribuían a la aparición de degeneración física, mental y moral, sobre todo en las naciones industrializadas (Stone, 2006).

Dos psiquiatras franceses, Falret (1794-1870) y Baillarger (1809-1890) realizaron contribuciones importantes al estudio de los trastornos del estado de ánimo. Describieron por primera vez, y de forma independiente, la enfermedad maniaco-depresiva tal y como se entiende en la actualidad.

Nuestras nociones actuales de la depresión y la manía parten de la segunda mitad del siglo XIX y surgen de la transformación de los antiguos conceptos de melancolía y manía. Los cambios ideológicos que los hicieron posibles incluyen: la existencia de la facultad de psicología, de los modelos anatómo-clínicos de la enfermedad y de la inclusión de las experiencias subjetivas dentro de la sintomatología de los trastornos mentales (Berrios, 1996).

El paso del siglo XIX al XX quedó marcado de manera intensa por dos grandes médicos, Kraepelin y Freud. Cada uno de ellos planteó visiones de la depresión opuestas a la del otro y ambos han influido en gran medida en sus discípulos.

En el período entre Esquirol y Kraepelin se establecieron siete supuestos en relación a los trastornos afectivos:

- 1.- eran una patología *principal* del afecto
- 2.- tenían una psicopatología concreta
- 3.- tenían una manifestación cerebral
- 4.- eran de naturaleza periódica
- 5.- eran de origen genético
- 6.- aparecían en individuos con una personalidad predispuesta
- 7.- eran de naturaleza endógena

Estas creencias surgieron a partir de la observación clínica, del razonamiento lógico y de la ideología del momento (Berrios, 1996).

En 1883, el psiquiatra alemán Emil Kraepelin (1856-1926) publicó su manual *Kompendium der Psychiatrie* donde estableció las bases de la nosología psiquiátrica moderna. Su sistema de clasificación de los trastornos mentales se

basaba en la agrupación de los síntomas y en la observación del curso de la enfermedad. En la sexta edición del manual (1899), Kraepelin propuso una clasificación de dos psicosis, el trastorno maníaco depresivo y la demencia precoz. Más tarde, Eugen Bleuler (1911) sustituyó este último término por el de esquizofrenia (Berrios, 1988; Stone, 2006).

Entre los numerosos logros que se han producido en el campo de los trastornos del estado de ánimo en el siglo pasado, destacan el desarrollo de fármacos con un alto grado de especificidad para el tratamiento de los trastornos del humor y una diferenciación más precisa entre los trastornos maníaco depresivo y esquizofrénico (Stone, 2006). En la segunda mitad del siglo XX, distintos autores propusieron la existencia de dos trastornos diferentes dentro del trastorno maníaco depresivo definido por Kraepelin. Se trataba del trastorno depresivo, en el que no aparecían nunca episodios de manía, y el trastorno bipolar, en el que se alternaban episodios depresivos y maníacos (Leonhard, 1957; Angst, 1966; Perris, 1966). Los criterios diagnósticos psiquiátricos utilizados en la actualidad recogen ambos tipos de trastornos y están basados, en parte, en las clasificaciones realizadas por Kraepelin.

El grupo de patologías denominadas en nuestros días trastornos afectivos son el resultado de la convergencia de determinadas palabras, conceptos y comportamientos. Cada uno de ellos tiene una historia diferente y su evolución ha sido asincrónica; de hecho, sólo se unieron desde la primera parte del siglo XX.

En el año 1952 se publicó la primera edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-I). Desde entonces se han publicado varias ediciones de este manual y la versión DSM-IV-TR (2000) es la

más reciente y actualizada, e incluye el diagnóstico de la Depresión Mayor. Las categorías diagnósticas que se incluyen en el DSM-IV-TR también se encuentran en la Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas de salud (CIE-10), un sistema oficial de clasificación desarrollado por la OMS en 1992.

2. CONCEPTO DE DEPRESIÓN

La tristeza es un sentimiento que todos experimentamos en muchos momentos de nuestra vida y por muy diversas razones, y en ocasiones es algo inevitable e incluso necesario. Esta tristeza normal es muy diferente de la tristeza patológica.

El estado de ánimo bajo o la tristeza, causados por lo general por una pérdida, pueden ser respuestas útiles en determinadas circunstancias, por ejemplo, para prevenir futuras pérdidas, evitar situaciones similares o afrontar la situación y adaptarse a ella (Nesse, 2006).

Sentirse triste o melancólico es algo normal y no se trata de una enfermedad mental ni equivale a sufrir depresión; sólo cuando estos sentimientos se prolongan en el tiempo, se agravan e inducen discapacidad pueden empezar a ser considerados patológicos.

En general, la depresión es una enfermedad de difícil o imposible explicación tanto para el que la padece como para aquellas personas de su círculo más cercano.

*“Si me preguntase a mí mismo que mal tengo, no sabría
responderme, por mucho tiempo que lo pensase”*

Lope de Vega, 1610

El trastorno depresivo mayor o depresión unipolar es una patología mental grave, caracterizada porque los individuos que la padecen presentan un humor deprimido (hipotimia), una pérdida de interés y disminución del placer

en las actividades cotidianas de la vida (anhedonia) y fatigabilidad o pérdida de energía anormales. Estos síntomas, que se instauran y perduran en el tiempo interfiriendo gravemente con el día a día del paciente, suelen ir acompañados de cambios somáticos o psicológicos y alteraciones en diferentes funciones biológicas. Entre éstas se encuentran la disminución del apetito y pérdida de peso, una reducción de la actividad del individuo, estreñimiento, malestar y alteraciones del sueño que pueden manifestarse tanto como hipersomnia o despertar precoz en las primeras horas de la mañana, enlentecimiento o agitación psicomotoras y disminución o pérdida de la libido (Paykel, 1992). El individuo deprimido también suele presentar cambios que afectan a las funciones cognitivas, produciéndose una disminución en la capacidad para pensar o tomar decisiones, una falta de concentración y una mala memoria subjetiva. Es muy común el pensamiento pesimista, que engloba sentimientos de infravaloración y culpa, ideas de desesperanza y pensamientos de muerte o suicidio (Figura 1).

El trastorno depresivo causa una sensación subjetiva de gran malestar y en algunos casos es muy probable que se produzca aislamiento social, incapacidad personal y pérdida de funcionalidad en el terreno laboral (Judd et al., 1996; Alonso et al., 2004a). Además de todo esto, también se pueden desencadenar profundos efectos emocionales no sólo en el propio sujeto, sino también en sus familiares (Grigoriadis and Robinson, 2007).



Figura 1. Principales síntomas de la depresión.

3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

La depresión mayor es el más frecuente de los trastornos mentales. Es una de las cinco principales causas de discapacidad, enfermedad y muerte prematura en personas de edades comprendidas entre los 18 y 44 años (Murray and Lopez, 1997) y afecta en la actualidad a unos 340 millones de personas en todo el mundo (Martínez et al., 2006). La Organización Mundial de la Salud anticipa que para el año 2020 la depresión mayor será la segunda causa más importante de discapacidad medida en DALYs (Disability Adjusted Living Years), tan sólo por detrás de las enfermedades cardiovasculares (Murray and Lopez, 1997).

En un reciente estudio realizado por la OMS con 245.404 participantes de 60 países en todo el mundo, se observa que entre el 9% y el 23% de los individuos afectados por una o más enfermedades físicas crónicas padece, además, un trastorno depresivo (Moussavi et al., 2007). La depresión empeora significativamente el estado de salud de las personas que padecen enfermedades crónicas (Moussavi et al., 2007).

Además, la depresión provoca elevados costes directos e indirectos y consecuencias económicas negativas en países desarrollados (Hu, 2006). La importancia de esta enfermedad para la salud pública también se hace evidente tras el hallazgo de que determina un 51% más de días de trabajo perdidos que en sujetos no deprimidos (Broadhead et al., 1990).

El trastorno depresivo mayor se ha descrito en todas las culturas y niveles socioculturales (Kessler et al., 2007). Tiene una prevalencia-vida en la población general de aproximadamente un 15% (Kato, 2007; Shigemura and

Nomura, 2007), y supera el 20% en pacientes de atención primaria (Simon et al., 2004).

La depresión puede aparecer en cualquier época de la vida, siendo más frecuente entre los 18 y 44 años de edad (Zisook et al., 2007). Presenta una edad media de inicio que se sitúa en torno a los 27 años (Alonso et al., 2004b). La incidencia de este trastorno en la población es de 10 nuevos casos por cada 1000 individuos a lo largo de un año (Murphy et al., 2002).

Los estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que existe una asociación entre el aumento de las tasas de depresión y una posición socioeconómica (Weissman and Myers, 1978; Kessler et al., 1997c) y nivel educativo bajos (Weich et al., 1997). Estas tasas también son mayores entre individuos desempleados y divorciados (Alonso et al., 2004a). También se ha descrito que en los pacientes con un nivel socioeconómico más bajo, los síntomas depresivos son más persistentes (Weich et al., 1997; Shebourne et al., 2001).

En cuanto al tipo de residencia, los datos son más confusos. La mayoría de los estudios apuntan a que la depresión mayor es menos frecuente en el entorno rural que en el urbano (Patten et al., 2003). No se conocen las causas de forma exacta, pero se ha propuesto que factores como la delincuencia, la disponibilidad de sustancias ilegales, el desempleo y los acontecimientos vitales estresantes podrían ser los responsables de estas diferencias (Goodwin et al., 2006).

Las personas que presentan un episodio depresivo experimentan el doble de mortalidad que la población general y sufren limitaciones y disfunciones en

su funcionamiento físico y social tan graves como las asociadas a enfermedades físicas crónicas como la hipertensión o la diabetes (Goldberg and Huxley, 1992; Angst, 1999). Se calcula que aproximadamente un 70% de los individuos que han sufrido un episodio depresivo presentarán dos o más episodios posteriores a lo largo de su vida (Angst, 1986), y que esta probabilidad aumenta a medida que lo hace el número de episodios depresivos previos.

Los estudios epidemiológicos ponen de manifiesto, con algunas excepciones, que en mujeres la prevalencia, incidencia y riesgo mórbido para el trastorno depresivo son dos veces mayores que en hombres (Lehtinen and Joukamaa, 1994; Bebbington, 1996; Silverstein, 1999; Piccinelli and Wilkinson, 2000; Kuehner, 2003). Así, la prevalencia varía en un rango del 10 al 12% en hombres y del 20 al 25% en mujeres (Angst, 1999; Cervilla, 2005). Estos datos aparecen en muestras de población general y clínica, y son prácticamente independientes del lugar, del método de evaluación y del sistema diagnóstico utilizados (Bebbington, 1996). Si consideramos sólo los trastornos depresivos más graves, la prevalencia vida es de un 5%, desapareciendo en este caso las diferencias de sexo. Asimismo, hay autores que muestran que las tasas de prevalencia serían similares entre hombres y mujeres cuando se trata de un trastorno depresivo no asociado con ansiedad y síntomas somáticos (Silverstein, 1999).

Se han descrito diversos factores para explicar el aumento de la prevalencia de depresión en mujeres (Weissman and Olfson, 1995; Bebbington, 1996; Piccinelli and Wilkinson, 2000; Kuehner, 2003; Goodwin et al., 2006). En algunos casos se trataría de meros artefactos, como la mayor probabilidad de usar los servicios médicos y psiquiátricos o de pedir ayuda por parte de las mujeres. También es posible que el número de casos esté infraestimado en los

hombres alcohólicos que no son diagnosticados de depresión, ya que el alcohol puede enmascarar los síntomas depresivos (Bebbington, 1996). Además, ha sido criticado que el sistema de clasificación actual favorece la identificación de los síntomas femeninos de la depresión (hipotimia, anhedonia), sobre los masculinos (irritabilidad, consumo y abuso de sustancias tóxicas y personalidad antisocial) (Breslau et al., 1998; Silverstein, 1999; Piccinelli and Wilkinson, 2000; Silverstein, 2002; Angst et al., 2002). En otros casos estas diferencias serían debidas a factores de tipo psicológico y psicosocial, a factores genéticos y hormonales (Weissman and Olfson, 1995; Kuehner, 2003).

Dentro de los factores psicológicos y psicosociales, las mujeres presentan un mayor riesgo de abuso físico y sexual que los hombres, y parecen ser más sensibles a experiencias traumáticas en la niñez, incrementando el riesgo para padecer depresión en la vida adulta a través de diferentes vías como mecanismos biológicos, vulnerabilidad personal, factores ambientales adversos y un episodio depresivo en la adolescencia (Weiss et al., 1999). Las limitaciones sociales, los roles impuestos, las influencias culturales y en muchos casos la falta de poder elegir serían otros de los factores que podrían incrementar el riesgo de padecer este trastorno en la mujer (Piccinelli and Wilkinson, 2000). Hay estudios que muestran que las diferencias de sexo en depresión son menos pronunciadas o no existen en sociedades donde el papel tradicional de la mujer es valorado de modo similar al del hombre (Piccinelli and Wilkinson, 2000).

Por otro lado, se ha postulado que el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) es más reactivo al estrés en mujeres que en hombres, aunque los resultados son inconsistentes y difíciles de interpretar (Kuehner, 2003). Parece que los hombres y las mujeres no se diferencian en sus respuestas biológicas al estrés en general, pero sí lo hacen con respecto a cierta clase de acontecimientos.

De hecho, se muestra que los factores estresantes relacionados con los roles de género provocan respuestas endocrinas al estrés diferentes según el sexo (Stroud et al., 2002). En cuanto al eje hipotálamo-pituitario-tiroideo (HPT), se ha propuesto que un subgrupo de mujeres con depresión mayor, entre otros trastornos afectivos, podrían sufrir de hipotiroidismo subclínico oculto. Sin embargo, el papel de una posible disfunción tiroidea para explicar las diferencias encontradas entre hombres y mujeres no parece claro. Se ha visto que aspectos relacionados con los roles atribuidos a cada sexo se reflejan en las reacciones endocrinas al estrés y posiblemente influyan en los procesos neuropsicológicos asociados (Kuehner, 2003).

Con respecto a los factores genéticos, no hay evidencias de que exista una base genética diferente entre hombres y mujeres para la depresión mayor (Grigoriadis and Robinson, 2007). En los trabajos llevados a cabo por Kendler y colaboradores basándose en muestras de gemelos y en un amplio meta-análisis realizado con más de 20.000 sujetos, no se encuentran diferencias sexuales consistentes para la heredabilidad del trastorno, lo que sugiere que la contribución relativa de la genética en la depresión mayor es la misma en hombres que en mujeres (McGuffin et al., 1996; Kendler and Prescott, 1999; Sullivan et al., 2000).

Desde los estudios neuroquímicos y de unión de ligandos a receptores, existen sin embargo algunas evidencias que podrían explicar las diferentes tasas de prevalencia de la depresión en ambos sexos. Por ejemplo, Biver y colaboradores describen diferencias en cuanto al número de receptores de serotonina entre hombres y mujeres, presentando éstas menos receptores tipo 5-HT_{2A} que los hombres (Biver et al., 1996).

Otros autores proponen que, aunque hombres y mujeres tienen reservas similares de serotonina en el cerebro, durante las situaciones de estrés se produce un incremento de la utilización de serotonina y en las mujeres una disminución de la tasa de síntesis de serotonina podría ser menos eficaz en el mantenimiento de las reservas adecuadas de neurotransmisor (Nishizawa et al., 1997). Asimismo, en algunos trabajos se ha descrito un aumento de la tasa del metabolismo de la serotonina en el cerebro de mujeres (Young et al., 1980; Chugani et al., 1998).

Aunque la mayor tasa de prevalencia de depresión en mujeres es uno de los hallazgos más replicados en epidemiología, las posibles explicaciones a esta realidad siguen siendo inciertas, aunque parecen ir más encaminadas hacia la influencia de factores biológicos, intrapsíquicos y psicosociales. En la Tabla 1 se recogen algunos de los factores que podrían explicarla.

Tabla 1. Factores que podrían explicar las diferencias que existen con respecto a la prevalencia de la depresión entre hombres y mujeres.

Ambiente familiar durante la infancia y experiencias traumáticas	Las mujeres presentan un mayor riesgo de abuso físico y sexual que los hombres y parecen ser más sensibles a experiencias traumáticas en la niñez
Depresión previa y trastorno de ansiedad	Las mujeres tienen un riesgo incrementado para trastornos depresivos y de ansiedad en edades tempranas
Roles sociales y normas culturales	Las limitaciones sociales, los papeles impuestos y en muchos casos la falta de poder elegir incrementan el riesgo de depresión en la mujer
Factores genéticos	No parecen contribuir al aumento del riesgo para la depresión mayor en las mujeres
Hormonas gonadales	Efecto parcial, aunque menor que el que producen las variables ambientales
Eje adrenal y tiroideo	Resultados contrastados para el eje adrenal. Papel limitado del eje tiroideo
Sistemas de neurotransmisión	Funcionamiento diferencial en algunos sistemas como el serotoninérgico

4. DIAGNÓSTICO DEL EPISODIO DEPRESIVO

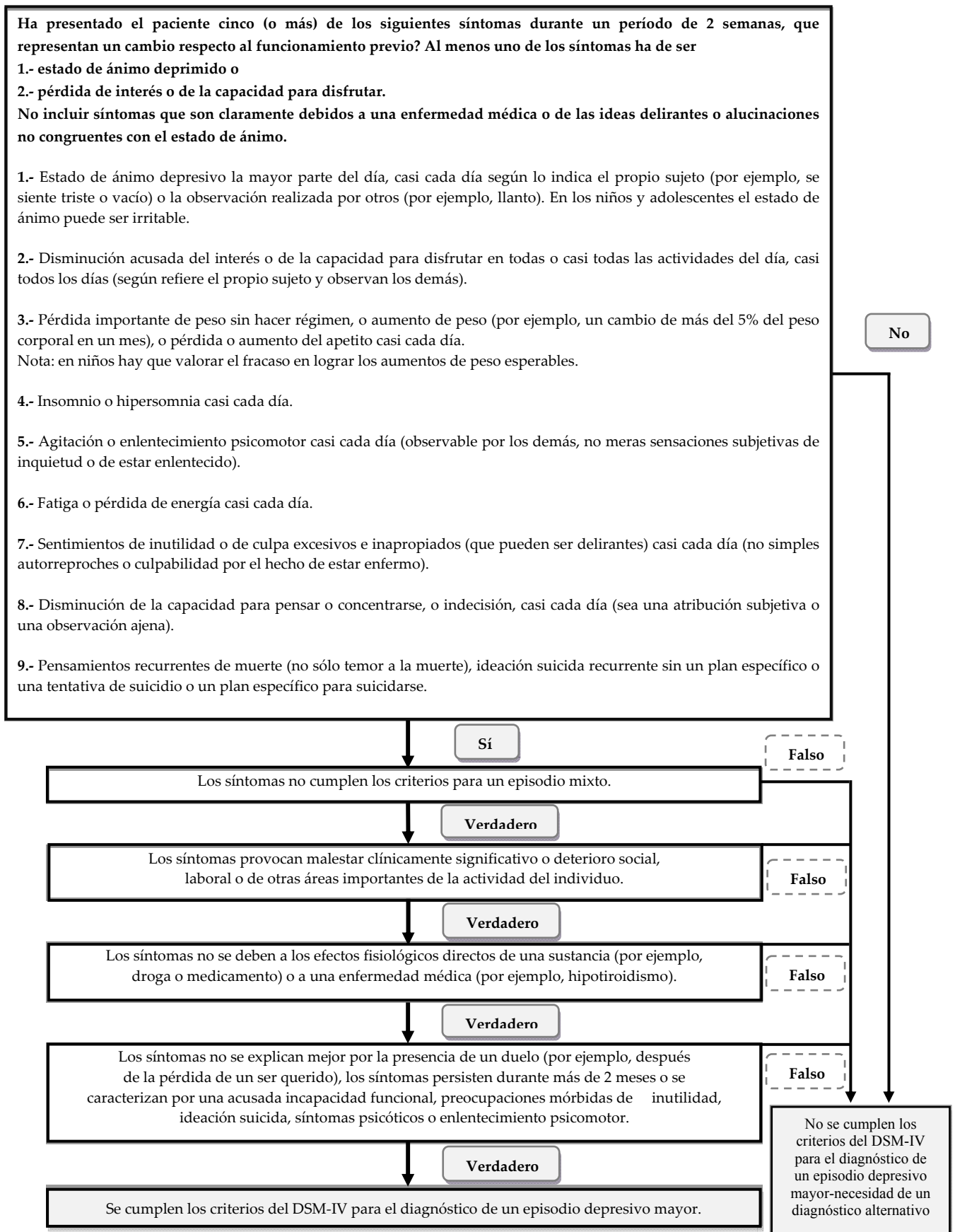
El diagnóstico de la depresión presenta una serie de problemas derivados, por una parte, de la dificultad de delimitar los diferentes síntomas y, por otra, de la enorme variabilidad clínica de los cuadros depresivos. También es importante destacar que no existen marcadores biológicos, bioquímicos o de morfología cerebral que permitan un diagnóstico fiable de la enfermedad. Por tanto, ante la ausencia de validadores externos de los trastornos depresivos, se hace necesario que el diagnóstico sea psicopatológico y clínico (Peralta and Cuesta, 2002), basado en criterios diagnósticos arbitrarios.

En la práctica clínica se utilizan unos criterios estandarizados para el diagnóstico de los distintos trastornos mentales en general, y de la depresión en particular. Concretamente, el DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, APA, 2002) y la CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS, décima edición) son sistemas de clasificación que se basan en criterios consensuados y constantemente revisados desde la Sociedad Americana de Psiquiatría y la OMS, respectivamente.

Los criterios diagnósticos contemplan la posibilidad de valorar clínicamente la severidad del episodio, que varía de unos individuos a otros, y también permiten especificar la existencia de síntomas psicóticos y/o melancólicos. Además de la gravedad del episodio, el curso y pronóstico de la enfermedad también pueden variar en función del paciente. Algunos autores han relacionado esta variabilidad con la existencia de una heterogeneidad en las bases etiológicas de la depresión (Tsuang and Faraone, 1990).

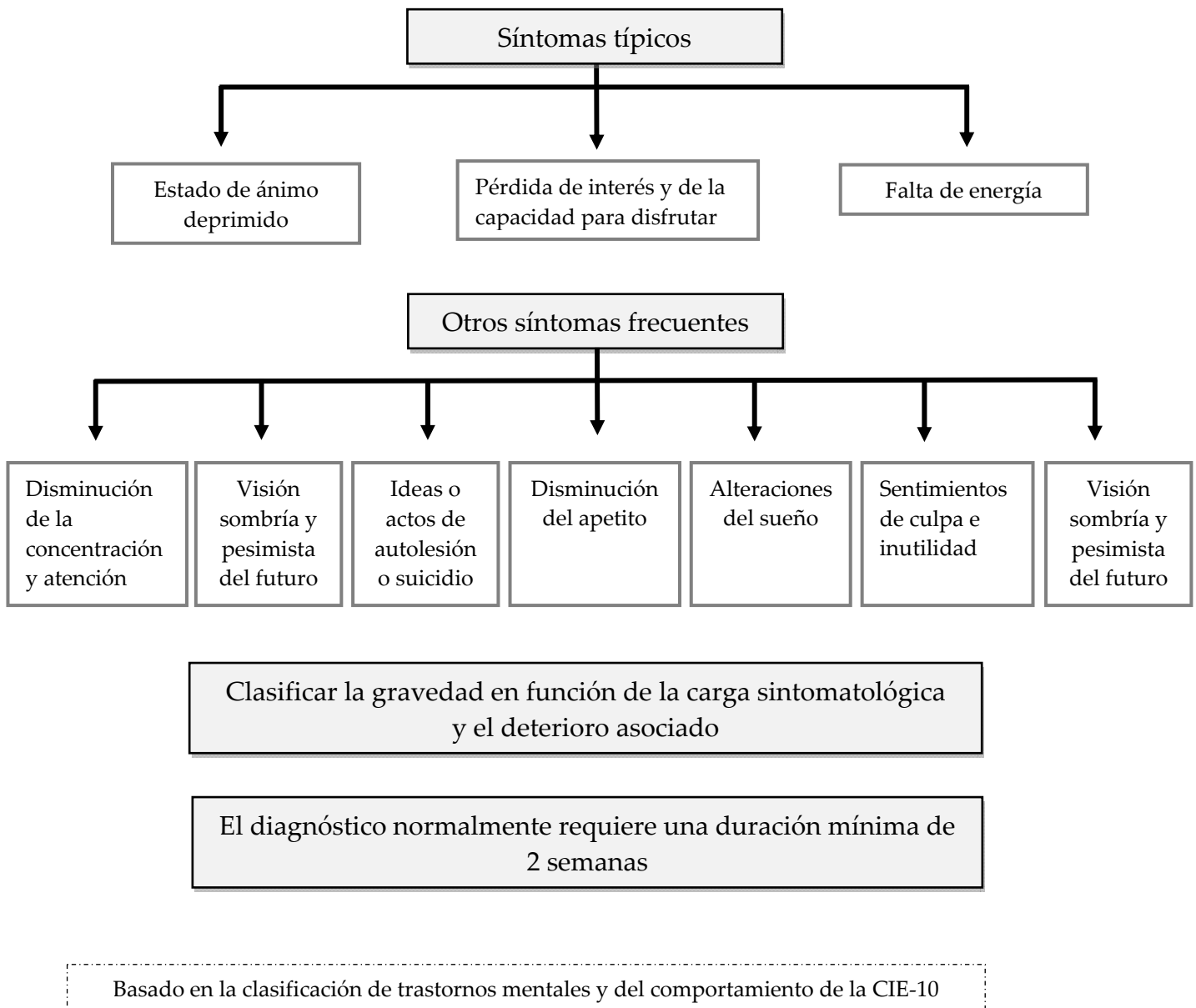
En la Figura 2 se esquematiza mediante un diagrama de flujo cómo diagnosticar un episodio depresivo mayor atendiendo a criterios DSM-IV-TR. Estos criterios, aunque no son idénticos a los establecidos por la CIE-10 (Figura 3), sí comparten con estos últimos que deben existir dos síntomas nucleares (humor deprimido y pérdida de la capacidad de obtener placer por las cosas) y al menos tres síntomas acompañantes (que marcan la gravedad del trastorno), durante un periodo mínimo de dos semanas.

Figura 2. Criterios diagnósticos DSM-IV-TR de un episodio depresivo mayor.



Adaptado de (Baldwin and Birtwistle, 2005)

Figura 3. Resumen del diagnóstico de la depresión según los criterios de la CIE-10.



Adaptado de (Baldwin and Birtwistle, 2005)

En la práctica clínica diaria resulta más útil describir los trastornos afectivos de forma sistemática que clasificarlos en términos académicos. Esto se puede llevar a cabo en cada caso evaluando la severidad y el tipo de episodio, y distinguiendo las características sintomáticas especiales y el curso del trastorno, todo ello unido a la importancia relativa de los factores etiológicos fundamentales (Klein et al., 2006).

4.1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los trastornos depresivos deben diferenciarse de una depresión “secundaria” provocada por determinadas causas orgánicas u otro tipo de enfermedades, como por ejemplo: anemia, hipotiroidismo, hipercalcemia, infecciones post virales, encefalomiелitis, Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple o algunos tipos de cáncer. Asimismo, existen una serie de sustancias o medicamentos que están directamente relacionados con un cambio del humor en el individuo, como son las drogas, esteroides, betabloqueantes, antihipertensivos, etc.

La depresión mayor presenta elevadas tasas de comorbilidad con un amplio rango de otros tipos de trastornos, como los de ansiedad, de alimentación, de abuso de sustancias y de personalidad. En ocasiones, los trastornos depresivos leves son difíciles de diferenciar de los trastornos de ansiedad. El diagnóstico correcto debe basarse en la valoración de la gravedad relativa de los síntomas ansiosos y depresivos, y en el orden de aparición de los mismos (Gelder et al., 2006).

También pueden existir síntomas depresivos en la esquizofrenia, en el trastorno delirante y en el trastorno psicótico no especificado (Kaplan and

Sadock, 1999; Gorna et al., 2007; Zisook et al., 2007). En la mayoría de los casos la aparición de estos síntomas pueden considerarse características asociadas al trastorno en sí, y no es adecuado realizar un diagnóstico independiente.

A veces, es difícil separar un episodio depresivo de una demencia en personas de edad media y avanzada, ya que en algunos casos hay pacientes con depresión que se quejan de dificultades graves con la memoria y en otros, pacientes con demencia que presentan depresión.

Como hemos visto en este apartado, existe una evidencia consistente de que los límites de los trastornos afectivos son difusos, y que en muchos casos se pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial con trastornos limítrofes (Peralta and Cuesta, 2002).

5. CURSO Y PRONÓSTICO DEL EPISODIO DEPRESIVO

5.1. CURSO

El estudio de la depresión incluye numerosos aspectos, que abarcan desde el comienzo del trastorno hasta la posibilidad de suicidio y el desarrollo de alteraciones permanentes.

Se ha descrito la presencia de un período prodrómico, antes del inicio de un episodio depresivo, que puede manifestarse con quejas inespecíficas y síntomas somáticos y prolongarse durante meses o años. Una vez instaurado el episodio depresivo, su duración media es de unos seis meses, aunque en algunos casos puede durar años. La duración del episodio es menor cuanto más puros sean los síntomas depresivos y, en la mayoría de los casos, hay una remisión más o menos completa de los síntomas. Por el contrario, si aparecen síntomas atípicos, ansiedad o enfermedades físicas, la duración del episodio depresivo será mayor (Akiskal et al., 1978). En el 20 ó el 30% de los casos, los individuos presentan síntomas depresivos que son insuficientes para cumplir criterios diagnósticos para un episodio depresivo mayor. Estos síntomas pueden persistir meses, o incluso años, provocando incapacidad y malestar permanente en el sujeto. Sin embargo, algunos individuos (5-10%) siguen cumpliendo los criterios para un episodio depresivo mayor durante 2 años ó incluso más, y en este caso se considera que la enfermedad se ha cronificado (Keller et al., 1996).

Estudios prospectivos han puesto de manifiesto que, aproximadamente en un 21% de los casos, después de un episodio depresivo se produce una cronificación de la enfermedad (Keller et al., 1984; Keller et al., 1986; Mueller

and Leon, 1996). Se ha encontrado que factores como un episodio depresivo previo de larga duración, una edad avanzada y bajos ingresos familiares pueden predecir la cronicidad de la enfermedad después de una recaída tras el primer episodio depresivo (Keller et al., 1986). También han sido asociados con un riesgo incrementado de cronicidad, variables como la gravedad del episodio depresivo inicial, la presencia de sintomatología atípica (delirios y alucinaciones), signos de ansiedad, elevados niveles de neuroticismo, enfermedades físicas comórbidas, abuso de alcohol y acontecimientos vitales estresantes (Katon et al., 1993; Kaplan et al., 1996; Schulberg et al., 1998).

La depresión unipolar es por lo general recurrente, siendo excepcionales los casos con un solo episodio. Numerosos estudios muestran que los pacientes que se han recuperado de un primer episodio depresivo tienen la mitad de probabilidades de sufrir un segundo episodio (Angst, 1992). Esta probabilidad puede llegar hasta el 80 ó 90% cuando se trata de un tercer episodio depresivo (Kupfer, 1991; Keller et al., 1996). Así, se ha observado que la probabilidad de recurrencia se incrementa con la aparición de un nuevo episodio depresivo.

Existe un elevado número de factores que incrementan el riesgo de recaída y recurrencia de un episodio depresivo (Conte and Karasu, 1992; Keller, 1994; Mueller and Leon, 1996; Lin et al., 1998; Pintor et al., 2003; Zajecka, 2003; Urretavizcaya and Menchón, 2005; Burcusa and Iacono, 2007). De todos ellos, podríamos destacar la realización de un diagnóstico erróneo, la edad temprana de inicio, el número de episodios previos, un bajo apoyo social y una mala salud física, comorbilidad con trastornos de la personalidad y abuso de sustancias (comorbilidad psíquica y/o somática), el tratamiento inadecuado y la persistencia de síntomas depresivos residuales (Lin et al., 1998; Zajecka, 2003; Burcusa and Iacono, 2007). La presencia de estos síntomas después de la

remisión parcial incrementa unas cuatro veces el riesgo de recaída, siendo éstos buenos predictores de una pronta recaída (Paykel et al., 1995; Pintor et al., 2003). Por tanto, es muy importante alcanzar la remisión completa para disminuir la tasa de recaídas a corto plazo. Asimismo, la interrupción del tratamiento farmacológico antes de la remisión total del episodio, o su retirada de forma rápida, también pueden precipitar nuevas recaídas (Keller, 2001).

5.2. PRONÓSTICO

La depresión mayor se considera un trastorno recurrente que en muchos casos tiende a cronificarse, causando limitaciones en la vida diaria del individuo. Los pacientes hospitalizados por un primer episodio depresivo tienen un 50% de posibilidades de recuperarse durante el primer año. El porcentaje de individuos que se recuperan tras la hospitalización disminuye con el paso del tiempo y, a los cinco años, éste es de un 35 a un 40%. Muchos de los pacientes que no se recuperan totalmente presentan un trastorno distímico y es muy frecuente que vuelvan a recaer. En los primeros seis meses tras el alta hospitalaria esta recurrencia es del 25%, aumenta hasta el 50% en los primeros dos años, y puede llegar hasta un 75% antes de cinco años (Kaplan et al., 1996). En general, a medida que el paciente sufre más episodios depresivos, el tiempo entre éstos se reduce y la gravedad aumenta (Kaplan and Sadock, 1999).

Se han identificado una serie de indicadores de buen pronóstico en el curso del trastorno depresivo mayor. Entre éstos se encuentran los episodios de carácter leve, la ausencia de síntomas psicóticos y una corta hospitalización (Kaplan and Sadock, 1999). Dentro de los indicadores psicosociales de buena evolución, destacan una historia de relaciones interpersonales estables durante

la adolescencia, así como un funcionamiento familiar y social adecuados (Kaplan and Sadock, 1999). La ausencia de comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos, no haber tenido más de una hospitalización previa por depresión y una edad de inicio avanzada, también son considerados signos de buen pronóstico (Kaplan and Sadock, 1999). Sin embargo, la coexistencia de un trastorno distímico o síntomas de ansiedad, el consumo de alcohol y otras sustancias y una historia de episodios previos de depresión, son indicadores de un mal pronóstico de la enfermedad (Kaplan and Sadock, 1999).

Dentro del pronóstico, también es muy importante la valoración de la mortalidad en el enfermo depresivo derivada de las enfermedades físicas y de las muertes violentas. Los pacientes con trastornos afectivos presentan el doble de mortalidad que la encontrada en la población general. Aproximadamente, el 15% de las personas con trastorno depresivo mueren por suicidio (Jefferson and Greist, 1994; More and Bone, 2001). Aparte del suicidio, que sería la causa más aparente, los accidentes, las enfermedades cardiovasculares y el abuso de sustancias también contribuyen a este aumento de la mortalidad (Gelder et al., 2006).

6. TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

Durante siglos el hombre ha tratado de atenuar o eliminar los síntomas de la depresión con diferentes sustancias. Sin embargo, no fue hasta 1938 cuando apareció la terapia electroconvulsiva como primer tratamiento útil para este trastorno. De este modo surgió una primera vía terapéutica que se amplió en 1957 con la introducción de la imipramina y la iproniazida (Vallejo et al., 2005).

Como ya se ha visto, la depresión es una enfermedad que afecta a millones de personas en todo el mundo, produciendo una elevada tasa de discapacidad y de malestar en los individuos que la padecen. El objetivo principal del tratamiento de las enfermedades mentales, en general, y de la depresión en particular, es mejorar la calidad de vida del paciente, de su familia y de su entorno, y en algunos casos reintegrar al paciente en su entorno social, laboral y familiar (Gibert et al., 2000). Junto a este objetivo principal también se fijan como objetivos del tratamiento para prevenir recaídas y recurrencias, efectuar una evaluación diagnóstica completa, y establecer un plan terapéutico dirigido al bienestar posterior (Kaplan and Sadock, 1999). Es muy importante, por tanto, un tratamiento integral adecuado que atienda a todos los aspectos que rodean al individuo, tanto los biológicos como los ambientales.

A pesar de que los tratamientos actuales son capaces de mejorar notablemente la sintomatología de la depresión, hay que destacar, sin embargo, que sólo un tercio de las personas afectadas por esta enfermedad reciben un tratamiento adecuado (Judd et al., 1996).

En la actualidad existen diferentes formas de tratamiento eficaces para la depresión. De todas ellas, el tratamiento de elección es el farmacológico, pero en casi todos los casos también se requiere la utilización combinada de técnicas psicoterapéuticas, de tratamientos físicos (terapia electroconvulsiva (TEC), estimulación magnética transcraneal (EMT), fototerapia, o remedios naturales (hipericum perforatum o suplementos de ácidos grasos poli-insaturados tipo omega-3), para aumentar la efectividad del tratamiento.

6.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los fármacos antidepresivos disponibles en la actualidad incluyen, entre otros, los antidepresivos tricíclicos (ATC), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs). Estos fármacos distan mucho de ser ideales y cada uno tiene su propio perfil de efectos secundarios que limita su uso en determinados pacientes. Es obvio que no existen dos pacientes con problemas idénticos y el juicio clínico siempre es necesario a la hora de tomar decisiones sobre el tratamiento en cada caso.

Hay que tener en cuenta que el tratamiento farmacológico es una de la herramientas terapéuticas que se pueden utilizar, y que su buen uso puede conducir a la recuperación del paciente; por el contrario, su mal uso o abuso puede llevar a la aparición de efectos adversos que incidan negativamente sobre las aptitudes, habilidades y calidad de vida del individuo.

6.1.1. Antidepresivos tricíclicos

Hasta que aparecieron los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), fueron los fármacos de primera elección para el tratamiento de la depresión hasta finales de los años ochenta, junto con los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs) (Vallejo et al., 2005; Zeigler et al., 2006). Los primeros antidepresivos tricíclicos fueron la imipramina y la amitriptilina y todavía hoy se siguen usando.

El mecanismo de acción de estos antidepresivos es poco específico y se caracteriza por inhibir la recaptación de noradrenalina, de serotonina y, en menor proporción, de dopamina, a través del bloqueo de sus transportadores presinápticos. Además bloquean receptores histaminérgicos H₁, muscarínicos M₁ y adrenérgicos postsinápticos α_1 , provocando efectos anticolinérgicos importantes como sequedad de boca, visión borrosa, hipotensión ortostática, vértigo, etc. Aunque tienen una elevada eficacia antidepresiva, los efectos anticolinérgicos que provocan son los principales responsables del abandono del tratamiento. Por ello, son considerados actualmente como fármacos de segunda elección y normalmente se utilizan en el tratamiento de depresiones graves, especialmente resistentes a los tratamientos convencionales (Vallejo et al., 2005; Zeigler et al., 2006).

6.1.2. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Han sido desarrollados recientemente y actúan bloqueando de manera selectiva el transportador de serotonina, aumentando la concentración de serotonina intersináptica.

Parecen ser tan eficaces como los antidepresivos tricíclicos en el tratamiento de depresiones leves y moderadas. Con respecto a los otros antidepresivos, presentan una mejora en cuanto a la tolerancia y seguridad en caso de sobredosis, son menos tóxicos y no causan efectos anticolinérgicos (Glaghorn JL and Feighner JP, 1993). Sin embargo, aunque menos que los antidepresivos tricíclicos, también actúan sobre otros receptores, y pueden provocar efectos secundarios tales como insomnio, ansiedad, dolor de cabeza, náuseas y disfunción sexual, entre otros.

Aún así, los ISRS son los antidepresivos más utilizados a día de hoy en la práctica clínica diaria, ya que copan más del 75% del mercado mundial de antidepresivos (Neal and Cheetman, 1999).

6.1.3. Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)

El mecanismo de acción de estos fármacos implica la inhibición de la enzima monoamino oxidasa (MAO), que habitualmente degrada neurotransmisores monoaminérgicos, tales como la serotonina, la dopamina o la noradrenalina (Bach et al., 1988; Berry et al., 1994). La administración de IMAOs en pacientes depresivos facilita el mantenimiento de niveles adecuados de neurotransmisor en la neurona y la mejora de los síntomas depresivos (Weil-Malherve, 1967).

Estos fármacos son normalmente menos eficaces que los tricíclicos en las depresiones graves, aunque presentan ciertas ventajas sobre éstos en el caso de la depresión atípica (Cowen, 2005).

No se suelen utilizar como fármacos de primera elección, ya que pueden interactuar con aminas vasopresoras naturales, como la tiramina que se encuentra en ciertos alimentos (vino tinto, queso o chocolate), y con aminas sintéticas utilizadas como descongestionantes o vasoconstrictores. Esa interacción provoca una elevación de la tensión arterial (Rapaport, 2007).

Se reserva el uso de estos antidepresivos para pacientes que no hayan mejorado después de un tratamiento adecuado con antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (Cowen, 2005).

6.1.4. Otros fármacos antidepresivos

Existen muchos otros fármacos antidepresivos que son útiles en pacientes que no responden a los tratamientos habituales. Se trata normalmente de fármacos que ejercen su acción sobre distintos tipos de receptores. Así, por ejemplo, la venlafaxina es un inhibidor dual de la recaptación de la serotonina y de la noradrenalina. En dosis altas, además, puede actuar como inhibidor de la recaptación de dopamina. Otras moléculas serían la Nefazodona (antagonista de receptores serotoninérgicos e inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina) (Clayton and Montejo, 2006), la Mirtazapina (antidepresivo serotoninérgico y noradrenérgico) (Bremmer JD and Smith WT, 1996) o el Bupropión (inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina) (Brown et al., 2007; Papakostas et al., 2008).

En la Tabla 2 se recogen algunos ejemplos de antidepresivos y sus posibles efectos secundarios.

Tabla 2. Tipos de antidepresivos y efectos secundarios.

TIPO DE ANTIDEPRESIVO	EFFECTOS SECUNDARIOS
Antidepresivos tricíclicos	
Amitriptilina	<i>Anticolinérgicos:</i> sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, problemas de adaptación, glaucoma.
Amoxapina	<i>Antihistamínicos:</i> sedación.
Clomipramina	<i>Bloqueo alfa:</i> hipotensión postural, sedación.
Dotiepina	<i>Mecanismo desconocido:</i> aumento de peso.
Doxepina	<i>Cardiotóxico:</i> prolongación del QT, elevación del ST, bloqueo AV, estabilización de la membrana, arritmias.
Imipramina	<i>Neurotóxico:</i> delirium, trastornos del movimiento, convulsiones.
Lofepramina	
Nortriptilina	
Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)	
Fenelzina	Crisis hipertensivas con alimentos que contienen tiramina y con algunos fármacos. La tiramina, normalmente inactivada por la MAO en el intestino, actúa liberando NA. Síntomas: rubor, cefalea, presión arterial incrementada, rara vez accidente cardiovascular.
Isocarboxácida	Algunos alimentos con tiraminas: queso, yogur, extractos de levadura, carne, alcohol, habas, arenque escabechado.
Tranilcipromina	
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	
Fluoxetina	Naúseas/vómitos (FLUV)
Paroxetina	Agitación (FLUO)
Sertralina	Acatisia
Citalopram	Parkinsonismo- poco frecuente
Fluvoxamina	Sedación/ mareos- 10-20%
Escitalopram	Disfunción sexual- frecuente (V y M)
	Síntomas de retirada

Adaptada de (Baldwin and Birtwistle, 2005)

6.2. PSICOTERAPIA

La psicoterapia se puede definir como un tratamiento psicológico y planificado en el que se utiliza normalmente la interacción verbal. Se aplica en el tratamiento de diversos trastornos mentales, en las alteraciones de la personalidad y en cualquier condición que sea considerada no adaptativa para el individuo.

Todos los pacientes con depresión, a pesar de estar sometidos a otro tipo de tratamiento, deberían recibir tratamiento psicológico (Kupfer and Frank, 2001). La psicoterapia puede ser educativa y proporcionar tranquilidad y ánimo, no sólo al paciente sino también a los familiares o personas cercanas a él, que en muchos casos no entienden lo que le está ocurriendo.

En los casos menos graves, los métodos psicológicos y sociales o el apoyo y la resolución de los problemas pueden bastar por sí solos para conseguir una mejora. La psicoterapia puede cubrir los vacíos emocionales del paciente que no pueden ser tratados con la farmacoterapia (Cowen, 2005). Los cuadros más graves sí necesitarán tratamiento farmacológico o terapia cognitiva intensiva.

Los tratamientos psicológicos usados para el tratamiento de los trastornos depresivos se pueden dividir en:

- Psicoterapia de apoyo: dirigida a la identificación y resolución de los problemas de la vida cotidiana.
- Terapia cognitivo conductual: su objetivo principal es ayudar a los pacientes a modificar sus formas de pensamiento e interpretación de las situaciones de la vida y de los síntomas depresivos.

- Psicoterapia interpersonal: es un tratamiento sistematizado y estandarizado enfocado a las relaciones personales y los problemas de la vida.
- Terapia de pareja: se puede aplicar a los pacientes en los que los problemas con su pareja parecen contribuir al mantenimiento del trastorno depresivo.
- Psicoterapia dinámica: encaminada a la resolución de conflictos personales subyacentes y problemas que se piensa pueden causar o mantener la depresión.

6.3. TRATAMIENTO COMBINADO

La combinación de antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminooxidasa o de antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, son eficaces en algunos pacientes resistentes al tratamiento con alguno de estos fármacos por separado. Estas combinaciones deben ser iniciadas por un especialista, ya que pueden tener efectos secundarios graves.

El tratamiento combinado de la psicoterapia y los fármacos antidepresivos puede ser una estrategia eficaz para los pacientes que presentan depresión mayor. Los resultados del estudio llevado a cabo por (Blom et al., 2007), muestran que esta combinación es más eficaz en la reducción de los síntomas depresivos que la medicación aislada.

6.4. TERAPIA ELECTROCONVULSIVA (TEC)

La TEC consiste en la inducción eléctrica de crisis epilépticas y fue el primer tratamiento físico eficaz para el trastorno depresivo grave. Aunque su mecanismo de acción es desconocido, se piensa que los cambios biológicos resultantes al aplicar esta técnica terminan por producir un cambio en la química del cerebro, algo que parece ser clave en la restauración de las funciones normales (Nobler and Sackeim, 2006). La respuesta del paciente a esta técnica puede ser en algunos casos más rápida que a los antidepresivos tricíclicos. Sin embargo, al cabo de tres meses los resultados con ambos tratamientos son similares (Gelder et al., 2006).

Actualmente sigue siendo una terapia útil y ampliamente utilizada, sobre todo en los trastornos depresivos graves que no responden a ningún tipo de tratamiento y en los que hay una pérdida de peso importante, despertar precoz, inhibición, delirios o un elevado riesgo de suicidio (Scott, 2005). Su uso también está indicado en determinadas depresiones graves del anciano, en casos de depresión con insuficiencia hepática o renal y en mujeres embarazadas (Azuma et al., 2007).

6.5. OTRAS TERAPIAS

Entre ellas podemos incluir la fototerapia, la estimulación magnética transcraneal (EMT) y los remedios naturales.

La fototerapia consiste en la exposición a la luz con un dispositivo estándar y una duración mínima de media hora diaria. Está indicada fundamentalmente en el tratamiento del trastorno afectivo estacional (SAD) caracterizado por depresión recurrente en otoño y en invierno y períodos de

eutimia en primavera y verano (Remick, 2002; Wesner and Tan, 2006). También ha mostrado buenos resultados en pacientes con características depresivas atípicas como hiperfagia e hipersomnía (Eagles, 2004).

La estimulación magnética transcraneal (EMT) se basa en la generación de un campo magnético que hace fluir una corriente eléctrica a través de la corteza cerebral. Estas corrientes eléctricas corticales interrumpen y/o facilitan la función neuronal. De este modo, con la EMT se pueden estimular distintas áreas de la corteza cerebral para obtener diferentes efectos. Se ha visto que la estimulación sobre la zona dorsolateral prefrontal de la corteza cerebral puede ser eficaz en el tratamiento de la depresión mayor (Grisaru et al., 1994; Kolbinger et al., 1995; Klein et al., 1999), aunque antes de afirmar su utilidad de forma concluyente se hace necesaria la realización de un mayor número de estudios. El uso de esta técnica de estimulación cerebral se encuentra pendiente de aprobación para el tratamiento de la depresión (George et al., 2007).

Dentro de los remedios naturales, destaca la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), que se usa en el tratamiento de las formas leves y moderadas de depresión, sobre todo si cursan con insomnio.

Como se ha visto en este apartado, no existe un tratamiento de elección ideal y único para esta enfermedad. El abordaje del mismo debe hacerse previo análisis de los diferentes aspectos que rodean al individuo. Asimismo, no sólo debe estar orientado a la fase aguda, sino también a mantener el estado eutímico conseguido para prevenir las posibles recaídas y evitar la recurrencia de la enfermedad. El éxito del tratamiento depende, en muchos casos, de una buena evaluación diagnóstica por parte del especialista y de la combinación de los diferentes tipos de herramientas terapéuticas descritas.

7. ETIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

Los factores biológicos y psicosociales ocupan un espacio central entre las causas conocidas de la depresión y otros trastornos afectivos. El modelo biopsicosocial integra ambos tipos de factores de un modo científico, señalando su interrelación e interdependencia (García-Toro and Aguirre, 2007).

Dentro del componente biológico, tanto los factores genéticos como la posible disfunción de las vías de neurotransmisión monoaminérgicas (sobre todo de serotonina, noradrenalina y dopamina), parecen jugar un papel muy importante en la etiología de este trastorno. Entre los factores de riesgo psicosocial para la depresión, se encontrarían aquéllos relacionados con el tipo de personalidad del individuo y conductas aprendidas, así como los relacionados con los factores predisponentes y precipitantes de la enfermedad, que se comentan más adelante (Gelder et al., 2006).

7.1. FACTORES PSICOSOCIALES

7.1.1. *Personalidad*

Hay diferentes atributos psicológicos que pueden estar asociados con la depresión, como son la personalidad, el tono temperamental, los distintos estilos de afrontamiento y la manera en que atribuimos las causas de los éxitos y los fracasos de la vida (Bebbington, 1996).

Numerosos estudios ponen de manifiesto que existen ciertos rasgos de personalidad que están asociados con una probabilidad para padecer depresión, como son el neuroticismo, la baja autoestima, la dependencia social,

la introversión y el comportamiento obsesivo (Akiskal et al., 1983; Hirschfeld et al., 1983; Krieg et al., 1990; Kendler et al., 2002a; Kendler et al., 2006a; Duberstein et al., 2008). Otros trabajos, además de mostrar esta asociación entre neuroticismo y un alto riesgo para depresión mayor, apoyan la hipótesis de que este rasgo refleja una tendencia familiar para la enfermedad (Maier et al., 1992; Kendler et al., 1993b; Duggan et al., 1995).

Asimismo, algunas características de la personalidad pueden influir en la forma en que las personas responden a las circunstancias adversas de la vida. Por ejemplo, un estilo cognitivo caracterizado por una elevada necesidad de aprobación (sociotropía), se ha asociado con un incremento del riesgo para padecer depresión después de la presencia de acontecimientos vitales estresantes (Mazure and Maciejewski, 2003). También, un determinado estilo atribucional puede llevar al individuo a interpretar sus circunstancias de forma que le predisponga a la desesperanza, lo cual puede ser suficiente para inducir un humor deprimido persistente (Bebbington, 1996).

La existencia de acontecimientos vitales estresantes predispone a padecer la enfermedad, sobre todo en aquellos individuos con una forma de pensamiento pesimista, con rasgos de neuroticismo y con dificultades para establecer relaciones personales (Surtees and Wainwright, 2000).

7.1.2. Factores ambientales predisponentes

Se trata de aquellos traumas y acontecimientos vitales adversos que se produjeron durante el periodo prenatal, la infancia o la adolescencia y que pueden aumentar el riesgo para padecer depresión en la vida adulta. Entre ellos, uno de los más importantes es la pérdida de un progenitor (Kivela et al., 1998; Mack, 2001; Cerel et al., 2006). Lloyd en 1980 realizó un amplio estudio de

revisión en el que se mostraba que la pérdida de un progenitor por muerte duplicaba o triplicaba el riesgo para padecer depresión. Esta pérdida también parecía estar relacionada con la subsiguiente gravedad de la depresión y con intentos de suicidio (Lloyd, 1980a). Se ha sugerido que determinados factores ambientales que se producen después de la pérdida, como la calidad de vida con el progenitor superviviente o el estilo de vida, serían muy importantes para el posterior desarrollo del trastorno depresivo (Luecken, 2000; Kendler et al., 2003).

Aunque el estudio de la asociación entre la pérdida de un progenitor durante la infancia y el riesgo subsiguiente para el desarrollo de la depresión ha sido de gran interés, los resultados son poco concluyentes e, incluso, contradictorios (Furukawa et al., 1999).

Existe un mayor apoyo para la hipótesis de que el trastorno depresivo en la vida adulta está más asociado con la separación de los padres, particularmente con el divorcio, que con la muerte de alguno de ellos. El factor clave parece no ser tanto la separación en sí, como el conflicto y la disminución del cuidado que resultan de ésta (Rodgers et al., 1997; Canetti et al., 2000; Harris, 2001; Kendler et al., 2002b).

Por otro lado, un determinado estilo educativo de los padres basado tanto en la sobreprotección de los hijos como en la falta de cuidado de los mismos, podría estar asociado con la presencia de depresión en la vida adulta (Canetti et al., 2000; Enns et al., 2000; Johnson et al., 2002; Enns et al., 2002).

Los diferentes tipos de abuso también son factores ambientales que se consideran indicadores de adversidad infantil. Está suficientemente

demostrado que el abuso físico, sexual o psicológico durante la infancia es un factor de riesgo para diferentes clases de trastornos psiquiátricos en el adulto, incluyendo la depresión mayor (Famularo et al., 1992; Mulder et al., 1998; Brown et al., 1999; Canetti et al., 2000; Kaufman et al., 2000; Harris, 2001; Harkness and Monroe, 2002; Bifulco et al., 2002; Gibb et al., 2003; Kaplow and Widom, 2007; Widom et al., 2007; Lenze et al., 2008).

Los acontecimientos vitales adversos sufridos en las primeras etapas de la infancia o la adolescencia pueden dar lugar a una vulnerabilidad psicológica que, a su vez, puede afectar a la capacidad de la persona para relacionarse con los demás, aumentando el riesgo de trastornos desadaptativos, incluida la depresión.

7.1.3. Factores ambientales precipitantes

Entre los factores que pueden desencadenar un episodio depresivo, sobre todo en individuos vulnerables a la depresión, se encuentran los **acontecimientos vitales estresantes** (AVEs). Se podría definir un acontecimiento vital estresante como el fenómeno externo, económico, social, psicológico o familiar brusco que produce desadaptación social o distrés psicológico (Catalán, 2005). Estos eventos son inesperados e incontrolables y el individuo los percibe como una amenaza que requiere un esfuerzo de adaptación mayor de lo habitual.

A finales de los años 70, algunos autores asociaron el inicio de un episodio depresivo con la presencia previa de acontecimientos vitales estresantes (Brown and Harris, 1978). Posteriormente, diversos estudios han puesto en evidencia que estos acontecimientos adversos pueden tener un efecto

acumulativo, de modo que el efecto de varios de ellos será mayor que el de uno sólo a largo plazo (Kessler, 1997; Catalán, 2005).

En los estudios prospectivos se observa que la acción de un acontecimiento estresante está limitada desde las primeras semanas hasta los seis meses siguientes. Su efecto se suele disipar al cabo de un año, a diferencia de los factores genéticos, cuyo riesgo es estable a lo largo del tiempo (Bebbington et al., 1993; Kendler et al., 1993a; Kendler et al., 1995; Kendler and Karkowski-Shuman, 1997; Brown, 1998).

Se ha asociado con un aumento del riesgo para el inicio de la depresión mayor una amplia gama de acontecimientos adversos, como dificultades matrimoniales, conflictos familiares, la pérdida de relaciones íntimas y problemas de salud importantes, (Kessler, 1997; Kessler et al., 1997a; Kessler et al., 1997b; Kendler et al., 1999; Brilman and Ormel, 2001; Keller et al., 2007), 2007). Asimismo, se han descrito asociaciones de depresión con desigualdades socioeconómicas, bajo nivel de ingresos, dificultades financieras, desempleo, estrés laboral, aislamiento social y mala vivienda (Bruce and Hoff, 1994; Stansfeld et al., 1999). Los escasos estudios longitudinales sugieren que los factores de riesgo socioeconómicos, particularmente la pobreza y el desempleo, están asociados con una mayor duración de los episodios de depresión más que con su comienzo (Weich and Lewis, 1998).

Diversos autores han descrito que el riesgo relativo para depresión en individuos expuestos a acontecimientos vitales estresantes es hasta siete veces mayor que en individuos que no experimentan dichos factores adversos (Paykel, 1978; Lloyd, 1980b). No obstante, la mayor parte de las personas expuestas a este tipo de acontecimientos no se deprimen (Bruce, 2002). Hay que

tener en cuenta que estos factores ambientales adversos no actúan de forma aislada, sino que interactúan con variables biológicas, genéticas o psicosociales propias de cada individuo, determinando una vulnerabilidad única y personal a la enfermedad.

Existen estudios que han puesto de manifiesto que el grado en que la exposición a acontecimientos vitales estresantes aumenta el riesgo de depresión puede estar influido por los rasgos de personalidad. Varios trabajos han revelado que los individuos con un alto grado de neuroticismo tienen más probabilidades de desarrollar depresión después de la exposición a acontecimientos vitales estresantes, que aquéllos que presentan bajos niveles de neuroticismo (Ormel and Wohlfarth, 1991; Kendler et al., 1995; Van Os and Jones, 1999; Van Os et al., 2001). Asimismo, el riesgo de depresión mayor asociado con la separación matrimonial o el divorcio es mayor en los hombres que en las mujeres (Bebbington, 1996).

No existen evidencias claras disponibles en cuanto al papel diferencial de los acontecimientos vitales estresantes entre hombres y mujeres. Según algunos autores, el número de acontecimientos no parece ser mayor en las mujeres, pero la calidad de la experiencia asociada a ellos puede ser diferente, contribuyendo ésta a las diferencias de género encontradas en depresión (Piccinelli and Wilkinson, 2000).

Otros autores señalan que es posible que las mujeres estén expuestas a un mayor número de acontecimientos vitales estresantes que los hombres. Sin embargo, el exceso de acontecimientos vitales no sería razón suficiente para explicar la elevada frecuencia de depresión que las mujeres presentan. Aunque sí es posible que respondan peor a los acontecimientos vitales que han sufrido,

serían más vulnerables y presentarían una mayor probabilidad de desarrollar un episodio depresivo (Bebbington, 1996).

En muchos casos, los acontecimientos vitales que preceden a un episodio depresivo actúan como un desencadenante para una persona que ha estado sujeta durante un largo periodo de tiempo a circunstancias adversas. (Brown and Harris, 1978) hablan de circunstancias adversas prolongadas (problemas en el trabajo o un matrimonio infeliz), las cuáles pueden provocar depresión por sí solas, o aumentar el efecto de los acontecimientos vitales a corto plazo. También describen otra clase de circunstancias denominadas factores de vulnerabilidad, los cuales no causan depresión por sí solos, sino que actúan incrementando el efecto de los acontecimientos vitales. Entre estos últimos se incluyen el cuidado de niños pequeños o la ausencia de alguien en quien confiar. Hay trabajos que han demostrado que tener un confidente es un factor de protección contra el inicio y la recurrencia de episodios depresivos (Paykel et al., 1996).

Existen evidencias de que un bajo **apoyo social**, medido como falta de intimidad o integración social, está asociado con un incremento del riesgo para depresión. El mecanismo de esta asociación no está claro y, por tanto, abierto a distintas interpretaciones (Harris, 2001). Las investigaciones realizadas en cuanto a la asociación entre el apoyo social y la depresión en hombres y mujeres han proporcionado hallazgos controvertidos. Algunos estudios muestran que los diferentes niveles de apoyo social no parecen contribuir a las diferencias de sexo encontradas en depresión (Piccinelli and Wilkinson, 2000). Sin embargo, otros autores describen que los requerimientos de apoyo social son más fuertes en las mujeres que en los hombres, teniendo éstas menos acceso al apoyo social o siendo más vulnerables a su ausencia (Bebbington, 1996).

Además de estos factores de vulnerabilidad (AVEs y apoyo social), todas las enfermedades y sus tratamientos, el consumo de sustancias tóxicas, determinados procesos infecciosos, etc., pueden actuar como factores estresantes no específicos precipitantes de episodios depresivos en individuos predispuestos (Gelder et al., 2006).

Desde el punto de vista psicosocial y ambiental, junto a los acontecimientos vitales estresantes, los factores de riesgo para la depresión más consistentemente asociados a la misma son el bajo estatus socioeconómico y el sexo femenino (Weich and Lewis, 1998).

7.2. FACTORES BIOLÓGICOS

7.2.1. Neuroquímica de la Depresión

Las manifestaciones clínicas de los trastornos depresivos, independientemente de su etiología, pueden ser mediadas en última instancia por cambios en la neuroquímica del cerebro y en los circuitos involucrados en la regulación emocional. La fisiopatología de los estados de ánimo no puede comprenderse en toda su magnitud sin tener en cuenta la interacción entre la neuroquímica y la estructura neuroanatómica de los sistemas emocionales del cerebro (Kalia, 2005; Delgado and Moreno, 2006).

Los trastornos depresivos pueden ser el resultado de la incapacidad para desarrollar respuestas adaptativas apropiadas ante situaciones de estrés o estímulos adversos (Czeh and Simon, 2005).

Las investigaciones bioquímicas se han centrado sobre todo en las vías de neurotransmisión monoaminérgicas, principalmente en las de serotonina y noradrenalina, que han sido las que de forma más consistente se han asociado a depresión (Bunney, Jr. and Davis, 1965; Schildkraut, 1965; Coppen, 1967; Quintana, 1992; Risch and Nemeroff, 1992; Owens and Nemeroff, 1994; Potter and Manji, 1994; Pandey, 1997; Ressler and Nemeroff, 2000). Ello se debe, por una parte, al papel que desempeña el mecanismo de acción de los antidepresivos (Heninger and Charney, 1987; Delgado et al., 1992) y, por otra, a su implicación en la mediación de respuestas adaptativas al estrés (Duman et al., 1997; Nemeroff, 1998; Stone et al., 2007).

El sistema monoaminérgico, principalmente la noradrenalina y la serotonina, actúa sobre regiones corticales y subcorticales del cerebro que pueden estar involucradas en la regulación de humor (Morrison and Foote, 1986; Lewis et al., 1986).

La hipótesis monoaminérgica postula que el trastorno depresivo puede ser debido a deficiencias en los neurotransmisores monoaminérgicos (serotonina, noradrenalina y dopamina). Además, estas alteraciones pueden ser debidas a fallos en la regulación de los sistemas de neurotransmisión, a cambios en la provisión de monoaminas, a anomalías en la función de los receptores, así como a alteraciones en las concentraciones o intercambio de aminas (Rothschild, 1988).

Esta hipótesis surgió en los años 50, cuando se observó que la administración de fármacos que elevaban los niveles de estos neurotransmisores en el cerebro eran efectivos en la mejora de los síntomas depresivos (Axelrod et al., 1959). A partir de entonces, han ido surgiendo una

serie de evidencias indirectas que apoyan el papel de las monoaminas en el origen de la depresión (Delgado and Haro, 2005; Delgado and Moreno, 2006).

Sistema Serotoninérgico

El sistema serotoninérgico ha sido ampliamente estudiado en depresión y otros trastornos mentales por su implicación en multitud de procesos relacionados con el desarrollo del cerebro y la plasticidad sináptica (Hamet and Tremblay, 2005). Además, la serotonina parece jugar un papel clave en procesos tales como el sueño, el apetito, la agresividad, la ingesta de nutrientes, la locomoción, la adicción, la actividad sexual, la memoria, la secreción neuroendocrina y la nocicepción, así como en algunos trastornos psiquiátricos (Wilkinson and Dourish, 1991; Wallin and Rissanen, 1994; Bellivier et al., 2002; Vashadze, 2007).

En los mamíferos, el 90% de la serotonina se encuentra en el tracto intestinal, donde interviene en la contracción del músculo liso; el 8% se localiza en las plaquetas y participa en la agregación plaquetaria. El 1% restante de la serotonina total se encuentra en el cerebro, donde actúa como neurotransmisor (Bradley, 1989).

El sistema serotoninérgico es el sistema neurotransmisor cohesivo más grande del cerebro, y se divide en dos ramas principales: la ascendente y la descendente (Figura 4). La rama descendente se proyecta hacia la médula espinal e interviene en la percepción del dolor (Delgado and Moreno, 2006).

Las neuronas serotoninérgicas están distribuidas por todas las áreas del cerebro, fundamentalmente en la amígdala, implicada en la regulación de las

emociones; en el hipotálamo, involucrado en el control del apetito, de la libido y del sueño; y en diferentes áreas de la corteza cerebral que participan en los procesos cognitivos superiores (Delgado and Moreno, 2006).

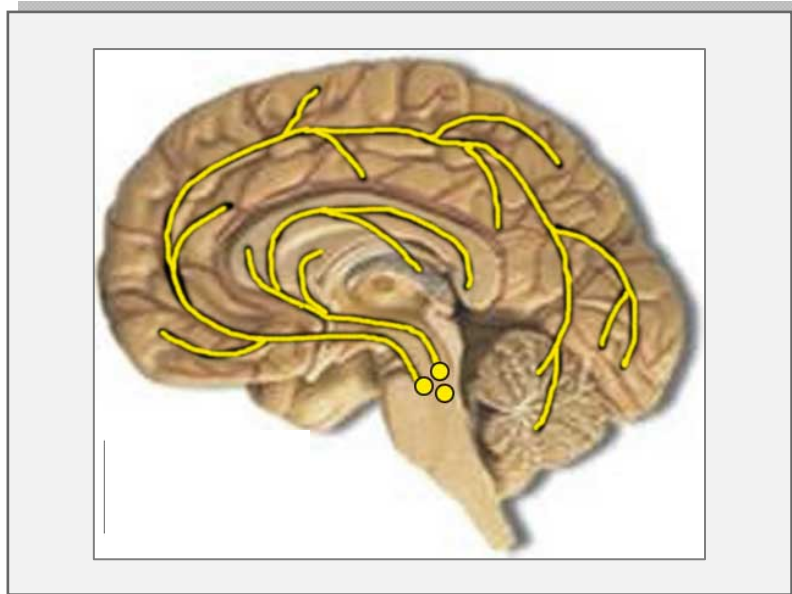


Figura 4. Esquema del sistema serotoninérgico con las principales proyecciones de las vías de neurotransmisión serotoninérgica en el cerebro.

La liberación de serotonina en muchas regiones cerebrales responde en gran medida a estímulos externos como el estrés, tanto físico como no físico (Adell et al., 1997). Algunos autores han descrito que el estrés mantenido sobre vías de neurotransmisión serotoninérgica, disminuye la concentración de serotonina en el espacio intersináptico (Mossner et al., 2000a).

Además de realizar la función de un neurotransmisor clásico, la serotonina también actúa en el mantenimiento de la integridad estructural de las neuronas a las que inerva (Azmitia, 1999; Duman, 2004).

Cuando se eliminan las fibras serotoninérgicas de un área del cerebro, tanto la estructura como la función de esa región quedan comprometidas. La pérdida de serotonina en el cerebro puede modificar la adaptabilidad y estabilidad del tejido neuronal a la hora de responder de forma adecuada a estímulos externos. Esta pérdida de la homeostasis neuronal podría ser una de las causas de los trastornos mentales (Azmitia, 1999).

Durante los últimos años, el término *vulnerabilidad serotoninérgica* ha adquirido un gran interés en cuanto al origen de la depresión. Éste se podría definir como una susceptibilidad incrementada a alteraciones naturales o experimentales del sistema serotoninérgico (Jans et al., 2007).

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) se sintetiza a partir del aminoácido triptófano, en dos pasos enzimáticos (Figura 5). En un primer paso el triptófano se convierte en 5-hidroxitriptófano (5-HTP) mediante la enzima triptófano hidroxilasa. Posteriormente, la enzima 5-HTP descarboxilasa actúa sobre el 5-HTP obteniéndose de este modo la serotonina (Delgado and Moreno, 2006).

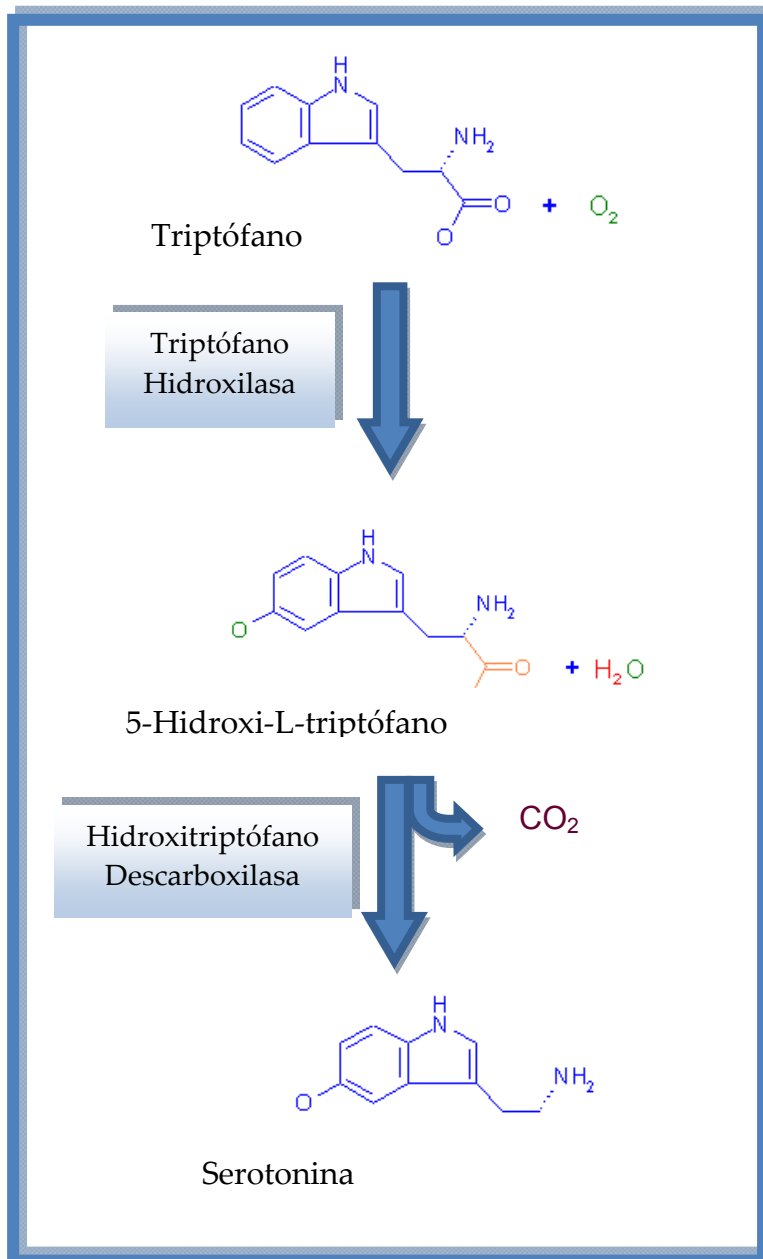


Figura 5. Síntesis de la serotonina.

Una vez realizado este proceso, las moléculas de serotonina son inactivadas por un mecanismo de recaptación hacia el interior de la neurona presináptica, gracias al transportador de serotonina (5-HTT o SERT) (Marsden, 1991). En el interior de la neurona, parte de la serotonina es almacenada de

nuevo en vesículas y otra parte es metabolizada en ácido 5-hidroxiindolacético mediante la enzima monoamino oxidasa A (MAOA) (Delgado and Moreno, 2006) (Figura 6).

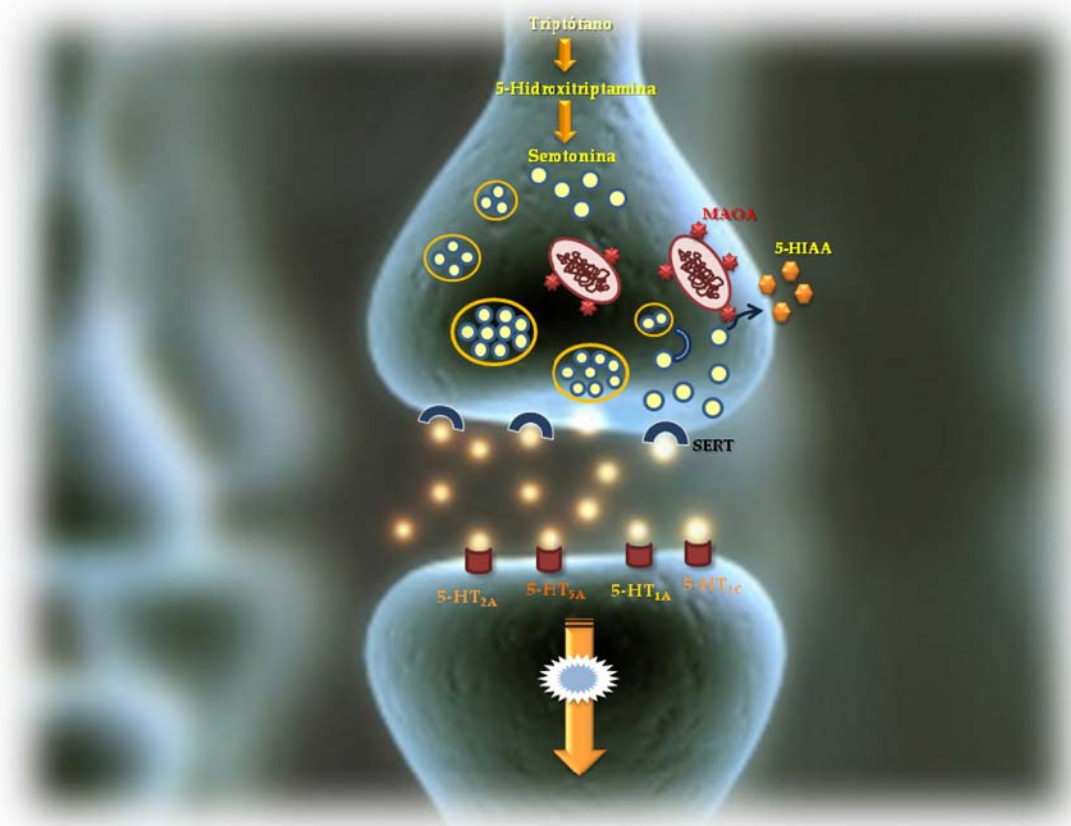


Figura 6. Representación de una neurotransmisión serotonérgica.

Receptores de serotonina

La transmisión de la señal del sistema serotoninérgico es compleja debido, en parte, a que existen 17 subtipos de receptores serotoninérgicos agrupados en 7 familias: 5-HT_{1A-1B-1C-1D-1E-1F}; 5-HT_{2A-2B-2C}; 5-HT_{3A-3B}; 5-HT_{4A-4B}; 5-HT_{5A-5B}; 5-HT₆ y 5-HT_{7A-7B}. Todos ellos son receptores de siete dominios transmembrana que actúan a través de proteínas G, excepto en el caso del receptor 5-HT₃ que es un canal de Na⁺/K⁺ no selectivo (Kroeze et al., 2002).

Se ha observado que la mayoría de los subtipos de receptores pueden estar situados tanto presinápticamente como en la neurona postsináptica, y los efectos fisiológicos comprenden tanto acciones excitatorias como inhibitorias. Desde la perspectiva de los trastornos del estado de ánimo, los receptores serotoninérgicos más importantes son los subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT₂, 5-HT₄, 5-HT₆, 5-HT₇ y el transportador de serotonina (SERT) (Delgado and Moreno, 2006).

Según algunos autores, la gran variabilidad de receptores serotoninérgicos estaría relacionada con una localización diferencial a nivel celular (Hen, 1992). Sin embargo, esta hipótesis no parece ser suficiente debido al hecho de que distintos receptores pueden co-existir en la misma localización celular (Pazos et al., 1985; Pazos and Palacios, 1985; Pazos et al., 1987a; Pazos et al., 1987b). En otros estudios se ha relacionado la diversidad de este tipo de receptores con la alta flexibilidad del organismo en su respuesta a la serotonina, facilitando su adaptación durante cambios fisiológicos y ambientales (Uphouse, 1997).

En la Tabla 3 se muestran los diferentes tipos de receptores serotoninérgicos, y se especifica su localización en el sistema nervioso central, y su posible función e implicación en el origen de diferentes trastornos mentales (Yagaloff and Hartig, 1985; Bockaert et al., 1994; Peroutka, 1995; Stahl, 1997; Xu and Pandey, 2000).

Tabla 3. Localización y función de los principales receptores serotoninérgicos descritos en el cerebro.

RECEPTOR	LOCALIZACIÓN	FUNCIÓN
5-HT ₁		
5-HT _{1A}	Hipocampo, septum, amígdala y área límbica cortical	Posible implicación en el origen de la ansiedad y depresión
5-HT _{1B/1D}	Ganglios basales, cortex e hipotálamo	Posiblemente asociado a depresión, ansiedad y migraña
5-HT _{1E}	Putamen caudado y amígdala y en el globus pallidus y el cortex frontal en menor concentración	Poco conocida
5-HT ₂		
5-HT _{2A}	Neocórtex, claustrum, núcleo olfatorio y ganglios basales	Asociado a depresión, ansiedad, psicosis y esquizofrenia; trastornos del sueño
5-HT _{2B}	En regiones del cortex	Posible papel en el origen de la migraña
5-HT _{2C}	Plexo coroideo, sustancia nigra, globus pallidus, cortex y núcleo olfativo	Hipolocomoción, hipofagia. Migraña y depresión
5-HT ₃		
5-HT _{3A/3B}	Área postrema, cortex e hipocampo	Asociado con ansiedad
5-HT ₄		
5-HT _{4A/4B}	Estriado, ganglio basal, núcleo accumbens y sustancia nigra	Posible papel en los procesos de memoria, emociones y estado de ánimo
5-HT ₅		
5-HT _{5A/5B}	Córtex, hipocampo, habénula, bulbo olfatorio y cerebelo	Implicados en el control motor y alimentación. Asociado a depresión y ansiedad
5-HT ₆		
	Corpus striatum y en algunas regiones límbicas y corticales	Implicados en el origen de trastornos del comportamiento
5-HT ₇		
	Tálamo, hipotálamo e hipocampo	Asociados con el humor y el aprendizaje
SERT		
	Corteza frontal, hipocampo y estriado	Control del apetito, termorregulación, sueño, emociones, estado de ánimo. Relacionado con ansiedad, depresión, trastornos de pánico y trastorno obsesivo compulsivo

Del listado anterior, nos centraremos en el transportador de serotonina debido, por una parte, a su implicación e importancia en la fisiopatología de los trastornos afectivos (Peroutka, 1995; Delgado and Moreno, 2006) y, por otra, a que el presente trabajo de tesis doctoral se ha centrado muy especialmente en el análisis del gen que lo codifica.

Transportador de serotonina

El transportador de serotonina es la molécula responsable del transporte activo de serotonina al interior de la neurona, de las plaquetas y de otras células, en el cerebro y muchos tejidos periféricos. En el cerebro, éste se encuentra situado tanto en la membrana presináptica de los terminales nerviosos como en las dendritas, cerca de los cuerpos celulares que contienen serotonina en el cerebro medio y en los núcleos del rafe en la base del cerebro.

Esta molécula produce una eliminación y reciclaje rápidos de la serotonina liberada tras la estimulación neuronal, y de esta forma limita su acción a un corto periodo de tiempo. Por tanto, tiene un papel crítico en la regulación homeostática de la magnitud, duración y distribución espacial de las señales que alcanzan los receptores serotoninérgicos (Murphy et al., 2004).

Su función como proteína transportadora de membrana permanece aún sin entender de una forma completa. Se incluye dentro de una familia de proteínas transportadoras Na^+/Cl^- dependientes, a la cual también pertenecen los transportadores de dopamina, norepinefrina, ácido gamma-aminobutírico (GABA), prolina y glicina. Todos ellos presentan una estructura con 12 dominios hidrofóbicos transmembrana (Figura 7) (Murphy et al., 2004).

Parece ser que esta molécula actúa fundamentalmente por un mecanismo de entrada alterno, por el cual se unen Na^+ , Cl^- y serotonina simultáneamente a un único sitio de unión, accesible desde el exterior de la célula. Cuando este sitio está lleno, se provoca un cambio conformacional que cierra (el acceso desde exterior) el sitio desde el acceso al medio externo y abre el acceso a la superficie citoplasmática. Después de la disociación del Na^+ , el Cl^- y la serotonina, el K^+ se une al mismo sitio de unión para facilitar que el cambio conformacional vuelva a la forma inicial con un sitio de unión extracelular accesible. En este proceso, un único sitio de unión multifuncional es el responsable del movimiento de Na^+ , Cl^- , serotonina y K^+ . El transporte de estos sustratos depende del mantenimiento del gradiente iónico a través de la membrana celular por las ATP-asas Na^+ - K^+ dependientes (Murphy et al., 2004).

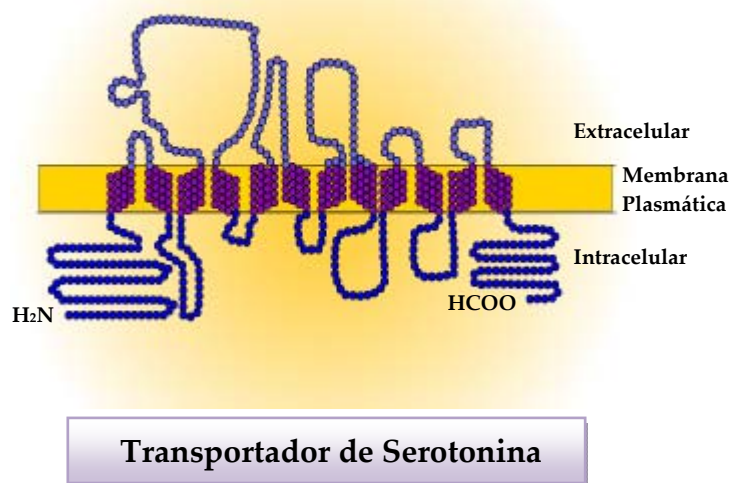


Figura 7. Estructura de la proteína transportadora de serotonina.

Hipótesis serotoninérgica

Como ya se ha visto anteriormente, una de las primeras hipótesis fisiológicas que relacionó la neurotransmisión con el origen de los trastornos afectivos, fue la indolaminérgica. Según esta hipótesis, el déficit o disfunción de la serotonina en el cerebro sería la causa de la enfermedad (Coppin, 1967; Lapin and Oxenkrug, 1969; Murphy et al., 1978).

En las dos últimas décadas han surgido numerosas evidencias que apoyan la hipótesis de que existen alteraciones en la función serotoninérgica de pacientes con depresión mayor (Owens and Nemeroff, 1994).

Se ha observado que los niveles del ácido-5 hidroxindolacético (5-HIAA), principal metabolito de la serotonina, se encuentran reducidos en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con depresión (Goodwin and Post, 1975; Asberg et al., 1984; Cheetman et al., 1991); sin embargo, no se trata de una observación consistente (Gjerris, 1988).

Existen evidencias más sólidas de una asociación entre bajos niveles de 5-HIAA en líquido cefalorraquídeo e impulsividad, agresión y suicidio violento (Asberg et al., 1976; Brown and Goodwin, 1986; Asberg and Forslund, 2000). Se ha propuesto que estos bajos niveles de 5-HIAA en el líquido cefalorraquídeo, no asociado específicamente a depresión, puede estar asociado con una tendencia de los individuos a reaccionar de un modo impulsivo y hostil ante dificultades de la vida (Placidi et al., 2001).

Además, se ha encontrado un descenso de las concentraciones de triptófano plasmático (molécula precursora de la síntesis de serotonina) en pacientes deprimidos sin tratamiento farmacológico (Coppin et al., 1973;

Coppen and Wood, 1978; Shaw et al., 1978; Thompson et al., 1982; Maes and Meltzer, 1995; Curzon, 1996), en deprimidos suicidas (Arango et al., 1990), o en individuos con depresión resistente (Maes et al., 1997). La depleción de triptófano induce nuevos episodios depresivos en pacientes y un ánimo disfórico en sus familiares de primer grado (Young et al., 1985).

La disminución del triptófano plasmático puede contribuir de forma importante a los problemas observados en la función serotoninérgica en sujetos deprimidos, pero probablemente no es un factor causal importante (Cowen, 2005).

En cuanto a los estudios postmortem llevados a cabo en cerebros, los resultados son difíciles de interpretar, aunque existen evidencias de que los pacientes deprimidos que habían muerto por causas naturales o suicidio, presentaban concentraciones más bajas de serotonina (5-HT) o 5-HIAA en cerebro (Beskow et al., 1976; Mann et al., 1989). Se ha observado un menor número de moléculas transportadoras de serotonina en la corteza frontal de las víctimas de suicidio (Stanley et al., 1982; Owens and Nemeroff, 1994), en el hipocampo y la corteza occipital de los pacientes deprimidos (Perry et al., 1983), y en las plaquetas de pacientes deprimidos sin tratamiento (Owens and Nemeroff, 1994).

También se ha demostrado que existe un incremento en la densidad de receptores postsinápticos 5-HT_{2A} en la corteza frontal de pacientes deprimidos y en suicidas (Stanley and Mann, 1983; Arora and Meltzer, 1989b; Yates et al., 1990; Biegon et al., 1990; Pandey et al., 1990; Rosel et al., 2004), así como un aumento de estos receptores en las plaquetas de pacientes con depresión mayor y víctimas de suicidio (Arora and Meltzer, 1989a; Biegon et al., 1990; Pandey,

1997; Bakish et al., 1997; Hrdina et al., 1997). Se ha sugerido que este aumento del número de receptores podría ser una respuesta adaptativa ante la reducción sináptica de serotonina (Owens and Nemeroff, 1994).

Los hallazgos son, en general, poco concluyentes e incluso un estudio reciente ha planteado importantes interrogantes acerca de la metodología empleada en estudios previos con receptores (Muller-Oerlinghausen et al., 2004).

Respecto a los receptores 5-HT_{1A}, existen evidencias de una depleción en víctimas de suicidio (Arango et al., 2001) y en individuos deprimidos (Drevets et al., 1999; Sargent et al., 2000).

Otras alteraciones descritas en depresión han sido: la disminución de la respuesta hipotérmica a la ipsapirona (Cowen et al., 1990; Lesch et al., 1990), la disminución de la respuesta de prolactina a triptófano intravenoso y fenfluramina oral (Winokur et al., 1986; Coccaro et al., 1989; Cohen and De Vane, 1996) y la recaída depresiva tras la depleción de triptófano en pacientes sometidos a tratamiento (Shopsin et al., 1975; Shopsin et al., 1976; Kaye et al., 1988).

En la Tabla 4 se recogen de forma resumida los principales hallazgos de alteraciones en la función serotoninérgica de pacientes con depresión.

Tabla 4. Alteraciones de la función serotoninérgica en pacientes con depresión.

- Disminución de los niveles de 5-HIAA en líquido cefalorraquídeo
 - Disminución de los niveles plasmáticos de triptófano
 - Concentraciones más bajas de 5-HT y 5-HIAA en cerebro de pacientes deprimidos y suicidas
 - Menor número de moléculas transportadoras de serotonina en la corteza frontal, hipocampo, corteza occipital y plaquetas
 - Incremento del número de receptores 5-HT_{2A} en la corteza frontal y plaquetas de pacientes deprimidos y en suicidas
 - Depleción de los receptores 5-HT_{1A} en pacientes deprimidos y suicidas
 - Disminución de la respuesta hipotérmica a la ipsapirona
 - Disminución de la respuesta de prolactina a triptófano intravenoso y fenfluramina oral
 - Recaída depresiva tras la depleción de triptófano en pacientes deprimidos bajo tratamiento
-

Como hemos visto, existe un elevado número de evidencias que sugieren la existencia de una disfunción serotoninérgica en individuos con depresión. Sin embargo, este modelo por sí sólo sería insuficiente para explicar el origen y las causas de esta enfermedad.

El principal problema que se deriva de la hipótesis serotoninérgica es su alta inespecificidad. Las alteraciones relacionadas con las vías de neurotransmisión serotoninérgica no sólo han sido asociadas a trastornos del humor, sino que también aparecen en distintos tipos de trastornos como el trastorno obsesivo compulsivo (Charney et al., 1988; Hollander et al., 1989), trastorno de pánico (Nemeth et al., 1989; Targum and Marshall, 1989),

trastornos del apetito (Kaye et al., 1988; Marazziti et al., 1988; Jimerson et al., 1989), alcoholismo (Borg et al., 1985), síndrome premenstrual (Poeldinger, 1984), parkinson y demencia (Argentiero and Tavolato, 1980; D'Amato et al., 1987; Mayeux et al., 1988) o esquizofrenia (Kaplan and Mann, 1982; Wood et al., 1983; Le Quan-Bui et al., 1984).

Está claro que estas condiciones tan diversas no se podrían explicar únicamente a partir de la hipo o hiperfunción del sistema de neurotransmisión serotoninérgico. Hay que destacar, que este sistema se encuentra ligado anatómicamente y funcionalmente a otros sistemas de neurotransmisión y que las alteraciones en la actividad serotoninérgica pueden producir cambios en la función noradrenérgica y dopaminérgica, y viceversa (Gorman and Sullivan, 2000).

Sistema Noradrenérgico

La función noradrenérgica también parece estar disminuída en los individuos con trastornos depresivos (Klimek et al., 1997; Ressler and Nemeroff, 1999), aunque no existen evidencias consistentes de que las concentraciones de noradrenalina o su principal metabolito (MHPG) estén alteradas en el cerebro o líquido cefalorraquídeo de pacientes con depresión (Anand and Charney, 2000).

Se ha observado que los fármacos que inhiben la recaptación de noradrenalina y favorecen la neurotransmisión noradrenérgica mejoran los síntomas depresivos (Langer, 1980).

La noradrenalina ejerce sus efectos en las neuronas diana a través de tres grupos de receptores: beta-adrenérgicos y alfa-1 y alfa-2 adrenérgicos (Bylund,

1988). La densidad y afinidad de los receptores alfa-2 adrenérgicos es mayor en la corteza frontal (Meana et al., 1992; Callado et al., 1998; Escriba et al., 2004) y el locus cerúleo (Ordway et al., 2003) de víctimas de suicidio.

De este modo, el aumento de la actividad de estos receptores y la consecuente disminución de noradrenalina pueden estar involucradas en la etiología de la depresión.

Sistema Dopaminérgico

La función dopaminérgica en la depresión ha sido menos estudiada que la serotoninérgica o la noradrenérgica, pero existen algunas evidencias que hacen pensar en su implicación en la patofisiología del estado depresivo. El papel de este sistema en la motivación y las respuestas hedónicas ha despertado un cierto interés por su implicación en los trastornos del estado de ánimo (Willner, 1983; Naranjo et al., 2001). Además, el bupropión o el amisulpride son fármacos potenciadores de la actividad de la dopamina y antidepresivos eficaces en el tratamiento de los trastornos del humor (Montgomery, 2002; Dhir and Kulkarni, 2007).

Los niveles en el líquido cefalorraquídeo del metabolito de la dopamina, el ácido homovanílico (AHV), están disminuidos en pacientes deprimidos (Sher et al., 2003).

Algunos estudios de imagen cerebral han encontrado un aumento en el número de receptores de dopamina D2/D3 en pacientes deprimidos (Verhoeff, 1999).

* * *

En este apartado se han analizado algunas de las evidencias que respaldan la intervención de los sistemas serotoninérgico, noradrenérgico y dopaminérgico en la fisiopatología de la depresión. Por todo ello, parece claro que las monoaminas, y sobre todo la serotonina, juegan un papel muy importante en la etiología de esta enfermedad. Estudios clínicos y experimentales han ampliado la posible participación de los neurotransmisores para incluir los sistemas glutamatergico y gabaérgico (Leonard, 2007).

Las alteraciones en estos sistemas de neurotransmisión podrían aumentar la vulnerabilidad a los trastornos del estado de ánimo o actuar como factor desencadenante de un episodio concreto (Delgado and Moreno, 2006). Sin embargo, existen otras evidencias que muestran que las anomalías neuroquímicas descritas, entre ellas el déficit de neurotransmisores, podrían no ser suficientes para explicar el origen de la depresión (Delgado and Moreno, 2006).

En numerosos estudios se ha observado que la depleción de noradrenalina o serotonina no provoca síntomas depresivos en la mayoría de los controles sanos e individuos deprimidos que no han sido tratados (Delgado et al., 1993; Miller et al., 1996a; Miller et al., 1996b). Un meta-análisis llevado a cabo recientemente describe una asociación entre depleción de monoaminas y humor deprimido en individuos con historia familiar de depresión mayor y en pacientes depresivos en remisión sin tratamiento farmacológico. Esa asociación no se encuentra en controles (Ruhe et al., 2007).

Puede ocurrir que la alteración en el sistema monoaminérgico no se produzca a nivel del neurotransmisor, sino en la capacidad del sistema nervioso de reconocer y usar el neurotransmisor. Y en este caso los cambios de los

niveles de monoaminas no afectarán a los síntomas depresivos (Delgado and Haro, 2005).

Según algunos autores, el punto clave en el origen de los trastornos del humor podría residir en las neuronas de los circuitos cerebrales de la emoción. Estas neuronas alteradas puede que no sean capaces de tolerar una menor modulación de la serotonina o la noradrenalina y la dopamina. Mientras que las neuronas normales serían capaces de mantener un funcionamiento más adecuado frente a la disminución de estos neurotransmisores (Delgado and Moreno, 2006).

7.2.2. Alteraciones Endocrinas y Depresión

La asociación entre los trastornos del humor y diversas enfermedades endocrinas como el síndrome de Cushing (Sonino et al., 1998), la enfermedad de Adison (Thomsen et al., 2006), el hiperparatiroidismo (Wilhelm et al., 2004) o el hipoparatiroidismo (Bohrer and Krannich, 2007) parece sugerir que, al menos en algunos casos, la enfermedad tendría su origen en alteraciones de tipo endocrino. Además, los cambios endocrinos que se producen durante el periodo premenstrual, la menopausia o tras el parto podrían explicar los trastornos depresivos que se producen en estas etapas (Gelder et al., 2006).

Por otra parte, existen evidencias de que alteraciones en el funcionamiento del eje hipotálamo-pituitario- adrenal están relacionadas con el trastorno depresivo mayor (Seidman, 2006). Los pacientes con esta enfermedad presentan una elevación de los niveles de cortisol en plasma, líquido cefalorraquídeo y orina (Carroll et al., 1981), así como de hormona liberadora de corticotropina en líquido cefalorraquídeo (Plotsky et al., 1998; Holsboer, 2003).

Además, la hipertrofia de la glándula suprarrenal y la mayor sensibilidad a la corticotropina pueden ser marcadores reversibles de depresión (Rubin et al., 1995; Wolkowitz et al., 2001).

El aumento de cortisol plasmático en pacientes depresivos parece ser inespecífico, ya que también se ha encontrado en individuos con otros trastornos, como la manía o la esquizofrenia (Ellenbogen et al., 2004; Yilmaz et al., 2007). Este cambio no parece ser debido sólo al estrés producido por la enfermedad, ya que también se produce un cambio en el ritmo circadiano de secreción de cortisol (alto por la tarde y al principio de la noche), algo que no ocurre tras la presencia de un factor estresante (Gelder et al., 2006).

Debido al hecho de que los corticosteroides pueden disminuir la expresión de los receptores postsinápticos 5-HT_{1A} en el hipocampo, algunos autores han sugerido que una secreción excesiva de cortisol puede llevar a un estado depresivo a través de la disminución de la neurotransmisión serotoninérgica (Holsboer and Kunzel, 2004).

En general, los cambios que se producen en el eje hipotálamo-pituitario-adrenal de pacientes con depresión se pueden considerar estados anormales que remiten cuando el individuo se recupera. Sin embargo, hay algunas evidencias que muestran que pequeños cambios en este eje pueden perdurar en pacientes en los que ha remitido la enfermedad (Gelder et al., 2006; Seidman, 2006). En animales de experimentación, las experiencias adversas tempranas pueden producir cambios en el eje hipotálamo-pituitario-adrenal. Este hecho indica un posible mecanismo neurobiológico, según el cual un trauma en la infancia podría ser traducido en un aumento de la vulnerabilidad para padecer un trastorno afectivo. Existen estudios que confirman que adultos que sufrieron

abusos durante la infancia presentan respuestas incrementadas del eje HPA al estrés (Heim and Nemeroff, 1999; Bugental et al., 2003; Van and Scarpa, 2004).

Atendiendo a estos hallazgos, los circuitos cerebrales del eje hipotálamo-pituitario-adrenal encargados de controlar la respuesta al estrés, estarían involucrados en la etiopatogenia de la depresión (Holsboer, 2000; O'Connor et al., 2000).

Se ha visto que las alteraciones del eje hipotálamo-pituitario-tiroideo (HPT) pueden estar asociadas con diferentes trastornos mentales (Brownlie et al., 2000; Demet et al., 2002; Chueire et al., 2003; Kikuchi et al., 2005; Gonzalez-Pinto et al., 2007).

Así, aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con depresión sufren disfunción tiroidea (Rubin et al., 1989). En estos individuos se observan niveles anormales de tiroxina libre circulante en plasma, y una disminución de los niveles de triyodotironina (T3) (Premachandra et al., 2006).

La tiroliberina (TRH) juega un papel importante en la neurotransmisión cerebral y es posible que las anomalías de la función tiroidea encontradas en pacientes con depresión estén asociadas con cambios en la regulación central de dicha hormona (Holsboer and Kunzel, 2004).

7.2.3. Alteraciones del Sistema Inmunológico y Depresión

Existen evidencias de la implicación del sistema inmunológico en el origen del trastorno depresivo (Herbert and Cohen, 1993; Leonard, 2000; Raison and Miller, 2001; Schiepers et al., 2005; Gold and Irwin, 2006; Dantzer et al., 2008).

Trabajos recientes han puesto de manifiesto que un aumento en la liberación de ciertas citoquinas puede causar hiperactividad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal. Por consiguiente, cambios en la regulación del sistema inmune pueden estar implicados en la disfunción del eje HPA observada en la depresión (Leonard, 2000; Schiepers et al., 2005).

Por otra parte, las citoquinas pueden reducir los niveles de serotonina al disminuir la disponibilidad de su molécula precursora, el triptófano, por inducción de la expresión de la enzima metabolizadora de triptófano (triptófano oxigenasa). Esta disminución de los niveles de triptófano circulantes podría aumentar el riesgo de depresión en sujetos vulnerables (Capuron and Miller, 2004; Schiepers et al., 2005).

Existen numerosas evidencias que indican que hay vías de comunicación recíprocas entre los sistemas de neurotransmisión, endocrino e inmunológico, y de cómo el resultado de la integración de estos sistemas puede jugar un papel muy importante en la etiología de la depresión (Leonard, 2007).

En los últimos años se han realizado importantes avances que nos han permitido alcanzar un mejor conocimiento acerca de la etiología de la depresión. Los recientes estudios clínicos y experimentales nos han hecho cuestionarnos la visión simplista que se ha tenido durante años de la etiología de la depresión basada en la hipótesis monoaminérgica (Leonard, 2007).

Poco a poco, se han ido formulando modelos de los trastornos del estado de ánimo más complejos basados en la adaptación o plasticidad del sistema neuronal frente a un ambiente permanentemente cambiante (Czeh and Simon, 2005).

7.2.4. Estudios de Neuroimagen

Con el empleo de diferentes técnicas como la tomografía computerizada y la resonancia magnética se han encontrado cambios en el volumen cerebral de pacientes con depresión, principalmente en aquéllos que presentaban formas severas y crónicas de la enfermedad (Targum et al., 1983; Vaishnavi and Taylor, 2006; Andreescu et al., 2007).

Los hallazgos más consistentes en sujetos con depresión son la dilatación de los ventrículos laterales (Beats et al., 1991), la disminución del volumen del hipocampo (Campbell et al., 2004; Ballmaier et al., 2008), la disminución de las estructuras del ganglio basal (Kato, 2001) o la disminución del volumen de materia gris en diferentes áreas cerebrales (Vasic et al., 2008). El origen de estos cambios estructurales no está claro, pero puede estar relacionado con las anomalías neuropatológicas a nivel celular que han sido ampliamente descritas en la depresión. Entre ellas se encuentran la disminución del número de células gliales en la corteza cingulada anterior, la disminución del tamaño y densidad neuronal en la corteza prefrontal y cingulada anterior, y la disminución de los marcadores sinápticos en la corteza prefrontal (Harrison, 2002).

La hipótesis neurotrópica de la depresión, sugiere que el estrés (ayudado quizá por la hipersecreción de cortisol) puede llevar a la atrofia y muerte de las neuronas y a la baja regulación de la neurogénesis adulta, principalmente en el hipocampo (Duman, 2004). Supuestamente estos tipos de procesos podrían conducir a los déficits estructurales citados anteriormente.

Por otra parte, existen evidencias de que los pacientes con depresión presentan alteraciones del metabolismo y circulación sanguínea en distintas

regiones cerebrales (corteza prefrontal, corteza cingulada anterior, amígdala, tálamo y núcleo caudado) (Ishizaki et al., 2008; Graff-Guerrero et al., 2008).

De forma global, estas anomalías funcionales observadas mediante estudios de neuroimagen apoyan un modelo de circuitos según el cual, los trastornos del humor estarían asociados con interacciones anormales entre varias regiones cerebrales, más que con anomalías en una sola estructura cerebral. Los circuitos implicados incluirían regiones del lóbulo frontal y temporal, así como áreas relacionadas del ganglio basal y el tálamo (Drevets et al., 2004).

7.2.5. Genética de la Depresión

Está probado que existe un componente genético en la etiología de la depresión. Así lo ponen de manifiesto numerosos estudios de familia, gemelos y de adopción que, en su mayoría, demuestran la existencia de un riesgo incrementado para la enfermedad entre los familiares biológicos de pacientes aquejados por esta enfermedad en comparación a los riesgos encontrados en población general (Johansson et al., 2001; Fananas, 2002). Hoy en día, a pesar del elevado número de investigaciones realizadas, todavía sigue siendo un interrogante la forma en la que estos factores genéticos influyen en la transmisión de la enfermedad de una generación a la siguiente, así como los mecanismos genéticos que subyacen a dicha vulnerabilidad.

Se resumen a continuación los principales hallazgos descritos en el contexto de este tipo de estudios.

Genética Clásica

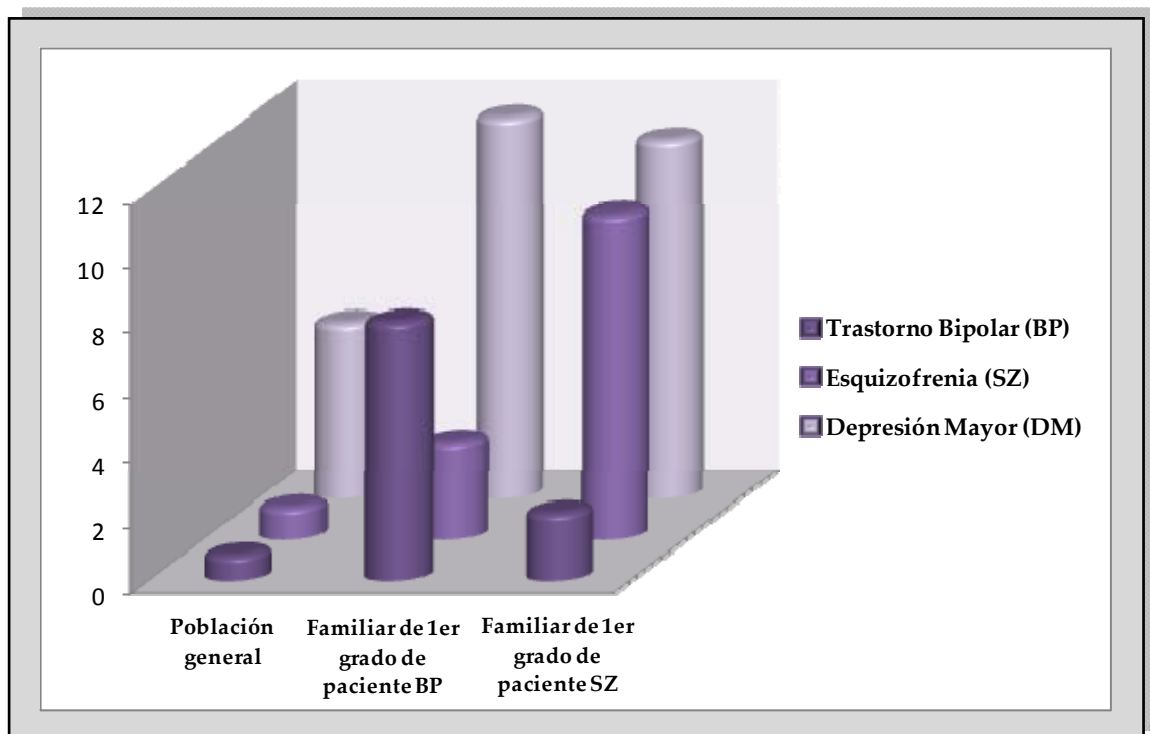
Estudios de familia

En los estudios familiares se compara la frecuencia con la que aparece un determinado trastorno en la familia del individuo afectado, respecto a la frecuencia encontrada para el mismo carácter en la población general. Estos estudios permiten calcular el riesgo mórbido familiar (familial morbid risk) para la enfermedad de interés, y compararlo con el observado en individuos de la población general. En el caso de que exista una base genética para la enfermedad, la prevalencia entre los familiares de los individuos afectados será mayor que en la población general.

Los primeros estudios familiares de trastornos del humor se llevaron a cabo entre 1929 y 1954 y, aunque no diferenciaban entre trastorno bipolar y trastorno unipolar, pusieron claramente de manifiesto que los trastornos afectivos graves eran más frecuentes en familiares de individuos afectados que en la población general (Tsuang and Faraone, 1990).

La primera diferenciación entre trastorno bipolar y trastorno unipolar, se debe a sendos trabajos de Angst y Perris en el año 1966 (Angst, 1966; Perris, 1966). En ambos trabajos se constató un aumento, tanto de trastorno bipolar (8%), como de trastorno unipolar (11.7%), entre los familiares de primer grado de pacientes afectados por trastorno bipolar. Por otro lado, el riesgo de trastorno unipolar entre familiares de pacientes con este diagnóstico era del 15%, tres veces más que en la población general (Nurnberger and Gershon, 1992). El riesgo para trastorno bipolar también está incrementado en los pacientes de sujetos con depresión.

En la Figura 8 se resumen los riesgos descritos para distintas enfermedades mentales en población general, en familiares de pacientes con trastorno bipolar y en familiares de pacientes con esquizofrenia. La figura se ha construido teniendo en cuenta los hallazgos descritos por distintos autores, todos ellos muy similares.



(Nurnberger and Gershon, 1992; Maier, 1993; Sham et al., 1994; Valles et al., 2000)

Figura 8. Riesgo para trastorno bipolar, esquizofrenia y depresión mayor en la población general y en familiares de primer grado de individuos con trastorno bipolar y esquizofrenia.

En la Figura 9 se muestra el riesgo relativo para el trastorno unipolar en familiares de primer grado de individuos afectados por este mismo trastorno en función del número de individuos incluidos en el estudio. Se recogen en este

gráfico los estudios familiares más significativos llevados a cabo en las últimas décadas. El riesgo relativo se define como la relación entre el riesgo para la enfermedad en familiares de primer grado de individuos con trastorno unipolar, dividido por el riesgo en familiares de primer grado de controles.

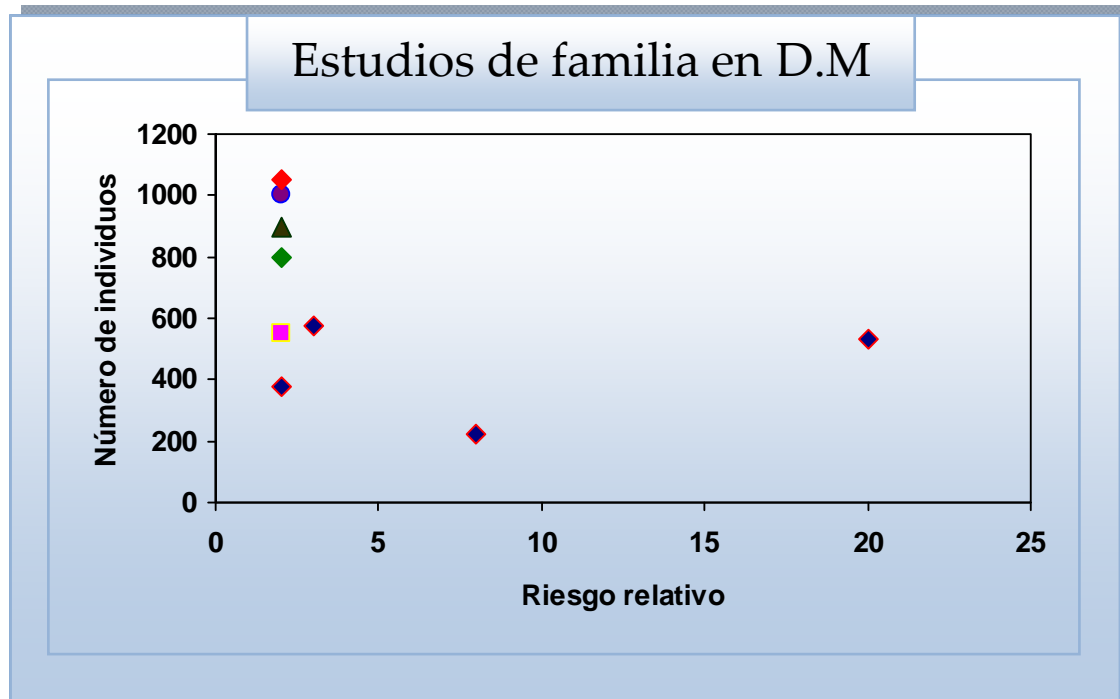


Figura 9. Riesgo relativo para la depresión mayor en función del número de individuos incluidos en el estudio.

La mayoría de los estudios informan de un riesgo relativo entre 1.5 y 3 veces superior en familiares de primer grado de individuos afectados de depresión mayor comparado con la población general (Gershon et al., 1982; Weissman et al., 1984a; Maier et al., 1992; Jones et al., 2002). Excepto en los estudios de Gershon et al. (1975) y de (Farmer et al., 2000), que describen un riesgo relativo de 20 y cercano a 10, respectivamente. El estudio de Gershon y cols. incluía sólo 16 individuos con trastorno unipolar y presenta unas tasas de

prevalencia del 0,7% en los parientes de los controles. En el estudio de Farmer y otros (2000), el elevado riesgo relativo también parece estar directamente relacionado con la baja tasa de depresión encontrada en los controles, quizá “supercontroles” en ambos casos. Un reciente meta-análisis llevado a cabo en depresión mayor con cinco grandes estudios de familia exhaustivamente seleccionados, ha dado un valor global de riesgo relativo de 2.84, lo que muestra claramente la agregación familiar de esta enfermedad (Sullivan et al., 2000).

Por otro lado, hay numerosos estudios que han descrito un efecto de la edad de inicio de la enfermedad y el número de episodios depresivos en la agregación familiar (Weissman et al., 1984b; Bland et al., 1986). Estos autores concluyen que el riesgo incrementado para depresión en familiares de individuos afectados estaría entre un 3.4%, cuando la edad de inicio de la enfermedad ha sido tardía y el número de episodios bajo, y un 17.4% en los familiares de pacientes con una forma recurrente de la enfermedad que comenzó a una edad temprana. Parece que la aparición temprana de la enfermedad y la presencia de múltiples episodios depresivos incrementan la agregación familiar (NIHM, 1999; Shih et al., 2004). Además, a menudo diferentes trastornos afectivos están presentes en la misma familia (Kovacs et al., 1997).

A pesar de las evidencias de los estudios de familia, hay que tener en cuenta que la familiaridad puede ocurrir por otras razones, ya que los miembros de una misma familia no sólo comparten genes, sino también un mismo entorno, un determinado ámbito psicológico y un similar ambiente sociocultural que puede implicar un mismo grado de exposición a particulares factores de riesgo no genéticos (infecciones, deficiencias vitamínicas, etc.). Estos

factores ambientales podrían ser la causa de que se detecte una aparente transmisión familiar de la enfermedad. Los estudios familiares deben considerarse, por tanto, sólo como una primera evidencia del posible componente genético de la depresión.

Estudios de gemelos

Otra de de las herramientas de aproximación a la genética de las enfermedades mentales son los estudios de gemelos. En estos estudios se comparan las tasas de concordancia para un determinado trastorno en gemelos monocigóticos (que comparten todos sus genes) respecto a las tasas en gemelos dicigóticos (que sólo comparten la mitad de sus genes). Tanto los gemelos monocigóticos como los dicigóticos comparten el mismo útero, fecha de nacimiento y otros aspectos del ambiente en la niñez y en la etapa adulta. Esto nos va a permitir estimar la contribución relativa de los genes y el ambiente en el origen de los trastornos mentales. La comparación de las concordancias obtenidas entre ambos tipos de gemelos pueden servir para estimar la heredabilidad (h^2) del trastorno, que es una medida estadística del grado en que los genes contribuyen a la variabilidad observada en un carácter o fenotipo. Es decir, se calcula hasta qué punto la variación fenotípica observada puede ser explicada por la variación genética (MacGregor et al., 2000).

En una revisión realizada por Tsuang y Faraone (Tsuang and Faraone, 1990), aproximadamente un 60% de la variabilidad fenotípica presente en la depresión mayor podría atribuirse a factores genéticos. Sin embargo, en trabajos realizados por otros investigadores, se observan cifras de heredabilidad más bajas situadas entre el 40 y 50% (Torgersen, 1986; McGuffin et al., 1991; Kendler et al., 1992; Kendler et al., 1993c; McGuffin et al., 1996; Bierut et al., 1999;

Kendler and Prescott, 1999; Sullivan et al., 2000; Kendler et al., 2000; Kendler et al., 2001). Los hallazgos, en general, apuntan hacia la importancia de los factores genéticos y ponen también de manifiesto que algunos de estos factores podrían ser específicos de formas de depresión particularmente graves, recurrentes y específicas del sexo femenino, mientras que otros serían más inespecíficos y podrían constituir el sustrato de vulnerabilidad de otros trastornos del espectro ansiosodepresivo (Kendler and Prescott, 1999).

En algunos estudios se han descrito tasas mayores de heredabilidad en mujeres que en hombres para la depresión mayor (Bierut et al., 1999; Kendler et al., 2001; Kendler et al., 2006b). Según estos autores, esto podría ser debido a que existe una verdadera diferencia de la heredabilidad entre sexos, que es mayor cuando se aplican criterios más amplios. Estos hallazgos, sin embargo, no han sido replicados por otros autores (McGuffin et al., 1996; Kendler and Prescott, 1999; Sullivan et al., 2000).

Estudios de adopción

Existen distintos tipos de estudios de adopción, que se diferencian en el diseño experimental. En cualquier caso, el objetivo es siempre determinar si los factores que están ligados a la transmisión familiar del trastorno son biológicos o ambientales. Si los genes desempeñan un papel determinante, la transmisión se detectará en la familia biológica y no en la adoptiva.

Los resultados obtenidos en depresión mayor no son concluyentes, aunque parecen apuntar hacia la importancia de los factores genéticos, sobre todo en las formas más graves de depresión (Mendlewicz and Rainer, 1977; Cadoret, 1978; von Knorring et al., 1983; Cadoret et al., 1985; Wender et al.,

1986). En algunos de estos estudios se describen riesgos relativos mayores en sujetos adoptados con padres biológicos deprimidos que en hijos adoptados con padres biológicos sanos (Cadoret et al., 1985; Wender et al., 1986). Sin embargo, otros autores no encuentran diferencias significativas en las incidencias del trastorno afectivo (von Knorring et al., 1983). Sullivan y colaboradores en un meta- análisis realizado con estudios de familia, gemelos y adopción ponen de manifiesto la presencia de limitaciones metodológicas en estos estudios (Sullivan et al., 2000).

Genética Cuantitativa

La depresión mayor, al igual que la mayoría de enfermedades que afectan al ser humano, forma parte del grupo de enfermedades denominadas *genéticamente complejas*. En ellas existe un claro componente genético, que normalmente es identificado a partir de estudios de familia, de gemelos y de adopción. Son enfermedades que se heredan, aunque no según un patrón de herencia mendeliano. En el caso de la depresión mayor, los modelos que mejor explicarían la transmisión de esta enfermedad serían los de umbral de susceptibilidad, y dentro de éstos, el modelo poligénico-multifactorial es el más aceptado en la actualidad (Fananas, 2002).

Se piensa que en las bases de esa herencia habría una serie de genes implicados, genes de efecto menor o de susceptibilidad, cuya expresión podría estar modulada por multitud de factores ambientales. Este hecho habría dificultado la identificación de los genes implicados, a lo cual habría que sumar en el caso de las enfermedades mentales la falta de marcadores biológicos diagnósticos (que dificultan la definición del fenotipo), la edad de inicio

variable de la enfermedad o la posibilidad de que el diagnóstico cambie en el tiempo.

El espectacular avance de la genética molecular en los últimos años ha puesto a nuestra disposición potentes herramientas para la detección de genes involucrados en el origen de distintas enfermedades que afectan al ser humano mediante la aplicación de dos estrategias: los estudios de ligamiento y los estudios de asociación.

Estudios de ligamiento

Desde los 1980, los investigadores han estado utilizando este tipo de aproximación, con resultados bastante exitosos, para el análisis de enfermedades monogénicas de herencia mendeliana (Collins, 1995).

En los análisis de ligamiento normalmente se utilizan genealogías en las que la enfermedad se presenta en distintos 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 diferentes alelos de ese marcador. En el 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.

Los estudios de ligamiento nos permiten calcular el *lod score*, que es un parámetro estadístico que nos indica cuál es la probabilidad de que exista ligamiento entre el marcador genético estudiado y la enfermedad, es decir, de que se transmitan conjuntamente en la misma región cromosómica.

Este tipo de estudios han sido muy numerosos en la investigación genética del trastorno bipolar y la esquizofrenia, pero escasos en el caso de la depresión mayor (Johansson et al., 2001; Fananas, 2002; Hamet and Tremblay, 2005). De los pocos trabajos existentes, sólo algunos describen valores de *lod score* significativamente positivos para alguna región del genoma (Wilson et al., 1989; Neiswanger et al., 1998; Balciuniene et al., 1998; Serretti et al., 2000).

Algunos autores han descrito ligamiento de distintos loci con trastornos afectivos, incluyendo el diagnóstico de depresión mayor o rasgos de personalidad relacionados como el neuroticismo (Levinson, 2006; Kato, 2007). Estos loci se sitúan en los cromosomas 1, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 18 y 21 (Wilson et al., 1989; Lim et al., 1993; Kawada et al., 1995b; Neiswanger et al., 1998; Balciuniene et al., 1998; Serretti et al., 2000; Abkevich et al., 2003; Fullerton et al., 2003; Zubenko et al., 2003; Holmans et al., 2004; Nash et al., 2004; Camp et al., 2005; Neale et al., 2005; McGuffin et al., 2005). No obstante, estos estudios muestran resultados contradictorios para depresión mayor, algo que es típico en el caso de los caracteres complejos, en los que la replicación del ligamiento es difícil.

Una de las principales limitaciones que presentan estos estudios en el caso de las enfermedades genéticamente complejas es el poco poder que tienen para detectar genes de efecto menor. En estos análisis es fundamental el correcto reconocimiento del fenotipo de los individuos y los resultados son muy sensibles a errores de genotipado, cambios en el diagnóstico de los miembros de la familia del paciente y problemas de heterogeneidad genética.

Estudios de asociación

Los análisis de asociación genética representan 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 cuales no existe ningún modelo de herencia conocido, y donde probablemente estarían involucrados varios genes de efecto menor.

Normalmente, el diseño 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, 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 enfermos que en el grupo de controles, existe una asociación entre dicho factor y la enfermedad. Es decir, la exposición a ese factor incrementa el riesgo de 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 riesgo relativo (odds ratio), que nos indica cuántas veces es más frecuente la enfermedad en individuos que poseen el marcador que en individuos que no lo poseen.

En los estudios de asociación es muy importante la estricta definición de “caso” para asegurar, en la medida de lo posible, la homogeneidad etiológica de los individuos. Asimismo, en el caso de un diseño caso-control, es fundamental la estratificación de enfermos y controles respecto a su origen poblacional para evitar sesgos sociales y demográficos.

Desde que en el año 1978 se realizó el primer estudio caso-control basado en la relación entre determinados polimorfismos y depresión (Beckman et al., 1978), se han llevado a cabo decenas de estudios de asociación genética. Sin embargo, los hallazgos encontrados en estos estudios han mostrado, en general, resultados no concluyentes (Fanous and Kendler, 2004; Levinson, 2006).

Son muy pocos los genes candidatos para los que se haya descrito y replicado una asociación por grupos independientes (Johansson et al., 2001; Fananas, 2002; Kato, 2007).

Existen dos posibles explicaciones a estos resultados inconsistentes encontradas en los estudios de asociación. La primera se refiere a las diferencias metodológicas que existen entre los estudios, así como al diseño del estudio, la muestra analizada y los criterios diagnósticos utilizados para depresión mayor, que dificultan la comparación entre los estudios. La segunda explicación sería que muchos estudios tienen tamaños muestrales pequeños y, por lo tanto, un poder estadístico insuficiente para detectar el efecto de estos genes de susceptibilidad, que se asume va a ser pequeño (Lohmueller et al., 2003).

La mayoría de los investigadores se han centrado en genes que codifican para proteínas implicadas, de alguna forma, en las vías de neurotransmisión del sistema nervioso central. La mayoría de estos estudios se han realizado con polimorfismos funcionales, variaciones en la secuencia de ADN que alteran la expresión y/o el funcionamiento del producto génico (Hamet and Tremblay, 2005; Levinson, 2006).

Los sistemas de neurotransmisión serotoninérgico, dopaminérgico y gabaérgico se encuentran entre los más estudiados. Dentro de estos sistemas, lo

genes codificadores de enzimas limitantes de la síntesis de neurotransmisores (como las enzimas triptófano hidroxilasa 1 (TPH1), triptófano hidroxilasa 2 (TPH2) o tirosina hidroxilasa (TH)), transportadores (como el transportador de serotonina (SERT)), receptores diana (como los receptores de serotonina 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, o los receptores de dopamina DRD3 y DRD4) y enzimas metabolizadoras (como la monoamino oxidasa (MAOA) y la catecol-O-metil transferasa (COMT)), han sido ampliamente analizados en diversos estudios (Johansson et al., 2001; Fananas, 2002; Hamet and Tremblay, 2005; Levinson, 2006; Kato, 2007).

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 SERT) (Lopez-Leon et al., 2007), si bien entre los hallazgos más replicados se encuentran los referentes al gen SERT (o SLC6A4), responsable de la síntesis del transportador de serotonina, y al gen 5HT_{2A} responsable de la síntesis del receptor postsináptico 5-HT_{2A} (Johansson et al., 2001; Fananas, 2002; Hamet and Tremblay, 2005; Levinson, 2006).

La presente tesis doctoral se ha centrado en el estudio de dos de esos genes clave de la neurotransmisión serotoninérgica, el gen del transportador de serotonina (SERT) y el gen de la monoamino oxidasa A (MAOA), en relación a su posible papel en la etiología de la depresión.

A continuación, se comentan en detalle aspectos relacionados con esos dos genes y se hace una revisión exhaustiva de los hallazgos más relevantes descritos hasta el momento.

Gen del transportador de serotonina (SERT o SLC6A4)

Varias líneas de investigación sugieren que el gen del transportador de serotonina es uno de los principales candidatos para ser analizado en los estudios de la etiología de la depresión. Entre las razones que justifican el interés que este gen despierta están las siguientes:

- El papel de la serotonina en la regulación del humor, la actividad, el sueño y el apetito (Meltzer, 1989).
- El desarrollo de rasgos asociados a la depresión en animales después de la interrupción de la función del transportador de serotonina en el periodo neonatal (Ansorge et al., 2004).
- La eficacia de la inhibición farmacológica del transportador de serotonina para mejorar los síntomas depresivos (Goodnick and Goldstein, 1998).
- La aparición de los síntomas depresivos por depleción del triptófano, molécula precursora de la síntesis de serotonina (Delgado et al., 1990).
- Diversos estudios han descrito una asociación entre diferentes rasgos del comportamiento humano y enfermedades con diversas variantes en el gen del transportador de serotonina (Murphy and Lesch, 2008).

El gen que codifica para el transportador de serotonina se localiza en el cromosoma 17, en la región 17q11.1-q12 (Ramamoorthy et al., 1993). Está constituido por 14 exones que se extienden a lo largo de 31 Kb y codifica para una proteína de 630 aminoácidos clave en la neurotransmisión serotoninérgica (Lesch et al., 1994; Gelernter et al., 1995). En 1995, Lesch y colaboradores encontraron que el análisis de la estructura primaria del transportador de serotonina, en 17 pacientes con trastornos afectivos y en 4 controles, no

desvelaba ninguna anomalía en la región codificante del gen. Estos hallazgos sugerían que la reducción de la recaptación de serotonina en las plaquetas, asociada previamente con la depresión (Scott et al., 1979; Meltzer et al., 1981; Stahl et al., 1983), no era debida a cambios en la secuencia de aminoácidos de la proteína (Lesch et al., 1995).

En este gen se han descrito diferentes tipos de polimorfismos (Lesch et al., 1994; Gelernter and Freimer, 1994; Lesch et al., 1995; Heils et al., 1996; Di Bella et al., 1996; Nakamura et al., 2000), incluidos varios SNPs que alteran la estructura o función de la proteína transportadora (Kilic et al., 2003; Prasad et al., 2005) y que han sido asociados con alteraciones del comportamiento o trastornos como el obsesivo compulsivo ((Kilic et al., 2003; Ozaki et al., 2003; Prasad et al., 2005; Sutcliffe et al., 2005; Hu et al., 2006; Wendland et al., 2007), la fobia social (Ozaki et al., 2003), la anorexia nerviosa (Ozaki et al., 2003) y el autismo (Kilic et al., 2003; Ozaki et al., 2003; Prasad et al., 2005; Sutcliffe et al., 2005; Hu et al., 2006; Wendland et al., 2007)).

De todos los polimorfismos descritos, hay dos de particular interés por su relación con la vulnerabilidad a los trastornos afectivos: i) un VNTR (variable number of tandem repeat) que contiene 9, 10 ó 12 copias de un fragmento de 17 pares de bases, localizado en el segundo intrón del gen (Lesch et al., 1994) y ii) una inserción/delección (5-HTTLPR) de 44 pares de bases en la región promotora del mismo (Heils et al., 1996), ver Figura 10.

El polimorfismo 5-HTTLPR sólo está presente en los humanos y en los primates superiores. Los macacos *reshus* tienen una región análoga de longitud variable que consiste en una inserción-delección de 21 pares de bases (rh5-

HTTLPR), mientras que los prosimios y los roedores carecen de ésta (Lesch et al., 1997).

La actividad transcripcional del gen del transportador de serotonina está modulada por la variación en la longitud del polimorfismo 5-HTTLPR, que presenta dos variantes alélicas, una corta (484 ó s) y otra larga (528 ó l). La variante larga determina una actividad transcripcional que es aproximadamente tres veces mayor que la de la variante corta (Heils et al., 1996). La variante corta da como resultado una disminución de la expresión del transportador de serotonina y de la recaptación de serotonina en plaquetas y linfoblastos cuando es comparada con la variante larga (Heils et al., 1995; Heils et al., 1996; Lesch and Mossner, 1998; Greenberg et al., 1999).

Es un polimorfismo muy frecuente en todas las poblaciones humanas (Gelernter et al., 1999). Las frecuencias descritas de las dos variantes en la población española son del 57% para la variante larga y del 43% para la variante corta (Gutierrez et al., 1998).

Se ha descrito recientemente una nueva variante del polimorfismo 5-HTTLPR que afecta a la expresión del ARN mensajero. Se trata de un SNP (rs25531), una sustitución del nucleótido adenina (A) por el nucleótido guanina (G) dentro de la variante alélica larga (l), por lo que este polimorfismo sería funcionalmente tri-alélico (Hu et al., 2006). En la población caucasoide, la frecuencia del alelo l_G es del 9 al 15%, mientras que la del alelo l_A es del 49 al 51% (Hu et al., 2006; Wendland et al., 2006).

Se ha observado que en líneas celulares de linfoblastos, los alelos s y l_G están asociados con una baja expresión del transportador de serotonina

comparados con el alelo l_A (Hu et al., 2006). Por lo tanto, los alelos s y l_C se comportarían de forma similar y de hecho, algunos autores apoyan agrupar estos dos alelos en futuras investigaciones (Gallinat et al., 2007). Hay que destacar, sin embargo, que estos hallazgos no han sido replicados de forma consistente por otros autores (Martin et al., 2007). Tampoco está claro si el SNP *rs25531* tiene algún impacto en la funcionalidad del alelo corto (s).

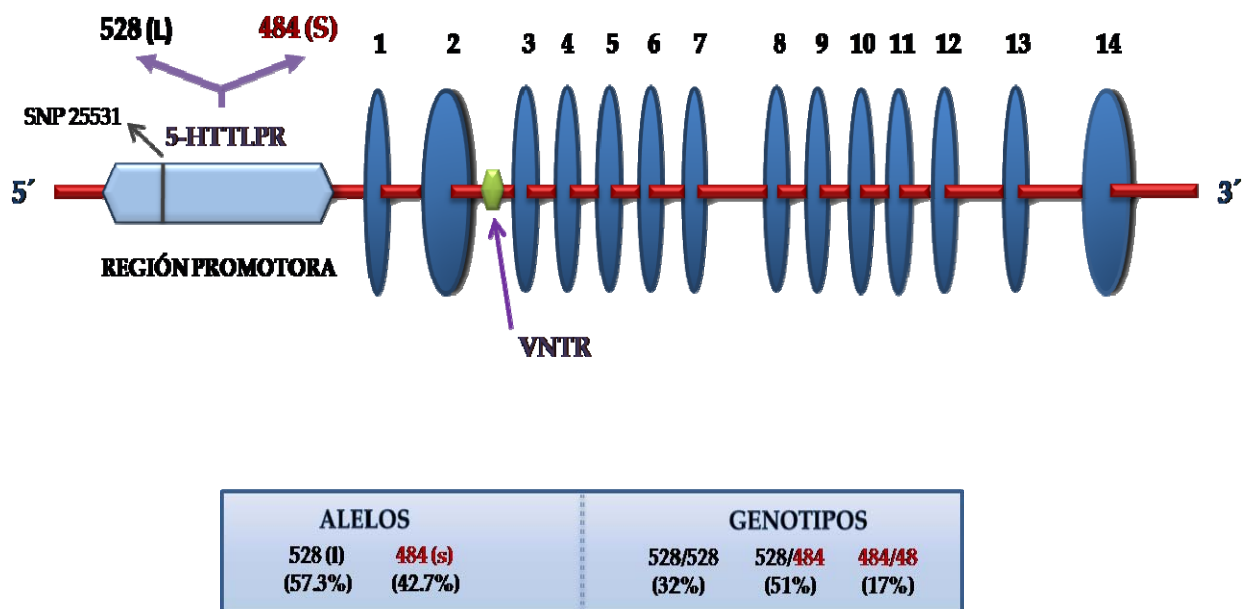


Figura 10. Estructura del gen del transportador de serotonina y frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo 5-HTTLPR descritas en la población española (Gutiérrez et al., 1998).

Estudios de asociación con el SERT

Lesch y cols. (1996), describieron por primera vez una asociación entre la variante corta del polimorfismo 5-HTTLPR y un riesgo incrementado para rasgos relacionados con la ansiedad. Estos resultados captaron la atención de la comunidad científica y a partir de entonces se han llevado a cabo numerosos estudios de asociación entre este polimorfismo y los trastornos afectivos. En concreto, distintos autores han podido demostrar en muestras independientes la existencia de una asociación entre ser portador de la forma menos “eficaz” de este gen, el alelo corto, y un riesgo incrementado para depresión (Collier et al., 1996; Gutierrez et al., 1998; Steffens et al., 2002; Hauser et al., 2003; Willeit et al., 2003; Hoefgen et al., 2005; Cervilla et al., 2006; Grunblatt et al., 2006; Munafo et al., 2006; Ramasubbu et al., 2006; Dick et al., 2007; Jarrett et al., 2007). No obstante, también existen numerosos trabajos que no han podido replicar estos hallazgos (Kunugi et al., 1997; Rees et al., 1997; Bellivier et al., 1998; Hoehe et al., 1998; Ohara et al., 1998; Frisch et al., 1999; Serretti et al., 1999; Seretti et al., 1999; Furlong et al., 1999b; Oliveira et al., 2000; Kim et al., 2000; Shcherbatykh et al., 2000; Mellerup et al., 2001; Minov et al., 2001; Serretti et al., 2002b; Mendlewicz et al., 2004; Willis-Owen et al., 2005; Bozina et al., 2006).

Asimismo, además de la supuesta relación con la depresión propiamente dicha, hay autores que han asociado este polimorfismo con una tendencia a la ansiedad, manifestaciones subclínicas de síntomas depresivos y ansiosos o temperamentos afectivos en individuos sanos. Los individuos que eran portadores del alelo s tenían puntuaciones significativamente más altas en las escalas aplicadas que los no portadores de este alelo (Gonda et al., 2005; Gonda and Bagdy, 2006; Gonda et al., 2006). De nuevo, los hallazgos no pueden considerarse del todo concluyentes.

En muchos casos, la incapacidad para replicar los resultados puede deberse a diversos factores como el diseño del estudio, el pequeño tamaño muestral o la estratificación de la misma, la definición del fenotipo, los criterios diagnósticos utilizados, la selección de los participantes para un propósito explícito diferente, o la coexistencia de otros trastornos psiquiátricos y/o somáticos (Murphy et al., 2004; Munafo et al., 2006).

En la Tabla 5 se resumen los estudios de asociación entre el polimorfismo 5-HTTLPR del gen SERT y la depresión, llevados a cabo hasta el momento.

Tabla 5. Estudios de asociación entre el polimorfismo 5-HTTLPR y la depresión.

ESTUDIO	POBLACIÓN	MUESTRA	ASOCIACIÓN
Collier et al, 1996	Reino Unido Alemania Italia	- 454 casos: depresión y trastorno bipolar - 570 controles	Sí, con depresión y trastorno bipolar
Kunugi et al, 1997	Japón	- 191 casos: 49 depresión; 142 trastorno bipolar - 212 controles	No, con depresión y trastorno bipolar
Rees et al, 1997	Reino Unido	- 251 casos: 80 depresión mayor; 171 trastorno bipolar - 121 controles	No, con depresión y trastorno bipolar
Bellivier et al, 1998	Francia	- 253 casos: 45 depresión; 208 trastorno bipolar - 99 controles	No, con depresión Sí, con trastorno bipolar
Gutiérrez et al, 1998	España	- 74 casos: depresión mayor con melancolía - 84 controles	Sí, del haplotipo s-10 con depresión mayor con melancolía
Hoehe et al, 1998	Francia Alemania	- 115 casos: 36 depresión mayor; 79 trastorno bipolar - 294 controles	No, con depresión y trastorno bipolar
Ohara et al, 1998	Japón	- 80 casos: 46 depresión; 34 trastorno bipolar - 92 controles	No, con depresión y trastorno bipolar
Frisch et al, 1999	Israel	- 102 casos: depresión mayor - 172 controles	No, con depresión mayor
Furlong et al, 1999	Inglaterra	- 212 casos: 125 depresión; 87 trastorno bipolar - 174 controles	No, con depresión y trastorno bipolar
Serretti et al, 1999	Italia	- 132 casos: 67 depresión mayor; 65 trastorno bipolar *estudio de casos	No, con síntomas depresivos Sí, con síntomas ansiosos
Serretti et al, 1999	Italia	- 230 casos: 70 depresión mayor; 160 trastorno bipolar *estudio de casos	No, con síntomas depresivos, de excitación, delirios y desorganización

Kim et al, 2000	Corea	- 120 casos: depresión mayor - 252 controles	No, con depresión mayor
Oliveira et al, 2000	Brasil	- 192 casos: 66 depresión mayor; 64 trastorno bipolar y 62 distimia - 152 controles	No, con depresión mayor, trastorno bipolar y distimia
Shcherbatykh et al, 2000	Rusia	- 423 casos: psicosis endógenas - 277 controles	No, con depresión mayor y trastorno bipolar
Mellerup et al, 2001	Dinamarca	- 158 casos: 92 depresión; 66 trastorno bipolar - 108 controles	No, con depresión y trastorno bipolar
Minov et al, 2001	Alemania	- 173 casos: depresión mayor - 121 controles	No, con depresión mayor
Serretti et al, 2002	Italia	- 1820 casos: 667 depresión mayor; 789 trastorno bipolar; 261 esquizofrenia; 66 delirios y 37 psicosis - 457 controles	No, con depresión mayor y trastorno bipolar
Steffens et al, 2002	Carolina del Norte	- 182 casos: depresión - 107 controles *en ancianos	Sí, con depresión ♂ Sí, con nº episodios depresivos ♀
Hauser et al, 2003	Polonia	- 226 casos: 94 depresión; 132 trastorno bipolar - 213 controles	Sí, con depresión y trastorno bipolar
Willeit et al, 2003	Austria	- 138 casos: trastorno afectivo estacional - 146 controles	No, con depresión y trastorno bipolar Sí, con depresión atípica
Mendlewicz et al, 2004	Europa (8 centros)	- 1111 casos: 539 depresión; 572 trastorno bipolar - 821 controles	No, con depresión y trastorno bipolar
Hoefgen et al, 2005	Alemania	- 466 casos: depresión mayor (severos) - 836 controles	Sí, con depresión mayor
Willis-Owen et al, 2005	Inglaterra	- 3 muestras independientes: 528 hermanos, 730 y 4175 individuos. *extremos de neuroticismo	No, con depresión mayor, depresión mayor recurrente y neuroticismo

Bozina et al, 2006	Croacia	- 114 casos: depresión mayor - 120 controles	No, con depresión mayor
Cervilla et al, 2006 (incluido en esta tesis)	España	- 262 casos: depresión - 475 controles	Sí, con depresión
Grünblatt et al, 2006	Austria	- 544 casos y controles *edad 75 años sin demencia	Sí, con depresión en edad adulta
Munafò et al, 2006	Reino Unido	- 251 participantes *proviene de otro estudio	Sí, con neuroticismo y depresión a lo largo de la vida
Ramasubbu et al, 2006	Canadá	- 26 casos: depresión mayor - 25 controles *han sufrido un ACV	Sí, con depresión mayor después de haber sufrido un ACV
Dick et al, 2007	Estados Unidos	- 1913 participantes: 679 depresión ; 882 abuso alcohol; 411 comorbilidad *estudio de familia	Sí, con depresión
Jarrett et al, 2007	Estados Unidos	- 138 participantes *con síndrome de colon irritable	Sí, con historia de depresión No, con las variables (ansiedad, ideación suicida, angustia psicológica...)

La inserción-delección en la región promotora del gen SERT es el polimorfismo más estudiado hasta hoy y ha sido incluido en cinco meta-análisis. En tres de ellos se encuentra una asociación estadísticamente significativa entre el alelo corto (s) o el genotipo s/s y un incremento del riesgo para depresión mayor (Furlong et al., 1998; Lotrich and Pollock, 2004; Lopez-Leon et al., 2007). Sin embargo, los otros dos meta-análisis no confirman estos resultados (Anguelova et al., 2003; Lasky-Su et al., 2005).

En la Tabla 6 se muestran los meta-análisis llevados a cabo hasta el momento con el polimorfismo 5-HTTLPR del gen SERT y la depresión.

Tabla 6. Meta-análisis que incluyen el polimorfismo 5-HTTLPR y la depresión.

ESTUDIO	MUESTRA	ASOCIACIÓN
Furlong et al, 1998	- 667 casos: 275 depresión; 392 trastorno bipolar - 739 controles	Sí, del alelo s con depresión y trastorno bipolar
Anguelova et al, 2003	- 941 casos: depresión mayor - 2110 controles	No, del alelo s con depresión mayor
	- 1382 casos: trastorno bipolar - 2085 controles	Sí, del alelo s con trastorno bipolar
Lotrich & Pollock, 2004	- 910 casos: depresión mayor - 2017 controles	Sí, del genotipo s/s con depresión mayor
	- 1356 casos: trastorno bipolar - 1953 controles	No, del genotipo s/s con trastorno bipolar
Lasky-Su et al, 2005	- 1961 casos: depresión y trastorno bipolar - 3402 controles	No, del alelo s con depresión Sí, del alelo s con trastorno bipolar
López-León et al, 2007	- 3752 casos: depresión mayor - 5707 controles	Sí, del alelo s y el genotipo s/s con depresión mayor

Las discrepancias encontradas en los meta-análisis con respecto a los resultados podrían ser explicadas por los diferentes criterios de inclusión de los estudios, por la heterogeneidad de los resultados en los estudios individuales, o por la infraestimación del tamaño del efecto debida a la agrupación de los genotipos de forma bi-alélica (s-l) en lugar de tri-alélica (s, l_G, l) (Lopez-Leon et al., 2007).

El riesgo genético conferido por el polimorfismo 5-HTTLPR es muy sutil y muy probablemente sólo puede ser detectado en muestras grandes, homogéneas y recogidas de modo uniforme (Hoefgen et al., 2005).

El polimorfismo 5-HTTLPR, además de asociarse a los trastornos afectivos, también se ha asociado a diferentes trastornos psiquiátricos, como son el trastorno obsesivo compulsivo, el autismo, el trastorno de pánico, la esquizofrenia o la enfermedad de Alzheimer (Oliveira et al., 2000; Bellivier et al., 2002). También se asocia a distintas enfermedades complejas: trastorno por déficit de atención e hiperactividad (Kent et al., 2002; Fisher et al., 2002), síndrome de La Tourette (Zhang et al., 2002), hipertensión pulmonar primaria (Eddahibi et al., 2001), infarto de miocardio (Fumeron et al., 2002; Coto et al., 2003), síndrome de colon irritable (Pata et al., 2002) y riesgo de muerte súbita en bebés (Weese-Mayer et al., 2003).

Asimismo, se han descrito asociaciones entre este polimorfismo y: i) rasgos de neuroticismo y estacionalidad (Sher et al., 1999; Sher et al., 2000); ii) síntomas depresivos en pacientes con Parkinson (Menza et al., 1999; Mossner et al., 2000b); iii) rasgos de ansiedad (Lesch et al., 1996; Mazzanti et al., 1998; Murakami et al., 1999; Greenberg et al., 2000); iv) comportamiento suicida (Bellivier et al., 2000; Bondy et al., 2000; Faludi et al., 2000; Gorwood et al., 2000; Courtet et al., 2001; Zalsman et al., 2001; Anguelova et al., 2003; Li and He, 2007); y v) peor respuesta al tratamiento con antidepresivos (Smeraldi et al., 1998; Zanardi et al., 2000; Pollock et al., 2000; Serretti et al., 2001; Arias et al., 2003; Serretti et al., 2007).

Desde el punto de vista estructural y funcional, el alelo s del polimorfismo 5-HTTLPR se ha asociado con una respuesta alterada del sistema serotoninérgico (Smith et al., 2004), con una síntesis mayor y más prolongada

de los niveles de cortisol en respuesta al estrés (Gotlib et al., 2008), con un volumen reducido del hipocampo en pacientes con depresión mayor (Frodl et al., 2004; Taylor et al., 2005; Frodl et al., 2008), con un incremento de la reactividad amigdalár (Hariri et al., 2002; Hariri et al., 2005; Bertolino et al., 2005; Pezawas et al., 2005; Heinz et al., 2005; Dannlowski et al., 2008; Munafo et al., 2008), que es un hallazgo frecuente en depresión mayor (Sheline et al., 2001; Siegle et al., 2007), con un procesamiento alterado de la emoción en pacientes que sufren de depresión (Whalen et al., 2002), y con un elevado recambio de la serotonina en el cerebro de pacientes con depresión (Barton et al., 2008).

Los estudios llevados a cabo con ratones knockout, en los que se realizan mutaciones que dan como resultado una función reducida o ausente del transportador de serotonina, han conducido a la identificación de más de 50 cambios fenotípicos diferentes. Éstos varían desde un incremento de la ansiedad y comportamientos relacionados con el estrés a la disfunción intestinal, debilidad de los huesos y obesidad de comienzo tardío con síndrome metabólico. Aunque en los humanos los efectos no son tan sólidos como los que se observan en los ratones de experimentación, las variantes del gen que modifican la función del transportador de serotonina pueden influir en muchos de los fenotipos que son similares a los que se manifiestan en ratones (Murphy and Lesch, 2008).

Gen de la monoamino oxidasa A (MAOA)

La monoamino oxidasa (MAO) es una enzima mitocondrial que cataliza la degradación de varias aminas biológicas incluyendo los neurotransmisores serotonina, norepinefrina y dopamina. Esta enzima juega un papel importante en el metabolismo de las aminas, en la regulación de los niveles de neurotransmisores y en el almacenamiento intracelular de aminas (Berry et al.,

1994). En los humanos y otros mamíferos existen dos formas de esta enzima, la monoamino oxidasa A (MAOA) y la monoamino oxidasa B (MAOB), que han sido caracterizadas en base a sus propiedades bioquímicas, incluyendo la afinidad por el sustrato y la sensibilidad al inhibidor (Ozelius et al., 1988). Aunque ambos tipos de enzimas se encuentran en el cerebro y en distintos tejidos a lo largo del cuerpo, presentan distribuciones celulares algo diferentes (Berry et al., 1994). Por ejemplo, la MAOB solamente se expresa en plaquetas y linfocitos, mientras que la MAOA sólo está presente en trofoblastos; pero ambas enzimas se encuentran en los fibroblastos (Bond and Cundall, 1977; Grimsby et al., 1990). En el cerebro, bajo las mismas condiciones fisiológicas muestran diferente especificidad de sustrato. La MAOA metaboliza preferentemente serotonina y norepinefrina, mientras que la MAOB actúa sobre las feniletilaminas y la benzilamina (Bach et al., 1988; Berry et al., 1994).

Existen evidencias farmacológicas y genéticas que indican que las monoamino oxidasas, y en particular la MAOA, desempeñan un importante papel en el comportamiento y la fisiología humanas (Sabol et al., 1998). Por un lado, los fármacos inhibidores de la MAOA se usan como tratamiento efectivo para la depresión desde hace tiempo (Nolen, 2003; Frieling and Bleich, 2006; Papakostas and Fava, 2006). Además, en una amplia familia estudiada en Holanda se observó que una mutación puntual en el exón 8 del gen de la MAOA estaba asociada con un síndrome de retraso mental moderado y comportamiento impulsivo agresivo (Brunner et al., 1993a; Brunner et al., 1993b). Esta mutación cambiaba una glutamina por un codón de terminación dando lugar a la deficiencia completa y selectiva de la actividad enzimática. Por último, en los estudios con animales, los ratones transgénicos con una delección en el gen que codifica para la MAOA muestran alteraciones en el comportamiento y un incremento de la agresividad en machos adultos (Cases et

al., 1995; Heath and Hen, 1995). Además, la inhibición de la MAO durante el desarrollo induce agresión patológica en ratones (Mejia et al., 2002).

Estas observaciones sugieren que variaciones en las secuencias estructurales o reguladoras del gen que codifica para la MAOA podrían estar asociadas con variabilidad en el comportamiento o fisiología humanos (Sabol et al., 1998).

El gen que codifica para la MAOA está localizado en el brazo corto del cromosoma X, entre las bandas Xp11.23 y Xp11.4 (Ozelius et al., 1988), muy cerca del gen que codifica para la MAOB. El gen de la MAOA se extiende a lo largo de más de 70 Kb, está constituido por 15 exones y muestra una organización de intrones y exones idéntica a la del gen de la MAOB (Chen et al., 1991; Chen et al., 1992).

Se han descrito varios polimorfismos en el gen de la MAOA que incluyen un VNTR en el primer intrón (Hinds et al., 1992), un dinucleótido repetido (GT) en el segundo intrón (Black et al., 1991), y varias sustituciones en la posición 941 (G-T), en la posición 1077 (T-A), y en la posición -1460 (T-C) (Hotamisligil and Breakefield, 1991; Brunner et al., 1993a; Brunner et al., 1993b). Sin embargo, ninguno de estos polimorfismos ha mostrado estar relacionado de forma directa con la actividad o los niveles de expresión del gen. Además, la región promotora del gen MAOA contiene numerosas secuencias repetidas (Zhu et al., 1992; Zhu and Shih, 1997), pero no se ha descrito que alguna de ellas sea variable.

Los hallazgos derivados de los estudios genéticos de asociación son poco concluyentes, y ninguna de las variantes anteriormente mencionadas puede

asociarse de modo consistente con los trastornos afectivos. Hay estudios que muestran una débil asociación entre varios polimorfismos del gen MAOA y trastorno bipolar (Lim et al., 1995; Kawada et al., 1995a; Preisig et al., 2000; Preisig et al., 2005; Muller et al., 2007). Sin embargo, estos resultados no han sido replicados por otros autores (Craddock et al., 1995; Nothen et al., 1995; Muramatsu et al., 1997; Parsian and Todd, 1997; Sasaki et al., 1998; Lin et al., 2000). A pesar de estos resultados negativos, existen dos meta-análisis que muestran asociaciones significativas moderadas entre dos de los polimorfismos descritos en este gen (el dinucleótido repetido (GT) en el segundo intrón y la sustitución G-T en la posición 941) y el trastorno bipolar (Rubinsztein et al., 1996; Furlong et al., 1999a).

En el año 1998, Sabol y cols. describieron un nuevo polimorfismo, desconocido hasta el momento, que consistía en un VNTR localizado en la región promotora del gen MAOA. Este polimorfismo, denominado uMAOA estaba compuesto de una secuencia repetida de 30 pb que podía estar presente en 3, 3.5, 4 y 5 copias. Más tarde, otros autores han descrito dos nuevas variantes de esta secuencia de 30 pb, alelos con 2 repeticiones (Kunugi et al., 1999) y con 6 repeticiones (Huang et al., 2004). Sin embargo, la frecuencia de los mismos en las muestras era muy baja.

Los experimentos con células transfectadas y cultivos celulares de fibroblastos humanos han revelado que este polimorfismo (uMAOA) es el único asociado con la actividad transcripcional de este gen (Sabol et al., 1998; Deckert et al., 1999; Denney et al., 1999). Los alelos con 3.5 ó 4 copias de la secuencia repetida se transcriben de 2 a 10 veces más eficazmente que aquellos alelos con 3 ó 5 copias de la repetición, sugiriendo una longitud óptima para la región reguladora (Sabol et al., 1998). Posteriormente, Decker y cols. (1999)

demonstraron que los alelos que contenían 3.5, 4 ó 5 repeticiones de la secuencia de 30 pb, eran funcionalmente más activos que aquellos alelos con 3 repeticiones.

Cabe destacar, sin embargo, que en un trabajo no se encuentra asociación entre el polimorfismo uMAOA y los niveles de expresión o la actividad enzimática en el cerebro humano (Balciuniene et al., 2002).

En la Figura 11 se muestra un esquema de la estructura del gen de la MAOA y las frecuencias alélicas del polimorfismo uMAOA en la población española (Gutiérrez et al., 2004).

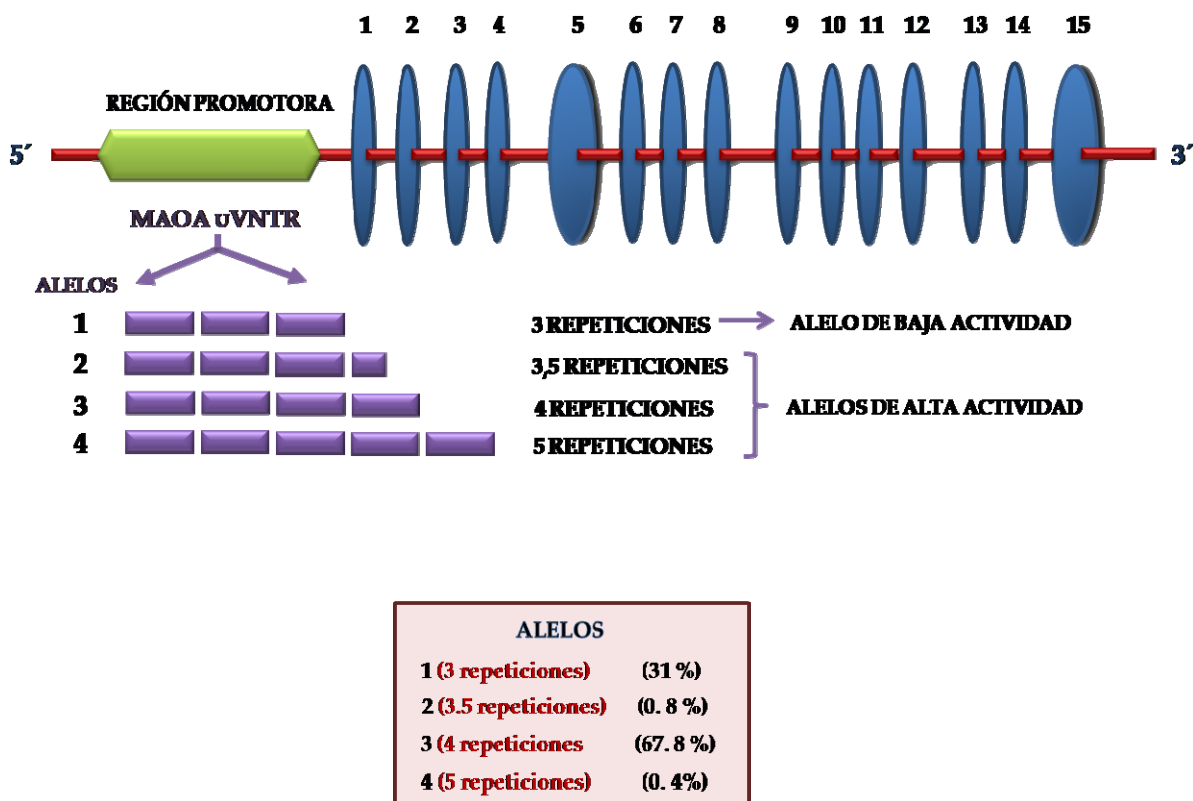


Figura 11. Estructura del gen MAOA y frecuencias alélicas del polimorfismo uMAOA en la población española (Gutiérrez et al., 2004).

Estudios de asociación con la MAOA

Un elevado número de estudios que analizan la asociación entre el polimorfismo uMAOA y los trastornos afectivos han mostrado resultados contradictorios. Deckert y cols. (1999) describieron un exceso de alelos de alta actividad (3.5, 4 y 5 repeticiones) del polimorfismo uMAOA en mujeres con trastorno de pánico. Otros autores han observado asociaciones del genotipo que contiene sólo alelos de alta actividad con depresión mayor en mujeres (Schulze et al., 2000), y con una peor respuesta al tratamiento con antidepresivos (Yu et al., 2005). Sin embargo, numerosos estudios no encuentran ninguna asociación entre este polimorfismo y la depresión mayor (Muramatsu et al., 1997; Kunugi et al., 1999; Sygailo et al., 2001; Serretti et al., 2002a; Gutierrez et al., 2004; Huang et al., 2004; Christiansen et al., 2007), o el trastorno bipolar (Kunugi et al., 1999; Serretti et al., 2002a; Gutierrez et al., 2004; Huang et al., 2004). Por otra parte, hay trabajos que han descrito una asociación en la dirección opuesta, es decir, entre los alelos de baja actividad (3 repeticiones) del polimorfismo uMAOA y síntomas depresivos (Brummett et al., 2007).

Tampoco existe un acuerdo acerca de la relación entre el polimorfismo uMAOA y el comportamiento suicida. Así, los estudios en los que se examina la historia de suicidio (Ho et al., 2000) o la decisión de suicidarse (Jollant et al., 2007) han descrito una asociación con los alelos de alta actividad en mujeres. Sin embargo, los resultados de otros cuatro estudios han fracasado a la hora de establecer tal asociación (Kunugi et al., 1999; Ono et al., 2002; Huang et al., 2004; Courtet et al., 2005).

También se han descrito asociaciones entre este polimorfismo y neuroticismo (Eley et al., 2003), agresividad o impulsividad (Manuck et al., 2000), personalidad antisocial (Contini et al., 2006), otros trastornos de

personalidad (Jacob et al., 2005), y estacionalidad en la depresión mayor (Gutierrez et al., 2004).

En la Tabla 7 se muestran los estudios de asociación llevados a cabo hasta el momento con el polimorfismo uMAOA con depresión u otras condiciones psiquiátricas.

Tabla 7. Estudios de asociación entre el polimorfismo uMAOA y la depresión u otras condiciones psiquiátricas.

ESTUDIO	POBLACIÓN	MUESTRA	ASOCIACIÓN
Muramatsu et al, 1997	Japón	- 112 casos: 52 depresión; 60 trastorno bipolar - 100 controles	No, de alelos de alta actividad con depresión o trastorno bipolar
Deckert et al, 1999	Alemania Italia	- 209 mujeres con trastorno de pánico - 190 mujeres controles	Sí, de alelos de alta actividad con trastorno de pánico
Furlong et al, 1999	Reino Unido	- 231 casos: 125 depresión; 106 trastorno bipolar - 215 controles	No, de alelos de alta actividad con depresión o trastorno bipolar
Kunugi et al, 1999	Japón	- 259 casos: 98 depresión; 161 trastorno bipolar - 258 controles	No, de alelos de alta actividad con depresión, trastorno bipolar o intento de suicidio
Ho et al, 2000	Reino Unido	- 270 casos: 139 depresión; 131 trastorno bipolar *estudio de casos	Sí, de alelos de alta actividad con historia de suicidio en la muestra de bipolares
Schulze et al, 2000	Alemania	- 146 casos con depresión - 101 controles	Sí, de alelos de alta actividad con depresión mayor recurrente en mujeres
Syagailo et al, 2001	Alemania	- 432 casos: 74 depresión mayor; 100 trastorno bipolar; 258 esquizofrenia - 229 controles	No, de alelos de alta actividad con depresión mayor, trastorno bipolar y esquizofrenia
Ono et al, 2002	Japón	- 155 suicidas - 162 controles	No, de alelos y genotipos de alta actividad con suicidio
Serretti et al, 2002	Italia	- 134 familias: 58 sujetos con depresión; 103 con trastorno bipolar *estudio de familia	No, de alelos de alta actividad con depresión y trastorno bipolar
Eley et al, 2003	Alemania	- 57 alto neuroticismo - 62 bajo neuroticismo *extremos de neuroticismo	Sí, de alelos de alta actividad con alto neuroticismo en ♂

Huang et al, 2004	Estados Unidos	- 663 casos con depresión mayor, trastorno bipolar, historia de suicidio o de abuso - 104 controles	No, de alelos de alta actividad con trastornos del humor o historia de suicidio. Sí, del alelo de baja actividad con historia de abuso y alta impulsividad en ♂
Gutiérrez et al, 2004	España	- 389 casos: 301 depresión mayor; 88 trastorno bipolar - 156 controles	No, de alelos de alta actividad con depresión mayor y trastorno bipolar Sí, con estacionalidad en ♀ con depresión
Courtet et al, 2005	Francia	- 738 casos con historia de suicidio - 222 controles	No, de alelos de alta actividad con comportamiento suicida
Yu et al, 2005	China	- 230 casos con depresión mayor - 217 controles	Sí, de alelos de alta actividad con depresión mayor en ♀ y ♂ y peor respuesta al tratamiento con antidepresivos en ♀
Brummett et al, 2007	Estados Unidos	- 42 cuidadores de parientes con demencia - 32 controles *sólo hombres en la muestra	Sí, del alelo de baja actividad con síntomas depresivos y mala calidad del sueño
Christiansen et al, 2007	Dinamarca	- 684 gemelos *edad > 75 años	No, de alelos de alta actividad con síntomas depresivos
Jollant et al, 2007	Francia	- 168 pacientes con historia de intento de suicidio	Sí, de alelos de alta actividad con la decisión de suicidarse en ♀

7.3. INTERACCIONES GENÉTICO-AMBIENTALES Y RIESGO DE DEPRESIÓN

En estos últimos años se han incrementado los estudios en los que se ha analizado el efecto combinado de los genes y el ambiente como desencadenantes de una determinada patología. La mayoría de los trastornos mentales y comportamientos complejos, con mucha probabilidad dependen de la unión de los efectos de ambos tipos de factores.

Se puede definir una interacción genético-ambiental como una situación en la cual el riesgo de la exposición a un factor ambiental varía de acuerdo con el genotipo, o en la que el efecto del genotipo varía de acuerdo con el ambiente (Zammit and Owen, 2006).

No sólo en psiquiatría, sino también en otras ramas de la medicina se han llevado a cabo estudios para identificar posibles interacciones genético-ambientales relacionadas con la aparición de enfermedades (Kaiser, 2003; Collins, 2004; Radda and Viney, 2004). Hay trabajos que describen interacciones de este tipo en la enfermedad cardiovascular (Ordovas et al., 2002), en la cardiopatía coronaria (Talmud et al., 2000; Humphries et al., 2001) y en la enfermedad periodontal (Meisel et al., 2002). Además las investigaciones en el cáncer y enfermedades infecciosas como la malaria, el sida, la lepra y la tuberculosis han producido modelos similares de interacción genético-ambiental (Hill, 1999).

Varios de los hallazgos obtenidos han sido replicados por otros autores y en muchos de los estudios el gen analizado no mostró una relación significativa con la enfermedad en ausencia de la exposición al agente o patógeno ambiental.

Es decir, sin la aproximación genético-ambiental la conexión del cada gen con la enfermedad podría haberse anulado de forma errónea (Moffitt et al., 2005).

En el caso concreto de la depresión, aunque la relación entre los acontecimientos adversos y el comienzo de la enfermedad está bien establecida, la naturaleza de la relación entre éstos y la vulnerabilidad genética a la depresión, todavía no está bien entendida (Farmer et al., 2005). De este modo puede surgir la pregunta: ¿Son los genes los que predisponen a algunos individuos a encontrarse con las adversidades o los hacen más susceptibles a los efectos de la adversidad cuando ésta se produce? Varios estudios han mostrado que los acontecimientos vitales estresantes se agregan en familias (McGuffin et al., 1988; Rijdsdijk et al., 2001) y que los genes hacen que los individuos sean susceptibles a la adversidad más que influir en la exposición a ésta (Farmer et al., 2000).

Estudiar cómo las exposiciones genética y ambiental interactúan confiriendo un riesgo para la enfermedad puede ser un elemento esencial para entender los trastornos complejos (Zammit and Owen, 2006). Si estimamos de forma separada la contribución de los genes y el ambiente a la enfermedad e ignoramos la interacción entre ambos, estimaremos de forma incorrecta la proporción de la enfermedad que es explicada por los genes, por el ambiente y por el efecto de ambos (Hunter, 2005).

Las investigaciones sobre los factores genéticos en los trastornos mentales han mostrado la discrepancia que existe entre las altas tasas de heredabilidad estimadas y la escasez de estudios que replican las asociaciones entre los genes y el trastorno (McGuffin et al., 2001). Una explicación para esta incongruencia sería que, por lo menos el efecto de algunos genes específicos

estaría sujeto a determinados factores ambientales, es decir, a la interacción entre ambos tipos de factores (Boomsma and Martin, 2002; Moffitt et al., 2005).

Los estudios de genética cuantitativa en humanos indican que la interacción genético-ambiental juega un papel importante en el desarrollo de la depresión (Kendler et al., 1995; Silberg et al., 2001; Eaves et al., 2003; Rice et al., 2006). En los últimos 6 años, este tipo de interacciones han sido identificadas tanto en animales (Bennett et al., 2002; Barr et al., 2004a), como en humanos (Gershon and Baron, 1975; Caspi et al., 2002; Caspi et al., 2003; Kahn et al., 2003; Caspi et al., 2005; Cervilla et al., 2007).

7.3.1. Interacción SERT x ambiente

Modelos Animales

En los ratones no existe ningún polimorfismo análogo al 5-HTTLPR de humanos, pero es posible inutilizar el gen del transportador de serotonina o incrementar su expresión (Bengel et al., 1998; Jennings et al., 2006).

Los ratones Knockout para este gen muestran comportamientos que concuerdan con rasgos ansiosos y depresivos. Estos animales parecen reacios a explorar espacios con luz brillante o plataformas abiertas elevadas, y renuncian pronto a luchar cuando se encuentran en una situación incómoda (Holmes et al., 2003; Adamec et al., 2006; Wellman et al., 2007). Por otro lado, los ratones transgénicos con un incremento de la expresión del gen del transportador de serotonina parecen arriesgados y exploran los espacios abiertos y con luz brillante de forma más atrevida que los animales de tipo salvaje (Jennings et al., 2006).

Dada la importancia de los factores estresantes en los primeros años de la vida y su interacción con el polimorfismo 5-HTTLPR en el desarrollo de los trastornos psiquiátricos en humanos, esto podría ser de gran interés para los modelos de interacción con el estrés en los primeros años de la vida en ratones knockout (Carola et al., 2008). Sin embargo, hay estudios con estos ratones en los que no se observa una interacción con la exposición al estrés moderado postnatal (Carroll et al., 2007). Por tanto, los estudios con ratones knockout confirman la asociación del gen del transportador de serotonina con los rasgos ansiosos y depresivos y una adaptación dañada al estrés repetitivo. Sin embargo, no proporcionan evidencias que apoyen la interacción genética con los factores estresantes en los primeros años de vida (Uher and McGuffin, 2008).

En los macacos *Rhesus* existe un polimorfismo en la región promotora del gen SERT funcionalmente análogo al polimorfismo 5-HTTLPR de humanos (Bennett et al., 2002). En este modelo de primate, las influencias ambientales son probablemente menos complejas que las humanas, pueden ser más fácilmente controladas y es más difícil confundir las asociaciones entre el comportamiento y los genes. Todas las formas de emotividad (cuyas principales categorías son ansiedad y agresión) aparecen moduladas por factores ambientales, y una marcada relación de ruptura entre la madre y la cría posiblemente confiere un riesgo incrementado para ese tipo de conductas. Este modelo de separación materna ha sido utilizado para estudiar las interacciones entre los genes y el ambiente (Lesch, 2004). El alelo menos activo (s) interactúa con la condición adversa que sería la deprivación materna para dar como resultado más ansiedad, menos actividad, respuestas neuroendocrinas al estrés más fuertes, un elevado consumo de alcohol y un bajo recambio de serotonina en el sistema nervioso central (Bennett et al., 2002; Champoux et al., 2002; Barr et al., 2004a; Barr et al., 2004b).

Durante la crianza con un semejante, los animales homocigotos para el alelo l desarrollan un comportamiento lúdico socialmente aceptable. Sin embargo, los individuos heterocigotos (s/l) tienden a hacerse agresivos, lo que sugiere que el ser homocigoto l/l confiere un cierto potencial adaptativo en un ambiente adverso (Barr et al., 2003). En otros estudios más recientes, se ha visto que los macacos con el genotipo s/l tenían mayores niveles de hormona ACTH durante la separación materna persistente que aquéllos con el genotipo l/l; además los niveles de cortisol estaban incrementados en respuesta al estrés de la separación (Barr et al., 2004b).

Los experimentos con primates no humanos apoyan la hipótesis genético-ambiental en la que el alelo s está asociado con una vulnerabilidad a circunstancias desfavorables en los primeros años de la vida que conduce a múltiples consecuencias adversas que se asemejan a los trastornos psiquiátricos en humanos (Uher and McGuffin, 2008).

Estos estudios demuestran el valor complementario de los estudios animales y subrayan la importancia de incorporar en estudios de genética psiquiátrica medidas ambientales, sin las cuales la asociación del polimorfismo 5-HTTLPR con el trastorno podría haber pasado desapercibida (D'Souza and Craig, 2006).

Estudios en Humanos

La existencia de una interacción entre el polimorfismo 5-HTTLPR del gen SERT y depresión fue descrita por primera vez por Caspi y colaboradores en 2003. Se trata de un estudio de referencia, porque supuso la primera evidencia

empírica de la existencia de una interacción genético-ambiental y un riesgo incrementado para padecer depresión.

En este estudio se analizó una cohorte de 1037 individuos (52% hombres), que correspondían a todos los sujetos nacidos entre abril de 1972 y marzo de 1973 en Dunedin, Nueva Zelanda. Estos individuos fueron seguidos y evaluados para toda una serie de variables socio-ambientales y psicológicas a las edades de 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 18, 21, 26 años. A los 26 años, el 17% de los individuos estudiados (N=140) cumplían criterios diagnósticos (DSM-IV) para un episodio de depresión durante el último año.

En este trabajo, uno de los aspectos considerados fue la posible interacción entre el polimorfismo 5-HTTLPR del gen SERT y dos factores ambientales concretos (los acontecimientos vitales estresantes (AVEs), y el maltrato en la infancia) en relación al riesgo para padecer un episodio depresivo.

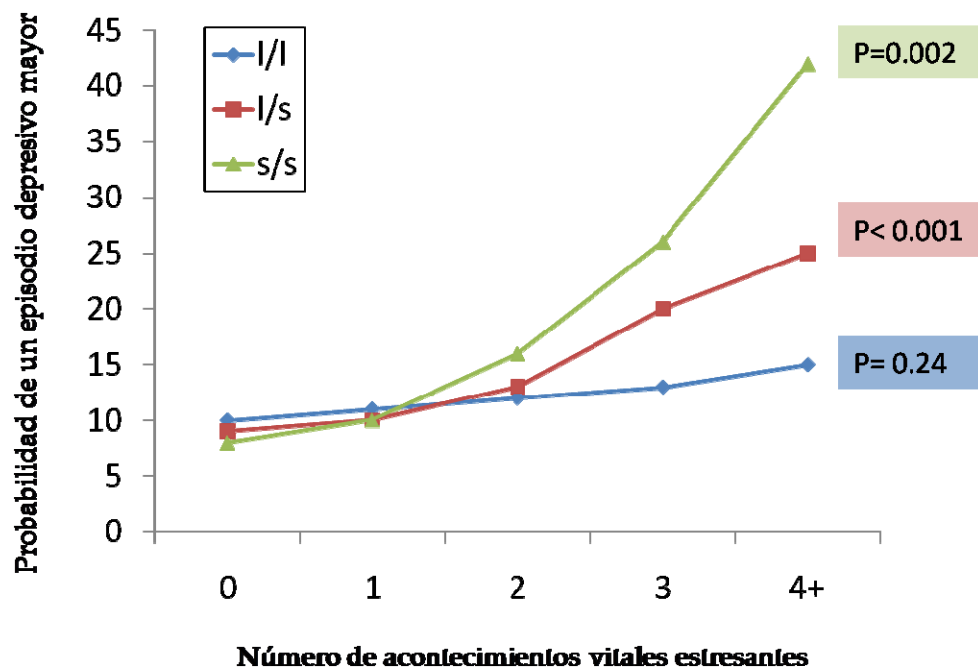
Los principales hallazgos del estudio de Caspi y cols. fueron los siguientes:

- Se encontró, tal y como se esperaba, que a medida que aumentaba el número de acontecimientos vitales estresantes, se incrementaba significativamente el riesgo de padecer depresión ($p < 0.001$).
- Se estudió además el posible papel de un gen clave de la neurotransmisión serotoninérgica, el gen SERT (transportador de serotonina) en el origen de la depresión y no se encontró ningún efecto aparente sobre la enfermedad ($p = 0.29$).
- Cuando se valoró la posible interacción entre diferentes variantes de ese gen y los acontecimientos vitales estresantes, se encontró un efecto global

estadísticamente significativo ($P=0.056$). Por genotipos, la significación aumentaba. Los individuos doblemente portadores del alelo corto (s) del gen y que además acumulaban más acontecimientos vitales estresantes, eran los que presentaban un mayor riesgo para padecer depresión ($p=0.002$) (Figura 12).

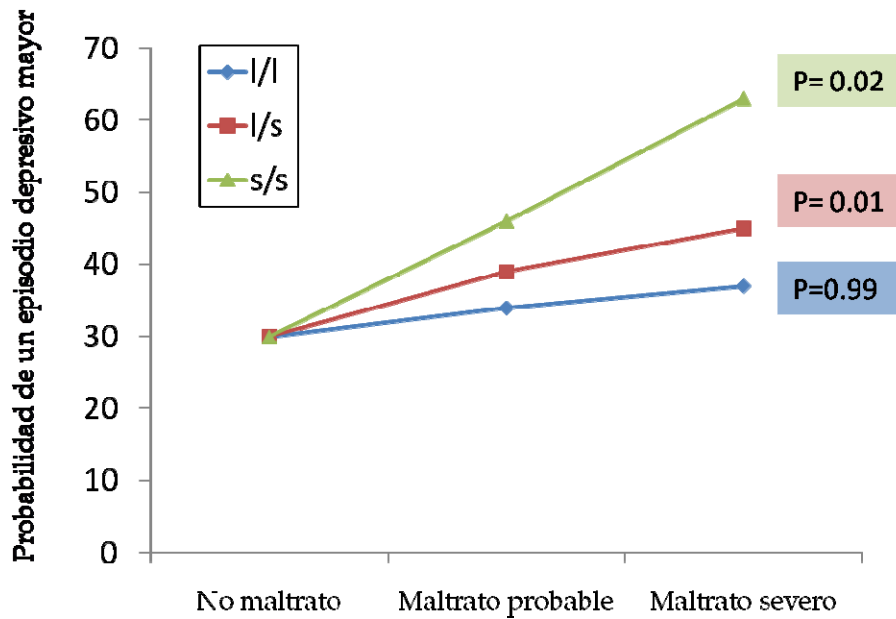
- El maltrato sufrido durante la infancia incrementaba significativamente la probabilidad de desarrollar depresión en la vida adulta en individuos portadores del alelo corto (s) ($p=0.05$ para la interacción). (Figura 13).

En resumen, los individuos portadores del alelo corto (s), transcripcionalmente menos activo, del gen del transportador de serotonina tienen una mayor probabilidad de desarrollar depresión después de la presencia de acontecimientos vitales estresantes o abuso durante la infancia que aquellos individuos homocigotos para el alelo largo (l). Estos hallazgos demuestran que el polimorfismo funcional 5-HTTLPR de la región promotora del gen SERT modula el efecto de la adversidad ambiental en depresión.



Efecto del ambiente (acontecimientos vitales estresantes)	Z=5.99, P< 0.001
Efecto del genotipo (5-HTTLPR)	Z=1.07, P= 0.29
Efecto interacción genotipo-ambiente	Z=1.91, P= 0.056

Figura 12. Probabilidad de un Episodio Depresivo Mayor en función del número de acontecimientos vitales estresantes y de la variabilidad del gen SERT (Caspi et al., 2003).



Efecto del ambiente (maltrato en la infancia)	Z=3.04, P= 0.002
Efecto del genotipo (5-HTTLPR)	Z=1.33, P= 0.19
Efecto interacción genotipo-ambiente	Z=2.01, P= 0.05

Figura 13. Probabilidad de un Episodio Depresivo Mayor en función del tipo de maltrato y de la variabilidad del gen SERT (Caspi et al., 2003).

El trabajo de Caspi y colaboradores (2003) constituye un referente a todos los niveles porque se trata en primer lugar de un estudio longitudinal en el que además se han analizado de forma conjunta factores de riesgo para depresión, tanto genéticos como ambientales. Los hallazgos de estos investigadores demuestran que los factores ambientales estresantes (acontecimientos vitales y

maltrato) aumentan el riesgo para la depresión en individuos genéticamente vulnerables, portadores del alelo s del gen SERT. Según estos autores, el genotipo por sí solo no incrementaría el riesgo para la enfermedad, sino que sería la interacción de éste con factores ambientales estresantes la que acabaría determinando una mayor susceptibilidad para padecer un trastorno depresivo.

La demostración de esta interacción genético-ambiental en la depresión ha traído consigo un extenso número de trabajos que han tratado de replicar estos hallazgos utilizando diferentes aproximaciones metodológicas en diversas muestras. Hasta hoy, se han publicado veinte estudios cuyo objetivo ha sido obtener y ampliar los resultados del estudio de Caspi y cols. (2003) (Tabla 8).

Tabla 8. Estudios de interacción genético-ambiental entre el polimorfismo 5-HTTLPR, los AVEs y la depresión.

ESTUDIO	POBLACIÓN	MUESTRA	INTERACCIÓN
Caspi et al, 2003	Nueva Zelanda	- 847 participantes *estudio longitudinal	Sí, interacción genotipo (s/s y l/s) con AVEs y maltrato infantil y riesgo para depresión
Kaufman et al, 2004	Estados Unidos	- 57 casos: niños con historia de maltrato - 44 controles *estudio transversal	Sí, interacción genotipo s/s e historia de maltrato y riesgo para depresión
Eley et al, 2004	Reino Unido	- 369 participantes (adolescentes). Extremos de adversidad y depresión *estudio caso-control	Sí, interacción genotipo s/s y AVEs y riesgo para depresión en mujeres
Gillespie et al, 2005	Australia	- 1091 gemelos *estudio longitudinal	No, interacción genotipo s/s y AVEs y riesgo para depresión
Grabe et al, 2005	España	- 976 participantes (población general) *estudio transversal	Sí, interacción alelo s con desempleo y enfermedades crónicas y riesgo de ansiedad física y mental en mujeres
Kendler et al, 2005	Estados Unidos	- 708 gemelos *estudio longitudinal	Sí, interacción genotipo s/s y baja amenaza de AVEs y riesgo para depresión
Nakatani et al, 2005	Japón	- 2509 pacientes con infarto de miocardio *estudio transversal	Sí, interacción alelo s e infarto de miocardio y riesgo para depresión
Jacobs et al, 2006	Bélgica	- 374 gemelos (mujeres) *estudio longitudinal	Sí, interacción genotipo s/s y AVEs y riesgo para depresión
Kaufman et al, 2006	Estados Unidos	- 109 niños maltratados - 87 niños no maltratados *estudio transversal	Sí, interacción genotipo s/s e historia de maltrato y riesgo para depresión
Mandelli et al, 2006	Italia	- 686 casos: 323 depresión mayor; 363 trastorno bipolar *estudio de casos	Sí, interacción genotipo s/s y AVEs y riesgo para depresión mayor

Sjöberg et al, 2006	Suecia	- 180 estudiantes *estudio longitudinal	Sí, interacción genotipo s/s y AVEs y riesgo para depresión en mujeres
Surtees et al, 2006	Reino Unido	- 4175 participantes. Extremos de neuroticismo *estudio transversal	No, interacción genotipo s/s y adversidad social y riesgo para depresión mayor
Taylor et al, 2006	Estados Unidos	- 116 participantes *estudio transversal	Sí, interacción genotipo s/s y AVEs y una mayor sintomatología depresiva
Wilhelm et al, 2006	Australia	- 127 participantes *estudio longitudinal	Sí, interacción genotipo s/s y AVEs (5 años antes) y riesgo para depresión mayor
Zalsman et al, 2006	Estados Unidos	- 191 casos con depresión - 125 controles *estudio caso-control	Sí, interacción alelo s y AVEs y riesgo para depresión
Cervilla et al, 2007 (incluido en esta tesis)	España	- 737 participantes (atención primaria) *estudio transversal	Sí, interacción genotipo s/s y AVEs y riesgo para depresión
Chipman et al, 2007	Australia	- 2095 y 674 adolescentes y adultos jóvenes *estudio longitudinal	No, interacción genotipo s/s con AVEs o adversidad en la infancia y síntomas de depresión y ansiedad
Chorbov et al, 2007	Estados Unidos	- 247 gemelos (mujeres, adolescentes y adultas jóvenes) *estudio longitudinal	No, interacción alelos (s, L _G) y AVEs y riesgo para depresión mayor
Covault et al, 2007	Estados Unidos	- 295 estudiantes de universidad *estudio longitudinal	Sí, interacción genotipo s/s y AVEs y consumo habitual de drogas y alcohol No, interacción con síntomas depresivos
Kim et al, 2007	Corea	- 732 participantes de edad avanzada (65+) *estudio longitudinal	Sí, interacción genotipo (s/s y l/s) y AVEs y riesgo para depresión
Scheid et al, 2007	Estados Unidos	- 568 mujeres embarazadas *estudio transversal	Sí, interacción genotipo s/s y maltrato y riesgo para depresión

De todos estos estudios, hay doce que replican los hallazgos descritos por Caspi y cols (2003) (Kaufman et al., 2004; Kendler et al., 2005; Nakatani et al., 2005; Jacobs et al., 2006; Kaufman et al., 2006; Taylor et al., 2006; Wilhelm et al., 2006; Zalsman et al., 2006; Mandelli et al., 2007; Cervilla et al., 2007; Kim et al., 2007; Scheid et al., 2007); tres replicaciones parciales que sólo muestran interacción en mujeres (Eley et al., 2004; Grabe et al., 2005; Sjoberg et al., 2006); y cinco que han obtenido resultados negativos (Gillespie et al., 2005; Surtees et al., 2006; Covault et al., 2007; Chipman et al., 2007; Chorbov et al., 2007).

De los trabajos que sí replican los resultados de Caspi y cols., es interesante destacar los de Kaufman y cols. (2004, 2006). El primero de ellos (Kaufman et al., 2004) se llevó a cabo sobre una muestra de 101 niños, 57 de ellos con antecedentes de haber sufrido maltrato y 44 controles. Se observó que las tasas de depresión en los niños maltratados con genotipo s/s (genotipo de riesgo) y bajo apoyo social eran dos veces más altas que las de los niños con el mismo genotipo (s/s) y alto apoyo social. Este hallazgo sugiere que en niños con alto riesgo de padecer depresión, por ser portadores del genotipo de riesgo (s/s) y haber sufrido maltrato en la infancia, el apoyo social actuaría como factor protector en el desarrollo de la enfermedad. Se ha comprobado que la calidad y disponibilidad del apoyo social modera el riesgo para depresión asociado con la historia de maltrato y la presencia del alelo corto (s) del polimorfismo 5-HTTLPR (Kaufman et al., 2004). El segundo estudio (Kaufman et al., 2006) incluía 109 niños maltratados y 87 que no habían sufrido maltrato. Se analizaron dos polimorfismos, el 5-HTTLPR del gen SERT y la variante Val66Met del gen BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor). Se encontró una triple interacción entre estos dos genes y la historia de maltrato como predictores de la depresión. Los niños con el alelo Met del gen BDNF y el genotipo s/s del polimorfismo 5-HTTLPR presentaban las puntuaciones más

altas de depresión, pero la vulnerabilidad asociada con estos dos genotipos sólo era evidente en los niños que habían sido maltratados. Este es el primer estudio que demuestra una interacción gen-gen en el desarrollo de la sintomatología de la depresión, así como uno de los primeros que muestran que el riesgo genético puede ser amortiguado por factores ambientales positivos tales como el apoyo social (Kaufman et al., 2006).

Por otro lado, hay dos estudios publicados con resultados positivos pero el número muestral es tan pequeño que no se puede considerar que confirmen la hipótesis de una interacción genético ambiental (Lenze et al., 2005; Gibb et al., 2006).

Con respecto a la metodología llevada a cabo en estos trabajos, algunos de ellos eran estudios longitudinales (Gillespie et al., 2005; Kendler et al., 2005; Jacobs et al., 2006; Sjöberg et al., 2006; Wilhelm et al., 2006; Covault et al., 2007; Kim et al., 2007; Chipman et al., 2007; Chorbov et al., 2007), y otros estudios transversales (Kaufman et al., 2004; Eley et al., 2004; Grabe et al., 2005; Kaufman et al., 2006; Surtees et al., 2006; Taylor et al., 2006; Zalsman et al., 2006; Cervilla et al., 2007; Scheid et al., 2007). En uno de ellos, los autores utilizan un diseño en el que incluyen sólo casos para analizar la asociación de los AVEs que preceden al comienzo de la depresión con el genotipo (Mandelli et al., 2007).

Existe una gran diversidad en cuanto al tipo de muestra sobre la que se llevaron a cabo estas investigaciones. Se analizaron niños (Kaufman et al., 2004; Kaufman et al., 2006), adolescentes (Eley et al., 2004; Chipman et al., 2007), gemelos (Gillespie et al., 2005; Kendler et al., 2005; Jacobs et al., 2006; Chorbov et al., 2007), estudiantes o profesores (Covault et al., 2007; Sjöberg et al., 2006; Taylor et al., 2006; Wilhelm et al., 2006), individuos de atención primaria

(Cervilla et al., 2007), pacientes deprimidos (Mandelli et al., 2007; Zalsman et al., 2006), individuos con neuroticismo (Surtees et al., 2006), personas mayores (Kim et al., 2007), mujeres embarazadas (Scheid et al., 2007) e individuos que habían sufrido un infarto de miocardio (Nakatani et al., 2005).

Resulta interesante destacar que existen tres estudios con un número de muestra elevado y que han obtenido resultados negativos (Gillespie et al., 2005; Surtees et al., 2006; Chipman et al., 2007). El primero de ellos fue llevado a cabo con una cohorte de 1.091 gemelos (Gillespie et al., 2005), el segundo con 4.175 personas (Surtees et al., 2006) y el tercero con 2.095 adultos jóvenes. El tamaño muestral es el principal factor limitante para detectar una interacción genético-ambiental (Luan et al., 2001). En estos casos se puede observar que a pesar de haberse utilizado muestras grandes no se encuentra el efecto descrito por Caspi y cols. y replicado por otros autores. En los estudios de Surtees y cols. (2006) y de Gillespie y cols. (2005), esto puede ser debido a que ambas muestras fueron reclutadas y evaluadas para otros motivos, distintos al de la investigación en la depresión.

Sus objetivos principales eran el estudio del cáncer (Surtees et al., 2006) y la adicción (Gillespie et al., 2005), y los procesos de evaluación psicopatológica no estaban diseñados para el estudio de la depresión y de los AVEs. Se ha demostrado que la falta de exactitud de las medidas disminuye el poder estadístico de una forma sustancial, y son preferibles muestras más pequeñas pero evaluadas de una forma precisa (Wong et al., 2003). En el estudio de Surtee y cols. (2006), los AVEs y los síntomas de depresión se obtenían de forma auto-administrada, como parte del mismo cuestionario. En el caso de Gillespie y cols. (2005) el diagnóstico de depresión fue evaluado retrospectivamente mediante una entrevista realizada cuatro años más tarde.

Las asociaciones débiles o no significativas que se encuentran entre los AVEs y la depresión en estos estudios, sugieren la existencia de problemas con la validez de las medidas auto-administradas de los AVEs y con la posible falta de precisión de la evaluación retrospectiva de la depresión (Uher and McGuffin, 2008). En el estudio realizado por Chipman y cols. (2007), las limitaciones incluyen la falta de equilibrio Hardy-Weinberg en las frecuencias genotípicas y la ausencia de datos longitudinales en los AVEs.

Entre los estudios de interacción descritos hay tres en los que se ha encontrado una interacción positiva entre el polimorfismo 5-HTTLPR y factores de riesgo ambiental en el sentido opuesto a la encontrada por Caspi y cols. (2003). En dos de estos trabajos la interacción ha sido descrita con el genotipo l/l en lugar de con los genotipos s/s o s/l (Surtees et al., 2006; Chipman et al., 2007). En el tercero, los autores tienen en cuenta la nueva clasificación alélica del polimorfismo 5-HTTLPR (alelos s, l_G y l_A) y la interacción se encuentra con el alelo l_A (Chorbov et al., 2007). Estos resultados contradictorios pueden deberse, por una parte, a las diferencias en cuanto al diseño y metodología con respecto al estudio de Caspi y cols (Surtees et al., 2006) y, por otra, al tamaño de la muestra (Chorbov et al., 2007; Chipman et al., 2007).

Todos estos trabajos han utilizado diferentes medidas de depresión y estrés ambiental, y han utilizado diferentes diseños experimentales. Aún así, la evidencia más fuerte está a favor de una interacción entre el polimorfismo 5-HTTLPR y distintos factores estresantes y un riesgo incrementado para depresión (Zammit and Owen, 2006).

Por otro lado, los estudios de neuroimagen realizados muestran la existencia de una asociación entre el alelo s del polimorfismo 5-HTTLPR y una

hiperreactividad de la amígdala en respuesta a estímulos emocionales negativos (Hariri et al., 2002; Hariri et al., 2005; Bertolino et al., 2005; Heinz et al., 2005; Munafo et al., 2008). Canli y cols. (2006) realizan una investigación funcional más directa de una interacción genético-ambiental. En su estudio se examina el efecto de la interacción de los AVEs y el polimorfismo 5-HTTLPR en la función cerebral en reposo y en respuesta a un estímulo emotivo.

7.3.2. Interacción MAOA x ambiente

Los estudios de interacción llevados a cabo con el polimorfismo uMAOA son bastante menos numerosos que los realizados con el gen del transportador de serotonina (SERT). Hasta la fecha, no ha habido ningún estudio que explore interacciones MAOA x ambiente y riesgo para depresión. Todos los estudios publicados exploran la interacción GxA (gen x ambiente) en relación a trastornos de la conducta y personalidad antisocial.

El primer estudio de interacción genético-ambiental en relación al comportamiento fue el de Caspi y cols (2002). En este trabajo la hipótesis inicial se basaba en que el polimorfismo funcional (uMAOA) de la región promotora del gen que codifica para la enzima MAOA, podría moderar el efecto del maltrato en niños, en el ciclo de la violencia. Los resultados mostraron que los niños que habían sido maltratados y que tenían un genotipo específico de la MAOA que confiere bajos niveles del enzima, desarrollaban con mayor frecuencia trastornos de la conducta, personalidad antisocial y delitos violentos cuando eran adultos, en comparación a aquéllos que también sufrieron malos tratos de niños, y cuyo genotipo conlleva una alta actividad del enzima (Caspi et al., 2002).

Después de este estudio se han publicado varios trabajos que han intentado replicar los hallazgos obtenidos por Caspi y cols. Seis de ellos lo han conseguido y encuentran que variaciones en el genotipo de la MAOA moderan la relación entre la exposición al maltrato en la infancia y el posterior comportamiento antisocial y violento, o psicopatología durante la edad adulta (Foley et al., 2004; Kim-Cohen et al., 2006; Nilsson et al., 2006; Widom and Brzustowicz, 2006; Frazzetto et al., 2007; Ducci et al., 2008). De éstos cabe destacar el de Ducci y cols. (2008) porque se ha llevado a cabo sobre una muestra de mujeres, y hasta ahora los estudios que mostraban una interacción-genético ambiental con la MAOA, habían sido realizados sólo en hombres. En este estudio se observa que las mujeres que han sufrido abuso sexual y son homocigotas para el alelo de baja actividad presentan tasas superiores de alcoholismo y trastorno de personalidad antisocial que aquéllas homocigotas para el alelo de alta actividad y que han sufrido abuso sexual. Este estudio sugiere que la MAOA modera el impacto de un trauma infantil en la psicopatología de las mujeres adultas, del mismo modo que se había observado previamente en hombres (Ducci et al., 2008). Existe un trabajo en el que se encuentra la interacción con el alelo de alta actividad en lugar de con el alelo de baja actividad en mujeres adolescentes (Sjoberg et al., 2007). Por otro lado, hay dos estudios que no han podido replicar los resultados del trabajo de Caspi y cols. (Haberstick et al., 2005; Huizinga et al., 2006).

Además de estos estudios, hay dos meta-análisis con resultados positivos que analizan la interacción entre el gen de la monoamino oxidasa A (MAOA) y el impacto del maltrato en la niñez, como desencadenante de un comportamiento antisocial en la edad adulta (Kim-Cohen et al., 2006; Taylor and Kim-Cohen, 2007). En el más reciente se han tenido en cuenta ocho estudios que cumplían unos determinados criterios de inclusión establecidos a priori. Se

realizaron correlaciones entre maltrato y comportamiento antisocial con cada grupo de genotipos de la MAOA. Dentro del grupo de alta actividad de la MAOA, los diferentes estudios muestran una clara homogeneidad. Sin embargo, se observa una heterogeneidad de leve a moderada en el grupo de baja actividad.

También son bastante homogéneos los resultados obtenidos en los distintos trabajos respecto al efecto de la interacción. La evidencia acumulativa de los diferentes estudios muestra un pequeño pero significativo efecto combinado, e indica que existe una interacción fuerte entre la MAOA y el maltrato en la niñez como factor de riesgo para el desarrollo de un comportamiento antisocial (Taylor and Kim-Cohen, 2007). La excelente aproximación metodológica que ofrece este estudio, muestra con claridad la importancia de los estudios de interacción genético-ambiental, y marca una vía de investigación de gran interés.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que los estudios de interacción tienen que ser abordados con prudencia debido principalmente a tres razones (Zammit and Owen, 2006):

1º) Inevitablemente los sub-análisis resultan en un mayor número de tests estadísticos y como consecuencia se incrementa la probabilidad de errores tipo I.

2º) El número pequeño de acontecimientos dentro de los grupos de comparación lleva a obtener un poder estadístico reducido, lo cual sólo será compensado con la presencia de un fuerte efecto de la interacción.

3º) La constancia estadística de una interacción no proporciona una evidencia directa de una interacción biológica.

Moffit y cols (2005) plantean una serie de pasos estratégicos para llevar a cabo de una forma adecuada los experimentos de interacción genético ambiental (GxE). Estos pasos se describen en la Figura 14.

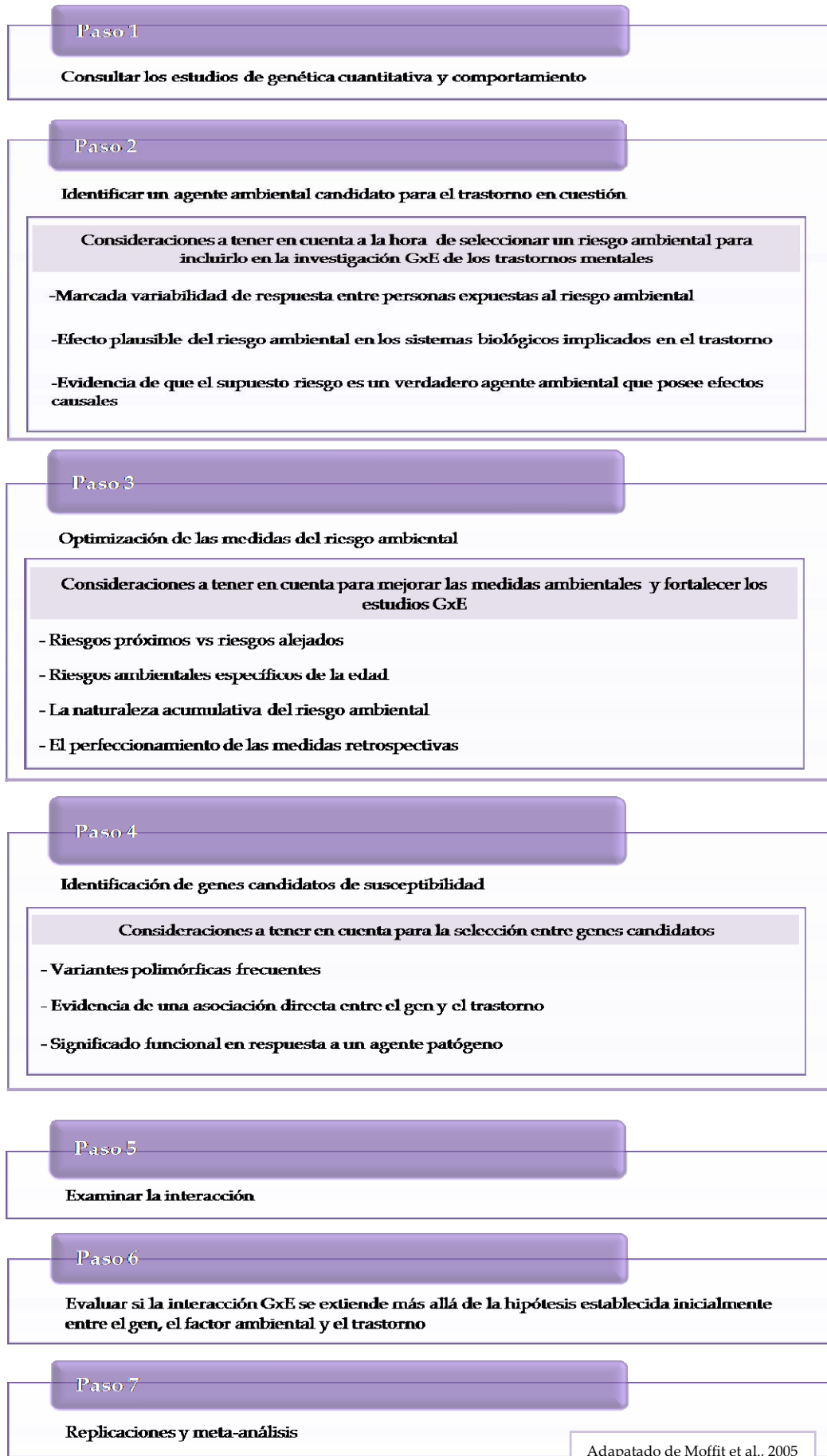


Figura 14. Pasos estratégicos para llevar a cabo un estudio de interacción genético ambiental (GxE).

En estos últimos años se han incrementado los estudios en los que se ha analizado el efecto combinado de los genes y el ambiente, como desencadenantes de una determinada patología.

La mayoría de los trastornos mentales y comportamientos complejos, con mucha probabilidad dependen de la unión de los efectos de ambos tipos de factores. Habría una serie de genes implicados, genes de efecto menor o de susceptibilidad, cuya expresión podría estar modulada por multitud de factores ambientales. Interacciones de este tipo también han sido identificadas en un amplio espectro de enfermedades humanas complejas. Las investigaciones realizadas teniendo en cuenta estos dos tipos de factores proporcionan una importante herramienta para ampliar nuestro conocimiento acerca del desarrollo normal y patológico en el ser humano (Taylor and Kim-Cohen, 2007).

En último término, la identificación de posibles determinantes de la aparición del trastorno depresivo, y en particular la influencia de las interacciones genético ambientales, puede facilitar la implementación de medidas de tipo preventivo que minimicen la aparición del trastorno y, consecuentemente, la reducción de sus problemas de salud pública asociados.

* * *

En conclusión, es evidente que para abordar el posible origen del trastorno depresivo es necesaria una aproximación multifactorial.

Dentro de la predisposición para desarrollar depresión existe una importante contribución genética. Esta viene dada por múltiples genes de efecto

menor, y puede ser expresada directamente a través de la regulación de los neurotransmisores en diferentes circuitos corticales ó indirectamente mediante su efecto en la personalidad y los mecanismos psicológicos. Las experiencias adversas durante la infancia, como la separación de los padres o distintos tipos de abuso, pueden determinar algunas características de la personalidad del individuo y limitarlo a la hora de acceder al apoyo emocional necesario para afrontar los acontecimientos estresantes o las adversidades sociales. Además, estas experiencias tempranas pueden afectar al desarrollo del eje HPA y a las respuestas neurobiológicas al estrés en la edad adulta, y predisponer al individuo para el desarrollo de un trastorno afectivo (Gelder et al., 2006).

A menudo los acontecimientos vitales estresantes son los desencadenantes de la enfermedad. El impacto de estos acontecimientos es modificado por las experiencias durante la infancia, la personalidad y la herencia genética. La interacción de estos factores puede determinar la resistencia o vulnerabilidad de una persona a un determinado acontecimiento vital, y el subsiguiente riesgo para el trastorno (Gelder et al., 2006).

Se han propuesto dos clases de mecanismos patofisiológicos, uno psicológico y otro neurobiológico, para explicar cómo los factores ambientales precipitantes pueden conducir a las características observadas en el trastorno depresivo. Ambos mecanismos no son mutuamente excluyentes y pueden representar diferentes niveles de organización del mismo proceso patológico. Se han observado anomalías en el pensamiento de pacientes deprimidos que pueden jugar un papel importante en la perpetuación del trastorno depresivo (Gelder et al., 2006).

La neurobiología está asociada con cambios en la actividad de las neuronas monoaminérgicas y en el eje HPA, los cuales modifican la actividad del circuito neuronal implicado en la regulación del humor (Gelder et al., 2006).

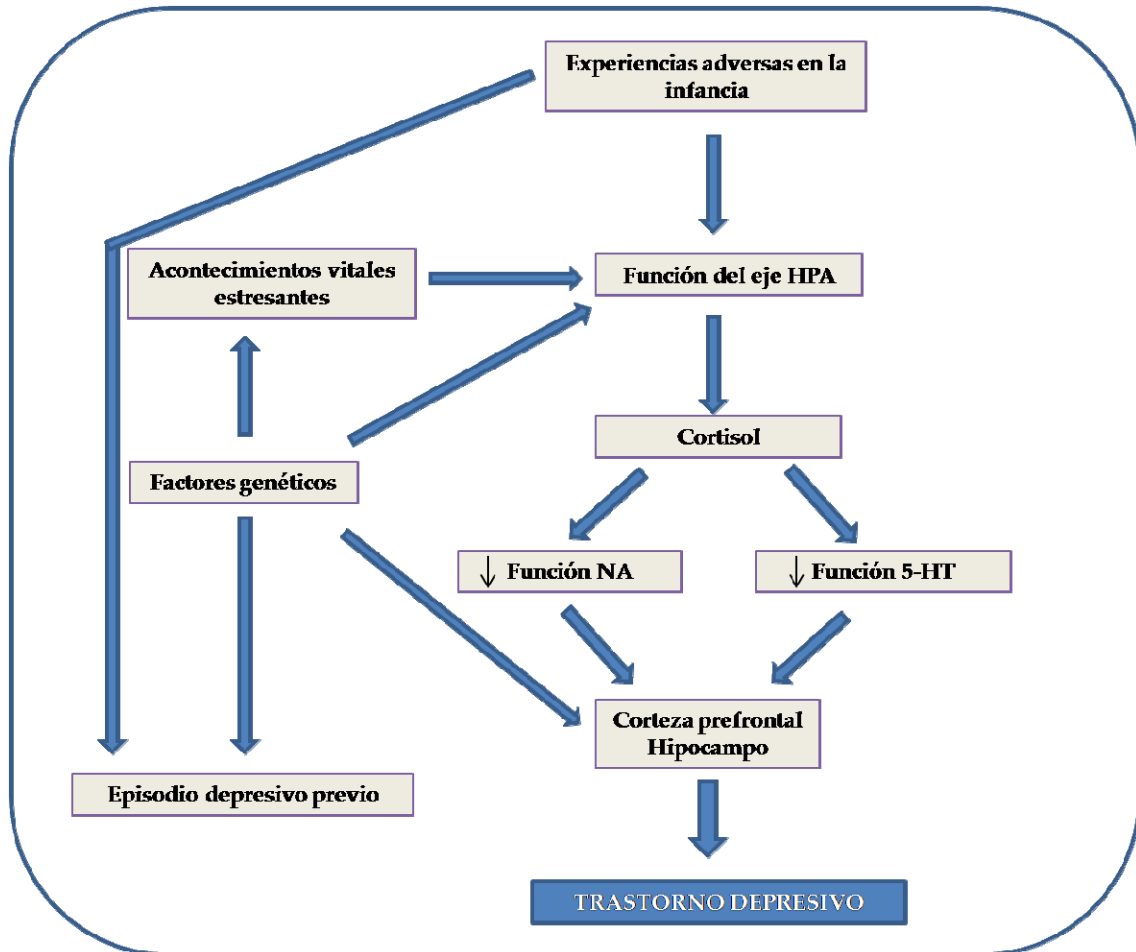
Se pueden usar diversas teorías bioquímicas para explicar como el estrés y las condiciones adversas pueden ser traducidas en los cambios neuroquímicos que caracterizan a los trastornos depresivos. Los neurotransmisores monoaminérgicos están implicados en la regulación de las respuestas al estrés y en la modificación de comportamientos que están alterados en estos trastornos (Gelder et al., 2006).

Los acontecimientos externos y la predisposición genética dan lugar a los cambios que se producen en la función monoaminérgica de individuos deprimidos. En individuos vulnerables, la disminución de los neurotransmisores puede dar lugar a la sintomatología clínica observada (Gelder et al., 2006).

Algunas anomalías estructurales observadas en los trastornos del humor sugieren una vulnerabilidad biológica persistente producida probablemente por la herencia genética o factores del desarrollo temprano (Gelder et al., 2006).

No hay dudas de que la depresión mayor es un trastorno con importantes determinantes genéticos, ambientales e interpersonales. Estos factores interactúan entre sí, pero no de una forma aditiva, sino que se modifican unos a otros de una manera directa o indirecta para dar lugar a la aparición de la enfermedad (Gelder et al., 2006).

En la Figura 15 se representa el modelo neurobiológico simplificado de la patofisiología de la depresión mayor.



Adaptado de Gelder, 2006

Figura 15. Modelo neurobiológico simplificado de la patofisiología de la depresión mayor.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Los factores genéticos individuales (por ejemplo, el polimorfismo 5HTTLPR del gen SERT o el polimorfismo uMAOA del gen MAOA), en interacción con factores de adversidad psicosocial (en concreto, exposición previa a acontecimientos vitales estresantes) pueden aumentar el riesgo de sufrir episodios depresivos.

OBJETIVOS GENERALES

1.- Estudiar si los factores de riesgo genéticos y ambientales (exposición a variables de adversidad psicosocial como los acontecimientos vitales estresantes) interactúan entre sí para determinar la aparición prospectiva de episodios depresivos.

2.- Establecer perfiles genéticos de vulnerabilidad a la depresión.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.- Realizar un estudio de replicación de las interacciones descritas por Caspi y cols. (2003) entre la variabilidad del gen SERT y la exposición a acontecimientos vitales estresantes como determinantes de episodios depresivos.

2.- Estudiar la asociación entre la depresión y la variabilidad en genes clave de la neurotransmisión monoaminérgica.

III. MUESTRA Y MÉTODOS

Esta Tesis Doctoral se presenta por el innovador formato de artículos, modalidad contemplada en las Normas Regulatoras de los Estudios del Tercer Ciclo y del Título de Doctor de la Universidad de Granada (<http://www.ugr.es/~docto/guia.html>). Según establece dicha normativa: “podrá constituir la tesis doctoral, el reagrupamiento en una memoria de los trabajos de investigación publicados por el doctorando” .

Así, todos los resultados derivados del trabajo desarrollado por la doctoranda, e incluidos en la presente Tesis, ya han sido publicados o están en vías de publicación en revistas indexadas y de referencia en el área de la Psiquiatría y las Neurociencias. Por este motivo tal y como se estipula que debe hacerse en estos casos, el capítulo de Muestra y Métodos no es un capítulo redactado al estilo convencional, sino un breve resumen del contexto y diseño del estudio, de la muestra sobre la que se ha basado el trabajo y de los métodos utilizados. Cada uno de los artículos científicos que conforman los distintos capítulos de la sección de Resultados detallan en más profundidad todos esos aspectos.

1. CONTEXTO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Este trabajo se enmarca dentro del estudio PREDICT-Gene, que a su vez forma parte de un proyecto más amplio financiado a nivel europeo (El estudio PREDICT). El objetivo de éste último era desarrollar y validar un inventario de riesgo multifactorial para su utilización por médicos de atención primaria, que sirviera para ayudar a predecir el inicio y duración de un episodio depresivo (King et al., 2006). El estudio PREDICT-Gene tiene como objetivos principales establecer perfiles genéticos de vulnerabilidad a la depresión e identificar posibles interacciones genético-ambientales predictoras de episodios incidentes de depresión en una muestra española de pacientes de atención primaria que ya formaban parte del anteriormente mencionado estudio PREDICT (King et al., 2006). El estudio PREDICT-Gene comporta tanto análisis de asociación genética como exploración de interacciones genético-ambientales en depresión, todo ello dentro de un diseño global caso-control anidado en un estudio prospectivo de cohorte (PREDICT).

2. MUESTRA

Todos los pacientes consecutivamente atendidos, a lo largo de los tres primeros meses del estudio, por un médico de familia de cualquiera de los centros de salud participantes fueron invitados a participar, salvo aquéllos afectados por los criterios de exclusión. Estos criterios incluían: tener una edad superior a 75 años (debido a la alta prevalencia de trastornos cognitivos a partir de esta edad), presentar un trastorno mental de naturaleza orgánica, una enfermedad terminal, ser menor de edad o no entender el español.

Los participantes fueron evaluados prospectivamente (T1: inicio; T2: 6 meses; T3: 12 meses) para la presencia de depresión y una serie de factores de riesgo individuales y ambientales para episodios depresivos (sexo, edad, estado civil, nivel educativo, nivel ingresos, relaciones familiares y sociales, consumo de drogas, historia psiquiátrica familiar, acontecimientos vitales estresantes y problemas de discriminación, entre otros). Toda esta batería de variables sociodemográficas y psicológicas se aplicó mediante entrevistas estructuradas y validadas, administradas por entrevistadores previamente entrenados de acuerdo con lo propuesto por King y cols. (2006).

Las muestras biológicas (saliva y/o sangre) de cada paciente se obtuvieron al final del seguimiento, en la fase T3 (a los 12 meses), en el caso de los pacientes de Málaga y en la fase T2 (a los 6 meses) en el caso de los pacientes de Granada. Aquellos pacientes que aceptaron participar en el estudio PREDICT-Gene, firmaron un nuevo documento de consentimiento informado antes de ser incluidos en el estudio genético. En ningún caso se obtuvieron muestras biológicas si el paciente no había accedido voluntariamente y por escrito a ello tras proporcionarle información detallada sobre la naturaleza del proyecto PREDICT-Gene.

El nodo español del proyecto PREDICT, con sede en la Universidad de Granada, contribuía con una muestra inicial diana de 1278 individuos seguidos a lo largo de un año y evaluados a tres tiempos (T1, T2 y T3). Dichos individuos eran pacientes que fueron atendidos en 9 centros de atención primaria de la provincia de Málaga. De los 1278 individuos que iniciaron el estudio, 960 completaron el seguimiento a un año, siendo ésta la muestra diana inicial del estudio PREDICT-Gene. Sin embargo, posteriormente el estudio PREDICT-Gene se ha expandido con el objetivo de recoger más muestra de otros centros

de atención primaria de España. Gracias a la financiación por parte del Fondo de Investigaciones Sanitarias y del Plan Nacional I+D+I del Ministerio de Educación y Ciencia de dos nuevos proyectos: el estudio PREDICT-España y el estudio PREDICT-Gene, esto está siendo posible. En el tercer artículo de la tesis se incluye, además de la muestra de Málaga, la recogida en 5 centros de atención primaria de Granada, usando exactamente la misma metodología. Esto ha posibilitado incrementar la muestra diana del PREDICT-Gene de 960 a 1524 pacientes (960 de Málaga y 564 de Granada). Todos dieron su consentimiento informado para participar en el estudio genético (Figura 16).

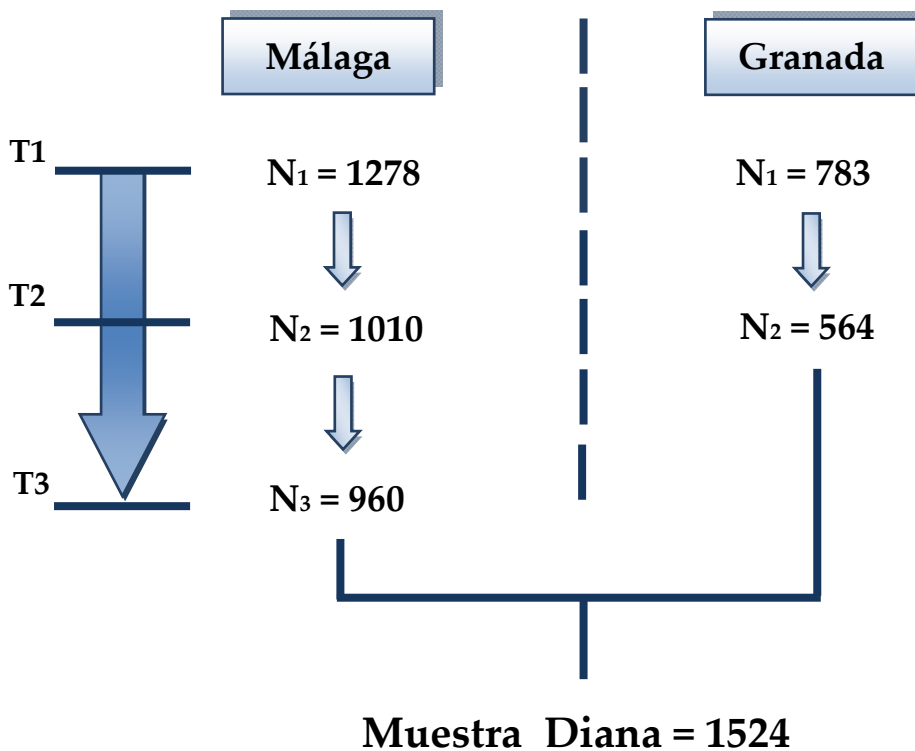


Figura 16. Participación y seguimiento del estudio

3. VARIABLE DEPENDIENTE: DIAGNÓSTICO DE DEPRESIÓN

Se utilizó la sección de depresión de la entrevista diagnóstica compuesta internacional CIDI (Composite Internacional Diagnostic Interview) (Robins et al., 1988) para determinar el diagnóstico de un episodio depresivo ICD-10 (leve, moderado o grave), y de depresión mayor, según criterios DSM-IV, mediante un algoritmo validado por King et al. (2008). La CIDI permite medir, entre otras cosas, la prevalencia y severidad de los trastornos mentales. Fue administrada por entrevistadores previamente entrenados y es una entrevista validada para entrevistadores legos. Tal y como se describe en la Figura 17, el diagnóstico se estableció mediante un algoritmo aplicado a los ítems de la subescala de depresión de la CIDI y que ha sido validado previamente (King et al., 2008) para habilitar la información recogida para la generación de diagnóstico de depresión mayor (DSMIV) ó episodio depresivo (CIE-10). Sólo los diagnósticos a tiempo 1 (T1) fueron usados en esta tesis.

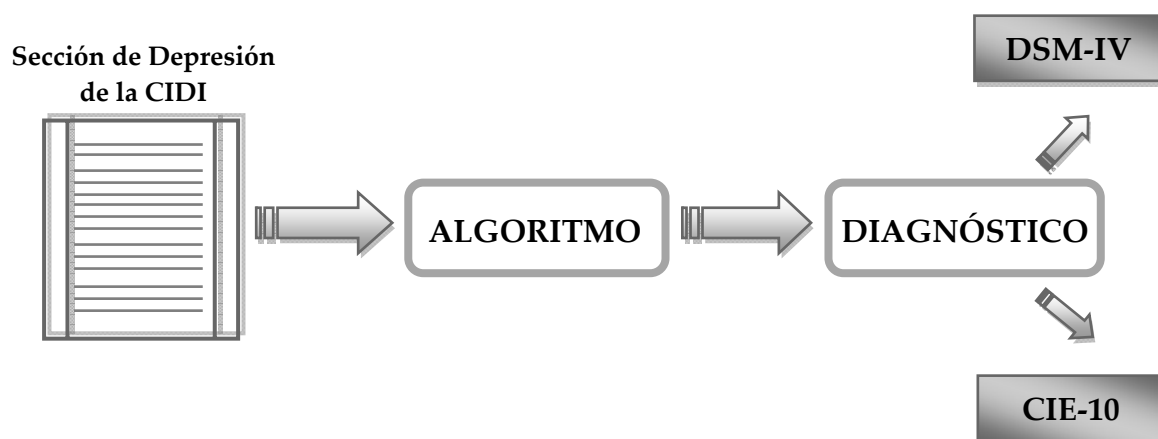


Figura 17.- Diagnóstico de depresión

4. VARIABLES INDEPENDIENTES

En el proyecto PREDICT se han recogido de manera exhaustiva una serie de factores de riesgo utilizando un inventario propio, derivado de medidas autoaplicadas de validez y fiabilidad reconocidas (King et al., 2006).

De todos ellos, sin embargo, se enumeran a continuación sólo aquellos incluidos en el presente trabajo:

- Factores demográficos: como la edad, el sexo, el estado civil, el nivel académico, el alojamiento o la profesión.
- Historia familiar de problemas psicológicos (Qureshi et al., 2005).
- Factores de Riesgo Ambientales: Presencia de **Acontecimientos Vitales Estresantes (AVEs)** (Brugha et al, 1985). Se utilizó la escala de Brugha (1985) para medir los acontecimientos vitales amenazantes ocurridos en los seis meses previos a la entrevista. Esta escala incluye doce acontecimientos vitales graves (TLEs) que conllevan un alto grado de amenaza para el individuo que los sufre (Tabla 9). Una vez administrada la escala, los participantes fueron clasificados en tres grados de exposición a acontecimientos vitales estresantes para facilitar el análisis estadístico. Así, todos los individuos fueron asignados a uno de los tres siguientes grupos: 1: Ningún AVE en los 6 meses previos; 2: Al menos 1 AVE previo; 3: Exposición a dos o más AVEs. Dicha división, aunque parcialmente arbitraria, obedece a que la distribución de la exposición a AVEs resultaba homogénea (aproximadamente un tercio de la muestra en cada grupo) y a que había muy pocos individuos que acumularan 3 ó más AVEs en los

seis meses previos a la entrevista dada la particular severidad de los eventos medidos en esta escala (Threatening Life Experiences).

Tabla 9.- Acontecimientos vitales estresantes

-
- ¿Ha sufrido usted mismo una enfermedad, lesión o agresión grave?
 - ¿Algún familiar cercano ha sufrido una enfermedad, lesión o agresión grave?
 - ¿Ha muerto uno de sus padres, hijos o su pareja/cónyuge?
 - ¿Ha muerto un amigo cercano a la familia o algún otro familiar (tíos, primos, abuelos)?
 - ¿Se ha separado a causa de problemas en su matrimonio?
 - ¿Ha roto una relación estable?
 - ¿Ha tenido algún problema grave con algún amigo cercano, vecino o familiar?
 - ¿Se ha quedado sin empleo o ha buscado empleo durante más de un mes sin éxito?
 - ¿Le han despedido de su trabajo?
 - ¿Ha tenido una crisis económica grave?
 - ¿Ha tenido problemas con la policía o ha comparecido ante un tribunal?
 - ¿Le han robado o ha perdido algún objeto de valor?
-

5. **V**ARIABLES GENÉTICAS INDEPENDIENTES: GENES SERT Y MAOA

En el presente estudio se han analizado dos polimorfismos funcionales: el polimorfismo **5-HTTLPR**, situado en la región promotora del gen del transportador de serotonina y el polimorfismo **uMAOA**, localizado también en la zona promotora, en este caso del gen MAOA. El polimorfismo 5-HTTLPR consiste en una inserción/delección de 44 pares de bases y presenta dos variantes alélicas, una corta (484 ó s) y otra larga (528 ó l) (Heils et al., 1996). El polimorfismo uMAOA es un minisatélite o VNTR (Variable Number of Tandem Repeat) compuesto de una secuencia repetida de 30 pares de bases que puede estar presente en 3, 3.5, 4 y 5 copias (Sabol et al., 1998).

6. **O**BTENCIÓN DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS

Las muestras biológicas se han obtenido en forma de saliva y/o sangre. La toma del frotis bucal la realizó el propio entrevistador al que habíamos entrenado a usar un kit con hisopos estériles diseñado especialmente para este estudio. Cuando el paciente aceptó donar una muestra de sangre, un enfermero del propio centro de salud donde se llevó a cabo la entrevista fue el encargado de hacer la extracción.

Los entrevistadores fueron los responsables de custodiar esas muestras hasta que se recogieron y trasladaron para su procesamiento al laboratorio de análisis genéticos del Dpto. de Medicina Legal, Toxicología y Psiquiatría de la

Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, donde se llevaron a cabo todos los análisis genéticos.

7. ANÁLISIS MOLECULARES

7.1. EXTRACCIÓN DE ADN

El ADN genómico se ha extraído a partir de muestras de saliva de frotis bucal y de sangre total. Para la extracción de ADN a partir de muestras de sangre total se ha utilizado un kit comercial de extracción (SSS, Durviz). Para la extracción a partir de saliva se han utilizado técnicas convencionales de extracción con fenol-cloroformo.

7.2. GENOTIPADO

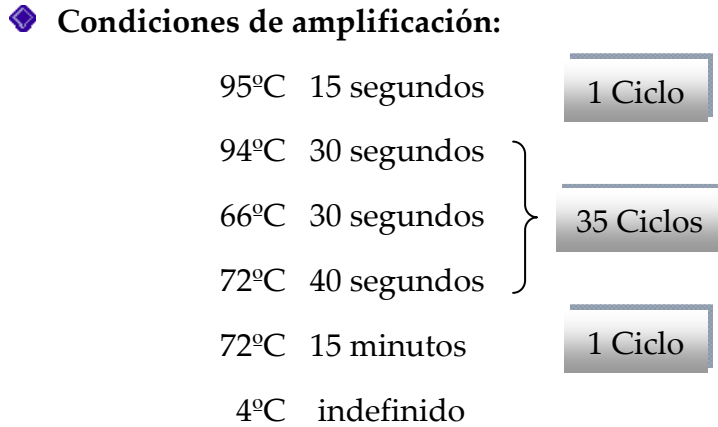
7.2.1. Polimorfismo 5-HTTLPR

Se ha analizado el polimorfismo 5-HTTLPR presente en el promotor del gen SERT utilizando la técnica de amplificación por PCR y posterior electroforesis en gel de agarosa el 2%. La reacción de amplificación se llevó a cabo en un volumen final de 25µl conteniendo 50 ng de ADN, 0,25 µM de cada *primer*, 250 µM de cada uno de los dNTPs, 1 µl de Cl₂Mg (1,5 mM), 50mM de ClK, 10mM de Tris ClH y 0,3 unidades de Taq-polimerasa.

◆ Primers:

* **Primer 1:** 5' - GGC GTT GCC GCT CTG AAT GCC- 3'

* **Primer 2:** 5' - CAG GGG AGA TCC TGG GAG AGG T- 3'



El termociclador utilizado para realizar la reacción de amplificación por PCR ha sido el modelo Perkin Elmer 9600.

Los productos de la PCR fueron separados mediante electroforesis en geles de agarosa al 2% y visualizados con bromuro de etidio en un transiluminador de luz ultravioleta. Los individuos fueron genotipados, según el patrón de bandas visualizado, en homocigotos para el alelo corto (s/s), heterocigotos (l/s), y homocigotos para el alelo largo (l/l) (Figura 18).

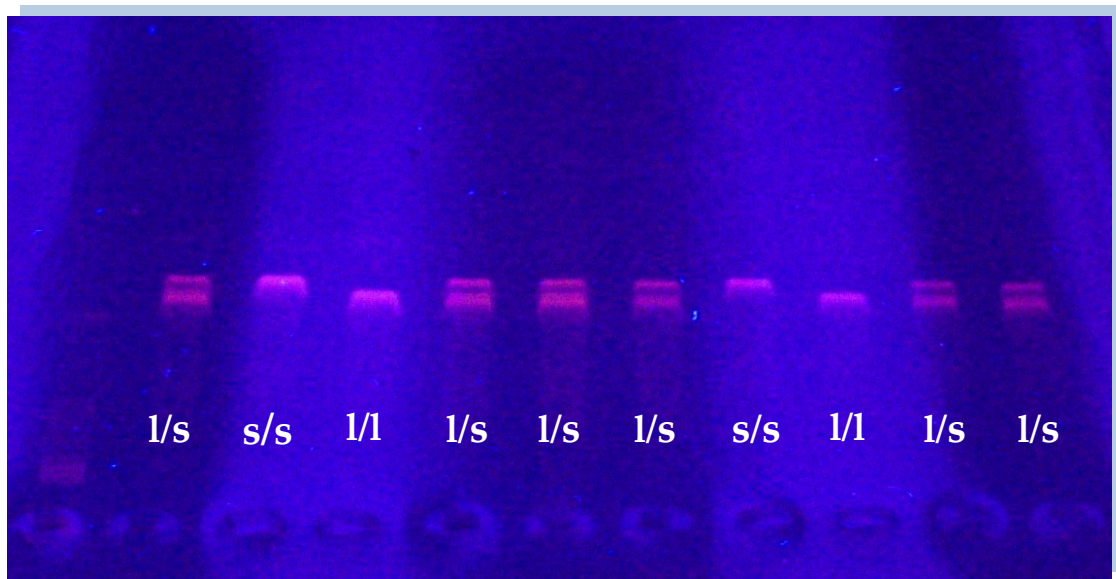


Figura 18. Variabilidad genotípica asociada al polimorfismo 5-HTTLPR del gen SERT. La imagen corresponde a un gel de agarosa al 2% en el que se distinguen los genotipos s/s, s/l y l/l.

7.2.2. Polimorfismo uMAOA

El polimorfismo uMAOA ha sido genotipado mediante amplificación por PCR y posterior electroforesis horizontal en geles de agarosa al 3%. La reacción de amplificación se llevó a cabo en un volumen final de 15µl conteniendo 50 ng de ADN, 0,25 µM de cada *primer*, 250 µM de cada uno de los dNTPs, 1 µl de Cl₂Mg (1,5 mM), 50mM de ClK, 10mM de Tris ClH y 0,2 unidades de Taq-polimerasa.

◆ Primers:

* **Primer 1:** 5'- ACA GCC TGA CCG TGG AGA AG- 3'

* **Primer 2:** 5'- GAA CGG ACG CTC CAT TCG GA- 3'

◆ Condiciones de amplificación:

94°C 2 minutos	}	1 Ciclo
94°C 60 segundos		30 Ciclos
66°C 60 segundos		
72°C 60 segundos		
72°C 15 minutos		1 Ciclo
4°C indefinido		

La reacción de PCR se llevó a cabo en un termociclador modelo Perkin Elmer 9600.

Los productos de la PCR fueron separados mediante electroforesis en geles de agarosa al 3% y visualizados con bromuro de etidio en un transiluminador. Observamos individuos homocigotos para el alelo de baja actividad (3/3), homocigotos para alelos de alta actividad (3.5/3.5; 4/4; 5/5) e individuos heterocigotos (Figura 19). Para llevar a cabo los análisis

estadísticos, los alelos se clasificaron en dos grupos, alelos de baja actividad (3 copias de la secuencia repetida de 30 pb) y alelos de alta actividad (3.5, 4 ó 5 repeticiones), tal y como lo habían hecho otros autores (*Deckert et al., 1999; Schulze et al., 2000; Gutiérrez et al., 2004*). Por otro lado, los genotipos se agruparon en: homocigotos para el alelo de baja actividad (3/3) y portadores de alelos de alta actividad, es decir, homocigotos (3.5/3.5; 4/4; 5/5) o heterocigotos para alelos de alta actividad.

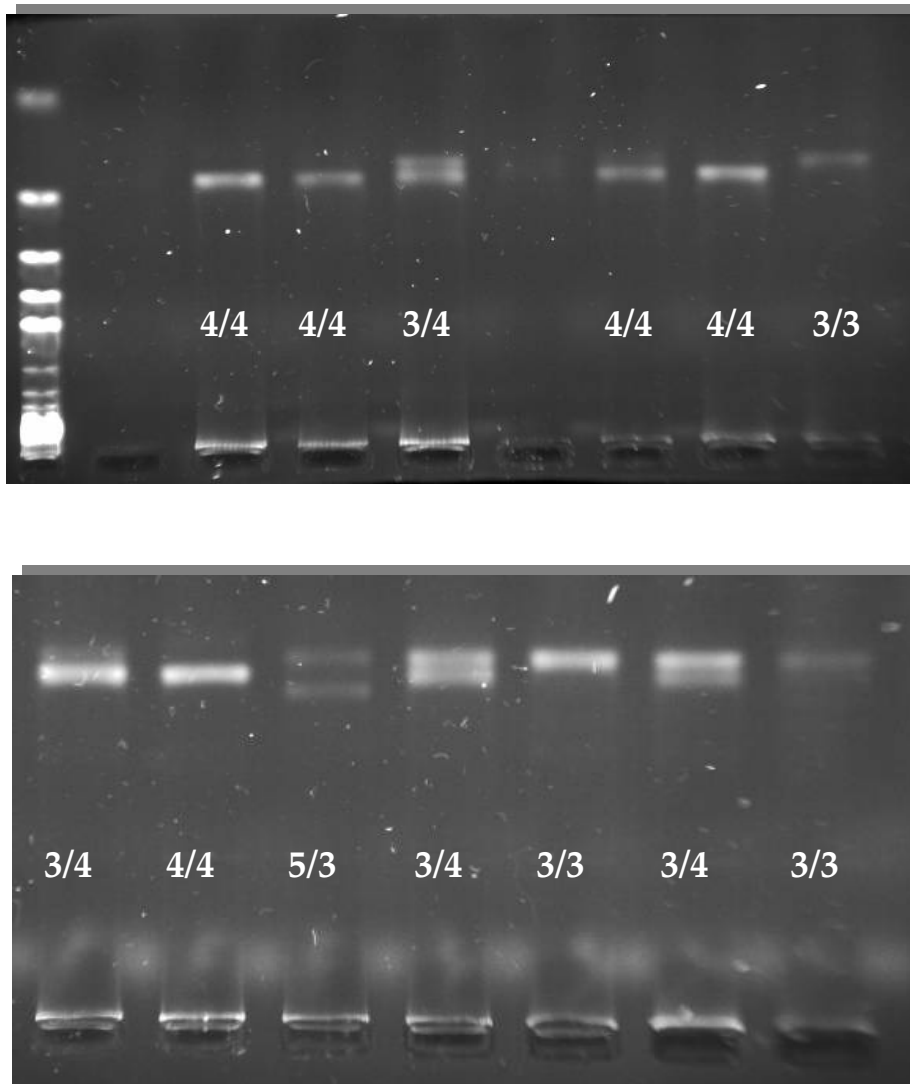


Figura 19. Variabilidad genotípica asociada al polimorfismo uMAOA del gen MAOA. Las dos imágenes corresponden a sendos geles de agarosa al 3% en los que se observan diferentes combinaciones genotípicas.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El equilibrio Hardy Weinberg para las frecuencias genotípicas fue analizado tanto en pacientes como en controles, utilizando el test de chi cuadrado (paquete estadístico EPI Info VI y SPSS v.12.0). Este mismo test estadístico fue utilizado para comparar la distribución de frecuencias alélicas y genotípicas entre grupos de enfermos deprimidos y controles. Se aplicaron modelos de regresión logística para testar perfiles de riesgo genético y/o ambiental concretos, definidos apriorísticamente, de vulnerabilidad a la depresión. Dichos modelos de regresión logística se usaron para ajustar las asociaciones o interacciones por posibles factores confusores tales como el sexo, la edad, la historia familiar de problemas psicológicos entre familiares de primer grado y/o el trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Se estimaron también los riesgos (odds ratio, con intervalos de confianza del 95%) que conferirían para los distintos fenotipos clínicos las variantes genéticas analizadas. Todos los análisis estadísticos desarrollados en los artículos incluidos en esta tesis, fueron análisis transversales basados en los datos obtenidos en el tiempo 1 (T1).

IV. RESULTADOS

1. RESUMEN DE LOS RESULTADOS

En este capítulo se resumen los principales resultados de los tres artículos de investigación que conforman esta tesis doctoral.

1.1. DESCRIPTIVOS DE LA MUESTRA Y PARTICIPACIÓN

De los 1524 individuos a los que se invitó a participar en el estudio PREDICT-Gene, 1228 (81%) aceptaron dando su consentimiento informado y donaron una muestra biológica (Figura 20). Tanto los casos como los controles tenían un origen poblacional equivalente, siendo todos ellos individuos caucasoides españoles. En la Tabla 10 se muestra el perfil sociodemográfico y clínico de la muestra.

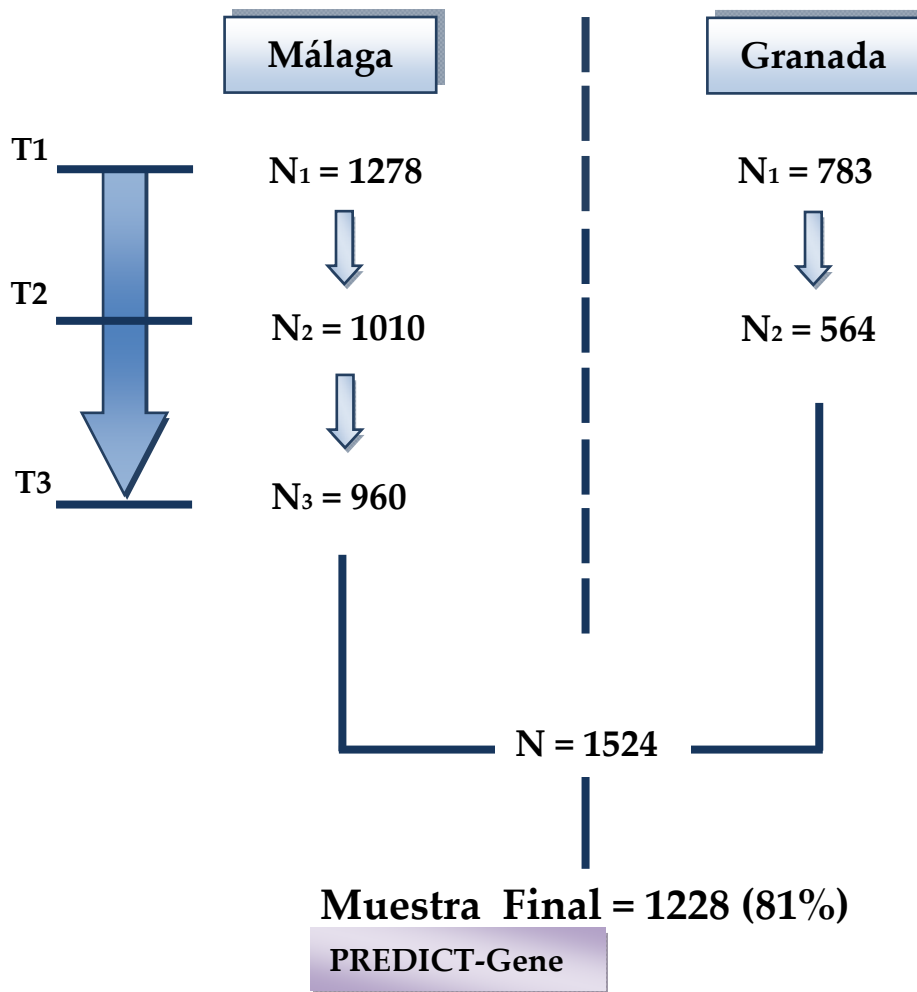


Figura 20. Éxito de participación y seguimiento del estudio.

Tabla 10. Perfil sociodemográfico y clínico de la muestra.

VARIABLES	FRECUENCIAS
Sexo	
Hombres	344 (28%)
Mujeres	884 (72%)
Edad media	50.3 años (DE 15.2)
Nivel académico	
Secundaria o superior	321 (34.4%)
Primaria	750 (61%)
Sin estudios/analfabeto	57 (4.6%)
Estado civil	
Casado/pareja	855 (69.6%)
Separado/divorciado	72 (5.9%)
Viudo	108 (8.8%)
Soltero	193 (15.7%)
Alojamiento	
Sólo	95 (7.7%)
Con otros	1133 (92.3%)
Profesión	
Trabajando	382 (31.1%)
Labores domésticas	337 (27.5%)
Minusválido/retirado	390 (31.8%)
Otros	119 (9.6%)
Episodio depresivo ICD-10	
Deprimido	421 (34.3%)
No deprimido	807 (65.7%)
Episodio depresivo severo ICD-10*	
Deprimido	284 (26.0%)
No deprimido	807 (74%)
Depresión mayor DSM-IV**	
Deprimido	243 (19.9%)
No deprimido	980 (80.1%)

*Episodio depresivo severo ICD-10 (se han excluido los casos leves y moderados)

**Diagnóstico DSM-IV no disponible para cinco participantes

1.2. ESTUDIO DE ASOCIACIÓN GENÉTICA ENTRE EL POLIMORFISMO 5-HTTLPR Y LA DEPRESIÓN

1.2.1. Asociaciones crudas con depresión

La distribución de las frecuencias genotípicas en el grupo de pacientes con depresión y en el de controles se encontraba en equilibrio Hardy-Weinberg.

Se observó que el alelo de riesgo (s) era significativamente más frecuente en casos que en controles, tanto en los que mostraban un episodio depresivo ICD-10 (OR=1.24 (1-1.54); $X^2= 3.83$; $p=0.050$), como en los que presentaban un episodio depresivo grave (OR=1.31 (1.02-1.68); $X^2= 4.65$; $p=0.031$). Además, también se observó una asociación lineal estadísticamente significativa entre el número de alelos s y el incremento de la gravedad de la depresión ($X^2= 4.37$; $DF= 1$; $p=0.037$). Es decir, en los individuos con uno o dos alelos s, el riesgo para depresión fue mayor a medida que aumentaba la severidad del episodio depresivo. Si se comparan los individuos con genotipo s/s contra el resto (l/s o l/l) a través de los episodios depresivos de gravedad creciente, esta asociación lineal se hace más pronunciada ($X^2= 6.13$; $DF= 1$; $p=0.013$) (Figura 21).

Asimismo, se encontró una asociación de la depresión (episodio depresivo y episodio depresivo grave) con la presencia de la historia familiar previa de problemas psicológicos entre familiares de primer grado. La depresión no se asoció con el estado civil, la situación profesional, alojamiento o el nivel educativo en esta muestra. Sin embargo, sí estaba fuertemente asociada con el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) ($p=0.0001$, tanto para un

episodio depresivo ICD-10 como para un episodio depresivo grave ICD-10). El TAG no se encontró asociado con el genotipo s/s del polimorfismo 5-HTTLPR ($p=0.19$).

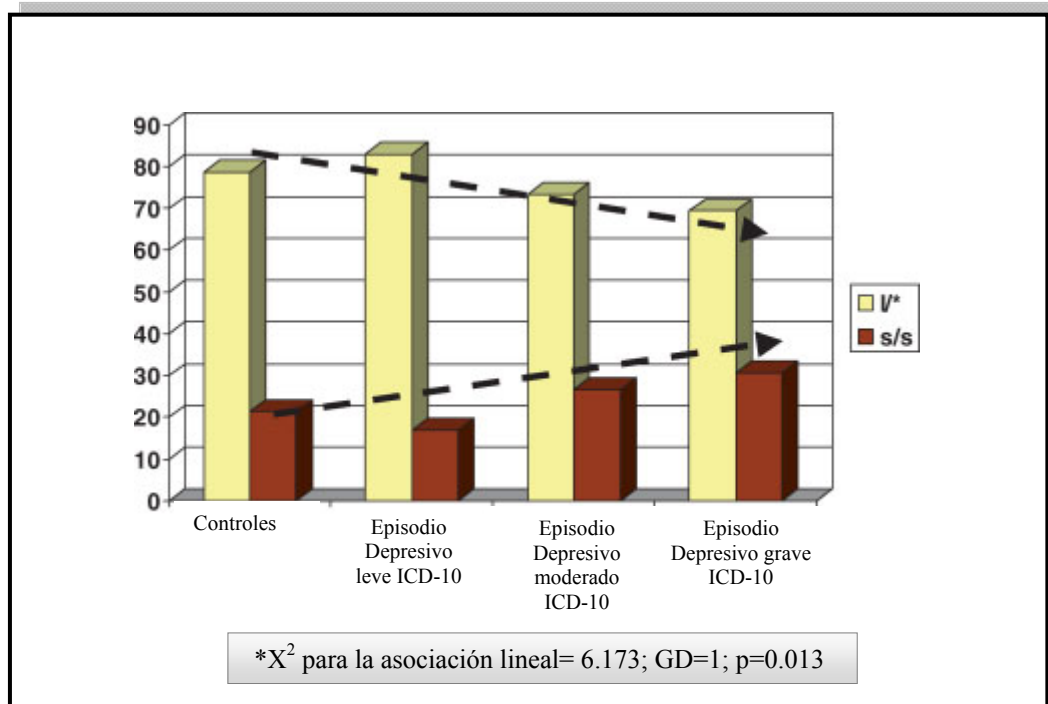


Figura 21. Asociación lineal entre el incremento de la severidad de un episodio depresivo ICD-10 y el genotipo s/s.

1.2.2. Asociaciones independientes entre el genotipo s/s y la depresión

Las asociaciones entre el genotipo s/s y las dos variables depresivas se ajustaron por tres modelos multivariantes diferentes. En el modelo A, la asociación se ajustó por sexo y edad; en el modelo B se ajustó por sexo, edad e historia familiar de problemas psicológicos; finalmente, en el modelo C se ajustaron por las variables del modelo B más el trastorno de ansiedad generalizada comórbido.

A través de estos tres modelos, la asociación entre el genotipo s/s y la depresión permanece estadísticamente significativa. Además, estas asociaciones independientes son más fuertes cuanto más grave es el fenotipo depresivo (Figura 22).

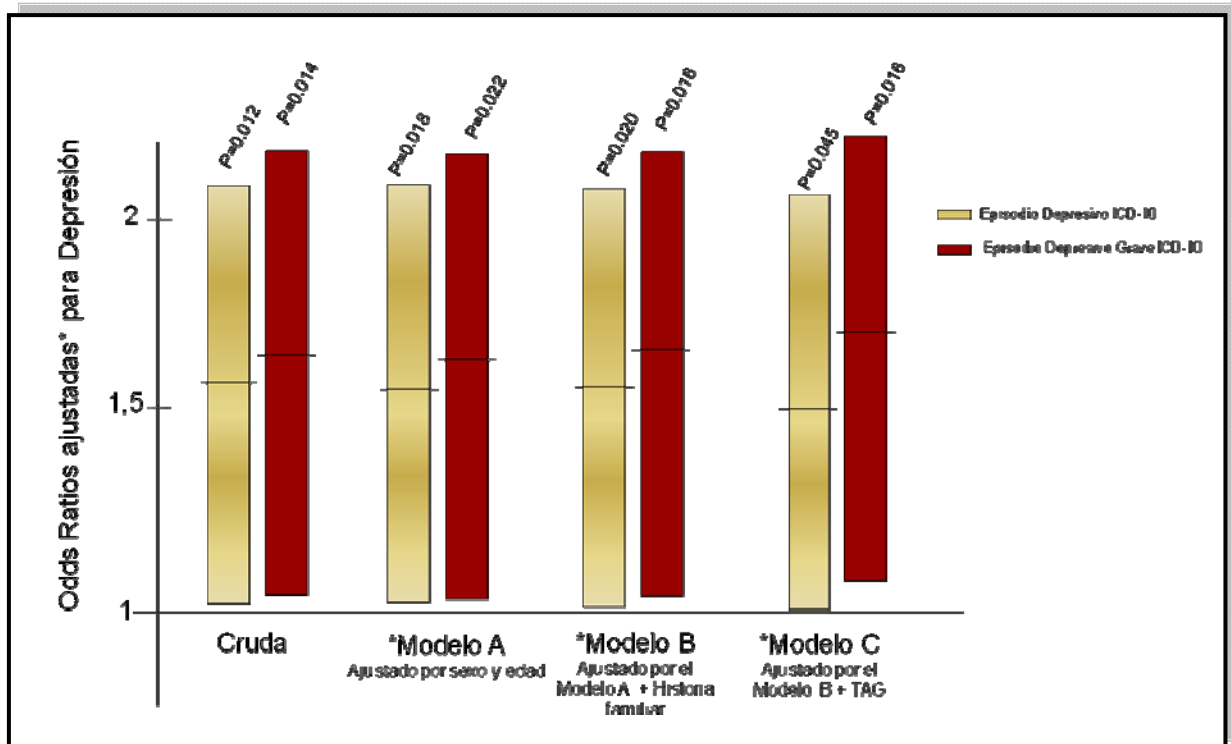


Figura 22. Asociación entre el genotipo s/s y la depresión (odds ratio ajustadas con el 95% IC).

Estos resultados se describen de forma más detallada en el artículo: **“The 5-HTTLPR Genotype at the Serotonin Transporter Gene (SLC6A4) Increases the Risk for Depression in a Large Cohort of Primary Care Attendees: The PREDICT-Gene Study”**. J.A. Cervilla, M. Rivera, E. Molina, F. Torres-González, J.A. Bellón, B. Moreno, J.D. Luna, J.A. Lorente, Y. de Diego-Otero, M. King, I. Nazareth, B. Gutiérrez y PREDICT Study Core Group. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 141

1.3. ESTUDIO DE INTERACCIÓN GENÉTICO-AMBIENTAL Y RIESGO PARA DEPRESIÓN

1.3.1. Asociaciones con depresión

Los resultados muestran que la depresión está asociada con el genotipo s/s del polimorfismo 5-HTTLPR, tal y como se ha visto en el apartado anterior. En resumen, la asociación entre el genotipo s/s y la depresión era independiente de la edad, el sexo, la historia familiar de problemas psicológicos entre familiares de primer grado y el trastorno de ansiedad generalizada. Estas asociaciones resultaban más fuertes cuanto más grave era el episodio depresivo.

Las dos variables de depresión analizadas (episodio depresivo ICD-10 y episodio depresivo grave ICD-10) están asociadas de forma independiente con la exposición previa a los acontecimientos vitales estresantes, incluso cuando esta asociación se ajustó por edad, sexo, estado civil, nivel educativo e historia familiar de problemas psicológicos. A medida que se incrementa el número de acontecimientos vitales estresantes, aumenta de forma significativa y lineal el riesgo para padecer depresión (Figura 23).

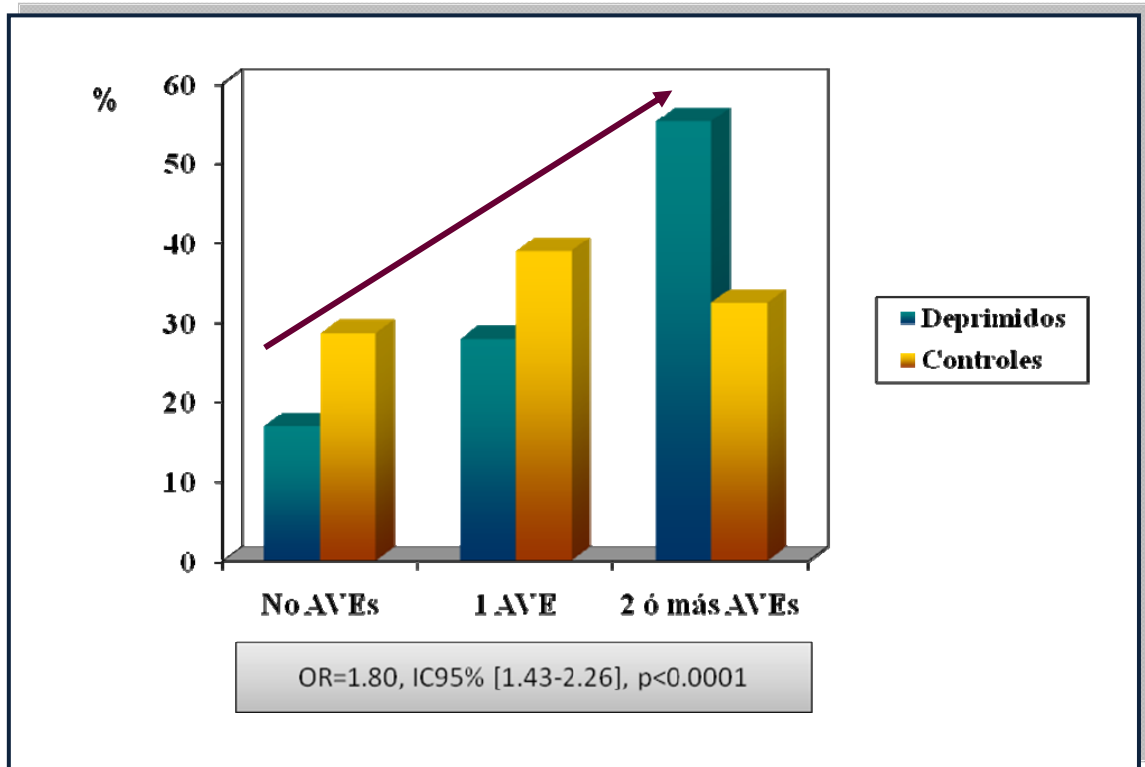


Figura 23. Acontecimientos vitales estresantes y riesgo para depresión.

1.3.2. Riesgo para depresión en función de la variabilidad del gen SERT y de los Acontecimientos Vitales Estresantes

Los resultados muestran que el polimorfismo 5-HTTLPR modifica significativamente el riesgo para la depresión conferido por el nivel creciente de exposición a los acontecimientos vitales estresantes (Figura 24). El número de acontecimientos vitales estresantes incrementa más el riesgo para padecer depresión en individuos genéticamente vulnerables, portadores en homocigosis del alelo s, c i e en individuos portadores de otras combinaciones alélicas (l/s o l/l). El efecto de la interacción es mayor cuando tenemos en cuenta un episodio depresivo grave ICD-10 (Figura 24).

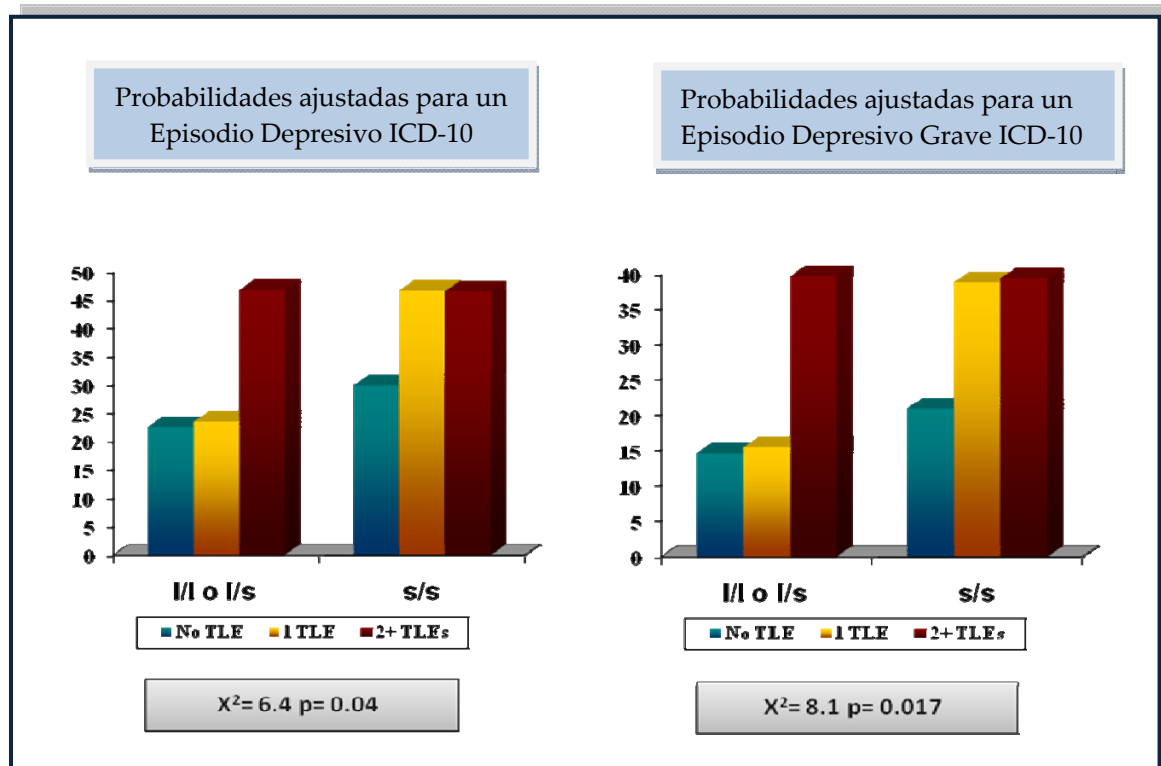


Figura 24. Interacción entre el genotipo s/s y los acontecimientos vitales estresantes y riesgo para depresión (ajustada).

La interacción en los dos diagnósticos depresivos sigue siendo estadísticamente significativa después de ajustar por sexo, edad e historia familiar de problemas psicológicos entre familiares de primer grado (Figura 24).

Estos resultados se describen de forma más detallada en el artículo: **“The risk for depression conferred by stressful life events is modified by variation at the serotonin transporter 5-HTTLPR genotype: evidence from the Spanish PREDICT-Gene cohort”**. J.A. Cervilla, E. Molina, M. Rivera, F. Torres-González, J.A. Bellón, B. Moreno, J.D. Luna, J.A. Lorente, F. Mayoral, M. King, I. Nazareth, PREDICT Study Core Group y B. Gutiérrez. *Molecular Psychiatry* (2007) 12, 748-755.

1.4. ESTUDIO DE ASOCIACIÓN GENÉTICA ENTRE EL POLIMORFISMO μ MAOA Y LA DEPRESIÓN

Las frecuencias genóticas estaban en equilibrio Hardy-Weinberg tanto en el grupo de pacientes como en el de controles.

Inicialmente, los análisis se llevaron a cabo en hombres y mujeres por separado, debido a que el gen de la MAOA se encuentra en el cromosoma X. En el grupo de mujeres, tanto los alelos como los genotipos de alta actividad (3.5, 4 y 5) estaban significativamente asociados con los tres fenotipos depresivos analizados (episodio depresivo ICD-10; episodio depresivo grave ICD-10 y depresión mayor DSM-IV). Sin embargo, en hombres estas asociaciones no resultaron ser estadísticamente significativas. En la Figura 25 se representa la distribución de los genotipos en pacientes y en controles, separada por sexos. Los genotipos portadores de alelos de alta actividad son más frecuentes en pacientes con depresión que en controles, tanto en hombres como en mujeres.

Las asociaciones entre la depresión y los alelos o genotipos de alta actividad al analizar toda la muestra (hombres y mujeres) eran estadísticamente significativas (episodio depresivo ICD-10: OR= 1.98 (1.42-1.77); $p=0.00002$; episodio depresivo grave ICD-10: OR= 2.05 (1.38-3.05); $p=0.0002$; depresión mayor DSM-IV: OR= 1.91 (1.26-2.91); $p= 0.0014$). Cuando se ajustaron todos los análisis por edad y sexo en el caso de la muestra total, o por edad cuando se estudiaban hombres y mujeres por separado, las asociaciones siguieron siendo estadísticamente significativas (Figura 26).

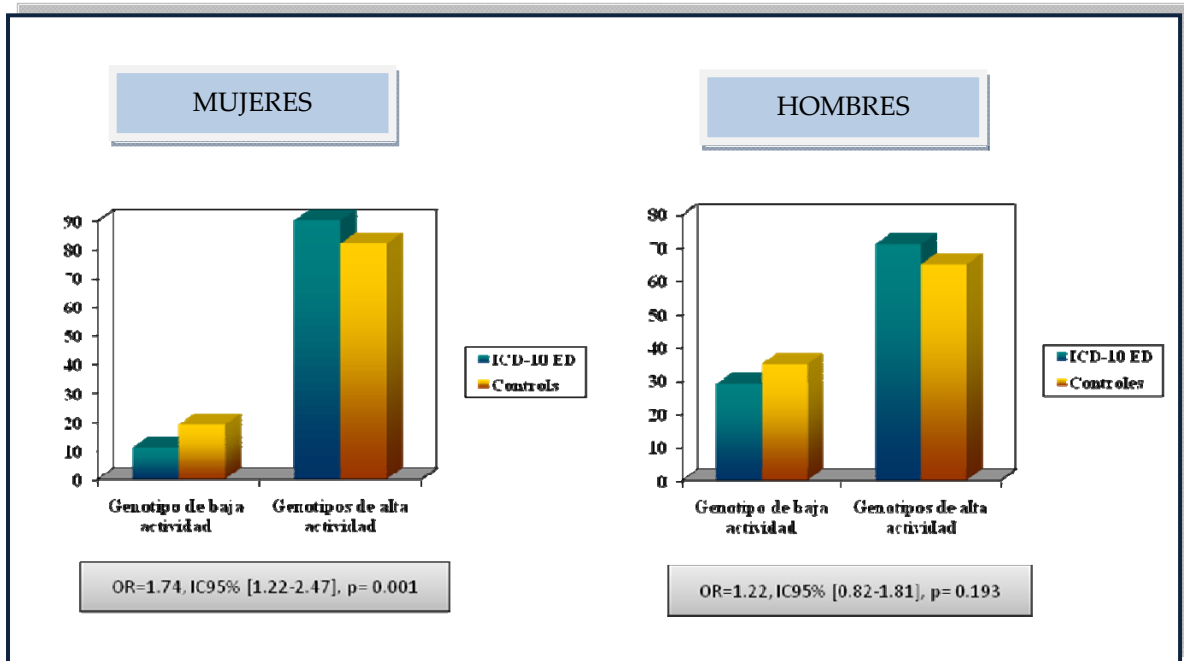
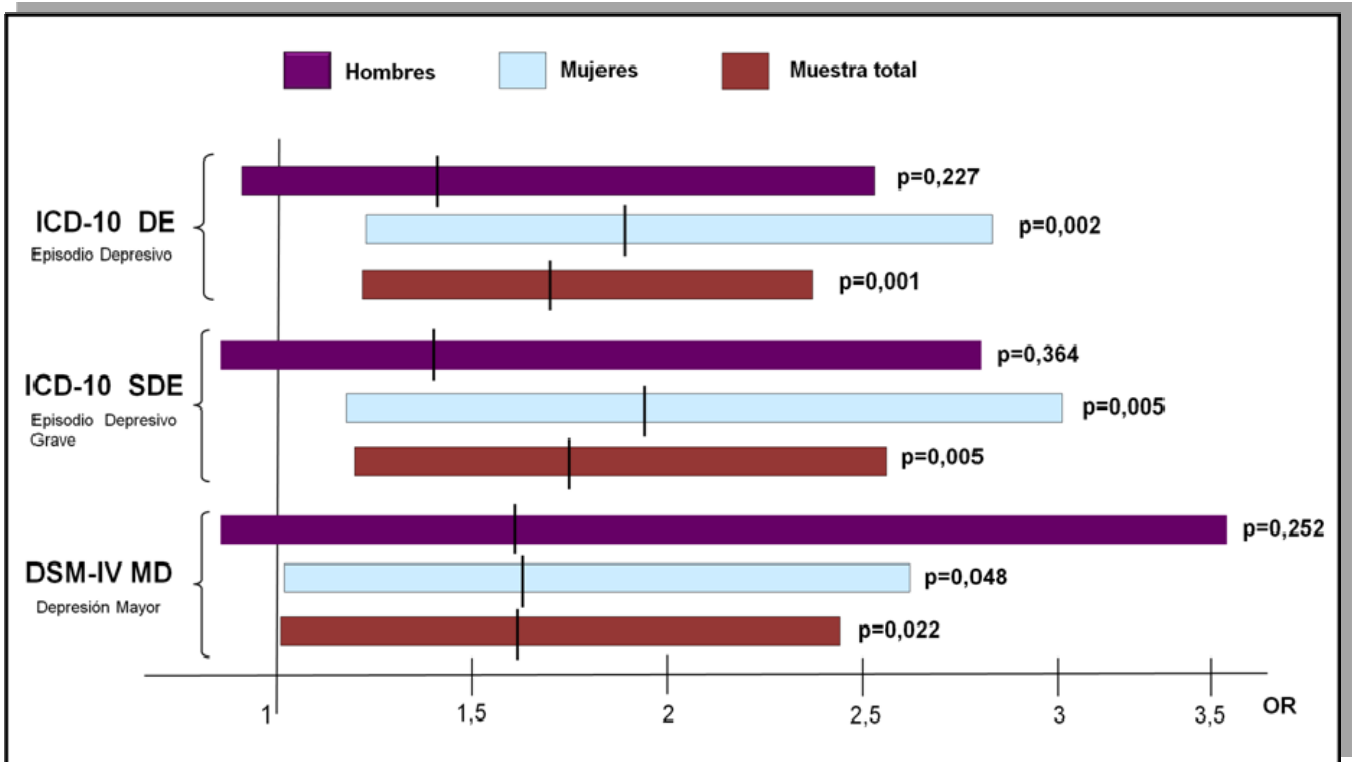


Figura 25. Asociación entre el polimorfismo uMAOA y riesgo para un episodio depresivo ICD-10.



*Ajustado por edad cuando se analizan hombres y mujeres por separado.

*Ajustado por sexo y edad cuando se analiza toda la muestra (hombres y mujeres)

Figura 26. Odds Ratios ajustadas *(95% IC) para la asociación entre los genotipos de alta actividad del polimorfismo uMAOA y la depresión.

Estos resultados se describen de forma más detallada en el artículo: **“High-activity variants of the uMAOA polymorphism increase the risk for depression in a large primary care sample”**. M. Rivera, B. Gutiérrez, E. Molina, F. Torres-González, J.A. Bellón, B. Moreno- Küstner, M. King, I. Nazareth, L.J. Martínez-González, E. Martínez-Espín, M.M. Muñoz-García, E. Motrico, T. Martínez-Cañavate, J.A. Lorente, J.D. Luna y J.A. Cervilla. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*.

2. ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

ARTÍCULO 1

**“The 5-HTTLPR Genotype at the Serotonin Transporter Gene (SLC6A4)
Increases the Risk for Depression in a Large Cohort of Primary Care
Attendees: The PREDICT-Gene Study”**

J.A. Cervilla, **M. Rivera**, E. Molina, F. Torres-González, J.A. Bellón, B. Moreno,
J.D. Luna, J.A. Lorente, Y. de Diego-Otero, M. King, I. Nazareth, PREDICT
Study Core Group y B. Gutiérrez

American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)

141B: 912-917 (2006)

RESUMEN

Hasta ahora no se han obtenido resultados concluyentes en los meta-análisis y estudios previos que han analizado si el genotipo s/s del polimorfismo 5-HTTLPR del transportador de serotonina confiere un riesgo incrementado para depresión. Por eso, hemos analizado la asociación entre el genotipo s/s y la depresión en una amplia cohorte (n= 737), cuidadosamente evaluada, de españoles que han participado en un estudio europeo basado en la búsqueda de variables predictoras de depresión en atención primaria (Estudio PREDICT) (King et al., 2006; King et al., 2008).

A los participantes se les administró la subescala de la entrevista diagnóstica compuesta internacional CIDI, la cual permite el diagnóstico de un episodio depresivo, utilizando criterios ICD-10. Además se genotiparon para el polimorfismo 5-HTTLPR.

Se llevaron a cabo las asociaciones entre el genotipo s/s y la depresión utilizando dos fenotipos depresivos (episodio depresivo ICD-10 y episodio depresivo severo ICD-10), mediante modelos univariantes y multivariantes. Encontramos una asociación entre el genotipo s/s y las dos definiciones utilizadas de depresión independientemente del sexo, la edad, la historia familiar de problemas psicológicos entre familiares de primer grado y/o la presencia de un trastorno de ansiedad generalizada.

Cuando se comparan los individuos homocigotos con el resto, las odds ratios ajustadas para un episodio depresivo ICD-10 y un episodio depresivo severo ICD-10 resultaron 1.50 (95% IC: 1.0-2.2; p= 0.045) y 1.79 (95% IC: 1.1-2.8;

p= 0.016), respectivamente. La asociación es significativamente más fuerte conforme aumentaba la severidad de la depresión ($X^2=6.1$ para la asociación lineal; p= 0.013), lo que sugiere una relación dosis dependiente del pequeño pero significativo efecto de riesgo del genotipo s/s.

Nuestros resultados concuerdan con los trabajos previos que sugieren un efecto pequeño pero independiente del genotipo s/s del polimorfismo 5-HTTLPR en el incremento del riesgo para la depresión. Es la primera ocasión en que se demuestra asociación en dos fenotipos depresivos y ajustando por el paquete de confusores descrito.

The 5-HTTLPR s/s Genotype at the Serotonin Transporter Gene (SLC6A4) Increases the Risk for Depression in a Large Cohort of Primary Care Attendees: The PREDICT-Gene Study

Jorge A. Cervilla,^{1,2} Margarita Rivera,¹ Esther Molina,¹ Francisco Torres-González,¹ Juan A. Bellón,³ Berta Moreno,^{1,5} Juan de Dios Luna,⁴ José A. Lorente,¹ Yolanda de Diego-Otero,⁵ Michael King,⁶ Irwin Nazareth,⁷ Blanca Gutiérrez,^{1,2} and PREDICT Study Core Group[†]

¹Departamento de Medicina Legal, Toxicología y Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, Spain

²Instituto de Neurociencias, Universidad de Granada, Granada, Spain

³Centro de Atención Primaria "El Palo", Departamento de Medicina Preventiva, Universidad de Málaga, Málaga, Spain

⁴Departamento de Bioestadística, Universidad de Granada, Granada, Spain

⁵Fundación IMABIS, Málaga, Spain

⁶Academic Department of Psychiatry, University College and Royal Free School of Medicine, London, UK

⁷Department of Primary Care & Population Sciences, UCL & MRC General Practice Research Framework, London, UK

Previous reports and meta-analyses have yielded inconclusive results as to whether the s/s genotype at the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism confers increased risk for depression. We tested the association between s/s genotype and depression in a large cohort (n = 737) of Spanish primary care consecutive attendees participating in a European study on predictors for depression in primary care (PREDICT study). Participants were administered the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) depression subscale allowing diagnoses using ICD-10 criteria for depressive episodes. Participants were genotyped to establish 5HTTLPR genotype. Both univariable and multivariable associations between the s/s genotype and depression were tested twice using two different depressive outcomes (ICD-10 depressive episode and ICD-10 severe depressive episode). We found an association between the s/s genotype and both depressive outcomes that was independent of age, sex, family history of psychological problems among first degree relatives and presence of comorbid generalized anxiety disorder. When comparing s/s homozygous versus the rest, the adjusted odds ratio for any ICD-10 depressive episode and for severe ICD-10 depressive episode were 1.50 (95% CI: 1.0–2.2; P = 0.045) and

1.79 (95% CI: 1.1–2.8; P = 0.016), respectively. The association was significantly stronger with increasing severity of depression (χ^2 for linear association = 6.1; P = 0.013) suggesting a dose-dependent relationship. Our results are consistent with previous reports suggesting a small but independent effect by the s/s 5-HTTLPR genotype increasing the risk for depression.

© 2006 Wiley-Liss, Inc.

KEY WORDS: depression; 5-HTTLPR; serotonin transporter; association; generalized anxiety

Please cite this article as follows: Cervilla JA, Rivera M, Molina E, Torres-González F, Bellón JA, Moreno B, de Dios Luna J, Lorente JA, de Diego-Otero Y, King M, Nazareth I, Gutierrez B, PREDICT Study Core Group. 2006. The 5-HTTLPR s/s Genotype at the Serotonin Transporter Gene (SLC6A4) Increases the Risk for Depression in a Large Cohort of Primary Care Attendees: The PREDICT-Gene Study. *Am J Med Genet Part B* 141B:912–917.

INTRODUCTION

Family, twin, and adoption studies have shown evidence for a genetic vulnerability to depression although specific genes involved in its aetiology are still to be identified [Jones, 2004]. The serotonin transporter gene (SLC6A4) is a candidate gene for depression as it plays a key role in serotonergic neurotransmission and its protein product is the central target for most antidepressant drugs.

One of the polymorphisms described in that gene, the 5-HTTLPR, consists of an insertion/deletion polymorphism in the promoter region. Its short variant (s allele) reduces the transcriptional efficiency of the gene resulting in decreased serotonin transporter expression in the neuron [Lesch, 1996]. Independent studies have shown that individuals with s alleles tend to have a poorer response to selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) antidepressant treatment [Zanardi, 2001; Arias et al., 2003; Serretti, 2004]. However, the assumption that expression of variants is associated with mental disorders or response to antidepressants has recently been questioned [Lim et al., 2006; Parsey, 2006]. Consequently, the role of 5HTTLPR genotype in the origin of depression remains

[†]Miguel Xavier, Igor Slav, Heidi-Ingrid Maaros, Jan Neelman, Francisco Torres-Gonzalez, Irwin Nazareth and Michael King.

Grant sponsor: Vth Framework Program of the European Commission; Grant sponsor: University of Granada; Grant number: 30.PP.00.5000; Grant sponsor: Ministry of Education and Science (Spain); Grant number: SAF-2004-01310.

*Correspondence to: Prof. Jorge A. Cervilla, & Dr. Blanca Gutiérrez, Department of Psychiatry and Institute of Neurosciences, Faculty of Medicine, University of Granada, Avenida de Madrid 11, 18012 Granada, Spain. E-mail: jacb@ugr.es

Received 14 July 2006; Accepted 20 September 2006

DOI 10.1002/ajmg.b.30455

unclear and controversial. Thus, while some reports describe an association between depression and the *s/s* genotype at the 5-HTTLPR polymorphism [Kunugi, 1997; Bellivier, 1998; Gutierrez, 1998; Ramasubbu et al., 2006], most studies have failed to report such association [Collier, 1996; Stober et al., 1996; Furlong, 1998]. Meta-analyses have also yielded inconclusive results in that some suggest that *s/s* individuals have a higher risk for unipolar depression but just a modest trend for bipolar depression [Furlong, 1998; Lotrich and Pollock, 2004] while others indicate that the *s/s* genotype increases the risk for bipolar depression but not for unipolar depression [Anguelova et al., 2003; Lasky-Su et al., 2005]. An association has also been reported between the 5-HTTLPR polymorphism and anxiety traits and generalized anxiety disorder (GAD) [Ohara et al., 1998; Lesch, 1999; You et al., 2005]. Also recently, the 5HTTLPR genotype has been shown to modulate the risk effect for depression conferred by social adversity [Caspi, 2003; Zammit and Owen, 2006].

Further evidence on the potential association between 5-HTTLPR polymorphism and depression is urgently needed as conflicting results may reflect lack of statistical power and/or heterogeneous sampling [Anguelova et al., 2003; Hoefgen, 2005; Lasky-Su et al., 2005]. The current study utilizes the Spanish cohort of a large European survey of risk factors for depressive episodes among primary care attendees, the PREDICT study [King, 2006]. Our objective was to explore the association between the 5-HTTLPR polymorphism and depression in a large, carefully evaluated cohort. In particular, we hypothesized that the *s/s* genotype at the 5-HTTLPR locus significantly increases the risk for depression.

METHODS

Study Design

The PREDICT-Gene is a genetic association study using a sample of all Spanish participants in a large study of onset of depression in European primary care attendees (PREDICT study). Both PREDICT and the PREDICT-Gene studies were approved by the relevant research ethics committees. A description of the study design and its method has been reported elsewhere [King, 2006]. In brief, the PREDICT study is a 1-year prospective study assessing consecutive general practice attendees at 0 (Time-1), 6 (Time-2), and 12 months (Time-3). Only cross-sectional (Time-1) data are used for the purpose of this analysis.

Setting and Sample

Consecutive attendees to nine primary care centres in the area of Malaga (Spain) who were aged 18–75 were asked to participate between April 2003 and September 2004. Attendees over 75 were excluded because of higher prevalence of cognitive impairment after that age. Participants unable to understand Spanish, as well as those with an organic mental disorder and/or any terminal illness, were also excluded. The participant's family doctor asked his/her patient to take part and the time-1 interviews, undertaken by three trained researchers, started within 2 weeks of informed consent being provided. No genetic study was initially linked to the PREDICT study protocol, as its aim was to construct a predictive model of depression for use by general practitioners. Consequently, at time-3 further informed consent was requested to obtain a biological sample for genetic analysis consisting of 10 cc of blood and/or up to 4 mouth swabs for saliva collection.

Measuring Non-Genetic Independent Variables

The PREDICT risk factor assessment was shown to have adequate test-retest reliability [King, 2006]. In brief, the risk

factors for depression were either based on previously validated measures, concerned exposures (such as socio-demographic data) that are likely to be reported with a high degree of reliability, or (where new questions were developed, e.g., family history of psychological problems and living arrangements) were subjected to reliability testing at the outset of the study [King, 2006]. The anxiety section the Spanish version of the Patient Health Questionnaire (PHQ) was used to develop a DSM-IV diagnosis of GAD [Spitzer et al., 1999; Diez-Quevedo et al., 2001].

SLC6A4 Genotyping

DNA from both blood and saliva was obtained by standard procedures. The 5-HTTLPR polymorphism at SLC6A4 was genotyped in all samples. Amplification of genomic DNA was performed using 50 ng of DNA, 0.25 μ M of each primer (forward: 5'-GGC GTT GCC GCT CTG AAT GCC-3' and reverse: 5'-CAG GGG AGA TCC TGG GAG AGG T-3'), 250 μ M each of dATP, dCTP, dGTP, and dTTP, 1.5 mM MgCl₂, 50 mM KCl, 10 mM Tris-HCl and 0.3 units of DNA polymerase in a total volume of 25 μ l. Samples were amplified for an initial cycle of 8 min at 95°C followed by 35 cycles each consisting of 30 sec at 95°C, 30 sec at 62°C and 1 min at 72°C. After amplification genotypes were resolved by a 2% agarose gel electrophoresis and ethidium bromide staining.

Outcome Measures of Depression

Six months prevalence of ICD-10 depressive episode (mild, moderate or severe) was ascertained using the depression section of the Composite International Diagnostic Interview (CIDI). The CIDI was administered by trained lay-interviewers. In order to validate our own findings we tested our hypothesis twice performing parallel analyses using first ICD-10 depressive episode of any severity as our depression outcome and then repeating the analyses considering as cases of depression only those that were diagnosed with ICD-10 depressive episode of severe intensity. No measures of bipolarity were used in this study.

Data Quality Control

Data quality was monitored to ensure that the project yielded data of the highest validity and reliability. The Spanish version of the PREDICT risk assessment questionnaires were translated from English and then back translated by professional translators before the coordinating center in London finally verified no major discrepancy in any back-translation. At a local level, each interview was checked for completion by each interviewer, all of whom had previously undergone a standardized training on: administering the CIDI and the risk factor questionnaire; recruitment and interviewing of patients and data management. A Spanish research coordinator made two assessments of each interviewer during the time-1 interviews to monitor the adequacy of the interview and tackle any problems as they arose. Before transferring data to the coordinating center, data quality control sheets were used and progress reports were submitted every 6 months to allow critical assessment by the PREDICT study steering group during regular project management meetings. 10% of data were double-entered and only 0.13% of input errors were detected and corrected.

Statistical Analysis

The data were analyzed using the SPSS 13.0 statistical package. An initial exploratory analysis was performed to study the distribution of both independent and dependent variables. Univariable associations were explored, using

parametric or non-parametric significance tests as appropriate. Bivariable risks were estimated initially using classical stratified analysis. Using a multivariable logistic regression analysis, Odds Ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI) for depression were calculated in carriers and non-carriers of SLC6A4 allelic risk combinations. Three models containing increasing numbers of potential confounders were used to test the main hypothesis, that is, that depression is associated with s/s/genotype. Model A adjusted the association between depression and s/s genotype by age and gender only; Model B made adjustment for variables included in model A and family history of psychological problems and Model C in addition to the variables explored in Model B included the presence of GAD.

RESULTS

Sample and Frequencies

Out of 922 participants at Time 3, 737 (80%) provided informed consent to be included in the genetic sub-study (PREDICT-Gene) and agreed to provide a biological sample for

genetic testing ($n = 737$). Table I summarizes the frequencies of all the study variables in the analysis. 71.8% of the sample were women (529) whilst 28.2% were men (208). Participants' mean age was 49 years ($SD = 15.2$). All 737 participants were of Spanish ethnic origin. Most were: married or living with a partner (71%); had primary (60%) or secondary schooling as their highest educational level (33.6%); were working either in (30%) or away from home (30.3%); 15.9% were retired and 5.2% unemployed. A family history of any psychological disorder amongst at least one first degree relative was present in 36.6% of patients. The allelic frequencies found were 50.95% for the l allele and 49.05% for the s allele. The frequencies for the three genotypes at the 5-HTTLPR polymorphism were as follows: long/long (l/l): 192 (26.1%); long/short (l/s): 367 (49.88%); and short/short (s/s): 178 (24.1%). One hundred twenty-six participants (17.3%) were detected by the PHQ PRIME-MD interview as having GAD. Participants who agreed to take part in the genetic analysis did not vary systematically in terms of sex (female gender: 74% vs. 71%; $\chi^2 = 0.47$; $P = 0.49$), mean age (49 vs. 50 years; Student's $t = 0.87$; $P = 0.38$), marital status (unmarried 33% vs. 29%; $\chi^2 = 4.37$ $P = 0.49$) or prevalence of ICD-10 depressive episode (35.4% vs. 34.7%; $\chi^2 = 0.021$;

TABLE I. predict-Gene Study: Variable Frequencies

Genetic frequencies	"l" controls	"s" controls	"l" cases	"s" cases
Allelic frequencies				
ICD-10 depressive episode	52.8%	47.2%	47.5%	52.5%
ICD-10 severe depressive episode	52.8%	47.2%	46.2%	53.8%
Genotype	l/l	l/s	s/s	
ICD-10 depressive episode				
Cases	64 (24.5%)	120 (46%)	77 (29.5%)	
Controls	128 (27%)	247 (52%)	101 (21%)	
ICD-10 severe depressive episode				
Cases	42 (23%)	85 (46.4%)	56 (30.6%)	
Controls	124 (27%)	236 (51.5%)	98 (21.5%)	
Non-genetic independent variables				
Gender				
Female 529 (71.8%)				
Male 208 (28.2%)				
Mean age				
49.05 years (SD 15.21)				
Education				
Illiterate 24 (3.3%)				
Primary 443 (60.1%)				
Secondary or higher 270 (36.6%)				
Marital status				
Married/couple 522 (70.8%)				
Single 126 (17.1%)				
Other 87 (12.1%)				
Profession				
Housekeeping 221 (29.9%)				
Working 223 (30.2%)				
Disabled/retired 220 (29.8%)				
Other 73 (10.1%)				
Living arrangements				
Alone 38 (5.2%)				
Other 699 (94.6%)				
Generalized anxiety disorder (GAD)				
GAD+ 127 (17%)				
GAD- 610 (83%)				
Family history of psychological problems amongst first degree relatives (FH)				
FH+ 270 (36.6%)				
FH- 467 (63.4%)				
Prevalences of depression				
ICD-10 depressive episode				
Depressed 262 (35.4%)				Not depressed 475 (64.6%)
ICD-10 Severe Depressive Episode				
Depressed 183 (24.8%)				Not depressed 475 (64.61%)

$P=0.88$) from those who refused to give a genetic sample. Neither were there differences on the same variables between participants to the genetic study and those who participated in the initial baseline assessments.

Depressive Outcomes

Depression was common amongst this sample of primary care attendees. The 6-month prevalence of an ICD-10 Depressive Episode was 35.4% (262) and that of ICD-10 depressive episode of severe intensity was 25.4% (183) (see Table I).

Crude Associations With Depression

Both depressive outcomes were significantly associated with female gender, younger age, reporting a family history of psychological difficulties in first degree relatives, having at least one *s* allele at the 5-HTTLPR locus and being *s/s* homozygous (see Table I for allele and genotype distributions). The *s* allele was found to be significantly more frequent in both cases of ICD-10 depressive episode ($OR=1.24$ ($1-1.54$) $\chi^2=3.83$; $P=0.050$) and ICD-10 severe depressive episode ($OR=1.31$ ($1.02-1.68$) $\chi^2=4.65$; $P=0.031$) than in controls. Genotype frequencies were in Hardy-Weinberg equilibrium, both in cases and controls. In addition, there was a statistically significant linear association between an increasing number of *s* alleles and increasing severity of depression ($\chi^2=4.37$, $DF=1$, $P=0.037$). This statistically significant linear trend was even more pronounced when the *s/s* genotype was compared with the aggregate of the other two possible genotypes across depressive episodes of increasing severity (χ^2 for linear trend = 6.13, $DF=1$, $P=0.013$) (Fig. 1). Depression was also associated with having a previous family history of psychological problems among first degree relatives. Hence, whilst 31% of controls had positive family history, 46% of depressed ($OR=1.92$, 95% CI: 1.4–2.3; $P=0.0001$) and 49% of severely depressed ($OR=2.09$, 95% CI: 1.4–2.9; $P=0.0001$) had such positive family history. Depression was not associated with marital status, professional situation, living arrangement or educational level in this sample. Conversely, depression was strongly associated with GAD ($\chi^2=104$, $DF=1$, $P=0.0001$ for ICD-10 depressive episode and $\chi^2=174$, $P=0.0001$ for ICD 10 severe depressive episode) which, in turn was not associated with 5HTTLPR *s/s* genotype ($\chi^2=1.6$, $DF=1$, $P=0.19$).

Independent Associations Between *s/s* Genotype and Depression

Table II shows associations between the *s/s* genotype and both depressive outcomes adjusted for three progressively

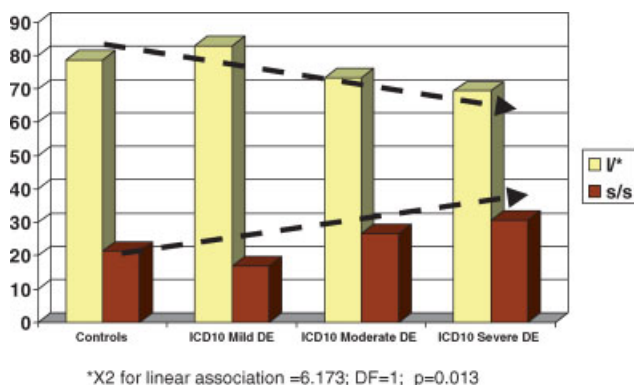


Fig. 1. Lineal association between increasing severity of ICD depressive episode and *s/s* genotype*. χ^2 for lineal association = 6.13; $DF=1$; $P=0.013$.

different multivariable models. In model A we adjusted the associations by sex and age, in model B we also adjusted for a family history of psychological problems and, finally, in model C we further adjusted for presence of comorbid GAD. Across all three multivariable models the association between the *s/s* genotype and depression remained robust and statistically significant (Table II). All three multivariable models showed appropriate “goodness of fit” after using Hosmer–Lemeshow tests. The associations between the *s/s* genotype and both depressive outcomes used were also independent of other socio-demographic factors such as marital status, educational level, living arrangement or working situation (data not shown). As none of the latter variables added value to multivariable models (they were not even associated with depression in our univariable analyses), they were excluded from all three final models. The independent associations reported were more robust the more severe the definition of depression used (Fig. 2).

DISCUSSION

We have demonstrated an increased risk for depression in participants with the *s/s* variant at the 5-HTTLPR polymorphism in the serotonin transporter gene, that is, independent of age, gender, family history of psychological problems and comorbid GAD. Our study was named the PREDICT-GENE Study after it was nested in the Spanish sub-cohort of the European PREDICT study [King, 2006]. The large sample size provides sufficient statistical power to detect a small effect conferred by polymorphic variability at just one genetic locus. Lack of power due to small sample size and/or heterogeneous sampling might have contributed to some previous negative reports on the same research question [Furlong, 1998; Anguelova et al., 2003; Hoefgen, 2005]. The majority of people with depression will consult their general practitioners, whether or not they complain of depressive symptoms [Goldberg and Huxley, 1992]. Thus, this sample of consecutive attendees in primary care centers is likely to be fairly representative of the community. However, selection bias cannot entirely be ruled out as the sample studied represents 80% of those who were approached to consent to genetic testing at time-3 within the PREDICT study and loss to follow up during the 1-year study period was almost 25% by the time participants were asked to provide a biological sample for the genetic analysis. Nevertheless, the final sample did not differ significantly in terms of sex, mean age, marital status, working conditions, and prevalence of depression, from either the entire cohort studied at baseline nor the remaining 922 who were still participating at time-3 when biological samples were obtained.

Depression was ascertained following administration of a modified version of the CIDI depression subscale that enabled us to ascertain an ICD-10 depressive episode diagnosis. Nonetheless, the *s/s* genotype was not associated to mild depression. The latter is consistent with the notion that the CIDI might at times over-diagnose some cases of depression also explaining the high prevalence rates found in this study [Brugha et al., 2001]. We decided a priori to test the hypothesis of a dose-dependent relationship in terms of severity of the diagnosis of depression. The results reveal independent similar associations between the *s/s* genotype and both depressive outcomes. Furthermore, the association is stronger the greater the severity of the diagnosis of depression used. Similarly, a dose-dependent risk effect for depression was conferred by an increasing number of *s* alleles.

Our findings are entirely consistent with those suggesting that the *s/s* genotype exerts a small but independent increased risk effect for depression [Kunugi, 1997; Furlong, 1998; Gutierrez, 1998; Lotrich and Pollock, 2004]. Some authors have reported an effect by sex in the association between the *s/s*

TABLE II. Adjusted Odds Ratios (95% CI) for Depression and s/s Genotype

Model	ICD-10 depressive episode	ICD-10 severe depressive episode
Crude s/s genotype	1.55 (1.1–2.2) $P = 0.012$	1.62 (1.1–2.4) $P = 0.014$
Model A s/s genotype	1.53 (1.07–2.2) $P = 0.018$	1.58 (1.07–2.3) $P = 0.022$
Female gender	2.49 (1.7–3.6) $P = 0.000$	2.47 (1.6–3.8) $P = 0.000$
Increasing age	0.99 (0.98–1.0) $P = 0.31$	0.99 (0.98–1.00) $P = 0.33$
Model B s/s genotype	1.53 (1.06–2.2) $P = 0.020$	1.65 (1.1–2.5) $P = 0.016$
Female gender	2.37 (1.6–3.5) $P = 0.0001$	2.42 (1.5–3.8) $P = 0.000$
Increasing age	1.0 (0.9–1.01) $P = 0.98$	1.00 (0.99–1.01) $P = 0.95$
FH+	1.88 (1.3–2.6) $P = 0.0001$	2.15 (1.5–3.1) $P = 0.0001$
Model C s/s genotype	1.50 (1.009–2.24) $P = 0.045$	1.79 (1.1–2.8) $P = 0.016$
Female gender	1.91 (1.25–2.92) $P = 0.003$	1.70 (1.01–2.85) $P = 0.043$
Increasing age	0.99 (0.98–1.0) $P = 0.43$	0.99 (0.97–1.0) $P = 0.16$
FH+ ^a	1.29 (1.07–1.54) $P = 0.006$	1.32 (1.07–1.64) $P = 0.01$
DSMIV GAD	9.5 (5.8–15.6) $P = 0.0001$	17.9 (10.3–31.4) $P = 0.0001$

GAD, generalized anxiety disorder.

^aFamily history of psychological problems amongst first degree relatives.

genotype and depression [Sjoberg, 2005]. We adjusted for both sex and age in our first multivariable model but the association remained robust with both depressive outcomes. Furthermore, when we included an additional variable such as family history of psychological problems in our model B, the associations between the s/s genotype and both depressive outcomes also remained significant. This suggests a specific familial effect mediated by the s/s genotype. The specificity of the association reported is also suggested by its independence from GAD which is strongly associated with depression and had been reported linked to the s/s genotype [Ohara et al., 1998; Lesch, 1999; You et al., 2005]. Previous negative results and meta-analyses might be partially due to heterogeneous sampling or not accounting for potential confounders such as those adjusted for by our study. An alternative explanation for previous negative findings has also been recently suggested as a so-called LG functional variant of the long allele has been reported to have comparable lower levels of expression to those linked to the short allele [Hu et al., 2004; Wendland et al., 2006].

We believe our findings add relevant data for future meta-analyses helping to balance a conclusion towards a true association between the s/s genotype and unipolar depression particularly discounting the effect of comorbid GAD. Neurobiological evidence validating such true association between depression and the s/s genotype includes that the serotonin transporter is an important molecule targeted by most

antidepressant drugs and potential functional or density changes in such a protein can influence both serotonergic pathways function and response to antidepressant therapy [Zanardi, 2001; Arias et al., 2003; Serretti, 2004]. Moreover, it has been suggested that variability at the 5-HTTLPR locus reduces the transcriptional efficiency of the gene, resulting in decreased SLC6A4 expression in the neuron [Lesch, 1996]. In addition, a genetic modulation by 5-HTTLPR of reactivity in the amygdala to fear-provoking stimuli has been suggested as a potential rationale for increased genetic susceptibility to depression in s/s individuals [Hariri, 2005; Pezawas, 2005].

CONCLUSIONS

We report a consistent and independent association between the 5-HTTLPR genotype and depression in a large community-based primary care sample. Our findings support the notion that functional variability in the serotonin transporter molecule influences the risk for depression.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank all members of the PREDICT Study Core Group (Miguel Xavier, Igor Slav, Heidi-Ingrid Maaros, Jan Neelman, Francisco Torres-Gonzalez, Irwin Nazareth, and Michael King) for allowing us to add a genetic component to their study. We would also like to thank participants for agreeing to provide a biological sample. We thank the three interviewers (Ana Alvarez, Francisca Vidal, and Nuria Lopez) in the Spanish study and all the nurses and GPs at the 9 primary care centres from Malaga (Spain) for their hard work and collaboration. This study was co-financed by the Vth Framework Program of the European Commission, a local grant from the University of Granada (30.PP.00.5000) and by grant number SAF-2004-01310 from the Ministry of Education and Science (Spain). The PREDICT-Gene study is an initiative of the Biological Psychiatry Focus Group included in both the Andalusian Group for Research in Mental Health (GAISAM) and the “Federico Oloriz” Institute of Neurosciences, University of Granada, Spain.

REFERENCES

- Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G. 2003. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: I. Affective disorders. *Mol Psychiatry* 8:574–591.
- Arias B, Catalan R, Gasto C, Gutierrez B, Fananas L. 2003. 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene predicts non-remission

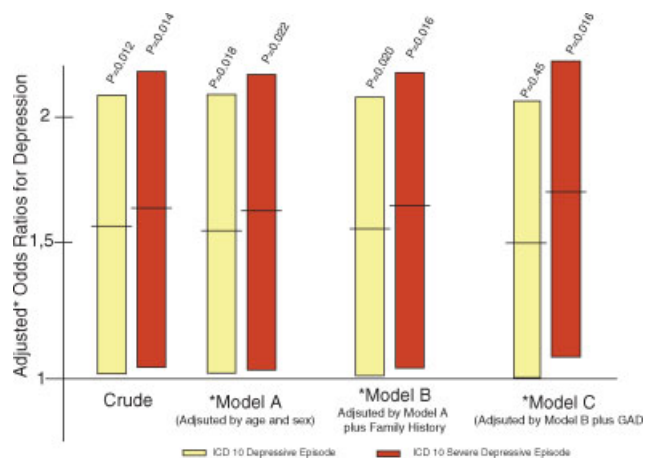


Fig. 2. Association between s/s genotype and depression (adjusted odds ratios with 95% CI).

- in major depression patients treated with citalopram in a 12-weeks follow up study. *J Clin Psychopharmacol* 23:563–567.
- Bellivier F, et al. 1998. Serotonin transporter gene polymorphisms in patients with unipolar or bipolar depression. *Neurosci Lett* 255:143–146.
- Brugha TS, Jenkins R, Taub N, Meltzer H, Bebbington PE. 2001. A general population comparison of the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) and the Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN). *Psychol Med* 31:1001–1013.
- Caspi A, et al. 2003. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301:386–389.
- Collier DA, et al. 1996. A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: Possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry* 1:453–460.
- Diez-Quevedo C, Rangil T, Sanchez-Planell L, Kroenke K, Spitzer RL. 2001. Validation and utility of the patient health questionnaire in diagnosing mental disorders in 1003 general hospital Spanish inpatients. *Psychosom Med* 63:679–686.
- Furlong RA, et al. 1998. Analysis and meta-analysis of two serotonin transporter gene polymorphisms in bipolar and unipolar affective disorders. *Am J Med Genet* 81:58–63.
- Goldberg D, Huxley P. 1992. *Common mental disorders a biosocial model*. London: Routledge.
- Gutierrez B, et al. 1998. Variability in the serotonin transporter gene and increased risk for major depression with melancholia. *Hum Genet* 103:319–322.
- Hariri AR, et al. 2005. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch Gen Psychiatry* 62:146–152.
- Hoefgen B, et al. 2005. The power of sample size and homogenous sampling: Association between the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism and major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 57:247–251.
- Hu XZ, Zhu GS, Lipsky RH, Goldman D. 2004. HTTLPR allele expression is codominant, correlating with gene effects on fMRI and SPECT imaging intermediate phenotypes, and behavior. *Biol Psychiatry* 55:191S.
- Jones I. 2004. *Genetics of affective disorder in psychiatric genetics and genomics*, In: McGuffin P, editor. London: Cambridge University Press. pp 223–224.
- King M, et al. 2006. Prediction of depression in European general practice attendees: The PREDICT study. *BMC Public Health* 6:6.
- Kunugi H, et al. 1997. Serotonin transporter gene polymorphisms: Ethnic difference and possible association with bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry* 2:457–462.
- Lasky-Su JA, Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. 2005. Meta-analysis of the association between two polymorphisms in the serotonin transporter gene and affective disorders. *Am J Med Genet Part B* 133B:110–115.
- Lesch KP, et al. 1996. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274:1527–1531.
- Lesch KP, et al. 1999. Mosaicism for a serotonin transporter gene promoter-associated deletion: Decreased recombination in depression. *J Neural Transm* 106:1223–1230.
- Lim JE, Papp A, Pinsonneault J, Sadee W, Saffen D. 2006. Allelic expression of serotonin transporter (SERT) mRNA in human pons: Lack of correlation with the polymorphism SERTLPR. *Mol Psychiatry* 11:649–662.
- Lotrich FE, Pollock BG. 2004. Meta-analysis of serotonin transporter polymorphisms and affective disorders. *Psychiatr Genet* 14:121–129.
- Ohara K, Nagai M, Suzuki Y, Ochiai M, Ohara K. 1998. Association between anxiety disorders and a functional polymorphism in the serotonin transporter gene. *Psychiatry Res* 81:277–279.
- Parsey RV, et al. 2006. Effect of a triallelic functional polymorphism of the serotonin-transporter-linked promoter region on expression of serotonin transporter in the human brain. *Am J Psychiatry* 163:48–51.
- Pezawas L, et al. 2005. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: A genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 8:828–834.
- Ramasubbu R, Tobias R, Buchan AM, Bech-Hansen NT. 2006. Serotonin transporter gene promoter region polymorphism associated with poststroke major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 18:96–99.
- Serretti A, et al. 2004. Further evidence of a combined effect of SERTPR and TPH on SSRIs response in mood disorders. *Am J Med Genet B* 129B:36–40.
- Sjoberg RL, et al. 2005. Development of depression: Sex and the interaction between environment and a promoter polymorphism of the serotonin transporter gene. *Int J Neuropsychopharmacol* XX:1–7.
- Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW. 1999. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD—The PHQ primary care study. *JAMA* 282:1737–1744.
- Stober G, Heils A, Lesch KP. 1996. Serotonin transporter gene polymorphism and affective disorder. *Lancet* 347:1340–1341.
- Wendland JR, Martin BJ, Kruse MR, Lesch KP, Murphy DL. 2006. Simultaneous genotyping of four functional loci of human SLC6A4, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531. *Mol Psychiatry* 11:224–226.
- You JS, Hu SY, Chen B, Zhang HG. 2005. Serotonin transporter and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in Chinese patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatr Genet* 15:7–11.
- Zammit S, Owen MJ. 2006. Stressful life events, 5-HTT genotype and risk of depression. *Br J Psychiatry* 188:199–201.
- Zanardi R, et al. 2001. Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity: Influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and nondelusional depression. *Biol Psychiatry* 50:323–330.

ARTÍCULO 2

“The risk for depression conferred by stressful life events is modified by variation at the serotonin transporter 5-HTTLPR genotype: evidence from the Spanish PREDICT-Gene cohort”

J.A. Cervilla, E. Molina, **M. Rivera**, F. Torres-González, J.A. Bellón, B. Moreno, J.D. Luna, J.A. Lorente, F. Mayoral, M. King, I. Nazareth, PREDICT Study Core Group y B. Gutiérrez

Molecular Psychiatry (2007) 12, 748-755

RESUMEN

En este artículo se presentan resultados del estudio caso-control PREDICT-Gene, que está insertado en un estudio prospectivo de cohorte diseñado para identificar variables predictoras del comienzo de depresión entre pacientes de atención primaria.

Analizamos la posible interacción genético-ambiental entre el polimorfismo 5-HTTLPR del gen del transportador de serotonina y la exposición previa a los acontecimientos vitales estresantes (AVEs) en la depresión.

Se genotiparon un total de 737 participantes, reclutados consecutivamente en los centros de atención primaria. Además, se recogió información adicional acerca de la exposición a AVEs durante un periodo de seis meses, datos sociodemográficos e historia familiar de problemas psicológicos entre familiares de primer grado.

Se establecieron los diagnósticos de depresión, usando la entrevista diagnóstica compuesta internacional CIDI, que fue administrada por entrevistadores previamente entrenados. Más tarde, los ítems de la CIDI fueron computados mediante un algoritmo validado que estableció los diagnósticos de depresión. Los análisis se realizaron utilizando dos fenotipos depresivos diferentes (episodio depresivo ICD-10 y episodio depresivo severo ICD-10) a fin de validar internamente los resultados.

Tanto el genotipo *s/s* como la exposición al aumento del número de AVEs estaban significativamente asociados con la depresión. Además, el genotipo *s/s* modifica significativamente el riesgo conferido por los AVEs para la depresión tanto en uno como en otro de los dos fenotipos depresivos analizados. Se observó que los individuos homocigotos *s/s* requerían una exposición mínima a los AVEs (1 AVE) para adquirir un nivel de riesgo para depresión que sólo era alcanzado en aquellos con genotipo *l/s* o *l/l*, después de una mayor exposición a los AVEs (2 o más AVEs).

La interacción fue incluso más evidente cuando se empleó el diagnóstico de episodio depresivo severo ICD-10 y se mantenía significativa incluso tras ajustar por posibles confusores como el sexo, la edad y la historia familiar de problemas psicológicos. Los test de probabilidad para la interacción han sido estadísticamente significativos para los dos fenotipos depresivos (episodio depresivo ICD-10: LR- $X^2= 4.7$, $p= 0.09$ (cruda), LR- $X^2= 6.4$, $p= 0.04$ (ajustada); episodio depresivo severo ICD-10: LR- $X^2= 6.9$, $p= 0.032$ (cruda), LR- $X^2= 8.1$, $p= 0.017$ (ajustada)).

Este es el primer trabajo que replica en una muestra poblacionalmente representativa de adultos los trabajos originales en este campo del Profesor Avshalom Caspi y colaboradores. Asimismo, es el primer artículo que demuestra una interacción incluso tras ajustar por los confusores arriba mencionados. Se trata hasta el momento del artículo de mayor factor de impacto publicado por un grupo de investigación de la psiquiatría andaluza.

ORIGINAL ARTICLE

The risk for depression conferred by stressful life events is modified by variation at the serotonin transporter 5HTTLPR genotype: evidence from the Spanish PREDICT-Gene cohort

JA Cervilla^{1,2}, E Molina¹, M Rivera¹, F Torres-González¹, JA Bellón³, B Moreno^{1,4}, JD Luna⁵, JA Lorente¹, F Mayoral⁶, M King⁷, I Nazareth⁸, the PREDICT Study Core Group and B Gutiérrez^{1,2}

¹Departamento de Medicina Legal, Toxicología y Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, Spain; ²Instituto de Neurociencias, Universidad de Granada, Granada, Spain; ³Centro de Atención Primaria 'El Palo', Departamento de Medicina Preventiva, Universidad de Málaga, Red de Investigación de Atención Primaria, redIAPP, Málaga, Spain; ⁴Fundación IMABIS, Málaga, Spain; ⁵Departamento de Bioestadística, Universidad de Granada, Granada, Spain; ⁶Hospital Carlos Haya, Málaga, Spain; ⁷Department of Mental Health Sciences, Hampstead Campus, Royal Free and University College Medical School, UCL, London, UK and ⁸Department of Primary Care and Population Sciences, UCL and MRC General Practice Research Framework, London, UK

We report results from the PREDICT-Gene case-control study nested in a prospective cohort designed to identify predictors of the onset of depression among adult primary-care attendees. We tested the potential gene-by-environment interaction between 5HTTLPR genotype at the serotonin transporter gene and previous exposure to threatening life events (TLEs) in depression. A total of 737 consecutively recruited participants were genotyped. Additional information was gathered on exposure to TLEs over a 6-month period, socio-demographic data and family history of psychological problems among first-degree relatives. Diagnoses of depression were ascertained using the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) by trained interviewers. Two different depressive outcomes were used (ICD-10 depressive episode and ICD-10 severe depressive episode). Both the s/s genotype and exposure to increasing number of TLEs were significantly associated with depression. Moreover, the 5HTTLPR s/s genotype significantly modified the risk conferred by TLEs for both depressive outcomes. Thus, s/s homozygous participants required minimal exposure to TLE (1 TLE) to acquire a level of risk for depression that was only found among l/s or l/l individuals after significantly higher exposure to TLEs (two or more TLEs). The interaction was more apparent when applied to the diagnosis of ICD-10 severe depressive episode and after adjusting for gender, age and family history of psychological problems. Likelihood ratios tests for the interaction were statistically significant for both depressive outcomes (ICD-10 depressive episode: LR $X^2 = 4.7$, $P = 0.09$ (crude), LR- $X^2 = 6.4$, $P = 0.04$ (adjusted); ICD-10 severe depressive episode: LR $X^2 = 6.9$, $P = 0.032$ (crude), LR- $X^2 = 8.1$, $P = 0.017$ (adjusted)).

Molecular Psychiatry (2007) 12, 748–755; doi:10.1038/sj.mp.4001981; published online 27 March 2007

Keywords: serotonin transporter gene polymorphism; SLC6A4; gene–environment interaction; affective disorders; social stress; primary care

Introduction

The causal processes underlying depression are yet to be identified but, undoubtedly, comprise both genetic and environmental components. One of the environmental risk factors consistently linked to depression is the exposure to stressful life events.^{1–4} From the genetic viewpoint, the serotonin transporter gene

(SLC6A4) that plays a key role in serotonergic neurotransmission is a candidate gene for depression. Moreover, its protein product is the central target for most antidepressant drugs. One of the polymorphisms described in the gene, the 5-HTTLPR, consists of an insertion/deletion polymorphism in the promoter region. Its short variant (s allele) reduces the transcriptional efficiency of the gene, resulting in decreased serotonin transporter expression in the neuron.⁵ Some association studies have reported an increased risk for depression among s/s genotype carriers,^{6–10} although others have reported negative results.^{11–13}

The interplay between genetic and environmental factors in the aetiology of common and complex

Correspondence: Professor JA Cervilla, Department of Psychiatry, Institute of Neurosciences, Faculty of Medicine, University of Granada, Avenida de Madrid 11, 18012 Granada, Spain.
E-mail: jacb@ugr.es

Received 19 September 2006; revised 25 January 2007; accepted 6 February 2007; published online 27 March 2007

diseases has been well recognized,¹⁴ but the technology required to explore this relationship has only become available recently. Research on gene-by-environment interactions can improve our understanding of the aetiology of complex diseases, such as mental disorders by providing a more accurate estimation of population-attributable risks for genetic and environmental risk factors. Such research can also contribute to the design of preventative and therapeutic interventions for depression.¹⁵ Over the past 3 years, the interaction between the 5HTTLPR polymorphism and exposure to stressful life events has been under scrutiny. Animal research has shown a greater likelihood of depressive outcomes in macaques subjected to adverse rearing experiences who carry the risk allele of the rh5HTTLPR polymorphism.¹⁶ Moreover, imaging studies on humans have demonstrated amygdala hyperreactivity in response to fearful stimuli among s allele carriers compared to l/l individuals.¹⁷

Longitudinal data on people with one or two s alleles at the 5HTTLPR locus indicate that they are more vulnerable to depression than non-s allele carriers for the same level of exposure to stressful life situations.¹² Moreover, variations at the same locus modify the risk effect of developing depression in those maltreated in childhood.¹² These findings have been more recently replicated^{18–23} to include: a population-based adult twin study in which people with the s/s genotype were more vulnerable to the depressogenic effects of exposure to stressful life events;²¹ research on 101 children in whom the s/s genotype at the 5HTTLPR locus made them more susceptible to depression when they had experienced maltreatment and/or lack of social support²⁰ and a longitudinal follow-up of 127 people over 25 years in whom the s/s genotype was found to modify the effect of previous exposure to adverse life events as a risk factor for first onset of depression.²³

Some research has been conducted exclusively in women. Eley *et al.*¹⁸ compared 377 adolescents girls categorized by scores on the self-reported short form of the Mood and Feelings Questionnaire, and found that the risk of social environmental factors was higher among carriers of short (s) alleles. Sjöberg *et al.*²² reported similar findings in female adolescents, but showed the opposite effects in male adolescents (i.e., male s allele carriers were less likely to develop depression after being exposed to risky environmental factors). There have also been two larger studies that have failed to replicate the gene \times environment interaction. The first study was conducted on an adult cohort of 1206 twins,²⁴ and the other was a 1-year follow-up of 4175 people.²⁵

Overall, the strongest evidence is in favour of the effect of an interaction between 5HTTLPR and social distress.²⁶ However, to date research has been limited by selective sample studies (i.e., children, adolescents or twins) and the use of non-standard depressive outcomes. There is, hence, an urgent need to replicate these findings in large representative adult popula-

tions on whom validated measures of depression have been used. The PREDICT-Gene study tests the hypothesis that polymorphic variation at the 5HTTLPR locus interacts with social adversity (exposure to stressful life events), modifying the risk for depression in a Spanish population of primary-care attendees.

Materials and methods

Design

The PREDICT-Gene study⁹ is a case-control association study nested in a cohort of Spanish participants who were part of a larger study on prediction of onset of depression in European primary-care attendees (PREDICT study). A detailed description of the PREDICT study design and its method has been reported elsewhere.²⁷ In brief, the PREDICT study is a 1-year prospective study assessing consecutive general practice attendees at 0 (time-1), 6 (time-2) and 12 months (time-3). Only cross-sectional (time-1) data are used in this analysis. Both PREDICT and the PREDICT-Gene studies were approved by the relevant research ethics committees.

Sample

Consecutive attendees to nine (two rural and seven urban) primary care centres in the area of Málaga (Spain), aged 18–75, were asked to participate between April 2003 and September 2004. The participant's family doctor asked his/her patient to take part, and time-1 interviews were undertaken by three trained researchers within 2 weeks of informed consent being provided. Attendees over 75 were excluded because of higher prevalence of cognitive impairment after that age. Participants unable to understand Spanish, as well as those with an organic mental disorder and/or any terminal illness, were also excluded. This genetic study was not a part of the original PREDICT study protocol, that aimed to construct a predictive model of depression for use by general practitioners. Consequently, at time-3, further informed consent was requested to obtain a biological sample for genetic analysis consisting of 10 cm³ of blood and/or up to 4-mouth swabs for saliva collection.

Independent measures

The PREDICT risk factor assessment was shown to have adequate test-retest reliability.²⁷ In brief, the risk factors for depression were either based on previously validated measures, concerned exposures (such as socio-demographic data) that are likely to be reported with a high degree of reliability, or (where new questions were developed, e.g., family history of psychological problems and living arrangements) were subjected to reliability testing at the outset of the study.

Social distress was measured using the List of Threatening Events.²⁸ This is a list including serious events shown to carry high degrees of contextual

threat. The list includes serious life-events, such as the death of a parent, spouse or child, the death of another relative, the onset of a serious illness or accident affecting a relative, a marital separation, the ending of a friendship or relationship, a serious problem with a close friend, neighbour or relative, a financial crisis, the theft or loss of an item of personal value, having troubles with the police or courts, loss of work through redundancy and loss of work through dismissal. Subjects were asked whether any of these events had occurred within the 6 months before the interview. For the purposes of the analysis, we divided participants into three levels of exposure to threatening life events (TLEs): Having had no TLE, having had just one TLE or having had two or more TLEs, over the 6-month period before the interview.

5HTTLPR genotype assays

DNA from both blood and saliva was obtained by standard procedures. The 5-HTTLPR polymorphism at SLC6A4 was genotyped in all samples. Amplification of genomic DNA was performed using 50 ng of DNA, 0.25 μ M of each primer (forward: 5'-GGCGTTGCCGCT CTG AAT GCC-3' and reverse: 5'-CAGGGGAGATCC TGG GAG AGG T-3'), 250 μ M each of dATP, dCTP, dGTP and dTTP, 1.5 mM MgCl₂, 50 mM KCl, 10 mM Tris-HCl and 0.3 units of DNA polymerase in a total volume of 25 μ l. Samples were amplified for an initial cycle of 8 min at 95°C followed by 35 cycles each consisting of 30 s at 95°C, 30 s at 62°C and 1 min at 72°C. After amplification, genotypes were resolved by a 2% agarose gel electrophoresis and ethidium bromide staining.

Measures of depression

Six months prevalence of ICD-10 depressive episode (mild, moderate or severe) was ascertained using the depression section of the Composite International Diagnostic Interview (CIDI).²⁹ The CIDI was administered by trained lay interviewers. We tested our hypothesis by performing two sets of analyses. In the first, we used ICD-10³⁰ depressive episode of any severity as our depression outcome, and in the second we repeated the analyses only in those with an ICD-10 depressive episode of severe intensity.

Data quality control

Data quality was monitored to ensure that the project yielded data of the highest validity and reliability. The Spanish version of the PREDICT protocol was translated from English and then back translated by professional translators before the coordinating centre in London finally verified no major discrepancy in any back-translation. At a local level, each interview was checked for completion by each interviewer, all of whom had previously undergone a standardized training on administering the CIDI and the risk factor questionnaire, recruitment and interviewing of patients and data management. A Spanish research coordinator made two assessments of each interviewer during the time-1 baseline interviews to

monitor the adequacy of the interview and tackle any problems as they arose. Before transferring data to the coordinating centre, data quality control sheets were used and progress reports were submitted every 6 months to allow critical assessment by the PREDICT study steering group during regular project management meetings. Ten per cent of data were double entered which revealed an error rate of only 0.13%.

Statistical analyses

The data were analysed using the STATA 9.0 statistical package.³¹ An initial exploratory analysis was performed to study the distribution of both independent and dependent variables. Univariable associations were explored, using parametric or non-parametric significance tests as appropriate. Bivariable risks were estimated using classical stratified analysis. Using a multivariable logistic regression analysis, odds ratios with 95% confidence intervals for depression were calculated across 5HTTLPR genotype categories (s/s vs l/s and/or l/l) and also across the three levels of exposure to previous TLE. Finally, using a logistic regression model, we tested the interaction between the genetic (5HTTLPR genotype) and the environmental (exposure to TLEs) factors, both crudely and then after adjustment for sex, age and family history of psychological problems among first-degree relatives. We calculated probabilities for depression across all combinations of levels of exposure to TLE by 5HTTLPR genotype (s/s vs l/s or l/l). Crude and adjusted probabilities for depression across strata were also calculated. Finally, likelihood ratios tests for both differences of probabilities between such strata and for the genetic by environment interaction were also estimated.

Results

The sample

A total of 737 (80%) out of 922 participants at time-3 gave informed consent to be included in the PREDICT-Gene genetic study and provided a biological sample for genetic testing ($n=737$). The sample's mean age was 49 years (s.d. = 15.2). Five hundred and twenty-nine participants were women (71.8%) and 208 were men (21.2%). Most participants were married or living with a partner (71%), had primary (60%) or secondary (33.6%) schooling as their highest educational level and were working either in (30%) or away (30.3%) from home, whereas 15.9% were retired and 5.2% were unemployed. 36.6% of the sample had a positive family history of any psychological disorder amongst at least one first-degree relative. Participants who agreed to take part in the genetic analysis did not vary systematically, in terms of sex (female gender: 74 vs 71%, $X^2=0.47$, $P=0.49$), mean age (49.18 vs 50 years, Student's $t=0.87$, $P=0.38$), marital status (unmarried 33 vs 29%, $X^2=4.37$, $P=0.49$) or prevalence of ICD-10 depressive episode (35.4 vs 34.7%, $X^2=0.021$, $P=0.88$), from those who refused to give a genetic sample. Nor were there any

significant differences on these variables between participants in the genetic study and those who participated in the initial baseline assessments (mean age 49.18 vs 49.02 years, Student's $t=0.18$, $P=0.85$; female gender 74 vs 71.8%, $X^2=1.59$, $P=0.020$; being unmarried 33 vs 31%, $X^2=4.37$, $P=0.49$; prevalence of ICD-10 depressive episode (35.4 vs 33.4%, $X^2=0.72$, $P=0.39$).

Independent variables frequencies

Demographic, genotypic and phenotypic data on the sample are provided in Table 1. Summarizing, one in four participants had not experienced any TLE in the previous 6 months, and of the rest, about half had reported at least one TLE and the other half at least two or more TLEs. Just over a half of participants had the l allele, whereas the rest had the s allele. Approximately half the participants had the s/l genotype, a quarter had the l/l genotype and the remaining quarter had the s/s genotype (see Table 1 for details). Genotype frequencies were in Hardy-Weinberg equilibrium, both in cases and controls.

Associations with depression

The 6-month prevalence of an ICD-10 depressive episode was 35.4% (262) and that of ICD-10 severe depressive episode was 25.4% (183) (see Table 1). Table 2 shows that depression was associated with the 5HTTLPR s/s genotype, as reported in detail elsewhere.⁹ In brief, the association between the s/s genotype and depression was independent of age, sex, family history of psychological problems among first-degree relatives and GAD, but these associations were stronger for more severe depressive episodes. Both outcomes of depression were strongly and independently associated with previous exposure to TLE with initial crude associations remaining robust after adjusting for age, gender, marital status, education and family history of psychological problems (Table 2). Conversely, depression was not associated with marital status, professional situation, living arrangement or educational level in this sample.

5HTTLPR genotype interaction with threatening life experiences

The 5HTTLPR polymorphism significantly modified the risk effect for depression conferred by an increasing level of exposure to TLE (Table 3 and Figure 1). The interaction reached a higher level of significance when the TLE effect on depression in s/s genotype carriers was compared with the other two genotypes combined (l/l or l/s) (Table 3) and when only severe depression was considered. On adjustment, age did not modify the results and was hence excluded from the explanatory models. Finally, the interaction was stronger for both depressive outcomes after adjusting for gender, age and family history of psychological problems amongst first-degree relatives (Table 3 and Figure 1).

Table 1 Summarized frequencies of independent variables and depressive outcomes

Socio-demographic variables			
<i>Gender</i>			
	Female	529	(71.8%)
	Male	208	(28.2%)
<i>Mean age</i>			
		49.05 years	(s.d. 15.21)
<i>Education</i>			
	Illiterate	24	(3.3%)
	Primary	443	(60.1%)
	Secondary or higher	270	(36.6%)
<i>Marital status</i>			
	Married/couple	522	(70.8%)
	Single	126	(17.1%)
	Other	89	(12.1%)
<i>Profession</i>			
	Housekeeping	221	(29.9%)
	Working	223	(30.2%)
	Disabled/retired	220	(29.8%)
	Other	73	(10.1%)
<i>Living arrangements</i>			
	Alone	38	(5.2%)
	Other	699	(94.8%)
Frequencies of depression outcomes			
<i>ICD-10 depressive episode</i>			
	Depressed	262	(35.4%)
	Not depressed	475	(64.6%)
<i>ICD-10 severe depressive episode</i>			
	Depressed	183	(24.8%)
	Not depressed	475	(64.5%)
	Excluded from the analyses	79	(10.7%)
Independent variables			
<i>5HTTLPR genotypes</i>			
	<i>l/l</i>	192	(26%)
	<i>l/s</i>	367	(50%)
	<i>s/s</i>	178	(24%)
<i>Exposure to threatening experiences</i>			
	<i>No TLE</i>	191	(26%)
	<i>1 TLE</i>	266	(36%)
	<i>2 TLEs</i>	280	(38%)
<i>Family history of psychological problems amongst first-degree relatives</i>			
	<i>FH+</i>	270	(36.6%)
	<i>FH-</i>	467	(63.4%)

Abbreviations: FH, family history; s.d., standard deviation; TLE, threatening life events.

Discussion

Summary of results

Our main findings are that the 5HTTLPR s/s genotype and exposure to increasing numbers of TLEs were independently associated with depression, and that

Table 2 Associations between depression and genetic or environmental factors

	ICD-10 depressive episode			ICD-10 severe depressive episode		
	Cases	Controls	Adjusted* OR (95% CI), P	Cases	Controls	Adjusted* OR ^a (95% CI), P
<i>Genotypes</i>						
l/l	64 (24)	129 (27)	1.0 (reference)	42 (23)	129 (27)	1.0 (reference)
l/s	120 (46)	246 (52)	0.8 (0.6–1.4), <i>P</i> =0.8	85 (46)	246 (52)	1.0 (0.6–1.6), <i>P</i> =0.9
s/s	77 (30)	101 (21)	1.5 (0.9–2.3), <i>P</i> =0.06	56 (31)	101 (21)	1.7 (1.0–2.7), <i>P</i> =0.03
<i>Homozygous s/s</i>						
l/*	185 (70)	374 (79)	1.0 (reference)	127 (69)	375 (79)	1.0 (reference)
s/s	77 (30)	101 (21)	1.5 (1.1–2.2), <i>P</i> =0.015	56 (31)	101 (21)	1.6 (1.1–2.4), <i>P</i> =0.011
<i>Alleles</i>						
l	248 (47.5)	503 (52.8)	1.0 (reference)	169 (46)	484 (53)	1.0 (reference)
s	274 (52.5)	449 (47.2)	1.24 (1.0–1.5), <i>P</i> =0.05	197 (54)	432 (47)	1.3 (1.0–1.7), <i>P</i> =0.031
<i>Family history</i>						
Negative	140 (53)	327 (69)	1.0 (reference)	89 (49)	148 (31)	1.0 (reference)
Positive	122 (47)	148 (31)	1.9 (1.4–2.6), <i>P</i> =0.0001	94 (51)	327 (69)	2.1 (1.4–2.6), <i>P</i> =0.0001
<i>Threatening life events</i>						
No	50 (19)	141 (30)	1.0 (reference)	31 (17)	141 (30)	1.0 (reference)
1	80 (31)	186 (39)	1.2 (0.8–1.8)	51 (28)	186 (39)	1.2 (0.7–2)
2 or more	132 (50)	148 (31)	2.5 (1.6–3.7), <i>P</i> =0.0001 ^b	101 (55)	148 (31)	3.1 (1.9–4.9), <i>P</i> =0.0001 ^b

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio.

*Adjusted by age, gender, family history of psychological problems and presence of generalized anxiety disorder.

^aOdds ratio for each increasing level of exposure.

^bCrude associations that remained robust after adjusting for age, gender, marital status, education and family history of psychological problems.

the 5HTTLPR *s/s* genotype significantly modified the risk conferred by TLEs for both depressive outcomes. Thus, *s/s* homozygous participants required minimal exposure to TLE (1 TLE) to acquire a level of risk for depression, whereas *l/s* or *l/l* individuals required higher exposure to two or more TLEs. This interaction was more apparent for people with an ICD-10 diagnosis of severe depression and after adjustment for gender, age and family history of psychological problems.

Study design and limitations

A case-control study nested in a cohort study with retrospective environmental and genetic data is an appropriate design to examine the gene–environment interaction hypothesis¹⁵ However, such studies may be limited by selection, recall and/or survivor bias. In this study, these biases were minimized by sampling a representative population of general practice attendees. In addition, no significant differences were found on socio-demographic factors, and the level of depression between the participants included in our genetic analyses with those who refused a genetic specimen or were lost to follow-up at time-3.⁹ We did not use the newly reported 5HTTLPR reclassification procedure by additionally genotyping the sample for the so-called A/G variant,³² which may imply a potential limitation to this study. However, some

authors have posed that reclassification of subjects using such new polymorphism seem to render comparable results to the well-established method used by us.³³

Novelty and interest

We aimed to replicate previous findings in which variation at the 5HTTLPR locus modified the risk effect for depression conferred by previous exposure to stressful life events.^{12,18–23} It was important to do this as although, the earliest report on the gene–environment interaction was conducted on an adult sample,¹² most of the other studies were restricted to populations, such as women but not men,^{18,19,22} younger people,^{18,20,22} twins²¹ or people with affective disorders.³⁴ Our study used consecutive primary-care adult attendees and hence constitutes the first representative population-based replication of the earliest research. To our knowledge, it is also the first study to examine genetic–environment interaction in a homogeneous Spanish population in whom genotype frequencies^{7,10} and prevalences of exposure to TLEs^{3,28} were similar to most other European populations. Lastly, it is the first study to take account of potential confounders, such as age, gender and family history of psychological problems among first-degree relatives.

Depressive phenotypes

ICD-10 research criteria³⁰ do not consider the impact of depressive symptoms on daily living activities

Table 3 5HTTLPR genotype interaction with threatening life experiences

	Adjusted* probability (s.e.)	Adjusted* OR (95% CI), P
<i>ICD-10 depressive episode</i>		
<i>l/l or l/s</i>		
No TLE	0.22 (0.19)	1.0 (reference)
1 TLE	0.23 (0.17)	1.0 (0.6–1.7), P=0.8
2*TLE	0.46 (0.14)	3.0 (1.8–4.8), P=0.001
<i>s/s</i>		
No TLE	0.30 (0.33)	1.0 (reference)
1 TLE	0.46 (0.25)	2.0 (0.8–4.5), P=0.10
2*TLE	0.46 (0.25)	2.0 (0.8–4.5), P=0.09
LR test for interaction: LR $X^2=6.4$, P=0.04 (adjusted)*		
<i>ICD-10 severe depressive episode</i>		
<i>l/l or l/s</i>		
No TLE	0.14 (0.24)	1.0 (reference)
1 TLE	0.14 (0.21)	0.9 (0.5–1.8), P=0.9
2*TLE	0.39 (0.15)	3.9 (2.2–6.7), P=0.001
<i>s/s</i>		
No TLE	0.21 (0.38)	1.0 (reference)
1 TLE	0.39 (0.27)	2.4 (0.93–6.0), P=0.068
2*TLE	0.39 (0.27)	2.4 (0.9–6.2), P=0.06
LR test for interaction: LR $X^2=8.1$, P=0.017 (adjusted)*		

Abbreviations: LR, likelihood ratio; TLE, threatening life events.

*Adjusted by gender and family history of psychological problems amongst first-degree relatives.

in arriving at a diagnose of a depressive episode. Consequently, we performed parallel tests using both a broader depressive phenotype (i.e., ICD-10 depressive episode of any severity) and a narrower phenotype (i.e., only ICD-10 severe depressive episode). The results for the gene–environment interaction are more apparent when using the latter construct. This may indicate that ICD-10 severe depressive episode is a more specific depressive phenotype. It may also suggest that there could be a linear tendency for the reported gene–environment interaction to influence increasingly more intense depressive states. The definition of the depressive phenotype is crucial in tests of the gene–environment interactions and has been one of the major limitations of previous research on this topic.^{18,22,24,25}

The gene–environment interaction

Both crude and adjusted gene–environment interactions, on both depressive outcomes, show a non-linear effect of the risk conferred by TLEs for depression as a function of the 5HTTLPR genotype. Hence, among s/s individuals minimal levels of exposure to TLEs (from one onwards) confer a degree of risk for depression that is only reached by non-s/s individuals who have had higher levels of exposure (two or more). Thus, our results show an interaction that follows a step-wise pattern with an abrupt change, when comparing genotypes, at moderate levels (1 TLE) of exposure to TLEs (see Figure 1). We believe this may be partially owing to the intense threatening nature of the stressful life-events measured by the scale we used, where only seriously threatening stressful life events are recorded.²⁸ Caspi *et al.*¹² reported an interaction of 5HTTLPR genotype with a linear progression of exposure to life events, possibly because their measure of stressful life-events included a wide range of situations, including those with a lower severity and contextual threat than those used in our measure.³⁵ Our results are most similar to Kendler *et al.*²¹ and Wilhelm *et al.*,²³ who demonstrated a step-wise pattern for the interaction according to the

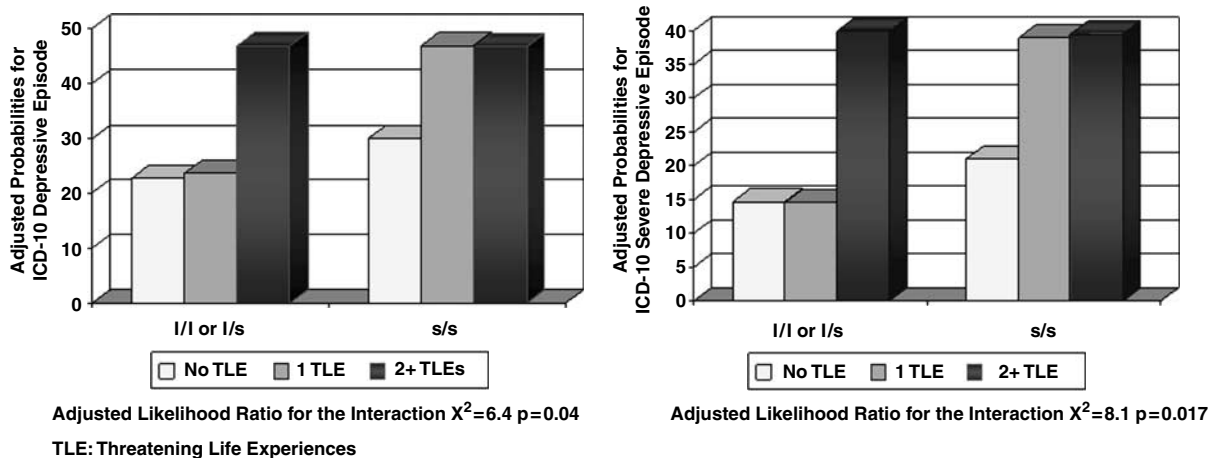


Figure 1 Adjusted s/s genotype by TLEs interaction effect on probabilities for depression.

level of threat conveyed by the stressful experiences. Although two independent, large studies have failed to replicate previous reports of this particular gene–environment interaction,^{24,25} their definitions of the depressive phenotypes examined may explain their findings. The study with the largest sample²⁵ used a self-report, potentially non-specific measure of both depression and life events. Moreover, the study was not designed to measure risk factors for depression, but was based on a cohort developed to investigate cancer and nutritional problems. The second study was also based on a self-report instrument for depression in a study of alcoholism that was adapted to identify cases of DSM-IV depression.²⁴ On the whole, our independent findings add to other positive studies that support the notion of a true 5HTTLPR by stressful life-events interaction first reported by Caspi *et al.*¹² and replicated by others.^{18–23,34}

Accounting for gender, age and family history

Our results show a somewhat better model fit after adjustment for potential confounders, such as gender and family history. Age had little impact. The relationship between gender and this particular gene–environment interaction is puzzling as some studies have reported it as valid for both sexes,^{20,21,23,34} whereas others suggest an effect only in women^{18,19} or even an inverse effect in men.²² We found no statistically significant differences in the reported gene–environment interaction when women were compared to men. Family history of psychological problems has been associated with both exposure³⁶ and outcome,³⁷ and thus should remain in the model. The independence from family history of our reported gene–environment interaction may suggest that there could be some specific role for the 5HTTLPR genotype (or the serotonin transporter gene) in its modification of the risk effect for depression conferred by previous TLEs. Nevertheless, there is a report for a different candidate gene for depression also interacting with stressful life experiences, although the sample studied was one of affective disorders sufferers with no controls.³⁴

In conclusion, our findings add further evidence, from a case-control study nested in a Spanish cohort of adult primary-care attendees, in favour of an effect modification by the 5HTTLPR genotype on the risk of depression conferred by previous exposure to stressful life-events.

Acknowledgments

We thank the PREDICT study Core Group members (Miguel Xavier, Igor Slav, Heidi-Ingrid Maaros, Jan Neelman, Francisco Torres-González, Irwing Nazareth and Michael King) for agreeing to include a genetic sub-study to their ongoing study. We also thank the three interviewers (Francisca Vidal, Nuria López and Ana Álvarez) and all nurses and general practitioners at all nine primary care centres in Málaga (Spain) for their collaboration and hard work in collecting most

of the data. This study was co-funded by the fifth Framework Program of the European Commission, a grant from the Ministry of Education and Science (SAF-2004-01310) and by I+D+I Grant from the Ministry of Education and Science SAF2006-07192.

References

- 1 Bebbington PE, Brugha T, MacCarthy B, Potter J, Sturt E, Wykes T *et al.* The Camberwell Collaborative Depression Study. I. Depressed probands: adversity and the form of depression. *Br J Psychiatry* 1988; **152**: 754–765.
- 2 Brown GW, Andrews B, Harris T, Adler Z, Bridge L. Social support, self-esteem and depression. *Psychol Med* 1986; **16**: 813–831.
- 3 Cervilla JA, Prince MJ. Cognitive impairment and social distress as different pathways to depression in the elderly: a cross-sectional study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; **12**: 995–1000.
- 4 Farmer A, Harris T, Redman K, Sadler S, Mahmood A, McGuffin P. Cardiff depression study. A sib-pair study of life events and familiarity in major depression. *Br J Psychiatry* 2000; **176**: 150–155.
- 5 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**: 1527–1531.
- 6 Furlong RA, Ho L, Walsh C, Rubinsztein JS, Jain S, Paykel ES *et al.* Analysis and meta-analysis of two serotonin transporter gene polymorphisms in bipolar and unipolar affective disorders. *Am J Med Genet* 1998; **81**: 58–63.
- 7 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**: 319–322.
- 8 Lotrich FE, Pollock BG. Meta-analysis of serotonin transporter polymorphisms and affective disorders. *Psychiatr Genet* 2004; **14**: 121–129.
- 9 Cervilla JA, Rivera M, Molina E, Torres-Gonzalez F, Bellón J, Moreno B *et al.* The 5HTTLPR genotype at the serotonin transporter gene (SLC6A4) increases the risk for depression in a large cohort of primary care attendees: The PREDICT-Genes Study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; **141B**: 912–917.
- 10 Collier DA, Stober G, Li T, Heils A, Catalano M, DiBella D *et al.* A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: Possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry* 1996; **1**: 453–460.
- 11 Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: I. Affective disorders. *Mol Psychiatry* 2003; **8**: 574–591.
- 12 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**: 386–389.
- 13 Lasky-Su JA, Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. Meta-analysis of the association between two polymorphisms in the serotonin transporter gene and affective disorders. *Am J Med Genet B-Neuropsychiatr Genet* 2005; **133B**: 110–115.
- 14 Garrod AE. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. 1902 [classical article]. *Yale J Biol Med* 2002; **75**: 221–231.
- 15 Hunter DJ. Gene–environment interactions in human diseases. *Nat Rev Genet* 2005; **6**: 287–298.
- 16 Barr CS, Newman TK, Shannon C, Parker C, Dvoskin RL, Becker ML *et al.* Rearing condition and rh5-HTTLPR interact to influence limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to stress in infant macaques. *Biol Psychiatry* 2004; **55**: 733–738.
- 17 Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D *et al.* Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002; **297**: 400–403.
- 18 Eley TC, Sugden K, Corsico A, Gregory AM, Sham P, McGuffin P *et al.* Gene–environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Mol Psychiatry* 2004; **9**: 908–915.
- 19 Grabe HJ, Lange M, Wolff B, Volzke H, Lucht M, Freyberger HJ *et al.* Mental and physical distress is modulated by a polymorphism

- in the 5-HT transporter gene interacting with social stressors and chronic disease burden. *Mol Psychiatry* 2005; **10**: 220–224.
- 20 Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Houshyar S, Lipschitz D, Krystal JH *et al*. Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101**: 17316–17321.
 - 21 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**: 529–535.
 - 22 Sjoberg RL, Nilsson KW, Nordquist N, Ohrvik J, Leppert J, Lindstrom L *et al*. Development of depression: sex and the interaction between environment and a promoter polymorphism of the serotonin transporter gene. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; **9**: 1–7.
 - 23 Wilhelm K, Mitchell PB, Niven H, Finch A, Wedgwood L, Scimone A *et al*. Life events, first depression onset and the serotonin transporter gene. *Br J Psychiatry* 2006; **188**: 210–215.
 - 24 Gillespie NA, Whitfield JB, Williams B, Heath AC, Martin NG. The relationship between stressful life events, the serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and major depression. *Psychol Med* 2005; **35**: 101–111.
 - 25 Surtees PG, Wainwright NW, Willis-Owen SA, Luben R, Day NE, Flint J. Social adversity, the serotonin transporter (5-HTTLPR) polymorphism and major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2006; **59**: 224–229.
 - 26 Zammit S, Owen MJ. Stressful life events, 5-HTT genotype and risk of depression. *Br J Psychiatry* 2006; **188**: 199–201.
 - 27 King M, Weich S, Torres F, Svab I, Maaroos H, Neeleman J *et al*. Prediction of depression in European general practice attendees: the PREDICT study. *BMC Public Health* 2006; **6**: 6.
 - 28 Brugha TS, Cragg D. The List of Threatening Experiences: the reliability and validity of a brief life events questionnaire. *Acta Psychiatr Scand* 1990; **82**: 77–81.
 - 29 Robins LN, Wing J, Wittchen HU, Helzer JE, Babor TF, Burke J *et al*. The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic Instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry* 1988; **45**: 1069–1077.
 - 30 World Health Organisation. *ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research*, 1st edn. World Health Organisation: Geneva, 1993.
 - 31 STATA Statistical Software. *Release 9*. Stata Corporation: College Station, TX, 2006.
 - 32 Hu XZ, Lipsky RH, Zhu GS, Akhtar LA, Taubman J, Greenberg BD *et al*. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet* 2006; **78**: 815–826.
 - 33 Parsey RV, Hastings RS, Oquendo MA, Hu XZ, Goldman D, Huang YY *et al*. Effect of a triallelic functional polymorphism of the serotonin-transporter-linked promoter region on expression of serotonin transporter in the human brain. *Am J Psychiatry* 2006; **163**: 48–51.
 - 34 Mandelli L, Serretti A, Marino E, Pirovano A, Calati R, Colombo C. Interaction between serotonin transporter gene, catechol-O-methyltransferase gene and stressful life events in mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; **7**: 1–11.
 - 35 Caspi A, Moffitt TE, Thornton A, Freedman D, Amell JW, Harrington H *et al*. The life history calendar: A research and clinical assessment method for collecting retrospective event-history data. *Int J Methods Psychiatr Res* 1996; **6**: 101–114.
 - 36 Jones I. Genetics of Affective Disorder. In: McGuffin P (ed). *Psychiatr Genet Genomics*. Cambridge University Press: London, 2004, pp 223–224.
 - 37 McGuffin P, Katz R, Bebbington P. The Camberwell Collaborative Depression Study. 3. Depression and Adversity in the Relatives of Depressed Proband. *Br J Psychiatr* 1988; **152**: 775–782.

ARTÍCULO 3

**“High-activity variants of the uMAOA polymorphism increase the risk
for depression in a large primary care sample”**

M. Rivera, B. Gutiérrez, E. Molina, F. Torres-González, J.A. Bellón, B. Moreno-
Küstner, M. King, I. Nazareth, L.J. Martínez-González, E. Martínez-Espín, M.M.
Muñoz-García, E. Motrico, T. Martínez-Cañavate, J.A. Lorente, J.D. Luna
y J.A. Cervilla

American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)
(in press)

RESUMEN

Los estudios llevados a cabo hasta el momento sobre la asociación entre el polimorfismo u-MAOA y la depresión han mostrado resultados que no han sido concluyentes. A la vista de estos resultados, nos propusimos aclarar la asociación entre este polimorfismo y la depresión en una amplia muestra bien caracterizada y representativa de la población.

De los individuos que acudieron a los centros de atención primaria y que han participado en el estudio PREDICT, 1.228 habían dado su consentimiento hasta ese momento para participar en el estudio genético PREDICT-Gene. Se exploró la asociación entre los alelos y genotipos de alta actividad del polimorfismo u-MAOA y la depresión.

La depresión se diagnosticó utilizando la entrevista diagnóstica compuesta internacional CIDI para establecer tres fenotipos depresivos diferentes (episodio depresivo ICD-10, episodio depresivo severo ICD-10 y depresión mayor DSM-IV). La variación genética del polimorfismo u-MAOA fue establecida mediante amplificación por PCR y posterior electroforesis.

Se calcularon las odds ratios crudas y ajustadas (por sexo y/o edad), con intervalos de confianza del 95%, de las asociaciones entre las frecuencias alélicas o genotípicas y las tres variables de depresión. Encontramos asociaciones en ambos sexos entre los 3 fenotipos depresivos evaluados y tanto los alelos como los genotipos de alta actividad de la MAOA. Estas asociaciones eran estadísticamente significativas en mujeres pero no en hombres.

Cuando se realizaron los mismos análisis en el total de la muestra (hombres y mujeres), se encontró que las asociaciones entre depresión y la distribución de alelos o genotipos de alta actividad eran significativas, e independientes de la edad y/o el sexo (episodio depresivo ICD-10: OR= 1.98, 95% IC: 1.42-1.77, $p= 0.00002$; episodio depresivo severo ICD-10: OR= 2.05, 95% IC: 1.38-3.05, $p= 0.0002$; depresión mayor DSM-IV: OR= 1.91, 95% IC: 1.26-2.91, $p= 0.0014$).

Nuestros resultados proporcionan evidencias consistentes de que las variantes de alta actividad del polimorfismo uMAOA confieren un modesto pero significativo incremento del riesgo para depresión.

High-activity variants of the uMAOA polymorphism increase the risk for depression in a large primary care sample

Margarita Rivera¹, Blanca Gutiérrez¹, Esther Molina¹, Francisco Torres-González¹, Juan A. Bellón², Berta Moreno-Küstner³, Michael King⁴, Irwin Nazareth⁵, Luis J. Martínez-González⁶, Esther Martínez-Espín⁶, María M. Muñoz-García¹, Emma Motrico³, Teresa Martínez-Cañavate⁷, José A. Lorente⁶,
Juan D. Luna⁸ & Jorge A. Cervilla¹

¹Sección de Psiquiatría e Instituto de Neurociencias, Universidad de Granada, Granada, Spain.

²Centro de Atención Primaria “El Palo”, Unidad de Investigación de Atención Primaria del Distrito Málaga, grupo SAMSERAP. Departamento de Medicina Preventiva, Universidad de Málaga, Málaga, Spain

³Unidad de Investigación de Atención Primaria del Distrito Málaga, grupo SAMSERAP. Departamento de Psicología Social, Universidad de Málaga, Spain.

⁴Department of Mental Health Sciences, University College London, Royal Free Campus, London, UK.

⁵Research Department of Primary Care & Population Health, University College London & MRC General Practice Research Framework, London, UK.

⁶Laboratorio de Identificación Genética, Departamento de Medicina Legal, Toxicología y Psiquiatría, Universidad de Granada, Granada, Spain.

⁷Coordinadora de programas, Fundación IAVANTE (Granada), Spain.

⁸Departamento de Bioestadística, Universidad de Granada, Granada, Spain

Key Words: MAOA, uMAOA polymorphism, depression, association study.

Corresponding Author

Prof. Jorge A. Cervilla, MD, MSc, MRCpsych, PhD. Section of Psychiatry and Institute of Neurosciences, Faculty of Medicine, University of Granada. Avenida de Madrid 11, 18012 Granada, Spain. e-mail: jacb@ugr.es

Text Word Count 2493 (Excluding Abstract, Acknowledgements and reference list)

ABSTRACT

Studies on the association between the functional uMAOA polymorphism and depression have yielded non-conclusive results up till now. 1228 consecutive Spanish primary care attendees, participating in the PREDICT study, agreed to take part in this genetic PREDICT-Gene study. We explore the association between depression and either high-activity uMAOA alleles or genotypes. Depression was diagnosed using the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) to establish three different depressive outcomes (ICD-10 Depressive Episode (DE), ICD-10 Severe Depressive Episode (SDE) and DSM-IV Major Depression (MD)). uMAOA genetic variation was determined by PCR amplification and subsequent electrophoresis. Crude and adjusted (gender and/or age) odds ratios, with 95% confidence intervals, were calculated for the associations between allele or genotype frequencies and all three depressive outcomes. We found associations between all three depressive phenotypes and either high-activity alleles or high-activity genotypes in both sexes. The associations were statistically significant for females but not for males. Testing the same associations on the entire sample (males and females) also yielded significant associations between depression and either high-activity alleles or high-activity genotype distribution that were independent of age and/or gender (ICD-10 DE: OR=1.98; 95% CI: 1.42-1.77; $p=0.00002$; ICD-10-SDE: OR=2.05; 95% CI: 1.38-3.05; $p=0.0002$; DSM-IV MD: OR=1.91; 95% CI: (1.26-2.91); $p=0.0014$). Our results provide fairly consistent evidence that high-activity variants of the MAOA promoter polymorphism confer a modestly higher risk for depression.

INTRODUCTION

Monoamine Oxidase A (MAOA) has a central role in the degradation of monoamines which are involved in the etiology of depression, such as serotonin and noradrenaline (Bach et al., 1988; Berry et al., 1994). Moreover, MAOA inhibitors, such as tranylcypromine or moclobemide, are well recognized treatments for depression (Frieling and Bleich, 2006; Nolen, 2003; Papakostas and Fava, 2006). Along the past few years, the MAOA gene has been investigated as a candidate gene for depression, with a particular focus on the uMAOA polymorphism originally described by Sabol et al. (1998). This is a VNTR polymorphism located in the promoter region of the MAOA gene which consists of a 30 bp repeated sequence that can be present in 3, 3.5, 4 and 5 copies. Experiments with transfected cells and cell cultures of human skin fibroblasts have shown that this is the only polymorphism associated with the transcriptional activity of this gene (Sabol et al., 1998). In particular, allele 3 seems to be associated with lower MAOA activity whereas alleles 3.5, 4 and 5 are related to higher MAOA activity (Deckert et al., 1999; Denney et al., 1999).

Investigations of the association between uMAOA polymorphism and affective disorders have yielded conflicting results. High-activity variants at the uMAOA promoter polymorphism have been reported to increase the risk for depression (Schulze et al., 2000; Yu et al., 2005) and/or some of its clinical correlates such as suicidal behavior (Ho et al., 2000; Jollant et al., 2007), neuroticism (Eley et al., 2003), impulsiveness (Manuck et al., 2000), or seasonality (Eley et al., 2003; Gutierrez et al., 2004; Manuck et al., 2000). Furthermore, the genotypes containing only high activity alleles have been found to be associated with major depression in women (Schulze et al., 2000) and with a poorer response to antidepressants (Yu et al., 2005). However, other studies have failed to replicate such findings (Christiansen et al., 2007; Furlong et al., 1999; Gutierrez et al., 2004; Huang et al., 2004; Kunugi et al., 1999; Muramatsu et al., 1997; Serretti et al., 2002; Syagailo et al., 2001). In contrast, an association between depressive

symptoms and low activity uMAOA alleles (those with a 3 repeat) has been reported too (Brummett et al. 2007).

In light of the uncertainty emerging from the published research, we aimed to clarify the association between the uMAOA polymorphism and depression in a well-characterized large representative sample of primary care attendees.

METHODS

Study Design

The PREDICT study is a prospective study aiming to identify predictors of depression onset in primary care and its detailed method has been reported elsewhere (King et al., 2006). The PREDICT-Gene study (Cervilla et al., 2006) explores the association between genetic risk factors and depression in a Spanish sample of primary care patients taking part in the PREDICT study of depression. The present PREDICT-Gene study is a case-control study nested in the PREDICT prospective study. Both the PREDICT Study and the PREDICT-Gene study were approved by all relevant local research ethical committees.

Sample and Power

All consecutive attendees to participating primary care practices in the areas of Málaga and Granada (Spain) were invited to take part in the genetic study. Data collection was completed between discrete periods starting in April 2004 and ending in December 2007. Participants aged over 75, unable to understand Spanish and those with an organic mental disorder and/or any terminal illness were excluded. After informed consent was obtained, a biological sample consisting of 10 cc of blood and/or up to 4 cheek swabs for saliva was collected.

Using EPI Info STATCAL power facility, we estimated the sample size that we would need to test a potential association between uMAOA high activity allele carriers and depression. We performed such calculations on the basis of the following assumptions: a) reported frequencies for uMAOA high activity allele carriers (77%) in the Spanish population (Gutiérrez et al., 2004); b) reported prevalences of DSM-IV major depression (20%) in Spanish primary care samples (Aragones et al., 2004); and, c) the most conservative effect size reported (OR= 1.74) as described elsewhere (Yu et al., 2005). Our final sample size of 1228 subjects (242 DSMIV depressed cases and 980 controls) exceeds the needed sample of 1185 (237 DSMIV cases and 948 controls) calculated on the above grounds.

Independent Variables

The PREDICT risk factor assessment was shown to have adequate test-retest reliability (King et al., 2006). Accurate information was gathered on socio-demographic data such as sex, age, education, marital status, living arrangements and profession. To measure these factors we used either previously validated measures or subjected new measures to reliability testing at the outset of the study as described elsewhere (King et al., 2006).

uMAOA Genotyping and Classifying

Genomic DNA was extracted from both blood and saliva according to standard procedures. The uMAOA polymorphism in the promoter region of the MAOA gene was genotyped in all samples. Polymerase chain reaction (PCR) was performed in a total volume of 15µl containing 50 ng of DNA, 0.25µM of each primer (forward: 5'-ACA GCC TGA CCG TGG AGA AG-3' and reverse: 5'-GAA CGG ACG CTC CAT TCG GA-3'), 250 µM of each dNTP, 1.5 mM MgCl₂,

50 mM KCl, 10 mM Tris-HCl and 0.2 units of Taq DNA polymerase. The samples were preheated to 94 °C for 2 minutes, followed by 30 cycles of denaturation at 94 °C for 1 minute, annealing for 1 minute at 66 °C, and final extension at 72 °C for 1 minute. The polymerase chain reaction products were separated by electrophoresis on a 3% agarose gel and visualized by ethidium bromide staining. For the purpose of this study, and as suggested by previous authors (Deckert et al., 1999; Gutierrez et al., 2004; Schulze et al., 2000), alleles were classified into two groups, i.e. low-activity alleles (3 copies of the 30-bp repeat sequence) and high-activity alleles (3.5, 4 or 5 repeats). We also divided participants depending on their genotypes, i.e. homozygous for low-activity alleles (3/3) vs. carriers of high activity alleles (i.e., either homozygous (3.5/3.5; 4/4; 5/5) or heterozygous for high-activity alleles).

Dependent Variables: Measures of Depression

The depression section of the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) was used to ascertain the diagnoses of ICD-10 Depressive Episode (mild, moderate or severe) and DSM-IV Major Depression. The CIDI was administered by trained lay-interviewers. We used three different depressive outcomes for this study, i.e. ICD-10 Depressive Episode (ICD-10 DE), ICD-10 Severe Depressive Episode (ICD-10 SDE) and DSM-IV Major Depression (DSM-IV MD).

Statistical analysis

Analyses were performed using the SPSS 15.0 statistical package. We tested all associations using three different depressive outcomes (ICD-10 DE, ICD-10 SDE and DSM-IV MD). Analyses using ICD-10 SDE as an outcome excluded cases with mild or moderate depression. Provided that uMAOA polymorphism is on

the X chromosome, we explored statistically all associations in the whole sample and also among men or women separately. Chi square tests were used to compare genotype and allele frequencies between those with and without depressive outcomes. Odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI) were calculated using binary logistic regression analyses to compare both allele or genotype frequencies among patients and controls. We successively analyzed the latter associations using all three depressive outcomes, first in women only, then among men only and, finally, in the whole sample. Crude and adjusted (by age and/or sex as appropriate) odds ratios were calculated for all the above regression analyses.

RESULTS

Sample and frequencies

Out of 1524 primary care patients who were approached to take part in the study, 1228 (80.6%) participants provided informed consent to participate in the genetic study (PREDICT-Gene) and provided a biological sample. The frequencies for socio-demographic variables are summarized in Table I. In brief, 884 (72%) were women; the mean age was 50.3 years (SD=15.2); all 1228 participants were of Spanish origin; most were educated at least to the level of primary school, were married or living with a partner and were working either in or away from home (Table I). The point prevalence of ICD-10 Depressive Episode was 34.3% (421), that of ICD-10 Severe Depressive Episode was 26% (284) and that of DSM-IV Major Depression was 19.9% (243) (Table I). Participants who agreed to take part in the genetic analysis did not vary systematically from those who refused to give a genetic sample in terms of sex (female gender: 72% vs. 72.7%; $X^2=0.805$; $p=0.43$), marital status (married: 69.6% vs. 68.3%; $X^2=0.598$; $p=0.32$) or prevalence of depression (34.3% vs. 32.7%; $X^2=0.52$; $p=0.28$, as for ICD-10 DE). Nor were there differences on these variables between participants in the genetic study and those who participated in the

initial baseline assessments although people who provided a genetic sample were slightly but significantly older.

Independent Associations between Depression and uMAOA

Genotype frequencies were in Hardy-Weinberg equilibrium both in patients and controls. uMAOA allele and genotype distributions in patients with depression and controls are shown in Table II. Among females, both high-activity alleles and high-activity genotypes were significantly associated with the three depressive phenotypes but this did not hold true for males (see Table III and Fig. 1). Testing those associations on the entire sample (males and females) showed significant associations between depression and high-activity alleles or high-activity genotypes (ICD-10 DE: OR=1.98; 95% CI: 1.42-1.77; $p=0.00002$; ICD10-SDE: OR=2.05; 95% CI: 1.38-3.05; $p=0.0002$; DSMIV MD: OR=1.91; 95% CI: (1.26-2.91); $p=0.0014$). Adjusting all analyses by age and sex in the whole sample, or just by age when women and men were analyzed separately, did not alter the significance of the above reported associations between uMAOA allele or genotype frequencies and all three depressive outcomes (please, see Tables III, IV and Figure 1 for detailed results).

DISCUSSION

We have demonstrated that high-activity variants of the uMAOA promoter polymorphism are associated with depression measured using three different valid depressive phenotypes. This association was statistically significant in females but not in males, although among the latter there was also a non-significant trend for an association. To our knowledge, this is the first uMAOA association study conducted on a large representative population sample

achieving internal validation of the results by testing the associations across three increasingly restrictive definitions of depression.

The Sample

The sample is one of consecutive primary care attendees who were thoroughly characterized for both demographic and clinical features. To the best of our knowledge, this sample is the largest ever used to test the association between depression and the uMAOA polymorphism. Hence, it provides sufficient statistical power to detect a potential association between a common mental disorder, such as depression, and a postulated small-effect candidate gene for depression, such as MAOA (Furlong et al., 1999; Kunugi et al., 1999). Negative findings previously reported could be explained by the small sample size or/and a more heterogeneous sampling used in other research (Christiansen et al., 2007; Furlong et al., 1999; Gutierrez et al., 2004; Huang et al., 2004; Kunugi et al., 1999; Muramatsu et al., 1997; Serretti et al., 2002; Syagailo et al., 2001). Allelic and genotype frequencies reported here are entirely compatible with those expected from previous reports using Caucasian samples (Gutierrez et al., 2004; Schulze et al., 2000). Similarly, prevalences of depression in our sample are in line with those reported by other primary care studies (Aragones et al., 2004; Gabarrón Hortal et al., 2002). Patients who agreed to take part in this genetic study were older than those refusing participation. However, our adjustment by age in the analyses did not modify the results. Population stratification is unlikely to influence our results as all 1228 participants were of Spanish ethnic origin that was datable back at least to their grandparents.

The Association

Our findings are fully consistent with previous reports suggesting that the high-activity uMAOA alleles confer an increased risk for depression, at least among females (Schulze et al., 2000; Yu et al., 2005). In light of other negative results (Christiansen et al., 2007; Furlong et al., 1999; Gutierrez et al., 2004; Huang et al., 2004; Kunugi et al., 1999; Muramatsu et al., 1997; Serretti et al., 2002; Syagailo et al., 2001) our findings support the notion that carriers of high-activity uMAOA alleles have an increase, yet modest, liability for depression. Further, our results are highly internally consistent as they were: 1) repeatedly tested across three different depressive phenotypes (ICD10-DE, ICD10-SDE and DSM-IV MD); 2) using first allelic and then genotype frequencies; and 3) over the whole sample or separately among females or males alone. Although the association between uMAOA genetic variation and depression in males did not reach the conventional cut-off for statistical significance, we found a clear trend for the same positive association among males too. Such lack of significance could be explained by the smaller numbers of men in the sample and it is possible that if we had recruited more men the association might have reached statistical significance. Furthermore, when analyzing the associations using the whole sample (including males and females), both high-activity alleles and genotypes do confer an increased risk for depression and this remains unchanged after adjusting for gender in the analysis. On the other hand, a better description of MAOA functionality could have been provided by addition of other potentially functional polymorphisms in the gene. We decided not to do so as the uMAO is the one polymorphism to have more clearly demonstrated to determine an effect on the gene's functionality and expression (Sabol et al., 1998; Deckert et al., 1999). We also wanted to stick to the most widely reported polymorphism to adhere to our *a priori* hypothesis of a potential excess of negative results due to smaller samples in previous studies. Nevertheless, there are two other silent SNPs (T941G and T1460C) but they do not seem to imply protein structural changes and only one has been

demonstrated to convey additional information plausibly leading to MAOA activity changes in-vitro only (Hotamisligil & Breakefield, 1991).

From a neurobiological viewpoint, our findings are supported by evidence from neurochemical and neuropharmacological studies. Thus, MAOA high-activity would lead to a higher rate of monoamine degradation which, in turn, would lead to lower intersynaptic monoamine levels what have been traditionally implicated in depression (Yu et al., 2005). Additionally, MAOA inhibitors are effective in the treatment of depression (Frieling and Bleich, 2006; Nolen, 2003; Papakostas and Fava, 2006). These and other reports are congruent with our finding that high-activity variants of the uMAOA promoter polymorphism are associated with higher risk for depression. However, there is evidence that the uMAOA polymorphism may also be associated with other psychiatric conditions such as neuroticism, impulsiveness or aggressiveness (Manuck et al., 2000), seasonal pattern in affective disorders (Gutierrez et al., 2004), antisocial personality (Contini et al., 2006), other personality disorders (Jacob et al., 2005) or depressive symptoms with poorer sleep quality (Brummett et al., 2007). We postulate that uMAOA can, then, be a non-specific genetic marker for depression that confers a general vulnerability for neurotic-like conditions, clearly in interaction with either other genes and/or environmental factors. Future studies should focus on such potential interactions and also on a systematic review of research on the association between the uMAOA polymorphism and depression.

ACKNOWLEDGEMENTS

The PREDICT-Gene study was partially funded by a grant from the Spanish Ministry of Education and Science (SAF2007-7192). The PREDICT study (Malaga Sample) was funded by a grant from The European Commission (QL4-CT2002-00683). The research in Spain (Granada Sample) was also funded by grants from the Spanish Ministry of Health (PI04/1980, PI0/41771, PI04/2450, and PI06/1442) and the Andalusian Council of Health (05/403, 06/278 and 08/0194). We thank Miguel Xavier, Igor Svab, Heidi-Ingrid Maarooos and Jan Neeleman (PREDICT Study Core Group) and Carmen Montón, Marta Sánchez Celaya, María Josefa Gil de Gómez, Miguel Ángel Díaz Barreiros and Caterina Vicens (from the PREDICT-Spain Core Group) for their unvaluable effort, help and support. We would also like to thank all participants for agreeing to provide a biological sample and all interviewers (Paulette Brangier, Francisca Vidal, Nuria López, Laura López, Fátima López, Laura Garrido, Larissa de Almeida, Marlen Figueroa, Danilo Milos, Pedro Araos and Ana Alvarez). Thanks are also extended to Juan Carlos Álvarez for his technical support and Manuel Rivera for his assistance and support. This study is derived from collaborative work between two Andalusian research groups GAISAM Granada (CB07/09/0036 and CTS-322) and SAMSERAP Málaga (RD06/0018/0039 and CTS-582). Both are included, respectively, in two different research frameworks funded by the Spanish Ministry of Health, i.e. the Spanish Centre for Biomedical Research in Mental Health "CIBERSAM" (CB07/09) and Spanish Network of Primary Care Research "redIAPP" (RD06/0018).

Table I. Demographic and clinical characteristics

Variable	Frequencies/mean
Sex (male/female)	344 (28%)/ 884 (72%)
Mean age	50.3 years (SD 15.2)
Education	
Illiterate	57 (4.6%)
Primary	750 (61%)
Secondary or higher	321 (34.4%)
Marital status	
Married/Couple	855 (69.6%)
Single	193 (15.7%)
Widowed	108 (8.8%)
Divorced/Separated	72 (5.9%)
Living arrangements	
Alone	95 (7.7%)
Other	1133 (92.3%)
Profession	
Housekeeping	337 (27.5%)
Working	382 (31.1%)
Disabled/retired	390 (31.8%)
Other	119 (9.6%)
ICD-10 Depressive episode	
Depressed	421 (34.3%)
Non depressed	807 (65.7 %)
ICD-10 Severe Depressive Episode*	
Depressed	284 (26.0%)
Non depressed	807 (74.0%)
DSM-IV Major Depression**	
Depressed	243 (19.9%)
Non depressed	980 (80.1%)

*ICD-10 Severe Depressive Episode (Mild and Moderate cases excluded)

**DSM-IV Diagnosis not available for 5 participants

Table II. Allele and genotype distribution of the uMAOA polymorphism in patients with depression and controls.

		Alleles				Genotypes									
		3	3.5	4	5	3/3 or 3	3/4	4/4	3/3.5	4/3.5	3.5/3.5 or 3.5	3/5	4/5	5/5 or 5	3.5/5
ICD-10	Male	21 (28.7)	1(1.4)	50 (68.5)	1 (1.4)	21 (28.7)	-	50 (68.5)	-	-	1 (1.4)	-	-	1 (1.4)	-
Depressive	Female	208 (29.9)	5 (0.7)	479 (68.8)	4 (0.6)	37 (10.6)	131 (37.6)	173 (49.7)	1 (0.3)	0	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
Episode (DE)	Total	229 (29.8)	6 (0.8)	529 (68.8)	5 (0.6)	58 (13.8)	131 (31.1)	223 (53)	1 (0.2)	0	3 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)	0
n= 421															
ICD-10	Severe	13 (29.4)	1 (2.3)	29 (66)	1 (2.3)	13 (29.4)	-	29 (66)	-	-	1 (2.3)	-	-	1 (2.3)	-
Depressive	Female	150 (31.2)	1 (0.2)	326 (68)	3 (0.6)	25 (10.4)	98 (41)	113 (47)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0
Episode (SDE)	Total	163 (31.1)	2 (0.4)	355 (67.7)	4 (0.8)	38 (13.3)	98 (34.4)	142 (50)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0
n= 284															
CONTROLS	Male	95 (35)	6 (2)	164 (61)	6 (2)	95 (35)	-	164 (61)	-	-	6 (2)	-	-	6 (2)	-
	Female	409 (38)	6 (1)	646 (60)	11 (1)	99 (18.5)	207 (38.6)	216 (40.3)	0	0	3 (0.6)	4 (0.7)	7 (1.3)	0	0
	Total	504 (38)	12 (1)	810 (60)	17 (1)	194 (24)	207 (26)	380 (47)	0	0	9 (1)	4 (0.5)	7 (0.8)	6 (0.7)	0
DSM-IV	Major	9 (26)	0	24 (71)	1 (3)	9 (26)	-	24 (71)	-	-	0	-	-	1 (3)	-
Depression	Female	127 (30)	3 (1)	284 (68)	4 (1)	23 (11)	78 (37)	102 (49)	1(0.5)	0	1 (0.5)	2 (1)	2 (1)	0	0
(MD)	Total	136 (30)	3 (1)	308 (68)	5 (1)	32 (13.1)	78 (32.1)	126 (52)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)	0
n= 243															
CONTROLS	Male	107 (34.5)	7 (2.3)	190 (61.3)	6 (1.9)	107 (34.5)	-	190 (61.3)	-	-	7 (2.3)	-	-	6 (1.9)	-
	Female	490 (36.6)	6 (0.4)	833 (62.2)	11 (0.8)	113 (17)	260 (39)	283 (42)	0	0	3 (0.4)	4 (0.6)	7 (1)	0	0
	Total	597 (36)	13 (1)	1023 (62)	17 (1)	220 (22.4)	260 (26.5)	473 (48.4)	0	0	10 (1)	4 (0.4)	7 (0.7)	6 (0.6)	0

Table III. Low and high activity uMAOA allele and genotype frequencies in patients with depression *vs* controls

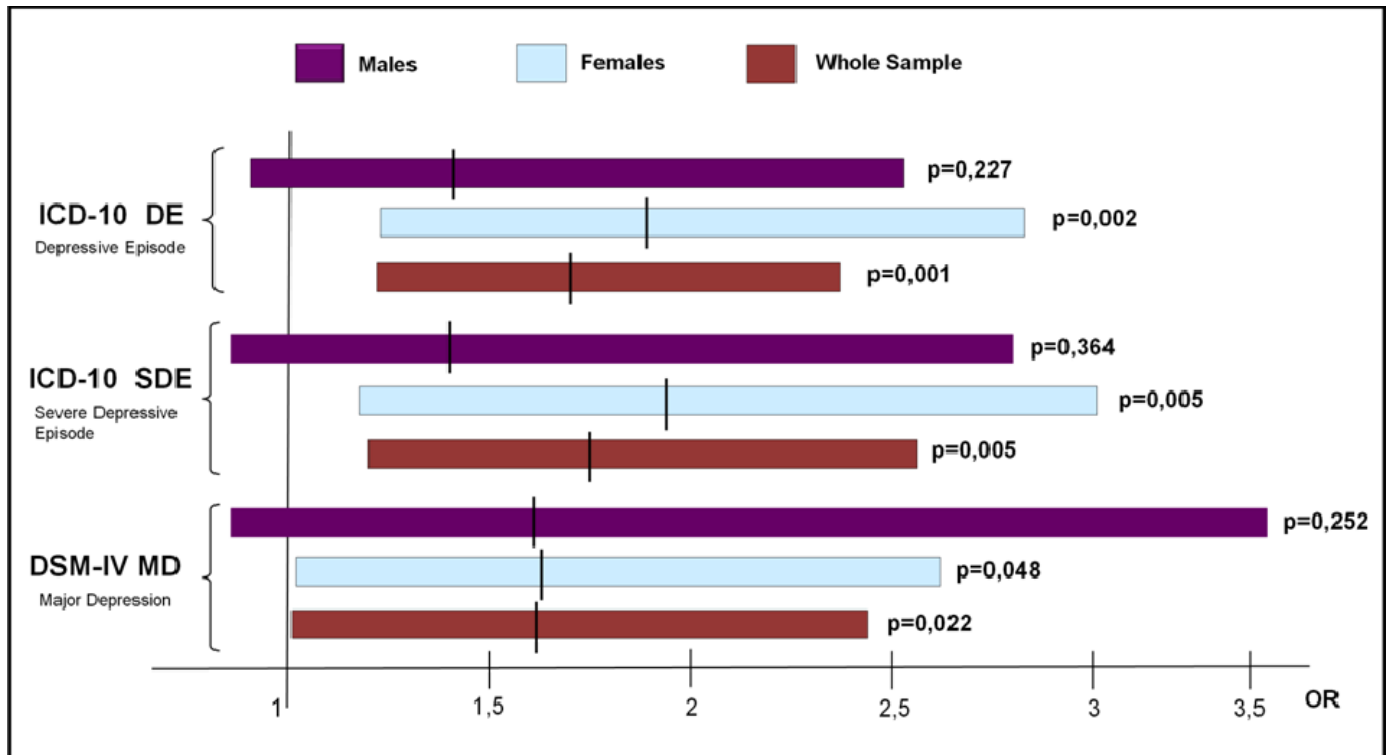
		Alleles				Genotypes			
		Low (%)	High (%)	OR (95% CI)	P	Low/Low (%)	High/* (%)	OR (95% CI)	P
ICD-10 DE n= 421	Male	21(29)	52(71)	1.22 (0.82-1.81)	0.193	21 (29)	52 (71)	1.22 (0.82-1.81)	0.193
	Female	208(30)	488(70)	1.45 (1.17-1.78)	0.0004	37 (11)	311 (90)	1.74 (1.22-2.47)	0.001
	Total	229(30)	540(70)	1.42 (1.17-1.72)	0.0003	58 (14)	363 (86)	1.98 (1.42-2.77)	0.00002
ICD-10 SDE n= 284	Male	13(30)	31(71)	1.19 (0.73-1.93)	0.297	13 (30)	31 (71)	1.19 (0.73-1.93)	0.297
	Female	150(31)	330(69)	1.36 (1.07-1.72)	0.0088	25 (10)	215 (90)	1.77 (1.18-2.68)	0.003
	Total	163(31)	361(69)	1.33 (1.07-1.66)	0.0093	38 (13)	246 (87)	2.05 (1.38-3.05)	0.0002
CONTROLS n= 807	Male	95(35)	176(65)			95 (35)	176(65)		
	Female	409(38)	663(62)			99 (19)	437 (82)		
	Total	504(38)	839(62)			194 (24)	613 (76)		
DSM-IV MD n= 243	Male	9(27)	25(74)	1.30 (0.73-2.33)	0.229	9 (27)	25 (74)	1.30 (0.73-2.33)	0.229
	Female	127(30)	291(70)	1.32 (1.04-1.68)	0.0207	23 (11)	186 (89)	1.53 (1.01-2.33)	0.024
	Total	136(30)	316(70)	1.32 (1.05-1.66)	0.0160	32 (13)	211 (87)	1.91 (1.26-2.91)	0.0014
CONTROLS n= 980	Male	107(35)	203(66)			107 (35)	203 (65)		
	Female	490(37)	850(63)			113 (17)	557 (83)		
	Total	597(36)	1053(64)			220 (22)	760 (78)		

* High/Low or High/High

**Table IV. Adjusted Odds Ratios for the Associations between High Activity
uMAOA Genotypes and Depression in females and/or males**

	β	OR	95% CI	P Value
Results adjusted by age in male or female separately				
ICD-10 DE				
Male	0.353	1.423	(0.803-2.523)	0.227
Female	0.641	1.898	(1.260-2.846)	0.002
ICD-10 SDE				
Male	0.326	1.385	(0.685-2.800)	0.364
Female	0.664	1.943	(1.216-3.103)	0.005
DSM-IV MD				
Male	0.472	1.603	(0.715-3.592)	0.252
Female	0.484	1.622	(1.003-2.622)	0.048
Whole sample results adjusted by age and sex				
ICD-10 DE	0.534	1.707	(1.228-2.372)	0.001
ICD-10 SDE	0.551	1.734	(1.177-2.555)	0.005
DSM-IV MD	0.481	1.617	(1.071-2.441)	0.022

Figure 1.- Adjusted* Odds Ratio (95% CI) for the association between depression and high-activity uMAOA genotypes



*Adjusted by age when using female-only or male-only samples.

*Adjusted by age and sex when using the whole sample (both male and female)

References

- Aragones E, Pinol JL, Labad A, Masdeu RM, Pino M and Cervera J. 2004. Prevalence and determinants of depressive disorders in primary care practice in Spain. *Int J Psychiatry Med* 34: 21-35.
- Bach AW, Lan NC, Johnson DL, Abell CW, Bembenek ME, Kwan SW, Seeburg PH and Shih JC . 1988. cDNA cloning of human liver monoamine oxidase A and B: molecular basis of differences in enzymatic properties. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85: 4934-4938.
- Berry MD, Juorio AV and Paterson IA. 1994. The functional role of monoamine oxidases A and B in the mammalian central nervous system. *Prog Neurobiol* 42: 375-391.
- Brummett BH, Krystal AD, Siegler IC, Kuhn C, Surwit RS, Zuchner S, Shley-Koch A, Barefoot JC and Williams RB . 2007. Associations of a regulatory polymorphism of monoamine oxidase-A gene promoter (MAOA-uVNTR) with symptoms of depression and sleep quality. *Psychosom Med* 69: 396-401.
- Cervilla JA, Rivera M, Molina E, Torres-Gonzalez F, Bellon JA, Moreno B, de Dios LJ, Lorente JA, de Diego-Otero Y, King M, Nazareth I and Gutierrez B. 2006. The 5-HTTLPR s/s genotype at the serotonin transporter gene (SLC6A4) increases the risk for depression in a large cohort of primary care attendees: the PREDICT-gene study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141: 912-917.
- Christiansen L, Tan QH, Iachina M, Bathum L, Kruse TA, McGue M and Christensen K . 2007. Candidate gene polymorphisms in the serotonergic pathway: Influence on depression symptomatology in an elderly population. *Biol Psychiatry* 61: 223-230.
- Contini V, Marques FZ, Garcia CE, Hutz MH and Bau CH. 2006. MAOA-uVNTR polymorphism in a Brazilian sample: further support for the association with impulsive behaviors and alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141: 305-308.
- Deckert J, Catalano M, Sygailo YV, Bosi M, Okladnova O, Di Bella D, Nothen MM, Maffei P, Franke P, Fritze J, Maier W, Propping P, Beckmann H, Bellodi L and Lesch KP . 1999. Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum Mol Genet* 8: 621-624.

- Denney RM, Koch H and Craig IW. 1999. Association between monoamine oxidase A activity in human male skin fibroblasts and genotype of the MAOA promoter-associated variable number tandem repeat. *Hum Genet* 105: 542-551.
- Eley TC, Tahir E, Angleitner A, Harriss K, McClay J, Plomin R, Riemann R, Spinath F and Craig I . 2003. Association analysis of MAOA and COMT with neuroticism assessed by peers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 120B: 90-96.
- Frieling H and Bleich S. 2006. Tranylcypromine: new perspectives on an "old" drug. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256: 268-273.
- Furlong RA, Ho L, Rubinsztein JS, Walsh C, Paykel ES and Rubinsztein DC. 1999. Analysis of the monoamine oxidase A (MAOA) gene in bipolar affective disorder by association studies, meta-analyses, and sequencing of the promoter. *Am J Med Genet* 88: 398-406.
- Gabarrón Hortal E, Vidal Royo J, Haro Abad JM, Boix Soriano I, Jover Blanca A and Arenas Prat M. 2002. Prevalence and detection of depressive disorders in primary care. *Atención Primaria* 29: 329-336.
- Gutierrez B, Arias B, Gasto C, Catalan R, Papiol S, Pintor L and Fananas L. 2004. Association analysis between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter and severe mood disorders. *Psychiatr Genet* 14: 203-208.
- Ho LW, Furlong RA, Rubinsztein JS, Walsh C, Paykel ES and Rubinsztein DC. 2000. Genetic associations with clinical characteristics in bipolar affective disorder and recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Med Genet* 96: 36-42.
- Hotamisligil,G.S. and Breakefield,X.O. (1991). Human Monoamine Oxidase-A Gene Determines Levels of Enzyme-Activity. *American Journal of Human Genetics* 49, 383-392.
- Huang YY, Cate SP, Battistuzzi C, Oquendo MA, Brent D and Mann JJ. 2004. An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences. *Neuropsychopharmacol* 29: 1498-1505.
- Jacob CP, Muller J, Schmidt M, Hohenberger K, Gutknecht L, Reif A, Schmidtke A, Mossner R and Lesch KP . 2005. Cluster B personality disorders are associated with allelic variation of monoamine oxidase A activity. *Neuropsychopharmacol* 30: 1711-1718.

- Jollant F, Buresi C, Guillaume S, Jaussent I, Bellivier F, Leboyer M, Castelnau D, Malafosse A and Courtet P . 2007. The influence of four serotonin-related genes on decision-making in suicide attempters. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B: 615-624.
- King M, Weich S, Torres-Gonzalez F, Svab I, Maarros HI, Neeleman J, Xavier M, Morris R, Walker C, Bellon-Saameno JA, Moreno-Kustner B, Rotar D, Rifel J, Aluoja A, Kalda R, Geerlings MI, Carraca I, de Almeida MC, Vicente B, Saldivia S, Rioseco P and Nazareth I . 2006. Prediction of depression in European general practice attendees: the PREDICT study. *Bmc Public Health* 6.
- Kunugi H, Ishida S, Kato T, Tatsumi M, Sakai T, Hattori M, Hirose T and Nanko S. 1999. A functional polymorphism in the promoter region of monoamine oxidase-A gene and mood disorders. *Mol Psychiatry* 4: 393-395.
- Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Mann JJ and Muldoon MF. 2000. A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiat Res* 95: 9-23.
- Muramatsu T, Matsushita S, Kanba S, Higuchi S, Manki H, Suzuki E and Asai M . 1997. Monoamine oxidase genes polymorphisms and mood disorder. *Am J Med Genet* 74: 494-496.
- Nolen WA. 2003. Classical monoamine oxidase inhibitor: not registered for, but still a place in the treatment of depression. *Ned Tijdschr Geneesk* 147: 1940-1943.
- Papakostas GI and Fava M. 2006. A metaanalysis of clinical trials comparing moclobemide with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 51: 783-790.
- Sabol SZ, Hu S and Hamer D. 1998. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet* 103: 273-279.
- Schulze TG, Muller DJ, Krauss H, Scherk H, Ohlraun S, Syagailo YV, Windemuth C, Neidt H, Grassle M, Papassotiropoulos A, Heun R, Nothen MM, Maier W, Lesch KP and Rietschel M . 2000. Association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter and major depressive disorder. *Am J Med Genet* 96: 801-803.
- Serretti A, Cristina S, Lilli R, Cusin C, Lattuada E, Lorenzi C, Corradi B, Grieco G, Costa A, Santorelli F, Barale F, Nappi G and Smeraldi E. 2002. Family-

based association study of 5-HTTLPR, TPH, MAO-A, and DRD4 Polymorphisms in mood disorders. *Am J Med Genet* 114: 361-369.

Syagailo YV, Stober G, Grassle M, Reimer E, Knapp M, Jungkunz G, Okladnova O, Meyer J and Lesch KP . 2001. Association analysis of the functional monoamine oxidase a gene promoter polymorphism in psychiatric disorders. *Am J Med Genet* 105: 168-171.

Yu YWY, Tsai SJ, Hong CJ, Chen TJ, Chen MC and Yang CW. 2005. Association study of a Monoamine oxidase A gene promoter polymorphism with major depressive disorder and antidepressant response. *Neuropsychopharmacol* 30: 1719-1723.

V. DISCUSIÓN

Tal y como se ha señalado en la Introducción, existen numerosos estudios que en las últimas décadas se han centrado en el análisis de la variabilidad genética asociada a receptores y enzimas del sistema serotoninérgico en pacientes con depresión mayor. Sin embargo, los resultados obtenidos han sido en general poco concluyentes, ya que si bien algunos autores han descrito una asociación con determinados genes, otros la han descartado o la han puesto en duda.

A pesar del espectacular avance de las técnicas de biología molecular y del esfuerzo realizado, las bases genéticas y los mecanismos fisiopatológicos implicados en el origen de la depresión están aún por dilucidar. Los mecanismos genéticos y los problemas que podrían explicar esta falta de éxito son muy diversos. Entre ellos se encuentran los fenómenos de epistasis, de heterogeneidad genética y alélica, la inexistencia de marcadores biológicos diagnósticos que se asocien específicamente al trastorno, las posibles deficiencias en la propia definición del fenotipo depresivo o la relativa escasez de estudios que valoren conjuntamente factores ambientales y genéticos como determinantes de la aparición de la enfermedad.

En este trabajo, en el que se describen los primeros resultados del estudio PREDICT-Gene (cuyo objetivo es identificar factores genéticos y ambientales predictores de la aparición y mantenimiento de episodios depresivos), se han analizado dos genes clave de la neurotransmisión serotoninérgica en una amplia muestra exhaustivamente evaluada de pacientes que acuden a los centros de atención primaria. Los resultados aquí obtenidos muestran una clara implicación de los genes del transportador de serotonina (SERT) y de la monoamino oxidasa A (MAOA) en el riesgo para padecer depresión. Nuestros hallazgos también muestran la existencia de una interacción genético-

ambiental, entre el gen SERT y los acontecimientos vitales estresantes, que determina una mayor vulnerabilidad a la depresión.

1. ESTUDIO DE ASOCIACIÓN GENÉTICA ENTRE EL POLIMORFISMO 5-HTTLPR Y LA DEPRESIÓN

El análisis de asociación entre el gen SERT y la depresión ha desvelado la existencia de un incremento significativo del riesgo para la enfermedad en individuos portadores del genotipo s/s del polimorfismo 5-HTTLPR. Esta asociación es independiente del sexo, la edad, la historia familiar de problemas psicológicos entre familiares de primer grado y el trastorno de ansiedad generalizada.

El gran tamaño de la muestra analizada en este estudio proporciona suficiente poder estadístico para detectar riesgos pequeños. Además, se trata de una muestra bastante representativa de la comunidad, aunque el sesgo de selección no se puede descartar totalmente ya que los individuos que donaron una muestra biológica representan sólo el 80% de aquéllos que completaron el estudio. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo, la edad media, el estado civil, el tipo de trabajo y la prevalencia de la depresión entre los individuos que participaron en el estudio PREDICT-Gene y los que no.

Decidimos a priori analizar la hipótesis de una relación dosis dependiente en términos de gravedad del diagnóstico de depresión. Los resultados revelaron asociaciones independientes entre el genotipo s/s y la depresión moderada y grave. Este genotipo no se encontró asociado a la depresión leve. Esto puede ser debido a que en algunos casos la subescala de

depresión de la CIDI puede sobrediagnosticar algunos casos de depresión, algo que también podría explicar las altas tasas de prevalencia de la enfermedad encontradas en el estudio. Además, la asociación era más fuerte cuanto mayor era la severidad del diagnóstico de depresión utilizado, sugiriendo un efecto dosis dependiente del riesgo para depresión conferido por el genotipo s/s.

Nuestros hallazgos concuerdan con aquéllos que sugieren que el alelo corto (s) ejerce un pequeño, pero independiente, incremento del riesgo para depresión (*Collier et al., 1996; Furlong et al., 1998; Gutiérrez et al., 1998; Steffens et al., 2002; Hauser et al., 2003; Willeit et al., 2003; Lotrich & Pollock, 2004; Hoefgen et al., 2005; Grünblatt et al., 2006; Munafo et al., 2006; Ramasubbu et al., 2006; Dick et al., 2007; Jarrett et al., 2007; López-León et al., 2007*). Además, otros trabajos muestran numerosas evidencias neurobiológicas que validan o justifican la importancia de una asociación entre el genotipo s/s y la depresión (*Zanardi et al., 2001; Arias et al., 2003; Serretti et al., 2004; Lesch et al., 1996; Hariri et al., 2005; Pezawas et al., 2005*).

Algunos autores han encontrado un efecto del sexo en la asociación entre el genotipo s/s y la depresión (*Sjoberg et al., 2005*). Nosotros ajustamos los análisis de asociación por sexo y edad en el primer modelo multivariante y la asociación se mantenía en los dos fenotipos depresivos considerados. Además, cuando incluimos variables adicionales como la historia familiar de problemas psicológicos en el modelo B, o el trastorno de ansiedad generalizada en el modelo C, las asociaciones entre el genotipo s/s y los dos fenotipos depresivos seguían siendo significativas. Estos resultados sugieren una cierta especificidad de la asociación descrita.

No obstante, también hay numerosos trabajos que han obtenido resultados negativos con respecto a esta asociación (*Kunugi et al., 1997; Rees et al., 1997; Bellivier et al., 1998; Hoehe et al., 1998; Ohara et al., 1998; Frisch et al., 1999; Furlong et al., 1999; Serretti et al., 1999; Serretti et al., 1999; Kim et al., 2000; Oliveira et al., 2000; Shcherbatykh et al., 2000; Mellerup et al., 2001; Minov et al., 2001; Serretti et al., 2002; Anguelova et al., 2003; Mendlewicz et al., 2004; Willis-Owen et al., 2005; Lasky-Su et al., 2005; Bozina et al., 2006*). Los resultados previos que mostraron una falta de asociación entre el genotipo y la depresión pueden ser debidos a diversos factores, como son el diseño del estudio, el pequeño tamaño de la muestra, la diferente definición del fenotipo depresivo (los criterios diagnósticos utilizados), la selección de los participantes para un objetivo de estudio diferente y la posterior utilización de los datos para testar la asociación, la coexistencia con otros trastornos o no tener en cuenta el efecto de posibles factores confusores.

Nuestros resultados añaden datos relevantes para la realización de futuros meta-análisis que podrían ayudar a establecer una conclusión sólida en cuanto a la asociación entre el polimorfismo 5-HTTLPR y la depresión, especialmente descartando el efecto del trastorno de ansiedad generalizada comórbida.

2. ESTUDIO DE INTERACCIÓN GENÉTICO-AMBIENTAL Y RIESGO PARA DEPRESIÓN

Se estudió la existencia de posibles interacciones entre los genotipos del polimorfismo 5-HTTLPR y los acontecimientos vitales estresantes (AVEs), así como la implicación de esa interacción en el desenlace de un episodio depresivo.

Nuestros principales hallazgos fueron que el genotipo s/s y la exposición al número creciente de AVEs estaban asociados de forma independiente con la depresión, y que el genotipo s/s modificaba significativamente el riesgo conferido por los AVEs para los dos fenotipos depresivos. Así, los individuos homocigotos s/s requerían una mínima exposición a los AVEs (1 AVE) para adquirir un riesgo de depresión que sólo era alcanzado por los individuos l/s o l/l con una exposición de dos o más AVEs. Esta interacción era más evidente en pacientes con un diagnóstico de depresión grave y mejoraba tras descontar el efecto del sexo, la edad y la historia familiar de problemas psicológicos entre familiares de primer grado. Nuestro estudio es el primero que tiene en cuenta este tipo de posibles factores confusores y demuestra que la interacción ocurre con independencia de ellos.

El diseño de este estudio caso-control insertado en un estudio de cohorte con datos ambientales retrospectivos y genéticos, es apropiado para examinar la hipótesis de una interacción genético-ambiental (*Hunter, 2005*). Sin embargo, estos estudios pueden verse afectados por diferentes sesgos. En este trabajo, los posibles sesgos han sido minimizados mediante el muestreo de una población de pacientes de atención primaria, bastante representativa de la

población general. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a los factores sociodemográficos o la prevalencia de la depresión entre los participantes incluidos en los análisis genéticos y aquéllos que no donaron una muestra biológica o no terminaron el seguimiento del estudio.

No utilizamos la reclasificación alternativa del polimorfismo 5-HTTLPR, recientemente descrita, para la variante A/G del alelo l, lo cual podría implicar una posible limitación de este estudio. Sin embargo, algunos autores han descrito que los resultados obtenidos utilizando la reclasificación de individuos con este nuevo polimorfismo serían comparables a los obtenidos con el método tradicional de genotipación (*Parsey et al., 2006*).

Nuestro objetivo era replicar hallazgos previos en los cuales la variación del polimorfismo 5-HTTLPR modificaba el efecto del riesgo para la depresión conferido por la exposición previa a los AVEs (*Caspi et al., 2003; Eley et al., 2004; Kaufman et al., 2004; Grabe et al., 2005; Kendler et al., 2005; Nakatani et al., 2005; Jacobs et al., 2006; Kaufman et al., 2006; Mandelli et al., 2006; Sjöberg et al., 2006; Taylor et al., 2006; Wilhelm et al., 2006; Zalsman et al., 2006*). Era importante analizar esta interacción en una amplia muestra representativa de la población ya que hasta ahora los trabajos realizados de interacción genético-ambiental se habían llevado a cabo sobre muestras muy diversas. Las muestras previas no eran representativas ya que se trataban de niños (*Kaufman et al., 2004; Kaufman et al., 2006*), adolescentes (*Eley et al., 2004; Chipman et al., 2007*), gemelos (*Gillespie et al., 2005; Kendler et al., 2005; Jacobs et al., 2006; Chorbov et al., 2007*), estudiantes o profesores (*Covault et al., 2007; Sjöberg et al., 2006; Taylor et al., 2006; Wilhelm et al., 2006*), pacientes deprimidos (*Mandelli et al., 2006; Zalsman et al., 2006*), individuos con neuroticismo (*Surtees et al., 2006*), personas mayores

(*Kim et al., 2007*), mujeres embarazadas (*Scheid et al., 2007*) e individuos que habían sufrido un infarto de miocardio (*Nakatani et al., 2005*).

La mayoría de los autores describen esta interacción en ambos sexos (*Kaufman et al., 2004; Kendler et al., 2005; Nakatani et al., 2005; Kaufman et al., 2004; Mandelli et al., 2006; Taylor et al., 2006; Wilhelm et al., 2006; Zalsman et al., 2006; Kim et al., 2007*). Sin embargo, otros encuentran un efecto sólo en mujeres (*Eley et al., 2004; Grabe et al., 2005*) o un efecto inverso en hombres (*Sjöberg et al., 2006*). Por esta razón nosotros ajustamos los análisis por sexo, y no encontramos diferencias significativas. Dichos ajustes eran también una de las principales novedades del estudio.

Las interacciones genético-ambientales descritas en los dos fenotipos depresivos, muestran un efecto no lineal en el riesgo conferido por los AVEs para la depresión en función del genotipo 5-HTTLPR. Nuestros resultados señalan una interacción con un cambio brusco, cuando comparamos genotipos, a niveles moderados de exposición a AVEs (1 AVE). Esto puede ser debido en parte, a la naturaleza de los AVEs ya que la escala que hemos utilizado sólo tiene en cuenta acontecimientos amenazantes graves (*Brugha et al., 1990*). *Caspi y cols. (2003)*, describieron una interacción del polimorfismo 5-HTTLPR con una progresión lineal y no brusca de exposición a AVEs, posiblemente porque la medida de AVEs utilizada por ellos incluía un amplio rango de situaciones entre las que se encontraban aquéllas con una gravedad baja.

Asimismo, la definición del fenotipo depresivo es crucial en el análisis de las interacciones genético-ambientales. Esta podría haber sido una de las razones por las que se obtuvieron resultados negativos en dos estudios con un elevado tamaño muestral (*Gillespie et al., 2005; Surtees et al., 2006*). Inicialmente,

estos trabajos no fueron diseñados para medir factores de riesgo para la depresión. Sus objetivos principales eran el estudio del cáncer y los problemas nutricionales (*Surtees et al., 2006*), y el alcoholismo (*Gillespie et al., 2005*); los procesos de evaluación no estaban diseñados para el estudio de la depresión y de los AVEs.

En conclusión, nuestros hallazgos basados en una muestra española de individuos que acuden a los centros de atención primaria, apoyan el hecho de que el polimorfismo 5-HTTLPR modifica el riesgo para la depresión conferido por la exposición previa a los acontecimientos vitales estresantes.

3. ESTUDIO DE ASOCIACIÓN GENÉTICA ENTRE EL POLIMORFISMO uMAOA Y LA DEPRESIÓN

En este trabajo hemos demostrado que las variantes de alta actividad del polimorfismo uMAOA están asociadas con la depresión, medida usando tres fenotipos depresivos diferentes con el fin de validar internamente nuestros hallazgos. La asociación fue estadísticamente significativa en mujeres pero no en hombres, aunque entre éstos últimos se observó una tendencia hacia la asociación. Este es el primer estudio de asociación con el polimorfismo uMAOA llevado a cabo en una amplia muestra representativa de la población y realizando una validación interna de los resultados mediante el análisis de las asociaciones a través de tres definiciones de depresión cada vez más estrictas (episodio depresivo ICD-10; episodio depresivo grave ICD-10; depresión mayor DSM-IV).

Esta muestra, la más grande utilizada hasta el momento para analizar la asociación entre el polimorfismo uMAOA y la depresión, proporciona suficiente poder estadístico para detectar asociaciones potenciales entre un trastorno mental común y un gen candidato de pequeño efecto para la depresión como puede ser el gen MAOA (*Furlong et al., 1999; Kunugi et al., 1999*). Los resultados previos negativos descritos en otros trabajos podrían ser explicados en parte por el pequeño tamaño y/o la heterogeneidad de la muestra analizada (*Christiansen et al., 2007; Furlong et al., 1999; Gutiérrez et al., 2004; Huang et al., 2004; Kunugi et al., 1999; Muramatsu et al., 1997; Serretti et al., 2002; Sygailo et al., 2001*).

Los pacientes que dieron su consentimiento para participar en el estudio genético eran sistemáticamente mayores que los que no accedieron a participar. Sin embargo, al ajustar los análisis por la edad, los resultados no se vieron alterados. Nuestros hallazgos son similares a los de otros trabajos previos que sugieren que los alelos de alta actividad del polimorfismo uMAOA confieren un riesgo incrementado para la depresión, por lo menos en mujeres (*Schulze et al., 2000; Yu et al., 2005*).

Aunque la asociación entre la variación genética del polimorfismo uMAOA y la depresión en hombres no llegó a ser significativa, encontramos una clara tendencia casi significativa. Esto pudo ser debido al relativamente bajo número de hombres en la muestra final y es posible que si el número hubiese sido mayor la asociación hubiera alcanzado la significación estadística. De hecho, cuando analizamos las asociaciones utilizando el total de la muestra (hombres y mujeres), se observó que tanto los alelos como los genotipos de alta actividad conferían un incremento del riesgo para la depresión, y esta asociación se mantenía después de ajustar los análisis por sexo.

Desde un punto de vista neurobiológico, nuestros hallazgos están apoyados por estudios neuroquímicos y neurofarmacológicos. La alta actividad de la MAOA puede conducir a tasas más elevadas de degradación de monoaminas, y esto se traduciría en los bajos niveles de monoaminas intersinápticas que han sido tradicionalmente descritos en la depresión (*Yu et al., 2005*). Además, los inhibidores de la MAOA son fármacos efectivos en el tratamiento de la depresión (*Frieling & Bleich, 2006; Nolen, 2003; Papakostas & Fava, 2006*).

Existen evidencias de que el polimorfismo uMAOA también podría estar asociado con otras condiciones psiquiátricas como el neuroticismo, la impulsividad o agresividad (*Manuk et al., 2000*), la estacionalidad en los trastornos afectivos (*Gutiérrez et al., 2004*), la personalidad antisocial (*Contini et al., 2006*), otros trastornos de personalidad (*Jacob et al., 2005*) o síntomas depresivos con una pobre calidad del sueño (*Brummett et al., 2007*). De este modo, postulamos que el polimorfismo uMAOA podría ser considerado como un marcador genético no específico para la depresión, que conferiría una vulnerabilidad general para un grupo de trastornos no psicóticos (afectivos, ansiosos, neuróticos, etc.), claramente en interacción con otros genes y/o factores ambientales.

Los estudios del futuro deberían testar estas posibles interacciones. También sería conveniente la realización de una revisión sistemática de los trabajos que analizan la asociación entre el polimorfismo uMAOA y la depresión.

VI. CONCLUSIONES

I. En cuanto a la asociación entre el gen SERT y la depresión

1. Existe una asociación entre el polimorfismo 5-HTTLPR del gen del transportador de serotonina y la depresión. En concreto, ser homocigoto s/s confiere un riesgo significativamente incrementado para padecer depresión.
2. Dicha asociación se demuestra más fuerte conforme empleamos en el análisis grados progresivamente más graves de depresión, demostrándose una asociación lineal estadísticamente significativa.
3. La asociación entre el genotipo s/s y la depresión es independiente del sexo, la edad, la historia familiar de problemas psicológicos entre familiares de primer grado y/o el trastorno de ansiedad generalizada.

II. En cuanto a la interacción genético-ambiental

4. La exposición a un número creciente de acontecimientos vitales estresantes aumenta de forma significativa y lineal el riesgo para padecer depresión.

5. El polimorfismo 5-HTTLPR modifica el riesgo para la depresión conferido por la mencionada exposición previa a los acontecimientos vitales estresantes. Así, el número de acontecimientos vitales estresantes incrementa más el riesgo para padecer depresión en individuos genéticamente vulnerables, con el genotipo s/s, que en individuos portadores de otras combinaciones alélicas (l/s o l/l).

6. Dicha interacción genético-ambiental ocurre con dos diagnósticos depresivos distintos (episodio depresivo CIE-10 y episodio depresivo grave CIE-10) y es independiente del sexo, la edad y la historia familiar de problemas psicológicos entre familiares de primer grado.

III. En cuanto a la asociación entre el gen MAOA y la depresión

7. En el grupo de mujeres, tanto los alelos como los genotipos de alta actividad del polimorfismo uMAOA están asociados con los fenotipos depresivos: episodio depresivo CIE-10, episodio depresivo severo CIE-10 y depresión mayor DSM-IV.

8. En el caso de los hombres se encontró también una mayor frecuencia de alelos y genotipos de alta actividad en el grupo de enfermos. Sin embargo, esta asociación no llegó a ser estadísticamente significativa.

9. Al analizar toda la muestra (hombres y mujeres conjuntamente), se encuentran asociaciones significativas entre los alelos y genotipos de alta actividad y los fenotipos depresivos analizados.

10. Las asociaciones entre el polimorfismo uMAOA y los fenotipos depresivos son independientes de la edad y el sexo cuando se analiza toda la muestra, y de la edad cuando se analizan hombres y mujeres por separado.

VII. BIBLIOGRAFÍA

Abkevich,V., Camp,N.J., Hensel,C.H., Neff,C.D., Russell,D.L., Hughes,D.C., Plenk,A.M., Lowry,M.R., Richards,R.L., Carter,C., Frech,G.C., Stone,S., Rowe,K., Chau,C.A., Cortado,K., Hunt,A., Luce,K., O'Neil,G., Poarch,J., Potter,J., Poulsen,G.H., Saxton,H., Bernat-Sestak,M., Thompson,V., Gutin,A., Skolnick,M.H., Shattuck,D., and Cannon-Albright,L. (2003). Predisposition locus for major depression at chromosome 12q22-12q23.2. *Am. J. Hum. Genet.* 73, 1271-1281.

Adamec,R., Burton,P., Blundell,J., Murphy,D.L., and Holmes,A. (2006). Vulnerability to mild predator stress in serotonin transporter knockout mice. *Behav. Brain Res.* 170, 126-140.

Adell,A., Casanovas,J.M., and Artigas,F. (1997). Comparative study in the rat of the actions of different types of stress on the release of 5-HT in raphe nuclei and forebrain areas. *Neuropharmacology* 36, 735-741.

Akiskal,H.S., Bitar,A.H., Puzantian,V.R., Rosenthal,T.L., and Walker,P.W. (1978). Nosological Status of Neurotic Depression - Prospective 3-Year to 4-Year Follow-Up Examination in Light of Primary-Secondary and Unipolar-Bipolar Dichotomies. *Archives of General Psychiatry* 35, 756-766.

Akiskal,H.S., Hirschfeld,R.M., and Yerevanian,B.I. (1983). The relationship of personality to affective disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 40, 801-810.

Alonso,J., Angermeyer,M.C., Bernert,S., Bruffaerts,R., Brugha,T.S., Bryson,H., de,G.G., Graaf,R., Demyttenaere,K., Gasquet,I., Haro,J.M., Katz,S.J., Kessler,R.C., Kovess,V., Lepine,J.P., Ormel,J., Polidori,G., Russo,L.J., Vilagut,G., Almansa,J., rbabzadeh-Bouchez,S., Autonell,J., Bernal,M., Buist-Bouwman,M.A., Codony,M., Domingo-Salvany,A., Ferrer,M., Joo,S.S., Martinez-Alonso,M., Matschinger,H., Mazzi,F., Morgan,Z., Morosini,P., Palacin,C., Romera,B., Taub,N., and Vollebergh,W.A. (2004a). Disability and quality of life impact of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl* 38-46.

Alonso,J., Angermeyer,M.C., Bernert,S., Bruffaerts,R., Brugha,T.S., Bryson,H., de,G.G., Graaf,R., Demyttenaere,K., Gasquet,I., Haro,J.M., Katz,S.J., Kessler,R.C., Kovess,V., Lepine,J.P., Ormel,J., Polidori,G., Russo,L.J., Vilagut,G., Almansa,J., rbabzadeh-Bouchez,S., Autonell,J., Bernal,M., Buist-Bouwman,M.A., Codony,M., Domingo-Salvany,A., Ferrer,M., Joo,S.S.,

Martinez-Alonso,M., Matschinger,H., Mazzi,F., Morgan,Z., Morosini,P., Palacin,C., Romera,B., Taub,N., and Vollebergh,W.A. (2004b). Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl* 21-27.

Anand,A. and Charney,D.S. (2000). Norepinephrine dysfunction in depression. *J. Clin. Psychiatry* 61 *Suppl* 10, 16-24.

Andreescu,C., Butters,M.A., Begley,A., Rajji,T., Wu,M., Meltzer,C.C., Reynolds,C.F., III, and Aizenstein,H. (2007). Gray Matter Changes in Late Life Depression-a Structural MRI Analysis. *Neuropsychopharmacology*.

Angst,J. (1966). [On the etiology and nosology of endogenous depressive psychoses. A genetic, sociologic and clinical study]. *Monogr Gesamtgeb. Neurol. Psychiatr.* 112, 1-118.

Angst,J. (1986). The course of affective disorders. *Psychopathology* 19 *Suppl* 2, 47-52.

Angst,J. (1992). How recurrent and predictable is depressive illness? Long-term treatment in depression. (New York: Wiley and Sons).

Angst,J. (1999). Major depression in 1998: Are we providing optimal therapy? *Journal of Clinical Psychiatry* 60, 5-9.

Angst,J., Gamma,A., Sellaro,R., Zhang,H.P., and Merikangas,K. (2002). Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study. *Journal of Affective Disorders* 72, 125-138.

Anguelova,M., Benkelfat,C., and Turecki,G. (2003). A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: I. Affective disorders. *Mol. Psychiatry* 8, 574-591.

Ansorge,M.S., Zhou,M., Lira,A., Hen,R., and Gingrich,J.A. (2004). Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science* 306, 879-881.

Arango,V., Ernsberger,P., Marzuk,P.M., Chen,J.S., Tierney,H., Stanley,M., Reis,D.J., and Mann,J.J. (1990). Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT₂ and beta-adrenergic receptor binding sites in the brain of suicide victims. *Arch. Gen. Psychiatry* 47, 1038-1047.

Arango,V., Underwood,M.D., Boldrini,M., Tamir,H., Kassir,S.A., Hsiung,S., Chen,J.J., and Mann,J.J. (2001). Serotonin 1A receptors, serotonin transporter

binding and serotonin transporter mRNA expression in the brainstem of depressed suicide victims. *Neuropsychopharmacology* 25, 892-903.

Argentiero,V. and Tavolato,B. (1980). Dopamine (DA) and serotonin metabolic levels in the cerebrospinal fluid (CSF) in Alzheimer's presenile dementia under basic conditions and after stimulation with cerebral cortex phospholipids (BC-PL). *J. Neurol.* 224, 53-58.

Arias,B., Catalan,R., Gasto,C., Gutierrez,B., and Fananas,L. (2003). 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene predicts non-remission in major depression patients treated with citalopram in a 12-weeks follow up study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 23, 563-567.

Arora,R.C. and Meltzer,H.Y. (1989a). Increased serotonin₂ (5-HT₂) receptor binding as measured by 3H-lysergic acid diethylamide (3H-LSD) in the blood platelets of depressed patients. *Life Sci.* 44, 725-734.

Arora,R.C. and Meltzer,H.Y. (1989b). Serotonergic measures in the brains of suicide victims: 5-HT₂ binding sites in the frontal cortex of suicide victims and control subjects. *Am. J. Psychiatry* 146, 730-736.

Asberg,M., Bertilsson,L., Martensson,B., Scalia-Tomba,G.P., Thoren,P., and Traskman-Bendz,L. (1984). CSF monoamine metabolites in melancholia. *Acta Psychiatr. Scand.* 69, 201-219.

Asberg,M. and Forslund,K. (2000). Neurobiological aspects of suicidal behaviour. *Int Rev Psychiatry* 12, 62-74.

Asberg,M., Traskman,L., and Thoren,P. (1976). 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch. Gen. Psychiatry* 33, 1193-1197.

AXELROD,J., WEIL-MALHERBE,H., and TOMCHICK,R. (1959). The physiological disposition of H₃-epinephrine and its metabolite metanephrine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 127, 251-256.

Azmitia,E.C. (1999). Serotonin neurons, neuroplasticity, and homeostasis of neural tissue. *Neuropsychopharmacology* 21, 33S-45S.

Azuma,H., Fujita,A., Sato,K., Arahata,K., Otsuki,K., Hori,M., Mochida,Y., Uchida,M., Yamada,T., Akechi,T., and Furukawa,T.A. (2007). Postictal cardiovascular response predicts therapeutic efficacy of electroconvulsive therapy for depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 61, 290-294.

Bach,A.W., Lan,N.C., Johnson,D.L., Abell,C.W., Bembenek,M.E., Kwan,S.W., Seeburg,P.H., and Shih,J.C. (1988). cDNA cloning of human liver monoamine

oxidase A and B: molecular basis of differences in enzymatic properties. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S. A* 85, 4934-4938.

Bakish,D., Cavazzoni,P., Chudzik,J., Ravindran,A., and Hrdina,P.D. (1997). Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet serotonin parameters in major depressive disorder. *Biol. Psychiatry* 41, 184-190.

Balciuniene,J., Emilsson,L., Orelund,L., Pettersson,U., and Jazin,E. (2002). Investigation of the functional effect of monoamine oxidase polymorphisms in human brain. *Hum. Genet.* 110, 1-7.

Balciuniene,J., Yuan,Q.P., Engstrom,C., Lindblad,K., Nylander,P.O., Sundvall,M., Schalling,M., Pettersson,U., Adolfsson,R., and Jazin,E.E. (1998). Linkage analysis of candidate loci in families with recurrent major depression. *Mol. Psychiatry* 3, 162-168.

Baldwin,D. and Birtwistle,J. (2005). *Atlas de Depresión. The encyclopedia of visual medicine series.* (New York: The Parthenon Publishing Group).

Ballmaier,M., Narr,K.L., Toga,A.W., Elderkin-Thompson,V., Thompson,P.M., Hamilton,L., Haroon,E., Pham,D., Heinz,A., and Kumar,A. (2008). Hippocampal morphology and distinguishing late-onset from early-onset elderly depression. *Am. J. Psychiatry* 165, 229-237.

Barr,C.S., Newman,T.K., Becker,M.L., Parker,C.C., Champoux,M., Lesch,K.P., Goldman,D., Suomi,S.J., and Higley,J.D. (2003). The utility of the non-human primate; model for studying gene by environment interactions in behavioral research. *Genes Brain Behav.* 2, 336-340.

Barr,C.S., Newman,T.K., Lindell,S., Shannon,C., Champoux,M., Lesch,K.P., Suomi,S.J., Goldman,D., and Higley,J.D. (2004a). Interaction between serotonin transporter gene variation and rearing condition in alcohol preference and consumption in female primates. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 1146-1152.

Barr,C.S., Newman,T.K., Shannon,C., Parker,C., Dvoskin,R.L., Becker,M.L., Schwandt,M., Champoux,M., Lesch,K.P., Goldman,D., Suomi,S.J., and Higley,J.D. (2004b). Rearing condition and rh5-HTTLPR interact to influence limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to stress in infant macaques. *Biol. Psychiatry* 55, 733-738.

Barton,D.A., Esler,M.D., Dawood,T., Lambert,E.A., Haikerwal,D., Brenchley,C., Socratous,F., Hastings,J., Guo,L., Wiesner,G., Kaye,D.M., Bayles,R., Schlaich,M.P., and Lambert,G.W. (2008). Elevated brain serotonin turnover in patients with depression: effect of genotype and therapy. *Arch. Gen. Psychiatry* 65, 38-46.

Beats,B., Levy,R., and Forstl,H. (1991). Ventricular enlargement and caudate hyperdensity in elderly depressives. *Biol. Psychiatry* 30, 452-458.

Bebbington,P. (1996). The origins of sex differences in depressive disorder: Bridging the gap. *International Review of Psychiatry* 8, 295-332.

Bebbington,P., Der,G., MacCarthy,B., Wykes,T., Brugha,T., Sturt,P., and Potter,J. (1993). Stress incubation and the onset of affective disorders. *Br. J. Psychiatry* 162, 358-362.

Beckman,G., Beckman,L., Cedergren,B., Perris,C., and Strandman,E. (1978). Serum protein and red cell enzyme polymorphisms in affective disorders. *Hum. Hered.* 28, 41-47.

Bellivier,F., Henry,C., Szoke,A., Schurhoff,F., Nosten-Bertrand,M., Feingold,J., Launay,J.M., Leboyer,M., and Laplanche,J.L. (1998). Serotonin transporter gene polymorphisms in patients with unipolar or bipolar depression. *Neurosci. Lett.* 255, 143-146.

Bellivier,F., Leroux,M., Henry,C., Rayah,F., Rouillon,F., Laplanche,J.L., and Leboyer,M. (2002). Serotonin transporter gene polymorphism influences age at onset in patients with bipolar affective disorder. *Neurosci. Lett.* 334, 17-20.

Bellivier,F., Szoke,A., Henry,C., Lacoste,J., Bottos,C., Nosten-Bertrand,M., Hardy,P., Rouillon,F., Launay,J.M., Laplanche,J.L., and Leboyer,M. (2000). Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behavior in mood disorders. *Biol. Psychiatry* 48, 319-322.

Bengel,D., Murphy,D.L., Andrews,A.M., Wichems,C.H., Feltner,D., Heils,A., Mossner,R., Westphal,H., and Lesch,K.P. (1998). Altered brain serotonin homeostasis and locomotor insensitivity to 3, 4-methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy") in serotonin transporter-deficient mice. *Mol. Pharmacol.* 53, 649-655.

Bennett,A.J., Lesch,K.P., Heils,A., Long,J.C., Lorenz,J.G., Shoaf,S.E., Champoux,M., Suomi,S.J., Linnoila,M.V., and Higley,J.D. (2002). Early experience and serotonin transporter gene variation interact to influence primate CNS function. *Mol. Psychiatry* 7, 118-122.

Berrios,G.E. (1988). Melancholia and depression during the 19th century: a conceptual history. *Br. J. Psychiatry* 153, 298-304.

Berrios,G.E. (1995). Mood disorders. In *A History of Psychiatry: The Origin and History of Psychiatric Disorders*, G.E.Berrios and R.Porter, eds. (New York: NYU Press), pp. 389-408.

Berrios,G.E. (1996). Affect and its disorders. In *The history of mental symptoms. Descriptive psychopathology since the nineteenth century*, G.E.Berrios, ed. (Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press), pp. 289-332.

Berry,M.D., Juorio,A.V., and Paterson,I.A. (1994). The functional role of monoamine oxidases A and B in the mammalian central nervous system. *Prog. Neurobiol.* 42, 375-391.

Bertolino,A., Arciero,G., Rubino,V., Latorre,V., De,C.M., Mazzola,V., Blasi,G., Caforio,G., Hariri,A., Kolachana,B., Nardini,M., Weinberger,D.R., and Scarabino,T. (2005). Variation of human amygdala response during threatening stimuli as a function of 5'HTTLPR genotype and personality style. *Biol. Psychiatry* 57, 1517-1525.

Beskow,J., Gottfries,C.G., Roos,B.E., and Winblad,B. (1976). Determination of monoamine and monoamine metabolites in the human brain: post mortem studies in a group of suicides and in a control group. *Acta Psychiatr. Scand.* 53, 7-20.

Biegon,A., Grinspoon,A., Blumenfeld,B., Bleich,A., Apter,A., and Mester,R. (1990). Increased serotonin 5-HT₂ receptor binding on blood platelets of suicidal men. *Psychopharmacology (Berl)* 100, 165-167.

Bierut,L.J., Heath,A.C., Bucholz,K.K., Dinwiddie,S.H., Madden,P.A.F., Statham,D.J., Dunne,M.P., and Martin,N.G. (1999). Major depressive disorder in a community-based twin sample - Are there different genetic and environmental contributions for men and women? *Archives of General Psychiatry* 56, 557-563.

Bifulco,A., Moran,P.M., Baines,R., Bunn,A., and Stanford,K. (2002). Exploring psychological abuse in childhood: II. Association with other abuse and adult clinical depression. *Bull. Menninger Clin.* 66, 241-258.

Biver,F., Lotstra,F., Monclus,M., Wikler,D., Damhaut,P., Mendlewicz,J., and Goldman,S. (1996). Sex difference in 5HT₂ receptor in the living human brain. *Neuroscience Letters* 204, 25-28.

Black,G.C.M., Chen,Z.Y., Craig,I.W., and Powell,J.F. (1991). Dinucleotide Repeat Polymorphism at the Maa0 Locus. *Nucleic Acids Research* 19, 689.

Bland,R.C., Newman,S.C., and Orn,H. (1986). Recurrent and nonrecurrent depression. A family study. *Arch. Gen. Psychiatry* 43, 1085-1089.

Blom,M.B., Jonker,K., Dusseldorp,E., Spinhoven,P., Hoencamp,E., Haffmans,J., and van,D.R. (2007). Combination treatment for acute depression is superior

only when psychotherapy is added to medication. *Psychother. Psychosom.* 76, 289-297.

Bockaert,J., Ansanay,H., Waeber,C., Sebben,M., Fagni,L., and Dumuis,A. (1994). 5-HT4 receptors. *CNS Drugs* 1, 6-15.

Bohrer,T. and Krannich,J.H. (2007). Depression as a manifestation of latent chronic hypoparathyroidism. *World J. Biol. Psychiatry* 8, 56-59.

Bond,P.A. and Cundall,R.L. (1977). Properties of monoamine oxidase (MAO) in human blood platelets, plasma, lymphocytes and granulocytes. *Clin. Chim. Acta* 80, 317-326.

Bondy,B., Erfurth,A., de,J.S., Kruger,M., and Meyer,H. (2000). Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide. *Mol. Psychiatry* 5, 193-195.

Boomsma,D.I. and Martin,N.G. (2002). Gene-environment interactions. In *Biological Psychiatry*, H.A.H.D'haenen, J.A.den Boer, and P.Wilner, eds. (New York: John Wiley & Sons), pp. 181-187.

Borg,S., Kvande,H., Liljeberg,P., Mossberg,D., and Valverius,P. (1985). 5-Hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid in alcoholic patients under different clinical conditions. *Alcohol* 2, 415-418.

Bozina,N., Mihaljevic-Peles,A., Sagud,M., Jakovljevic,M., and Sertic,J. (2006). Serotonin transporter polymorphism in Croatian patients with major depressive disorder. *Psychiatr. Danub.* 18, 83-89.

Bradley,P.B. (1989). *Introduction to neuropharmacology*. Butterworth and Co.).

Bremmer JD and Smith WT (1996). Org3770 vs amitriptyline in the continuation treatment of depression: a placebo controlled trial. *European Journal of Psychiatry* 10, 5-15.

Breslau,N., Chilcoat,H., and Schultz,L.R. (1998). Anxiety disorders and the emergence of sex differences in major depression. *J. Gend. Specif. Med.* 1, 33-39.

Brilman,E.I. and Ormel,J. (2001). Life events, difficulties and onset of depressive episodes in later life. *Psychol. Med.* 31, 859-869.

Broadhead,W.E., Blazer,D.G., George,L.K., and Chiu,K.T. (1990). Depression, Disability Days, and Days Lost from Work in A Prospective Epidemiologic Survey. *Jama-Journal of the American Medical Association* 264, 2524-2528.

Brown,E.S., Vornik,L.A., Khan,D.A., and Rush,A.J. (2007). Bupropion in the treatment of outpatients with asthma and major depressive disorder. *International Journal of Psychiatry in Medicine* 37, 23-28.

Brown,G.L. and Goodwin,F.K. (1986). Cerebrospinal fluid correlates of suicide attempts and aggression. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 487, 175-188.

Brown,G.W. (1998). Genetic and population perspectives on life events and depression. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 33, 363-372.

Brown,G.W. and Harris,T. (1978). Social Origins of Depression - Reply. *Psychological Medicine* 8, 577-588.

Brown,J., Cohen,P., Johnson,J.G., and Smailes,E.M. (1999). Childhood abuse and neglect: Specificity of effects on adolescent and young adult depression and suicidality. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 38, 1490-1496.

Brownlie,B.E., Rae,A.M., Walshe,J.W., and Wells,J.E. (2000). Psychoses associated with thyrotoxicosis - 'thyrotoxic psychosis.' A report of 18 cases, with statistical analysis of incidence. *Eur. J. Endocrinol.* 142, 438-444.

Bruce,M.L. (2002). Psychosocial risk factors for depressive disorders in late life. *Biol. Psychiatry* 52, 175-184.

Bruce,M.L. and Hoff,R.A. (1994). Social and physical health risk factors for first-onset major depressive disorder in a community sample. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 29, 165-171.

Brugha,T., Bebbington,P., Tennant,C., and Hurry,J. (1985). The List of Threatening Experiences: a subset of 12 life event categories with considerable long-term contextual threat. *Psychol. Med.* 15, 189-194.

Brummett,B.H., Krystal,A.D., Siegler,I.C., Kuhn,C., Surwit,R.S., Zuchner,S., Shley-Koch,A., Barefoot,J.C., and Williams,R.B. (2007). Associations of a regulatory polymorphism of monoamine oxidase-A gene promoter (MAOA-uVNTR) with symptoms of depression and sleep quality. *Psychosom. Med.* 69, 396-401.

Brunner,H.G., Nelen,M., Breakefield,X.O., Ropers,H.H., and van Oost,B.A. (1993a). Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science* 262, 578-580.

Brunner,H.G., Nelen,M.R., van,Z.P., Abeling,N.G., van Gennip,A.H., Wolters,E.C., Kuiper,M.A., Ropers,H.H., and van Oost,B.A. (1993b). X-linked

borderline mental retardation with prominent behavioral disturbance: phenotype, genetic localization, and evidence for disturbed monoamine metabolism. *Am. J. Hum. Genet.* 52, 1032-1039.

Bugental,D.B., Martorell,G.A., and Barraza,V. (2003). The hormonal costs of subtle forms of infant maltreatment. *Horm. Behav.* 43, 237-244.

Bunney,W.E., Jr. and Davis,J.M. (1965). Norepinephrine in depressive reactions. A review. *Arch. Gen. Psychiatry* 13, 483-494.

Burcusa,S.L. and Iacono,W.G. (2007). Risk for recurrence in depression. *Clin. Psychol. Rev.* 27, 959-985.

Bylund,D.B. (1988). Subtypes of alpha 2-adrenoceptors: pharmacological and molecular biological evidence converge. *Trends Pharmacol. Sci.* 9, 356-361.

Cadoret,R.J. (1978). Evidence for genetic inheritance of primary affective disorder in adoptees. *Am. J. Psychiatry* 135, 463-466.

Cadoret,R.J., O'Gorman,T.W., Heywood,E., and Troughton,E. (1985). Genetic and environmental factors in major depression. *J. Affect. Disord.* 9, 155-164.

Callado,L.F., Meana,J.J., Grijalba,B., Pazos,A., Sastre,M., and Garcia-Sevilla,J.A. (1998). Selective increase of alpha2A-adrenoceptor agonist binding sites in brains of depressed suicide victims. *J. Neurochem.* 70, 1114-1123.

Camp,N.J., Lowry,M.R., Richards,R.L., Plenk,A.M., Carter,C., Hensel,C.H., Abkevich,V., Skolnick,M.H., Shattuck,D., Rowe,K.G., Hughes,D.C., and Cannon-Albright,L.A. (2005). Genome-wide linkage analyses of extended Utah pedigrees identifies loci that influence recurrent, early-onset major depression and anxiety disorders. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 135, 85-93.

Campbell,S., Marriott,M., Nahmias,C., and MacQueen,G.M. (2004). Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 161, 598-607.

Canetti,L., Bachar,E., Bonne,O., Agid,O., Lerer,B., De-Nour,A.K., and Shalev,A.Y. (2000). The impact of parental death versus separation from parents on the mental health of Israeli adolescents. *Comprehensive Psychiatry* 41, 360-368.

Capuron,L. and Miller,A.H. (2004). Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biol. Psychiatry* 56, 819-824.

Carola,V., Frazzetto,G., Pascucci,T., Audero,E., Puglisi-Allegra,S., Cabib,S., Lesch,K.P., and Gross,C. (2008). Identifying molecular substrates in a mouse

model of the serotonin transporter x environment risk factor for anxiety and depression. *Biol. Psychiatry* 63, 840-846.

Carroll,B.J., Feinberg,M., Greden,J.F., Tarika,J., Albala,A.A., Haskett,R.F., James,N.M., Kronfol,Z., Lohr,N., Steiner,M., de Vigne,J.P., and Young,E. (1981). A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Arch. Gen. Psychiatry* 38, 15-22.

Carroll,J.C., Boyce-Rustay,J.M., Millstein,R., Yang,R., Wiedholz,L.M., Murphy,D.L., and Holmes,A. (2007). Effects of mild early life stress on abnormal emotion-related behaviors in 5-HTT knockout mice. *Behav. Genet.* 37, 214-222.

Cases,O., Seif,I., Grimsby,J., Gaspar,P., Chen,K., Pournin,S., Muller,U., Aguet,M., Babinet,C., Shih,J.C., and Demaeyer,E. (1995). Aggressive-Behavior and Altered Amounts of Brain-Serotonin and Norepinephrine in Mice Lacking *Maoa*. *Science* 268, 1763-1766.

Caspi,A., McClay,J., Moffitt,T.E., Mill,J., Martin,J., Craig,I.W., Taylor,A., and Poulton,R. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 297, 851-854.

Caspi,A., Moffitt,T.E., Cannon,M., McClay,J., Murray,R., Harrington,H., Taylor,A., Arseneault,L., Williams,B., Braithwaite,A., Poulton,R., and Craig,I.W. (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol. Psychiatry* 57, 1117-1127.

Caspi,A., Sugden,K., Moffitt,T.E., Taylor,A., Craig,I.W., Harrington,H., McClay,J., Mill,J., Martin,J., Braithwaite,A., and Poulton,R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301, 386-389.

Catalán,R. (2005). Epidemiología y factores de riesgo de los trastornos afectivos. In *Tratado de Psiquiatría*, (Barcelona: Psiquiatría Editores, S.L.), pp. 1083-1094.

Cerel,J., Fristad,M.A., Verducci,J., Weller,R.A., and Weller,E.B. (2006). Childhood bereavement: Psychopathology in the 2 years postparental death. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 45, 681-690.

Cervilla,J.A., Molina,E., Rivera,M., Torres-Gonzalez,F., Bellon,J.A., Moreno,B., Luna,J.D., Lorente,J.A., Mayoral,F., King,M., Nazareth,I., and Gutierrez,B. (2007). The risk for depression conferred by stressful life events is modified by

variation at the serotonin transporter 5HTTLPR genotype: evidence from the Spanish PREDICT-Gene cohort. *Mol. Psychiatry* 12, 748-755.

Cervilla,J.A., Rivera,M., Molina,E., Torres-Gonzalez,F., Bellon,J.A., Moreno,B., de Dios,L.J., Lorente,J.A., de Diego-Otero,Y., King,M., Nazareth,I., and Gutierrez,B. (2006). The 5-HTTLPR s/s genotype at the serotonin transporter gene (SLC6A4) increases the risk for depression in a large cohort of primary care attendees: the PREDICT-gene study. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 141, 912-917.

Cervilla,J. (2005). *Manual de la depresión en neurología*. Editores Médicos, S.A. EDIMSA).

Champoux,M., Bennett,A., Shannon,C., Higley,J.D., Lesch,K.P., and Suomi,S.J. (2002). Serotonin transporter gene polymorphism, differential early rearing, and behavior in rhesus monkey neonates. *Mol. Psychiatry* 7, 1058-1063.

Charney,D.S., Goodman,W.K., Price,L.H., Woods,S.W., Rasmussen,S.A., and Heninger,G.R. (1988). Serotonin function in obsessive-compulsive disorder. A comparison of the effects of tryptophan and m-chlorophenylpiperazine in patients and healthy subjects. *Arch. Gen. Psychiatry* 45, 177-185.

Cheetman,S.C., Katna,C.L.E., and Horton,R.W. (1991). Post-mortem studies of neurotransmitter biochemistry in depression and suicide. In *Biological aspects of affective disorders*, R.W.Horton and C.L.E.Katona, eds. (Londres: Academic Press), pp. 192-221.

Chen,Z.Y., Hotamisligil,G.S., Huang,J.K., Wen,L., Ezzeddine,D., ydin-Muderrisoglu,N., Powell,J.F., Huang,R.H., Breakefield,X.O., Craig,I., and . (1991). Structure of the human gene for monoamine oxidase type A. *Nucleic Acids Res.* 19, 4537-4541.

Chen,Z.Y., Powell,J.F., Hsu,Y.P., Breakefield,X.O., and Craig,I.W. (1992). Organization of the human monoamine oxidase genes and long-range physical mapping around them. *Genomics* 14, 75-82.

Chipman,P., Jorm,A.F., Prior,M., Sanson,A., Smart,D., Tan,X., and Easteal,S. (2007). No interaction between the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and childhood adversity or recent stressful life events on symptoms of depression: results from two community surveys. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 144, 561-565.

Chorbov,V.M., Lobos,E.A., Todorov,A.A., Heath,A.C., Botteron,K.N., and Todd,R.D. (2007). Relationship of 5-HTTLPR genotypes and depression risk in

the presence of trauma in a female twin sample. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 144, 830-833.

Christiansen,L., Tan,Q.H., Iachina,M., Bathum,L., Kruse,T.A., Mcgue,M., and Christensen,K. (2007). Candidate gene polymorphisms in the serotonergic pathway: Influence on depression symptomatology in an elderly population. *Biological Psychiatry* 61, 223-230.

Chueire,V.B., Silva,E.T., Perotta,E., Romaldini,J.H., and Ward,L.S. (2003). High serum TSH levels are associated with depression in the elderly. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 36, 281-288.

Chugani,D.C., Muzik,O., Chakraborty,P., Mangner,T., and Chugani,H.T. (1998). Human brain serotonin synthesis capacity measured in vivo with alpha-[C-11]methyl-L-tryptophan. *Synapse* 28, 33-43.

Clayton,A.H. and Montejo,A.L. (2006). Major depressive disorder, antidepressants, and sexual dysfunction. *J. Clin. Psychiatry* 67 *Suppl* 6, 33-37.

Coccaro,E.F., Siever,L.J., Klar,H.M., Maurer,G., Cochrane,K., Cooper,T.B., Mohs,R.C., and Davis,K.L. (1989). Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. Correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch. Gen. Psychiatry* 46, 587-599.

Cohen,L.J. and De Vane,C.L. (1996). Clinical implications of antidepressant pharmacokinetics and pharmacogenetics. *Ann. Pharmacother.* 30, 1471-1480.

Collier,D.A., Stober,G., Li,T., Heils,A., Catalano,M., Di,B.D., Arranz,M.J., Murray,R.M., Vallada,H.P., Bengel,D., Muller,C.R., Roberts,G.W., Smeraldi,E., Kirov,G., Sham,P., and Lesch,K.P. (1996). A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol. Psychiatry* 1, 453-460.

Collins,F.S. (1995). Positional cloning moves from perditional to traditional. *Nat. Genet.* 9, 347-350.

Collins,F.S. (2004). The case for a US prospective cohort study of genes and environment. *Nature* 429, 475-477.

Conte,H.R. and Karasu,T.B. (1992). A review of treatment studies of minor depression: 1980-1991. *Am. J. Psychother.* 46, 58-74.

Contini,V., Marques,F.Z., Garcia,C.E., Hutz,M.H., and Bau,C.H. (2006). MAOA-uVNTR polymorphism in a Brazilian sample: further support for the

association with impulsive behaviors and alcohol dependence. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* *141*, 305-308.

Coppen,A. (1967). The biochemistry of affective disorders. *Br. J. Psychiatry* *113*, 1237-1264.

Coppen,A., Eccleston,E., Craft,I., and Bye,P. (1973). Letter: Total and free plasma-tryptophan concentration and oral contraception. *Lancet* *2*, 1498.

Coppen,A. and Wood,K. (1978). Tryptophan and depressive illness. *Psychol. Med.* *8*, 49-57.

Coto,E., Reguero,J.R., Alvarez,V., Morales,B., Batalla,A., Gonzalez,P., Martin,M., Garcia-Castro,M., Iglesias-Cubero,G., and Cortina,A. (2003). 5-Hydroxytryptamine 5-HT_{2A} receptor and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in acute myocardial infarction. *Clin. Sci. (Lond)* *104*, 241-245.

Courtet,P., Baud,P., Abbar,M., Boulenger,J.P., Castelnaud,D., Mouthon,D., Malafosse,A., and Buresi,C. (2001). Association between violent suicidal behavior and the low activity allele of the serotonin transporter gene. *Mol. Psychiatry* *6*, 338-341.

Courtet,P., Jollant,F., Buresi,C., Castelnaud,D., Mouthon,D., and Malafosse,A. (2005). The monoamine oxidase A gene may influence the means used in suicide attempts. *Psychiatric Genetics* *15*, 189-194.

Covault,J., Tennen,H., Armeli,S., Conner,T.S., Herman,A.I., Cillesen,A.H., and Kranzler,H.R. (2007). Interactive effects of the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and stressful life events on college student drinking and drug use. *Biol. Psychiatry* *61*, 609-616.

Cowen,P.J., Anderson,I.M., and Grahame-Smith,D.G. (1990). Neuroendocrine effects of azapirones. *J. Clin. Psychopharmacol.* *10*, 21S-25S.

Cowen,P. (2005). New drugs, old problems. Revisiting...Pharmacological management of treatment-resistant depression. *Advances in Psychiatric Treatment* *11*, 19-27.

Craddock,N., Daniels,J., Eberts,E., Rees,M., McGuffin,P., and Owen,M.J. (1995). No Evidence for Allelic Association Between Bipolar Disorder and Monoamine-Oxidase-A Gene Polymorphisms. *American Journal of Medical Genetics* *60*, 322-324.

Curzon,G. (1996). Brain tryptophan: normal and disturbed control. In *Recent advances in tryptophan research*, G.Allegri-Filippini, C.Costa, and A.Bertazzo, eds. New York: Plenum), pp. 27-34.

Czeh,B. and Simon,M. (2005). [Neuroplasticity and depression]. *Psychiatr. Hung.* 20, 4-17.

D'Amato,R.J., Zweig,R.M., Whitehouse,P.J., Wenk,G.L., Singer,H.S., Mayeux,R., Price,D.L., and Snyder,S.H. (1987). Aminergic systems in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 22, 229-236.

D'Souza,U.M. and Craig,I.W. (2006). Functional polymorphisms in dopamine and serotonin pathway genes. *Hum. Mutat.* 27, 1-13.

Dannlowski,U., Ohrmann,P., Bauer,J., Deckert,J., Hohoff,C., Kugel,H., Arolt,V., Heindel,W., Kersting,A., Baune,B.T., and Suslow,T. (2008). 5-HTTLPR biases amygdala activity in response to masked facial expressions in major depression. *Neuropsychopharmacology* 33, 418-424.

Dantzer,R., O'Connor,J.C., Freund,G.G., Johnson,R.W., and Kelley,K.W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat. Rev Neurosci.* 9, 46-56.

Deckert,J., Catalano,M., Syagailo,Y.V., Bosi,M., Okladnova,O., Di Bella,D., Nothen,M.M., Maffei,P., Franke,P., Fritze,J., Maier,W., Propping,P., Beckmann,H., Bellodi,L., and Lesch,K.P. (1999). Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Human Molecular Genetics* 8, 621-624.

Delgado,P.L., Charney,D.S., Price,L.H., Aghajanian,G.K., Landis,H., and Heninger,G.R. (1990). Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch. Gen. Psychiatry* 47, 411-418.

Delgado,P.L. and Haro,G. (2005). Neurobiología (II). Neuroquímica de las depresiones. In *Tratado de Psiquiatría*, J.Vallejo and C.Leal, eds. (Barcelona (España): Psiquiatría Editores, SL), pp. 1111-1117.

Delgado,P.L., Miller,H.L., Salomon,R.M., Licinio,J., Heninger,G.R., Gelenberg,A.J., and Charney,D.S. (1993). Monoamines and the mechanism of antidepressant action: effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants. *Psychopharmacol. Bull.* 29, 389-396.

Delgado,P.L. and Moreno,F.A. (2006). Neurobioquímica de los trastornos del estado de ánimo. In *Textbook of mood disorders*, D.J.Stein, D.J.Kupfer, and A.F.Schatzberg, eds. (Barcelona (España): Medical Trends, SL), pp. 89-102.

Delgado,P.L., Price,L.H., Heninger,G.R., and Charney,D.S. (1992). Neurochemistry. In *Handbook of affective disorders*, (New York: Churchill Livingstone), pp. 219-253.

Demet,M.M., Ozmen,B., Deveci,A., Boyvada,S., Adiguzel,H., and Aydemir,O. (2002). Depression and anxiety in hyperthyroidism. *Arch. Med. Res.* 33, 552-556.

Denney,R.M., Koch,H., and Craig,I.W. (1999). Association between monoamine oxidase A activity in human male skin fibroblasts and genotype of the MAOA promoter-associated variable number tandem repeat. *Hum. Genet.* 105, 542-551.

Dhir,A. and Kulkarni,S.K. (2007). Involvement of nitric oxide (NO) signaling pathway in the antidepressant action of bupropion, a dopamine reuptake inhibitor. *Eur. J. Pharmacol.* 568, 177-185.

Di Bella,D., Catalano,M., Balling,U., Smeraldi,E., and Lesch,K.P. (1996). Systematic screening for mutations in the coding region of the human serotonin transporter (5-HTT) gene using PCR and DGGE. *Am. J. Med. Genet.* 67, 541-545.

Dick,D.M., Plunkett,J., Hamlin,D., Nurnberger,J., Jr., Kuperman,S., Schuckit,M., Hesselbrock,V., Edenberg,H., and Bierut,L. (2007). Association analyses of the serotonin transporter gene with lifetime depression and alcohol dependence in the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism (COGA) sample. *Psychiatr. Genet.* 17, 35-38.

Drevets,W.C., Frank,E., Price,J.C., Kupfer,D.J., Holt,D., Greer,P.J., Huang,Y., Gautier,C., and Mathis,C. (1999). PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol. Psychiatry* 46, 1375-1387.

Drevets,W.L., Gadde,K.M., and Krishnan,K. (2004). Neuroimaging studies of mood disorders. In *Neurobiology of mental illness*, D.Chorey and E.J.Nestker, eds. Oxford University Press), pp. 461-490.

Duberstein,P.R., Palsson,S.P., Waern,M., and Skoog,I. (2008). Personality and risk for depression in a birth cohort of 70-year-olds followed for 15 years. *Psychol. Med.* 1-9.

Ducci,F., Enoch,M.A., Hodgkinson,C., Xu,K., Catena,M., Robin,R.W., and Goldman,D. (2008). Interaction between a functional MAOA locus and childhood sexual abuse predicts alcoholism and antisocial personality disorder in adult women. *Mol. Psychiatry* 13, 334-347.

Duggan,C., Sham,P., Lee,A., Minne,C., and Murray,R. (1995). Neuroticism: a vulnerability marker for depression evidence from a family study. *J. Affect. Disord.* 35, 139-143.

Duman,R.S. (2004). Depression: a case of neuronal life and death? *Biol. Psychiatry* 56, 140-145.

Duman,R.S., Heninger,G.R., and Nestler,E.J. (1997). A molecular and cellular theory of depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 54, 597-606.

Eagles,J. (2004). Light therapy and the management of winter depression. *Advances in Psychiatric Treatment* 10, 234-240.

Eaves,L., Silberg,J., and Erkanli,A. (2003). Resolving multiple epigenetic pathways to adolescent depression. *J. Child Psychol. Psychiatry* 44, 1006-1014.

Eley,T.C., Sugden,K., Corsico,A., Gregory,A.M., Sham,P., McGuffin,P., Plomin,R., and Craig,I.W. (2004). Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Mol. Psychiatry* 9, 908-915.

Eley,T.C., Tahir,E., Angleitner,A., Harriss,K., McClay,J., Plomin,R., Riemann,R., Spinath,F., and Craig,I. (2003). Association analysis of MAOA and COMT with neuroticism assessed by peers. *American Journal of Medical Genetics Part B- Neuropsychiatric Genetics* 120B, 90-96.

Ellenbogen,M.A., Hodgins,S., and Walker,C.D. (2004). High levels of cortisol among adolescent offspring of parents with bipolar disorder: a pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 29, 99-106.

Enns,M.W., Cox,B.J., and Clara,I. (2002). Parental bonding and adult psychopathology: results from the US National Comorbidity Survey. *Psychol. Med.* 32, 997-1008.

Enns,M.W., Cox,B.J., and Larsen,D.K. (2000). Perceptions of parental bonding and symptom severity in adults with depression: mediation by personality dimensions. *Can. J. Psychiatry* 45, 263-268.

Escriba,P.V., Ozaita,A., and Garcia-Sevilla,J.A. (2004). Increased mRNA expression of alpha2A-adrenoceptors, serotonin receptors and mu-opioid receptors in the brains of suicide victims. *Neuropsychopharmacology* 29, 1512-1521.

Faludi,G., Du,L., Palkovits,M., Antal,B., Sotonyi,P., and Hrdina,P.D. (2000). Serotonin transporter, serotonin-2A receptor and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in depressed suicide victims. *Neurobiology (Bp)* 8, 269-271.

Famularo,R., Kinscherff,R., and Fenton,T. (1992). Psychiatric Diagnoses of Maltreated Children - Preliminary Findings. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 31, 863-867.

Fanas,L. (2002). [Genetic foundations of vulnerability to depression]. *An. Sist. Sanit. Navar.* 25 *Suppl* 3, 21-42.

Fanous,A.H. and Kendler,K.S. (2004). The genetic relationship of personality to major depression and schizophrenia. *Neurotox. Res.* 6, 43-50.

Farmer,A., Eley,T.C., and McGuffin,P. (2005). Current strategies for investigating the genetic and environmental risk factors for affective disorders. *Br. J. Psychiatry* 186, 179-181.

Farmer,A., Harris,T., Redman,K., Sadler,S., Mahmood,A., and McGuffin,P. (2000). Cardiff depression study. A sib-pair study of life events and familiarity in major depression. *Br. J. Psychiatry* 176, 150-155.

Fisher,S.E., Francks,C., McCracken,J.T., McGough,J.J., Marlow,A.J., MacPhie,I.L., Newbury,D.F., Crawford,L.R., Palmer,C.G., Woodward,J.A., Del'Homme,M., Cantwell,D.P., Nelson,S.F., Monaco,A.P., and Smalley,S.L. (2002). A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am. J. Hum. Genet.* 70, 1183-1196.

Foley,D.L., Eaves,L.J., Wormley,B., Silberg,J.L., Maes,H.H., Kuhn,J., and Riley,B. (2004). Childhood adversity, monoamine oxidase a genotype, and risk for conduct disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 738-744.

Frazzetto,G., Di,L.G., Carola,V., Proietti,L., Sokolowska,E., Siracusano,A., Gross,C., and Troisi,A. (2007). Early trauma and increased risk for physical aggression during adulthood: the moderating role of MAOA genotype. *PLoS. ONE.* 2, e486.

Frieling,H. and Bleich,S. (2006). Tranylcypramine: new perspectives on an "old" drug. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 256, 268-273.

Frisch,A., Postilnick,D., Rockah,R., Michaelovsky,E., Postilnick,S., Birman,E., Laor,N., Rauchverger,B., Kreinin,A., Poyurovsky,M., Schneidman,M., Modai,I., and Weizman,R. (1999). Association of unipolar major depressive disorder with genes of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Mol. Psychiatry* 4, 389-392.

Frodl,T., Meisenzahl,E.M., Zill,P., Baghai,T., Rujescu,D., Leinsinger,G., Bottlender,R., Schule,C., Zwanzger,P., Engel,R.R., Rupprecht,R., Bondy,B., Reiser,M., and Moller,H.J. (2004). Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the serotonin transporter polymorphism in major depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 177-183.

Frodl,T., Zill,P., Baghai,T., Schule,C., Rupprecht,R., Zetsche,T., Bondy,B., Reiser,M., Moller,H.J., and Meisenzahl,E.M. (2008). Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the tri- and diallelic serotonin transporter polymorphism in major depression. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.*

Fullerton,J., Cubin,M., Tiwari,H., Wang,C., Bomhra,A., Davidson,S., Miller,S., Fairburn,C., Goodwin,G., Neale,M.C., Fiddy,S., Mott,R., Allison,D.B., and Flint,J. (2003). Linkage analysis of extremely discordant and concordant sibling pairs identifies quantitative-trait loci that influence variation in the human personality trait neuroticism. *Am. J. Hum. Genet.* 72, 879-890.

Fumeron,F., Betoulle,D., Nicaud,V., Evans,A., Kee,F., Ruidavets,J.B., Arveiler,D., Luc,G., and Cambien,F. (2002). Serotonin transporter gene polymorphism and myocardial infarction: Etude Cas-Temoins de l'Infarctus du Myocarde (ECTIM). *Circulation* 105, 2943-2945.

Furlong,R.A., Ho,L., Rubinsztein,J.S., Walsh,C., Paykel,E.S., and Rubinsztein,D.C. (1999a). Analysis of the monoamine oxidase A (MAOA) gene in bipolar affective disorder by association studies, meta-analyses, and sequencing of the promotor. *American Journal of Medical Genetics* 88, 398-406.

Furlong,R.A., Ho,L., Walsh,C., Rubinsztein,J.S., Jain,S., Paykel,E.S., Easton,D.F., and Rubinsztein,D.C. (1998). Analysis and meta-analysis of two serotonin transporter gene polymorphisms in bipolar and unipolar affective disorders. *Am. J. Med. Genet.* 81, 58-63.

Furlong,R.A., Rubinsztein,J.S., Ho,L., Walsh,C., Coleman,T.A., Muir,W.J., Paykel,E.S., Blackwood,D.H., and Rubinsztein,D.C. (1999b). Analysis and metaanalysis of two polymorphisms within the tyrosine hydroxylase gene in bipolar and unipolar affective disorders. *Am. J. Med. Genet.* 88, 88-94.

Furukawa,T.A., Ogura,A., Hirai,T., Fujihara,S., Kitamura,T., and Takahashi,K. (1999). Early parental separation experiences among patients with bipolar disorder and major depression: a case-control study. *Journal of Affective Disorders* 52, 85-91.

Gallinat,J., Muller,D.J., Bierbrauer,J., Rommelspacher,H., Juckel,G., and Wernicke,C. (2007). Functional cortical effects of novel allelic variants of the

serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) in humans. *Pharmacopsychiatry* 40, 191-195.

Garcia-Toro,M. and Aguirre,I. (2007). Biopsychosocial model in Depression revisited. *Med. Hypotheses* 68, 683-691.

Gelder,M., Harrison,P., and Cowen,P. (2006). Mood disorders. In *Shorter oxford textbook of psychiatry*, (New York: Oxford university Press Inc.), pp. 217-265.

Gelernter,J., Cubells,J.F., Kidd,J.R., Pakstis,A.J., and Kidd,K.K. (1999). Population studies of polymorphisms of the serotonin transporter protein gene. *Am. J. Med. Genet.* 88, 61-66.

Gelernter,J. and Freimer,M. (1994). PstI RFLP at the SERT locus. *Hum. Mol. Genet.* 3, 383.

Gelernter,J., Pakstis,A.J., and Kidd,K.K. (1995). Linkage mapping of serotonin transporter protein gene SLC6A4 on chromosome 17. *Hum. Genet.* 95, 677-680.

George,M.S., Nahas,Z., Borckardt,J.J., Anderson,B., Foust,M.J., Burns,C., Kose,S., and Short,E.B. (2007). Brain stimulation for the treatment of psychiatric disorders. *Current Opinion in Psychiatry* 20, 250-254.

Gershon,E.S. and Baron,M.e.al. (1975). Genetics models of the transmission of affective disorders. *Journal of Psychiatric Research* 12, 301-317.

Gershon,E.S., Hamovit,J., Guroff,J.J., Dibble,E., Leckman,J.F., Sceery,W., Targum,S.D., Nurnberger,J.I., Jr., Goldin,L.R., and Bunney,W.E., Jr. (1982). A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Arch. Gen. Psychiatry* 39, 1157-1167.

Gibb,B.E., Butler,A.C., and Beck,J.S. (2003). Childhood abuse, depression, and anxiety in adult psychiatric outpatients. *Depress. Anxiety* 17, 226-228.

Gibb,B.E., McGeary,J.E., Beevers,C.G., and Miller,I.W. (2006). Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype, childhood abuse, and suicide attempts in adult psychiatric inpatients. *Suicide Life Threat. Behav.* 36, 687-693.

Gibert,J., Álvarez,E., Baca,E., Casais,L., Cuenca,E., Ferrando,L., Gutiérrez,M., Leal,C., Micó,J.A., and Tejedor del Real,P. (2000). *Lo que siempre quiso saber de los psicofármacos y nunca se atrevió a preguntar.* (Madrid (España): Aula Médica).

Gillespie,N.A., Whitfield,J.B., Williams,B., Heath,A.C., and Martin,N.G. (2005). The relationship between stressful life events, the serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and major depression. *Psychol. Med.* 35, 101-111.

Gjerris,A. (1988). Baseline studies on transmitter substances in cerebrospinal fluid in depression. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl 346*, 1-35.

Glaghorn JL and Feighner JP (1993). A double-blind comparison of paroxetine with imipramine in the long-term treatment of depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology 13 (Suppl. 2)*, 23S-27S.

Gold,S.M. and Irwin,M.R. (2006). Depression and immunity: inflammation and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurol. Clin. 24*, 507-519.

Goldberg,D. and Huxley,P. (1992). *Common mental disorders. A biosocial model.* (Londres: Tavistock/Routledge).

Gonda,X. and Bagdy,G. (2006). [Relationship between serotonin transporter gene 5HTTLPR polymorphism and the symptoms of neuroticism in a healthy population]. *Psychiatr. Hung. 21*, 379-385.

Gonda,X., Juhasz,G., Laszik,A., Rihmer,Z., and Bagdy,G. (2005). Subthreshold depression is linked to the functional polymorphism of the 5HT transporter gene. *J. Affect. Disord. 87*, 291-297.

Gonda,X., Rihmer,Z., Zsombok,T., Bagdy,G., Akiskal,K.K., and Akiskal,H.S. (2006). The 5HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene is associated with affective temperaments as measured by TEMPS-A. *J. Affect. Disord. 91*, 125-131.

Gonzalez-Pinto,A., Aldama,A., Mosquera,F., and Gonzalez,G.C. (2007). Epidemiology, diagnosis and management of mixed mania. *CNS Drugs 21*, 611-626.

Goodnick,P.J. and Goldstein,B.J. (1998). Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders--I. Basic pharmacology. *J. Psychopharmacol. 12*, S5-20.

Goodwin,F.K. and Post,R.M. (1975). Studies of amine metabolites in affective illness and schizophrenia: a comparative analysis. In *Biology of the major psychoses*, D.Q.Freidman, ed. (New York: Raven Press), pp. 299-332.

Goodwin,R.D., Jacobi,F., Bittner,A., and Wittchen,H.U. (2006). Epidemiología de los trastornos del estado de ánimo. In *Textbook of Mood Disorders*, D.J.Stein, D.J.Kupfer, and A.F.Schatberg, eds. (Barcelona (España): Medical trends, SL), pp. 29-48.

Gorman,J.M. and Sullivan,G. (2000). Noradrenergic approaches to antidepressant therapy. *J. Clin. Psychiatry 61 Suppl 1*, 13-16.

- Gorna,K., Jaracz,K., Wrzyszczyńska,L., and Rybakowski,F. (2007). Quality of life and depression in schizophrenic patients. *Adv. Med. Sci. 52 Suppl 1*, 108-111.
- Gorwood,P., Batel,P., Ades,J., Hamon,M., and Boni,C. (2000). Serotonin transporter gene polymorphisms, alcoholism, and suicidal behavior. *Biol. Psychiatry 48*, 259-264.
- Gotlib,I.H., Joormann,J., Minor,K.L., and Hallmayer,J. (2008). HPA axis reactivity: a mechanism underlying the associations among 5-HTTLPR, stress, and depression. *Biol. Psychiatry 63*, 847-851.
- Grabe,H.J., Lange,M., Wolff,B., Volzke,H., Lucht,M., Freyberger,H.J., John,U., and Cascorbi,I. (2005). Mental and physical distress is modulated by a polymorphism in the 5-HT transporter gene interacting with social stressors and chronic disease burden. *Mol. Psychiatry 10*, 220-224.
- Graff-Guerrero,A., Pellicer,F., Mendoza-Espinosa,Y., Martinez-Medina,P., Romero-Romo,J., and de,I.F.-S. (2008). Cerebral blood flow changes associated with experimental pain stimulation in patients with major depression. *J. Affect. Disord. 107*, 161-168.
- Greenberg,B.D., Li,Q., Lucas,F.R., Hu,S., Sirota,L.A., Benjamin,J., Lesch,K.P., Hamer,D., and Murphy,D.L. (2000). Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. *Am. J. Med. Genet. 96*, 202-216.
- Greenberg,B.D., Tolliver,T.J., Huang,S.J., Li,Q., Bengel,D., and Murphy,D.L. (1999). Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. *Am. J. Med. Genet. 88*, 83-87.
- Grigoriadis,S. and Robinson,G.E. (2007). Gender issues in depression. *Ann. Clin. Psychiatry 19*, 247-255.
- Grimsby,J., Lan,N.C., Neve,R., Chen,K., and Shih,J.C. (1990). Tissue distribution of human monoamine oxidase A and B mRNA. *J. Neurochem. 55*, 1166-1169.
- Grisaru,N., Yaroslavsky,U., Abarbanel,J., Lamberg,T., and Belmaker,R. (1994). Transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology 4*, 287-288.
- Grunblatt,E., Loffler,C., Zehetmayer,S., Jungwirth,S., Tragl,K.H., Riederer,P., and Fischer,P. (2006). Association study of the 5-HTTLPR polymorphism and depression in 75-Year-Old nondemented subjects from the Vienna Transdanube Aging (VITA) study. *J. Clin. Psychiatry 67*, 1373-1378.

Gutierrez,B., Arias,B., Gasto,C., Catalan,R., Papiol,S., Pintor,L., and Fananas,L. (2004). Association analysis between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter and severe mood disorders. *Psychiatr. Genet.* 14, 203-208.

Gutierrez,B., Pintor,L., Gasto,C., Rosa,A., Bertranpetit,J., Vieta,E., and Fananas,L. (1998). Variability in the serotonin transporter gene and increased risk for major depression with melancholia. *Hum. Genet.* 103, 319-322.

Haberstick,B.C., Lessem,J.M., Hopfer,C.J., Smolen,A., Ehringer,M.A., Timberlake,D., and Hewitt,J.K. (2005). Monoamine oxidase A (MAOA) and antisocial behaviors in the presence of childhood and adolescent maltreatment. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 135, 59-64.

Hamet,P. and Tremblay,J. (2005). Genetics and genomics of depression. *Metabolism* 54, 10-15.

Hariri,A.R., Drabant,E.M., Munoz,K.E., Kolachana,B.S., Mattay,V.S., Egan,M.F., and Weinberger,D.R. (2005). A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 146-152.

Hariri,A.R., Mattay,V.S., Tessitore,A., Kolachana,B., Fera,F., Goldman,D., Egan,M.F., and Weinberger,D.R. (2002). Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 297, 400-403.

Harkness,K.L. and Monroe,S.M. (2002). Childhood adversity and the endogenous versus nonendogenous distinction in women with major depression. *Am. J. Psychiatry* 159, 387-393.

Harris,T. (2001). Recent developments in understanding the psychosocial aspects of depression. *British Medical Bulletin* 57, 17-32.

Harrison,P.J. (2002). The neuropathology of primary mood disorder. *Brain* 125, 1428-1449.

Hauser,J., Leszczynska,A., Samochowiec,J., Czerski,P.M., Ostapowicz,A., Chlopocka,M., Horodnicki,J., and Rybakowski,J.K. (2003). Association analysis of the insertion/deletion polymorphism in serotonin transporter gene in patients with affective disorder. *Eur. Psychiatry* 18, 129-132.

Heath,M.J. and Hen,R. (1995). Serotonin receptors. Genetic insights into serotonin function. *Curr. Biol.* 5, 997-999.

Heils,A., Teufel,A., Petri,S., Seemann,M., Bengel,D., Balling,U., Riederer,P., and Lesch,K.P. (1995). Functional promoter and polyadenylation site mapping of the

human serotonin (5-HT) transporter gene. *J. Neural Transm. Gen. Sect.* 102, 247-254.

Heils,A., Teufel,A., Petri,S., Stober,G., Riederer,P., Bengel,D., and Lesch,K.P. (1996). Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J. Neurochem.* 66, 2621-2624.

Heim,C. and Nemeroff,C.B. (1999). The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. *Biological Psychiatry* 46, 1509-1522.

Heinz,A., Braus,D.F., Smolka,M.N., Wrase,J., Puls,I., Hermann,D., Klein,S., Grusser,S.M., Flor,H., Schumann,G., Mann,K., and Buchel,C. (2005). Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat. Neurosci.* 8, 20-21.

Hen,R. (1992). Of mice and flies: commonalities among 5-HT receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 13, 160-165.

Heninger,G.R. and Charney,D.S. (1987). Mechanism of action of antidepressant treatments: implications for the etiology and treatment of depressive disorders. In *Psychopharmacology: the third generation of progress*, (Nueva York: Raven Press: Meltzer HY), pp. 535-544.

Herbert,T.B. and Cohen,S. (1993). Depression and immunity: a meta-analytic review. *Psychol. Bull.* 113, 472-486.

Hill,A.V. (1999). Genetics and genomics of infectious disease susceptibility. *Br. Med. Bull.* 55, 401-413.

Hinds,H.L., Hendriks,R.W., Craig,I.W., and Chen,Z.Y. (1992). Characterization of A Highly Polymorphic Region Near the 1st Exon of the Human Maa Gene Containing A Gt Dinucleotide and A Novel Vntr Motif. *Genomics* 13, 896-897.

Hirschfeld,R.M., Klerman,G.L., Clayton,P.J., and Keller,M.B. (1983). Personality and depression. Empirical findings. *Arch. Gen. Psychiatry* 40, 993-998.

Ho,L.W., Furlong,R.A., Rubinsztein,J.S., Walsh,C., Paykel,E.S., and Rubinsztein,D.C. (2000). Genetic associations with clinical characteristics in bipolar affective disorder and recurrent unipolar depressive disorder. *American Journal of Medical Genetics* 96, 36-42.

Hoefgen,B., Schulze,T.G., Ohlraun,S., von,W.O., Hofels,S., Gross,M., Heidmann,V., Kovalenko,S., Eckermann,A., Kolsch,H., Metten,M., Zobel,A., Becker,T., Nothen,M.M., Propping,P., Heun,R., Maier,W., and Rietschel,M.

(2005). The power of sample size and homogenous sampling: association between the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism and major depressive disorder. *Biol. Psychiatry* 57, 247-251.

Hoehe,M.R., Wendel,B., Grunewald,I., Chiaroni,P., Levy,N., Morris-Rosendahl,D., Macher,J.P., Sander,T., and Crocq,M.A. (1998). Serotonin transporter (5-HTT) gene polymorphisms are not associated with susceptibility to mood disorders. *Am. J. Med. Genet.* 81, 1-3.

Hollander, E, Decaria, C, and Schneier, F. Neuroendocrine sensitivity in obsessive compulsive disorder. New Research Program and Abstracts, American Psychiatric Association 142nd Annual Meeting , 187. 1989. Ref Type: Conference Proceeding

Holmans,P., Zubenko,G.S., Crowe,R.R., DePaulo,J.R., Jr., Scheftner,W.A., Weissman,M.M., Zubenko,W.N., Boutelle,S., Murphy-Eberenz,K., MacKinnon,D., McInnis,M.G., Marta,D.H., Adams,P., Knowles,J.A., Gladis,M., Thomas,J., Chellis,J., Miller,E., and Levinson,D.F. (2004). Genomewide significant linkage to recurrent, early-onset major depressive disorder on chromosome 15q. *Am. J. Hum. Genet.* 74, 1154-1167.

Holmes,A., Yang,R.J., Lesch,K.P., Crawley,J.N., and Murphy,D.L. (2003). Mice lacking the serotonin transporter exhibit 5-HT(1A) receptor-mediated abnormalities in tests for anxiety-like behavior. *Neuropsychopharmacology* 28, 2077-2088.

Holsboer,F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 23, 477-501.

Holsboer,F. (2003). Corticotropin-releasing hormone modulators and depression. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 4, 46-50.

Holsboer,F. and Kunzel,H.E. (2004). Neurobiology of mental illness. *Clinical Endocrinology* 155-170.

Hotamisligil,G.S. and Breakefield,X.O. (1991). Human Monoamine Oxidase-A Gene Determines Levels of Enzyme-Activity. *American Journal of Human Genetics* 49, 383-392.

Hrdina,P.D., Bakish,D., Ravindran,A., Chudzik,J., Cavazzoni,P., and Lapierre,Y.D. (1997). Platelet serotonergic indices in major depression: up-regulation of 5-HT_{2A} receptors unchanged by antidepressant treatment. *Psychiatry Res.* 66, 73-85.

Hu,T.W. (2006). Perspectives: an international review of the national cost estimates of mental illness, 1990-2003. *J. Ment. Health Policy Econ.* 9, 3-13.

Hu,X.Z., Lipsky,R.H., Zhu,G., Akhtar,L.A., Taubman,J., Greenberg,B.D., Xu,K., Arnold,P.D., Richter,M.A., Kennedy,J.L., Murphy,D.L., and Goldman,D. (2006). Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Hum. Genet.* 78, 815-826.

Huang,Y.Y., Cate,S.P., Battistuzzi,C., Oquendo,M.A., Brent,D., and Mann,J.J. (2004). An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences. *Neuropsychopharmacology* 29, 1498-1505.

Huizinga,D., Haberstick,B.C., Smolen,A., Menard,S., Young,S.E., Corley,R.P., Stallings,M.C., Grotper,J., and Hewitt,J.K. (2006). Childhood maltreatment, subsequent antisocial behavior, and the role of monoamine oxidase A genotype. *Biol. Psychiatry* 60, 677-683.

Humphries,S.E., Talmud,P.J., Hawe,E., Bolla,M., Day,I.N., and Miller,G.J. (2001). Apolipoprotein E4 and coronary heart disease in middle-aged men who smoke: a prospective study. *Lancet* 358, 115-119.

Hunter,D.J. (2005). Gene-environment interactions in human diseases. *Nat. Rev. Genet.* 6, 287-298.

Ishizaki,J., Yamamoto,H., Takahashi,T., Takeda,M., Yano,M., and Mimura,M. (2008). Changes in regional cerebral blood flow following antidepressant treatment in late-life depression. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*.

Jacob,C.P., Muller,J., Schmidt,M., Hohenberger,K., Gutknecht,L., Reif,A., Schmidtke,A., Mossner,R., and Lesch,K.P. (2005). Cluster B personality disorders are associated with allelic variation of monoamine oxidase A activity. *Neuropsychopharmacology* 30, 1711-1718.

Jacobs,N., Kenis,G., Peeters,F., Derom,C., Vlietinck,R., and van,O.J. (2006). Stress-related negative affectivity and genetically altered serotonin transporter function: evidence of synergism in shaping risk of depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 989-996.

Jans,L.A., Riedel,W.J., Markus,C.R., and Blokland,A. (2007). Serotonergic vulnerability and depression: assumptions, experimental evidence and implications. *Mol. Psychiatry* 12, 522-543.

- Jarrett,M.E., Kohen,R., Cain,K.C., Burr,R.L., Poppe,A., Navaja,G.P., and Heitkemper,M.M. (2007). Relationship of SERT polymorphisms to depressive and anxiety symptoms in irritable bowel syndrome. *Biol. Res. Nurs.* 9, 161-169.
- Jefferson,J. and Greist,J. (1994). Alteration of the mood states. In *Textbook of Psychiatry*. Second edition, R.Hales, S.Yudofsky, and J.Talbott, eds. (Washington, DC: American Psychiatric Press), pp. 465-564.
- Jennings,K.A., Loder,M.K., Sheward,W.J., Pei,Q., Deacon,R.M., Benson,M.A., Olverman,H.J., Hastie,N.D., Harmar,A.J., Shen,S., and Sharp,T. (2006). Increased expression of the 5-HT transporter confers a low-anxiety phenotype linked to decreased 5-HT transmission. *J. Neurosci.* 26, 8955-8964.
- Jimerson,D., Lesem,M., and Kaye,W. (1989). Serotonin and symptom severity in eating disorders. *Biological Psychiatry* 25, 143.
- Johansson,C., Jansson,M., Linner,L., Yuan,Q.P., Pedersen,N.L., Blackwood,D., Barden,N., Kelsoe,J., and Schalling,M. (2001). Genetics of affective disorders. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 11, 385-394.
- Johnson,J.G., Cohen,P., Kasen,S., Smailes,E., and Brook,J.S. (2002). [Maladaptative parenting and the association between parental and offspring psychiatric disorders]. *Z. Psychosom. Med. Psychother.* 48, 396-410.
- Jollant,F., Buresi,C., Guillaume,S., Jaussent,I., Bellivier,F., Leboyer,M., Castelnau,D., Malafosse,A., and Courtet,P. (2007). The influence of four serotonin-related genes on decision-making in suicide attempters. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics* 144B, 615-624.
- Jones,I., Kent,L., and Craddock,N. (2002). Genetics of affective disorders. In *Psychiatric Genetics and Genomics*, P.McGuffin, M.J.Owen, and I.Gottesman, eds. Oxford University Press), pp. 211-245.
- Judd,L.L., Paulus,M.P., Wells,K.B., and Rapaport,M.H. (1996). Socioeconomic burden of subsyndromal depressive symptoms and major depression in a sample of the general population. *American Journal of Psychiatry* 153, 1411-1417.
- Kahn,R.S., Khoury,J., Nichols,W.C., and Lanphear,B.P. (2003). Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *J. Pediatr.* 143, 104-110.
- Kaiser,J. (2003). Toxicology. Tying genetics to the risk of environmental diseases. *Science* 300, 563.

Kalia,M. (2005). Neurobiological basis of depression: an update. *Metabolism* 54, 24-27.

Kaplan,H. and Sadock,B. (1999). Trastornos del estado de ánimo. In *Sinopsis de psiquiatría*, (Madrid, España: Editorial Médica Panamericana, S.A.), pp. 593-656.

Kaplan,R., Sadock,B., and Greeb,J. (1996). Trastornos del estado de ánimo. In *Sinopsis de Psiquiatría*, R.Kaplan, B.Sadock, and J.Greeb, eds. Médica Panamericana: Buenos Aires), pp. 530-587.

Kaplan,R.D. and Mann,J.J. (1982). Altered platelet serotonin uptake kinetics in schizophrenia and depression. *Life Sci.* 31, 583-588.

Kaplow,J.B. and Widom,C.S. (2007). Age of onset of child maltreatment predicts long-term mental health outcomes. *Journal of Abnormal Psychology* 116, 176-187.

Kato,T. (2001). [Brain imaging in depression]. *Nippon Rinsho* 59, 1588-1591.

Kato,T. (2007). Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 61, 3-19.

Katon,W., Sullivan,M., Russo,J., Dobie,R., and Sakai,C. (1993). Depressive symptoms and measures of disability: a prospective study. *J. Affect. Disord.* 27, 245-254.

Kaufman,J., Plotsky,P.M., Nemeroff,C.B., and Charney,D.S. (2000). Effects of early adverse experiences on brain structure and function: Clinical implications. *Biological Psychiatry* 48, 778-790.

Kaufman,J., Yang,B.Z., Douglas-Palumberi,H., Grasso,D., Lipschitz,D., Houshyar,S., Krystal,J.H., and Gelernter,J. (2006). Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biol. Psychiatry* 59, 673-680.

Kaufman,J., Yang,B.Z., Douglas-Palumberi,H., Houshyar,S., Lipschitz,D., Krystal,J.H., and Gelernter,J. (2004). Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 101, 17316-17321.

Kawada,Y., Hattori,M., Dai,X.Y., and Nanko,S. (1995a). Possible association between monoamine oxidase A gene and bipolar affective disorder. *Am. J. Hum. Genet.* 56, 335-336.

Kawada,Y., Hattori,M., Fukuda,R., Arai,H., Inoue,R., and Nanko,S. (1995b). No evidence of linkage or association between tyrosine hydroxylase gene and affective disorder. *J. Affect. Disord.* 34, 89-94.

Kaye,W.H., Gwirtsman,H.E., Brewerton,T.D., George,D.T., and Wurtman,R.J. (1988). Bingeing behavior and plasma amino acids: a possible involvement of brain serotonin in bulimia nervosa. *Psychiatry Res.* 23, 31-43.

Keller,M.B. (1994). Dysthymia in clinical practice: Course, Outcome and Impact on the Community. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 89, 24-34.

Keller,M.B. (2001). Long-term treatment of recurrent and chronic depression. *J. Clin. Psychiatry* 62 *Suppl* 24, 3-5.

Keller,M.B., Hanks,D.L., and Klein,D.N. (1996). Summary of the DSM-IV mood disorders field trial and issue overview. *Psychiatric Clinics of North America* 19, 1-&.

Keller,M.B., Klerman,G.L., Lavori,P.W., Coryell,W., Endicott,J., and Taylor,J. (1984). Long-Term Outcome of Episodes of Major Depression - Clinical and Public-Health Significance. *Jama-Journal of the American Medical Association* 252, 788-792.

Keller,M.B., Lavori,P.W., Rice,J., Coryell,W., and Hirschfeld,R.M.A. (1986). The Persistent Risk of Chronicity in Recurrent Episodes of Nonbipolar Major Depressive Disorder - A Prospective Follow-Up. *American Journal of Psychiatry* 143, 24-28.

Keller,M.C., Neale,M.C., and Kendler,K.S. (2007). Association of different adverse life events with distinct patterns of depressive symptoms. *American Journal of Psychiatry* 164, 1521-1529.

Kendler,K.S., Gardner,C.O., Neale,M.C., and Prescott,C.A. (2001). Genetic risk factors for major depression in men and women: similar or different heritabilities and same or partly distinct genes? *Psychological Medicine* 31, 605-616.

Kendler,K.S., Gardner,C.O., and Prescott,C.A. (2002a). Toward a comprehensive developmental model for major depression in women. *Am. J. Psychiatry* 159, 1133-1145.

Kendler,K.S., Gardner,C.O., and Prescott,C.A. (2006a). Toward a comprehensive developmental model for major depression in men. *Am. J. Psychiatry* 163, 115-124.

Kendler,K.S., Gatz,M., Gardner,C.O., and Pedersen,N.L. (2006b). A Swedish national twin study of lifetime major depression. *Am. J. Psychiatry* 163, 109-114.

Kendler,K.S., Hettema,J.M., Butera,F., Gardner,C.O., and Prescott,C.A. (2003). Life event dimensions of loss, humiliation, entrapment, and danger in the prediction of onsets of major depression and generalized anxiety. *Archives of General Psychiatry* 60, 789-796.

Kendler,K.S., Karkowski,L.M., and Prescott,C.A. (1999). Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am. J. Psychiatry* 156, 837-841.

Kendler,K.S. and Karkowski-Shuman,L. (1997). Stressful life events and genetic liability to major depression: genetic control of exposure to the environment? *Psychol. Med.* 27, 539-547.

Kendler,K.S., Kessler,R.C., Walters,E.E., MacLean,C., Neale,M.C., Heath,A.C., and Eaves,L.J. (1995). Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *Am. J. Psychiatry* 152, 833-842.

Kendler,K.S., Kuhn,J.W., Vittum,J., Prescott,C.A., and Riley,B. (2005). The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 529-535.

Kendler,K.S., Myers,J.M., and Neale,M.C. (2000). A multidimensional twin study of mental health in women. *Am. J. Psychiatry* 157, 506-513.

Kendler,K.S., Neale,M., Kessler,R., Heath,A., and Eaves,L. (1993a). A twin study of recent life events and difficulties. *Arch. Gen. Psychiatry* 50, 789-796.

Kendler,K.S., Neale,M.C., Kessler,R.C., Heath,A.C., and Eaves,L.J. (1992). A population-based twin study of major depression in women. The impact of varying definitions of illness. *Arch. Gen. Psychiatry* 49, 257-266.

Kendler,K.S., Neale,M.C., Kessler,R.C., Heath,A.C., and Eaves,L.J. (1993b). A longitudinal twin study of 1-year prevalence of major depression in women. *Arch. Gen. Psychiatry* 50, 843-852.

Kendler,K.S., Neale,M.C., Kessler,R.C., Heath,A.C., and Eaves,L.J. (1993c). The lifetime history of major depression in women. Reliability of diagnosis and heritability. *Arch. Gen. Psychiatry* 50, 863-870.

Kendler,K.S. and Prescott,C.A. (1999). A population-based twin study of lifetime major depression in men and women. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 39-44.

Kendler,K.S., Sheth,K., Gardner,C.O., and Prescott,C.A. (2002b). Childhood parental loss and risk for first-onset of major depression and alcohol dependence: the time-decay of risk and sex differences. *Psychological Medicine* 32, 1187-1194.

Kent,L., Doerry,U., Hardy,E., Parmar,R., Gingell,K., Hawi,Z., Kirley,A., Lowe,N., Fitzgerald,M., Gill,M., and Craddock,N. (2002). Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): analysis and pooled analysis. *Mol. Psychiatry* 7, 908-912.

Kessler,R.C. (1997). The effects of stressful life events on depression. *Annu. Rev. Psychol.* 48, 191-214.

Kessler,R.C., Angermeyer,M., Anthony,J.C., de,G.R., Demyttenaere,K., Gasquet,I., de,G.G., Gluzman,S., Gureje,O., Haro,J.M., Kawakami,N., Karam,A., Levinson,D., Medina Mora,M.E., Oakley Browne,M.A., Posada-Villa,J., Stein,D.J., dley Tsang,C.H., guilar-Gaxiola,S., Alonso,J., Lee,S., Heeringa,S., Pennell,B.E., Berglund,P., Gruber,M.J., Petukhova,M., Chatterji,S., and Ustun,T.B. (2007). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry* 6, 168-176.

Kessler,R.C., Davis,C.G., and Kendler,K.S. (1997a). Childhood adversity and adult psychiatric disorder in the US National Comorbidity Survey. *Psychol. Med.* 27, 1101-1119.

Kessler,R.C., Zhao,S., Blazer,D.G., and Swartz,M. (1997b). Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey. *J. Affect. Disord.* 45, 19-30.

Kessler,R.C., Zhao,S., Blazer,D.G., and Swartz,M. (1997c). Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey. *J. Affect. Disord.* 45, 19-30.

Kikuchi,M., Komuro,R., Oka,H., Kidani,T., Hanaoka,A., and Koshino,Y. (2005). Relationship between anxiety and thyroid function in patients with panic disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 29, 77-81.

Kilic,F., Murphy,D.L., and Rudnick,G. (2003). A human serotonin transporter mutation causes constitutive activation of transport activity. *Mol. Pharmacol.* 64, 440-446.

Kim,D.K., Lim,S.W., Lee,S., Sohn,S.E., Kim,S., Hahn,C.G., and Carroll,B.J. (2000). Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport* 11, 215-219.

Kim,J.M., Stewart,R., Kim,S.W., Yang,S.J., Shin,I.S., Kim,Y.H., and Yoon,J.S. (2007). Interactions between life stressors and susceptibility genes (5-HTTLPR and BDNF) on depression in Korean elders. *Biol. Psychiatry* 62, 423-428.

Kim-Cohen,J., Caspi,A., Taylor,A., Williams,B., Newcombe,R., Craig,I.W., and Moffitt,T.E. (2006). MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. *Mol. Psychiatry* 11, 903-913.

King,M., Nazareth,I., Levy,G., Walker,C., Morris,R., Weich,S., Bellon-Saameno,J.A., Moreno,B., Svab,I., Rotar,D., Rifel,J., Maaros,H.I., Aluoja,A., Kalda,R., Neeleman,J., Geerlings,M.I., Xavier,M., de Almeida,M.C., Correa,B., and Torres-Gonzalez,F. (2008). Prevalence of common mental disorders in general practice attendees across Europe. *Br. J. Psychiatry* 192, 362-367.

King,M., Weich,S., Torres-Gonzalez,F., Svab,I., Maaros,H.I., Neeleman,J., Xavier,M., Morris,R., Walker,C., Bellon-Saameno,J.A., Moreno-Kustner,B., Rotar,D., Rifel,J., Aluoja,A., Kalda,R., Geerlings,M.I., Carraca,I., de Almeida,M.C., Vicente,B., Saldivia,S., Rioseco,P., and Nazareth,I. (2006). Prediction of depression in European general practice attendees: the PREDICT study. *BMC. Public Health* 6, 6.

Kivela,S.L., Luukinen,H., Koski,K., Viramo,P., and Pahkala,K. (1998). Early loss of mother or father predicts depression in old age. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 13, 527-530.

Klein,D.N., Shankman,S.A., and McFarland,B.R. (2006). Clasificación de los trastornos del estado de ánimo. In 28, D.J.Stein, D.J.Kupfer, and A.F.Schatzberg, eds. (Barcelon (España): Medical Trends, SL), p. -15.

Klein,E., Kreinin,I., Christyakov,A., Koren,D., Mecz,L., Marmur,S., Ben-Shachar,D., and Feinsod,M. (1999). Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression - A double-blind controlled study. *Archives of General Psychiatry* 56, 315-320.

Klimek,V., Stockmeier,C., Overholser,J., Meltzer,H.Y., Kalka,S., Dilley,G., and Ordway,G.A. (1997). Reduced levels of norepinephrine transporters in the locus coeruleus in major depression. *J. Neurosci.* 17, 8451-8458.

Kolbinger,H.M., Hoflich,G., Hufnagel,A., Moller,H.J., and Kasper,S. (1995). Transcranial Magnetic Stimulation (Tms) in the Treatment of Major Depression

- A Pilot-Study. *Human Psychopharmacology-Clinical and Experimental* 10, 305-310.

Kovacs,M., Devlin,B., Pollock,M., Richards,C., and Mukerji,P. (1997). A controlled family history study of childhood-onset depressive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 54, 613-623.

Krieg,J.C., Lauer,C.J., Hermle,L., von,B.U., Pollmacher,T., and Holsboer,F. (1990). Psychometric, polysomnographic, and neuroendocrine measures in subjects at high risk for psychiatric disorders: preliminary results. *Neuropsychobiology* 23, 57-67.

Kroeze,W.K., Kristiansen,K., and Roth,B.L. (2002). Molecular biology of serotonin receptors structure and function at the molecular level. *Curr. Top. Med. Chem.* 2, 507-528.

Kuehner,C. (2003). Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 108, 163-174.

Kunugi,H., Hattori,M., Kato,T., Tatsumi,M., Sakai,T., Sasaki,T., Hirose,T., and Nanko,S. (1997). Serotonin transporter gene polymorphisms: ethnic difference and possible association with bipolar affective disorder. *Mol. Psychiatry* 2, 457-462.

Kunugi,H., Ishida,S., Kato,T., Tatsumi,M., Sakai,T., Hattori,M., Hirose,T., and Nanko,S. (1999). A functional polymorphism in the promoter region of monoamine oxidase-A gene and mood disorders. *Molecular Psychiatry* 4, 393-395.

Kupfer,D.J. (1991). Long-Term Treatment of Depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 52, 28-34.

Kupfer,D.J. and Frank,E. (2001). The interaction of drug- and psychotherapy in the long-term treatment of depression. *J. Affect. Disord.* 62, 131-137.

Langer,S.Z. (1980). Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol. Rev* 32, 337-362.

Lapin,I.P. and Oxenkrug,G.F. (1969). Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet* 1, 132-136.

Lasky-Su,J.A., Faraone,S.V., Glatt,S.J., and Tsuang,M.T. (2005). Meta-analysis of the association between two polymorphisms in the serotonin transporter gene

and affective disorders. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 133, 110-115.

Le Quan-Bui,K.H., Plaisant,O., Leboyer,M., Gay,C., Kamal,L., Devynck,M.A., and Meyer,P. (1984). Reduced platelet serotonin in depression. *Psychiatry Res.* 13, 129-139.

Lehtinen,V. and Joukamaa,M. (1994). Epidemiology of depression: prevalence, risk factors and treatment situation. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl* 377, 7-10.

Lenze,E.J., Munin,M.C., Ferrell,R.E., Pollock,B.G., Skidmore,E., Lotrich,F., Rogers,J.C., Quear,T., Houck,P., and Reynolds,C.F., III (2005). Association of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) genotype with depression in elderly persons after hip fracture. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 13, 428-432.

Lenze,S.N., Xiong,C., and Sheline,Y.I. (2008). Childhood adversity predicts earlier onset of major depression but not reduced hippocampal volume. *Psychiatry Res.* 162, 39-49.

Leonard,B. (2000). Stress, depression and the activation of the immune system. *World J. Biol. Psychiatry* 1, 17-25.

Leonard,B.E. (2007). Psychopathology of depression. *Drugs Today (Barc.)* 43, 705-716.

Leonhard,K. (1957). Aufteilung der endogenen psychosen (The Distribution of the Endogenous Psychoses). (Berlin, Germany: Akademie).

Lesch,K.P. (2004). Gene-environment interaction and the genetics of depression. *J. Psychiatry Neurosci.* 29, 174-184.

Lesch,K.P., Balling,U., Gross,J., Strauss,K., Wolozin,B.L., Murphy,D.L., and Riederer,P. (1994). Organization of the human serotonin transporter gene. *J. Neural Transm. Gen. Sect.* 95, 157-162.

Lesch,K.P., Bengel,D., Heils,A., Sabol,S.Z., Greenberg,B.D., Petri,S., Benjamin,J., Muller,C.R., Hamer,D.H., and Murphy,D.L. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274, 1527-1531.

Lesch,K.P., Gross,J., Franzek,E., Wolozin,B.L., Riederer,P., and Murphy,D.L. (1995). Primary structure of the serotonin transporter in unipolar depression and bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 37, 215-223.

Lesch,K.P., Mayer,S., sselkamp-Tietze,J., Hoh,A., Schoellnhammer,G., and Schulte,H.M. (1990). Subsensitivity of the 5-hydroxytryptamine_{1A} (5-HT_{1A}) receptor-mediated hypothermic response to ipsapirone in unipolar depression. *Life Sci.* *46*, 1271-1277.

Lesch,K.P., Meyer,J., Glatz,K., Flugge,G., Hinney,A., Hebebrand,J., Klauck,S.M., Poustka,A., Poustka,F., Bengel,D., Mossner,R., Riederer,P., and Heils,A. (1997). The 5-HT transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) in evolutionary perspective: alternative biallelic variation in rhesus monkeys. Rapid communication. *J. Neural Transm.* *104*, 1259-1266.

Lesch,K.P. and Mossner,R. (1998). Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? *Biol. Psychiatry* *44*, 179-192.

Levinson,D.F. (2006). The genetics of depression: a review. *Biol. Psychiatry* *60*, 84-92.

Lewis,D.A., Campbell,M.J., Foote,S.L., and Morrison,J.H. (1986). The monoaminergic innervation of primate neocortex. *Hum. Neurobiol.* *5*, 181-188.

Li,D. and He,L. (2007). Meta-analysis supports association between serotonin transporter (5-HTT) and suicidal behavior. *Mol. Psychiatry* *12*, 47-54.

Lim,L.C., Gurling,H., Curtis,D., Brynjolfsson,J., Petursson,H., and Gill,M. (1993). Linkage between tyrosine hydroxylase gene and affective disorder cannot be excluded in two of six pedigrees. *Am. J. Med. Genet.* *48*, 223-228.

Lim,L.C., Powell,J., Sham,P., Castle,D., Hunt,N., Murray,R., and Gill,M. (1995). Evidence for a genetic association between alleles of monoamine oxidase A gene and bipolar affective disorder. *Am. J. Med. Genet.* *60*, 325-331.

Lin,E.H., Katon,W.J., VonKorff,M., Russo,J.E., Simon,G.E., Bush,T.M., Rutter,C.M., Walker,E.A., and Ludman,E. (1998). Relapse of depression in primary care. Rate and clinical predictors. *Arch. Fam. Med.* *7*, 443-449.

Lin,S., Jiang,S., Wu,X., Qian,Y., Wang,D., Tang,G., and Gu,N. (2000). Association analysis between mood disorder and monoamine oxidase gene. *Am. J. Med. Genet.* *96*, 12-14.

Lloyd,C. (1980a). Life Events and Depressive Disorder Reviewed .1. Events As Predisposing Factors. *Archives of General Psychiatry* *37*, 529-535.

Lloyd,C. (1980b). Life Events and Depressive Disorder Reviewed .2. Events As Precipitating Factors. *Archives of General Psychiatry* *37*, 541-548.

Lohmueller,K.E., Pearce,C.L., Pike,M., Lander,E.S., and Hirschhorn,J.N. (2003). Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat. Genet.* 33, 177-182.

Lopez-Leon,S., Janssens,A.C., Gonzalez-Zuloeta Ladd,A.M., Del-Favero,J., Claes,S.J., Oostra,B.A., and Van Duijn,C.M. (2007). Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol. Psychiatry.*

Lotrich,F.E. and Pollock,B.G. (2004). Meta-analysis of serotonin transporter polymorphisms and affective disorders. *Psychiatr. Genet.* 14, 121-129.

Luan,J.A., Wong,M.Y., Day,N.E., and Wareham,N.J. (2001). Sample size determination for studies of gene-environment interaction. *Int. J. Epidemiol.* 30, 1035-1040.

Luecken,L.J. (2000). Attachment and loss experiences during childhood are associated with adult hostility, depression, and social support. *Journal of Psychosomatic Research* 49, 85-91.

MacGregor,A.J., Snieder,H., Schork,N.J., and Spector,T.D. (2000). Twins. Novel uses to study complex traits and genetic diseases. *Trends Genet.* 16, 131-134.

Mack,K.Y. (2001). Childhood family disruptions and adult well-being: The differential effects of divorce and parental death. *Death Studies* 25, 419-443.

Maes,M. and Meltzer,H.Y. (1995). The serotonin hypothesis of major depression, in *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F.E.Bloom and D.J.Kupfer, eds. (New York: Raven), pp. 933-944.

Maes,M., Verkerk,R., Vandoolaeghe,E., Van,H.F., Neels,H., Wauters,A., Demedts,P., and Scharpe,S. (1997). Serotonin-immune interactions in major depression: lower serum tryptophan as a marker of an immune-inflammatory response. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 247, 154-161.

Maier,W. (1993). Genetic epidemiology of psychiatric disorders. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 243, 119-120.

Maier,W., Lichtermann,D., Minges,J., and Heun,R. (1992). Personality traits in subjects at risk for unipolar major depression: a family study perspective. *J. Affect. Disord.* 24, 153-163.

Mandelli,L., Serretti,A., Marino,E., Pirovano,A., Calati,R., and Colombo,C. (2007). Interaction between serotonin transporter gene, catechol-O-methyltransferase gene and stressful life events in mood disorders. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 10, 437-447.

Mann,J.J., Arango,V., Marzuk,P.M., Theccanat,S., and Reis,D.J. (1989). Evidence for the 5-HT hypothesis of suicide. A review of post-mortem studies. *Br. J. Psychiatry Suppl* 7-14.

Manuck,S.B., Flory,J.D., Ferrell,R.E., Mann,J.J., and Muldoon,M.F. (2000). A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatry Research* 95, 9-23.

Marazziti,D., Macchi,E., Rotondo,A., Placidi,G.F., and Cassano,G.B. (1988). Involvement of serotonin system in bulimia. *Life Sci.* 43, 2123-2126.

Marsden,C.A. (1991). The neuropharmacology of serotonin in the central nervous system. In *Selective serotonin re-uptake inhibitors*, Wiley, Chichester), pp. 11-35.

Martin,J., Cleak,J., Willis-Owen,S.A., Flint,J., and Shifman,S. (2007). Mapping regulatory variants for the serotonin transporter gene based on allelic expression imbalance. *Mol. Psychiatry* 12, 421-422.

Martínez,M., Dolz,M., Alonso,J., Luque,I., Palacín,C., Bernal,M., Codony,M., Haro,J., and Vilagut,G. (2006). Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD España. *Revista Medicina Clínica* 126, 445-451.

Mayeux,R., Stern,Y., Sano,M., Williams,J.B., and Cote,L.J. (1988). The relationship of serotonin to depression in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 3, 237-244.

Mazure,C.M. and Maciejewski,P.K. (2003). A model of risk for major depression: effects of life stress and cognitive style vary by age. *Depress. Anxiety.* 17, 26-33.

Mazzanti,C.M., Lappalainen,J., Long,J.C., Bengel,D., Naukkarinen,H., Eggert,M., Virkkunen,M., Linnoila,M., and Goldman,D. (1998). Role of the serotonin transporter promoter polymorphism in anxiety-related traits. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 936-940.

McGuffin,P., Katz,R., and Bebbington,P. (1988). The Camberwell Collaborative Depression Study. III. Depression and adversity in the relatives of depressed probands. *Br. J. Psychiatry* 152, 775-782.

McGuffin,P., Katz,R., and Rutherford,J. (1991). Nature, nurture and depression: a twin study. *Psychol. Med.* 21, 329-335.

McGuffin,P., Katz,R., Watkins,S., and Rutherford,J. (1996). A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 53, 129-136.

McGuffin,P., Knight,J., Breen,G., Brewster,S., Boyd,P.R., Craddock,N., Gill,M., Korszun,A., Maier,W., Middleton,L., Mors,O., Owen,M.J., Perry,J., Preisig,M., Reich,T., Rice,J., Rietschel,M., Jones,L., Sham,P., and Farmer,A.E. (2005). Whole genome linkage scan of recurrent depressive disorder from the depression network study. *Hum. Mol. Genet.* 14, 3337-3345.

McGuffin,P., Riley,B., and Plomin,R. (2001). Genomics and behavior. Toward behavioral genomics. *Science* 291, 1232-1249.

Meana,J.J., Barturen,F., and Garcia-Sevilla,J.A. (1992). Alpha 2-adrenoceptors in the brain of suicide victims: increased receptor density associated with major depression. *Biol. Psychiatry* 31, 471-490.

Meisel,P., Siegemund,A., Dombrowa,S., Sawaf,H., Fanghaenel,J., and Kocher,T. (2002). Smoking and polymorphisms of the interleukin-1 gene cluster (IL-1alpha, IL-1beta, and IL-1RN) in patients with periodontal disease. *J. Periodontol.* 73, 27-32.

Mejia,J.M., Ervin,F.R., Baker,G.B., and Palmour,R.M. (2002). Monoamine oxidase inhibition during brain development induces pathological aggressive behavior in mice. *Biol. Psychiatry* 52, 811-821.

Mellerup,E., Bennike,B., Bolwig,T., Dam,H., Hasholt,L., Jorgensen,M.B., Plenge,P., and Sorensen,S.A. (2001). Platelet serotonin transporters and the transporter gene in control subjects, unipolar patients and bipolar patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 103, 229-233.

Meltzer,H. (1989). Serotonergic dysfunction in depression. *Br. J. Psychiatry Suppl* 25-31.

Meltzer,H.Y., Arora,R.C., Baber,R., and Tricou,B.J. (1981). Serotonin uptake in blood platelets of psychiatric patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 38, 1322-1326.

Mendlewicz,J., Massat,I., Souery,D., Del-Favero,J., Oruc,L., Nothen,M.M., Blackwood,D., Muir,W., Battersby,S., Lerer,B., Segman,R.H., Kaneva,R., Serretti,A., Lilli,R., Lorenzi,C., Jakovljevic,M., Ivezic,S., Rietschel,M., Milanova,V., and Van,B.C. (2004). Serotonin transporter 5HTTLPR polymorphism and affective disorders: no evidence of association in a large European multicenter study. *Eur. J. Hum. Genet.* 12, 377-382.

Mendlewicz,J. and Rainer,J.D. (1977). Adoption study supporting genetic transmission in manic--depressive illness. *Nature* 268, 327-329.

Menza,M.A., Palermo,B., DiPaola,R., Sage,J.I., and Ricketts,M.H. (1999). Depression and anxiety in Parkinson's disease: possible effect of genetic variation in the serotonin transporter. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 12, 49-52.

Miller,H.L., Delgado,P.L., Salomon,R.M., Berman,R., Krystal,J.H., Heninger,G.R., and Charney,D.S. (1996a). Clinical and biochemical effects of catecholamine depletion on antidepressant-induced remission of depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 53, 117-128.

Miller,H.L., Delgado,P.L., Salomon,R.M., Heninger,G.R., and Charney,D.S. (1996b). Effects of alpha-methyl-para-tyrosine (AMPT) in drug-free depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 14, 151-157.

Minov,C., Baghai,T.C., Schule,C., Zwanzger,P., Schwarz,M.J., Zill,P., Rupprecht,R., and Bondy,B. (2001). Serotonin-2A-receptor and -transporter polymorphisms: lack of association in patients with major depression. *Neurosci. Lett.* 303, 119-122.

Moffitt,T.E., Caspi,A., and Rutter,M. (2005). Strategy for investigating interactions between measured genes and measured environments. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 473-481.

Montgomery,S.A. (2002). Dopaminergic deficit and the role of amisulpride in the treatment of mood disorders. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 17 *Suppl* 4, S9-15.

More,J. and Bone,J. (2001). Depression and Dysthymia. *Medical Clinic North America* 85, 631-644.

Morrison,J.H. and Foote,S.L. (1986). Noradrenergic and serotonergic innervation of cortical, thalamic, and tectal visual structures in Old and New World monkeys. *J. Comp Neurol.* 243, 117-138.

Mossner,R., Daniel,S., Albert,D., Heils,A., Okladnova,O., Schmitt,A., and Lesch,K.P. (2000a). Serotonin transporter function is modulated by brain-derived neurotrophic factor (BDNF) but not nerve growth factor (NGF). *Neurochem. Int.* 36, 197-202.

Mossner,R., Schmitt,A., Syagailo,Y., Gerlach,M., Riederer,P., and Lesch,K.P. (2000b). The serotonin transporter in Alzheimer's and Parkinson's disease. *J. Neural Transm. Suppl* 345-350.

Moussavi,S., Chatterji,S., Verdes,E., Tandon,A., Patel,V., and Ustun,B. (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 370, 851-858.

Mueller,T.I. and Leon,A.C. (1996). Recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. *Psychiatric Clinics of North America* 19, 85-&.

Mulder,R.T., Beautrais,A.L., Joyce,P.R., and Fergusson,D.M. (1998). Relationship between dissociation, childhood sexual abuse, childhood physical abuse, and mental illness in a general population sample. *American Journal of Psychiatry* 155, 806-811.

Muller,D.J., Serretti,A., Sicard,T., Tharmalingam,S., King,N., Artioli,P., Mandelli,L., Lorenzi,C., and Kennedy,J.L. (2007). Further evidence of MAO-A gene variants associated with bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics* 144B, 37-40.

Muller-Oerlinghausen,B., Roggenbach,J., and Franke,L. (2004). Serotonergic platelet markers of suicidal behavior--do they really exist? *J. Affect. Disord.* 79, 13-24.

Munafo,M.R., Brown,S.M., and Hariri,A.R. (2008). Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. *Biol. Psychiatry* 63, 852-857.

Munafo,M.R., Clark,T.G., Roberts,K.H., and Johnstone,E.C. (2006). Neuroticism mediates the association of the serotonin transporter gene with lifetime major depression. *Neuropsychobiology* 53, 1-8.

Murakami,F., Shimomura,T., Kotani,K., Ikawa,S., Nanba,E., and Adachi,K. (1999). Anxiety traits associated with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region in the Japanese. *J. Hum. Genet.* 44, 15-17.

Muramatsu,T., Matsushita,S., Kanba,S., Higuchi,S., Manki,H., Suzuki,E., and Asai,M. (1997). Monoamine oxidase genes polymorphisms and mood disorder. *American Journal of Medical Genetics* 74, 494-496.

Murphy,D.L., Cambell,I., and Costa,J.L. (1978). Current status of the indolamine hypothesis of the affective disorders. In *Psychopharmacology: a generation of progress*, (New York: Raven Press), pp. 1235-1247.

Murphy,D.L., Lerner,A., Rudnick,G., and Lesch,K.P. (2004). Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Mol. Interv.* 4, 109-123.

Murphy,D.L. and Lesch,K.P. (2008). Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 85-96.

Murphy,J.M., Nierenberg,A.A., Laird,N.M., Monson,R.R., Sobol,A.M., and Leighton,A.H. (2002). Incidence of major depression: prediction from subthreshold categories in the Stirling County Study. *Journal of Affective Disorders* 68, 251-259.

Murray,C.J.L. and Lopez,A.D. (1997). Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. *Lancet* 349, 1498-1504.

Nakamura,M., Ueno,S., Sano,A., and Tanabe,H. (2000). The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol. Psychiatry* 5, 32-38.

Nakatani,D., Sato,H., Sakata,Y., Shiotani,I., Kinjo,K., Mizuno,H., Shimizu,M., Ito,H., Koretsune,Y., Hirayama,A., and Hori,M. (2005). Influence of serotonin transporter gene polymorphism on depressive symptoms and new cardiac events after acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 150, 652-658.

Naranjo,C.A., Tremblay,L.K., and Busto,U.E. (2001). The role of the brain reward system in depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 25, 781-823.

Nash,M.W., Huez-Diaz,P., Williamson,R.J., Sterne,A., Purcell,S., Hoda,F., Cherny,S.S., Abecasis,G.R., Prince,M., Gray,J.A., Ball,D., Asherson,P., Mann,A., Goldberg,D., McGuffin,P., Farmer,A., Plomin,R., Craig,I.W., and Sham,P.C. (2004). Genome-wide linkage analysis of a composite index of neuroticism and mood-related scales in extreme selected sibships. *Hum. Mol. Genet.* 13, 2173-2182.

Neal,D. and Cheetman,S. (1999). SSIRs: where now, where next? In *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) Past, Present and Future*: Landres Company, S.Stanford, ed., pp. 187-218.

Neale,B.M., Sullivan,P.F., and Kendler,K.S. (2005). A genome scan of neuroticism in nicotine dependent smokers. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 132, 65-69.

Neiswanger,K., Zubenko,G.S., Giles,D.E., Frank,E., Kupfer,D.J., and Kaplan,B.B. (1998). Linkage and association analysis of chromosomal regions containing genes related to neuroendocrine or serotonin function in families with early-onset, recurrent major depression. *Am. J. Med. Genet.* 81, 443-449.

- Nemeroff,C.B. (1998). The neurobiology of depression. *Sci. Am.* 278, 42-49.
- Nemeth,A., Falus,A., and Szadoczky,E. (1989). Decreased platelet IMI-binding in panic disorder and major depression. *Psychiatry Today* 115.
- Nesse,R.M. (2006). Explicaciones evolutivas del estado de ánimo y sus trastornos. In *Textbook of mood disorders*, D.J.Stein, D.J.Kupfer, and A.F.Schatzberg, eds. (Barcelona (España): Medical Trends, SL), pp. 145-160.
- NIHM (1999). Report of the National Institute of Mental Health's Genetic Workgroup. *Biological Psychiatry* 45, 559-602.
- Nilsson,K.W., Sjoberg,R.L., Damberg,M., Leppert,J., Ohrvik,J., Alm,P.O., Lindstrom,L., and Orelund,L. (2006). Role of monoamine oxidase A genotype and psychosocial factors in male adolescent criminal activity. *Biol. Psychiatry* 59, 121-127.
- Nishizawa,S., Benkelfat,C., Young,S.N., Leyton,M., Mzengeza,S., DeMontigny,C., Blier,P., and Diksic,M. (1997). Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94, 5308-5313.
- Nobler,M.S. and Sackeim,H.A. (2006). Terapia electroconvulsiva y estimulación magnética transcraneal. In *Textbook of mood disorders*, D.J.Stein, D.J.Kupfer, and A.F.Schatzberg, eds. (Barcelona (España): Medical Trends, SL), pp. 285-302.
- Nolen,W.A. (2003). [Classical monoamine oxidase inhibitor: not registered for, but still a place in the treatment of depression]. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 147, 1940-1943.
- Nothen,M.M., Eggermann,K., Albus,M., Borrmann,M., Rietschel,M., Korner,J., Maier,W., Minges,J., Lichtermann,D., Franzek,E., and . (1995). Association analysis of the monoamine oxidase A gene in bipolar affective disorder by using family-based internal controls. *Am. J. Hum. Genet.* 57, 975-978.
- Nurnberger,J.I. and Gershon,E.S. (1992). Genetics. In *Handbook of affective disorders*, (New York: Churchill Livingstone), pp. 131-148.
- O'Connor,T.M., O'Halloran,D.J., and Shanahan,F. (2000). The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. *QJM.* 93, 323-333.
- Ohara,K., Nagai,M., Tsukamoto,T., Tani,K., Suzuki,Y., and Ohara,K. (1998). Functional polymorphism in the serotonin transporter promoter at the SLC6A4 locus and mood disorders. *Biol. Psychiatry* 44, 550-554.

Oliveira,J.R., Carvalho,D.R., Pontual,D., Gallindo,R.M., Sougey,E.B., Gentil,V., Lafer,B., Maia,L.G., Morais,M.A., Jr., Matioli,S., Vallada,H., Moreno,R.A., Nishimura,A., Otto,P.A., Passos-Bueno,M.R., and Zatz,M. (2000). Analysis of the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) in Brazilian patients affected by dysthymia, major depression and bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* 5, 348-349.

Ono,H., Shirakawa,O., Nishiguchi,N., Nishimura,A., Nushida,H., Ueno,Y., and Maeda,K. (2002). No evidence of an association between a functional monoamine oxidase A gene polymorphism and completed suicides. *American Journal of Medical Genetics* 114, 340-342.

Ordovas,J.M., Corella,D., Demissie,S., Cupples,L.A., Couture,P., Coltell,O., Wilson,P.W., Schaefer,E.J., and Tucker,K.L. (2002). Dietary fat intake determines the effect of a common polymorphism in the hepatic lipase gene promoter on high-density lipoprotein metabolism: evidence of a strong dose effect in this gene-nutrient interaction in the Framingham Study. *Circulation* 106, 2315-2321.

Ordway,G.A., Schenk,J., Stockmeier,C.A., May,W., and Klimek,V. (2003). Elevated agonist binding to alpha2-adrenoceptors in the locus coeruleus in major depression. *Biol. Psychiatry* 53, 315-323.

Ormel,J. and Wohlfarth,T. (1991). How neuroticism, long-term difficulties, and life situation change influence psychological distress: a longitudinal model. *J. Pers. Soc. Psychol.* 60, 744-755.

Owens,M.J. and Nemeroff,C.B. (1994). Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin. Chem.* 40, 288-295.

Ozaki,N., Goldman,D., Kaye,W.H., Plotnicov,K., Greenberg,B.D., Lappalainen,J., Rudnick,G., and Murphy,D.L. (2003). Serotonin transporter missense mutation associated with a complex neuropsychiatric phenotype. *Mol. Psychiatry* 8, 933-936.

Ozelius,L., Hsu,Y.P., Bruns,G., Powell,J.F., Chen,S., Weyler,W., Utterback,M., Zucker,D., Haines,J., Trofatter,J.A., and . (1988). Human monoamine oxidase gene (MAOA): chromosome position (Xp21-p11) and DNA polymorphism. *Genomics* 3, 53-58.

Pandey,G.N. (1997). Altered serotonin function in suicide. Evidence from platelet and neuroendocrine studies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 836, 182-200.

Pandey,G.N., Pandey,S.C., Janicak,P.G., Marks,R.C., and Davis,J.M. (1990). Platelet serotonin-2 receptor binding sites in depression and suicide. *Biol. Psychiatry* 28, 215-222.

Papakostas,G.I. and Fava,M. (2006). A metaanalysis of clinical trials comparing moclobemide with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Can. J. Psychiatry* 51, 783-790.

Papakostas,G.I., Trivedi,M.H., Alpert,J.E., Seifert,C.A., Krishen,A., Goodale,E.P., and Tucker,V.L. (2008). Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of anxiety symptoms in major depressive disorder: A meta-analysis of individual patient data from 10 double-blind, randomized clinical trials. *Journal of Psychiatric Research* 42, 134-140.

Parsian,A. and Todd,R.D. (1997). Genetic association between monoamine oxidase and manic-depressive illness: Comparison of relative risk and haplotype relative risk data. *American Journal of Medical Genetics* 74, 475-479.

Patten,S.B., Stuart,H.L., Russell,M.L., Maxwell,C.J., and rboleda-Florez,J. (2003). Epidemiology of major depression in a predominantly rural health region. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 38, 360-365.

Paykel,E.S. (1978). Contribution of life events to causation of psychiatric illness. *Psychol. Med.* 8, 245-253.

Paykel,E.S. (1992). *Handbook of Affective Disorders*. (New York, US: Guilford).

Paykel,E.S., Cooper,Z., Ramana,R., and Hayhurst,H. (1996). Life events, social support and marital relationships in the outcome of severe depression. *Psychol. Med.* 26, 121-133.

Paykel,E.S., Ramana,R., Cooper,Z., Hayhurst,H., Kerr,J., and Barocka,A. (1995). Residual Symptoms After Partial Remission - An Important Outcome in Depression. *Psychological Medicine* 25, 1171-1180.

Pazos,A., Cortes,R., and Palacios,J.M. (1985). Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. II. Serotonin-2 receptors. *Brain Res.* 346, 231-249.

Pazos,A. and Palacios,J.M. (1985). Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. I. Serotonin-1 receptors. *Brain Res.* 346, 205-230.

Pazos,A., Probst,A., and Palacios,J.M. (1987a). Serotonin receptors in the human brain--III. Autoradiographic mapping of serotonin-1 receptors. *Neuroscience* 21, 97-122.

Pazos,A., Probst,A., and Palacios,J.M. (1987b). Serotonin receptors in the human brain--IV. Autoradiographic mapping of serotonin-2 receptors. *Neuroscience* 21, 123-139.

Peralta,V. and Cuesta,M.J. (2002). [Psychopathology and classification of depressive disorders]. *An Sist. Sanit. Navar.* 25 *Suppl* 3, 7-20.

Peroutka,S.J. (1995). 5-HT receptors: past, present and future. *Trends Neurosci.* 18, 68-69.

Perris,C. (1966). A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. I. Genetic investigation. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl* 194, 15-44.

Perry,E.K., Marshall,E.F., Blessed,G., Tomlinson,B.E., and Perry,R.H. (1983). Decreased imipramine binding in the brains of patients with depressive illness. *Br. J. Psychiatry* 142, 188-192.

Pezawas,L., Meyer-Lindenberg,A., Drabant,E.M., Verchinski,B.A., Munoz,K.E., Kolachana,B.S., Egan,M.F., Mattay,V.S., Hariri,A.R., and Weinberger,D.R. (2005). 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat. Neurosci.* 8, 828-834.

Piccinelli,M. and Wilkinson,G. (2000). Gender differences in depression. Critical review. *Br. J. Psychiatry* 177, 486-492.

Pintor,L., Gasto,C., Navarro,V., Torres,X., and Fananas,L. (2003). Relapse of major depression after complete and partial remission during a 2-year follow-up. *Journal of Affective Disorders* 73, 237-244.

Placidi,G.P., Oquendo,M.A., Malone,K.M., Huang,Y.Y., Ellis,S.P., and Mann,J.J. (2001). Aggressivity, suicide attempts, and depression: relationship to cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels. *Biol. Psychiatry* 50, 783-791.

Plotsky,P.M., Owens,M.J., and Nemeroff,C.B. (1998). Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr. Clin. North Am.* 21, 293-307.

Poeldinger,W. (1984). Experiences with doxepin and trazodone in the therapy with outpatientsuffering from depression. *Psychopathology* 17, 30-36.

Pollock,B.G., Ferrell,R.E., Mulsant,B.H., Mazumdar,S., Miller,M., Sweet,R.A., Davis,S., Kirshner,M.A., Houck,P.R., Stack,J.A., Reynolds,C.F., and Kupfer,D.J. (2000). Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of

paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology* 23, 587-590.

Potter,W.Z. and Manji,H.K. (1994). Catecholamines in depression: an update. *Clin. Chem.* 40, 279-287.

Prasad,H.C., Zhu,C.B., McCauley,J.L., Samuvel,D.J., Ramamoorthy,S., Shelton,R.C., Hewlett,W.A., Sutcliffe,J.S., and Blakely,R.D. (2005). Human serotonin transporter variants display altered sensitivity to protein kinase G and p38 mitogen-activated protein kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 102, 11545-11550.

Preisig,M., Bellivier,F., Fenton,B.T., Baud,P., Berney,A., Courtet,P., Hardy,P., Golaz,J., Leboyer,M., Mallet,J., Matthey,M.L., Mouthon,D., Neidhart,E., Nosten-Bertrand,M., Stadelmann-Dubuis,E., Guimon,J., Ferrero,F., Buresi,C., and Malafosse,A. (2000). Association between bipolar disorder and monoamine oxidase A gene polymorphisms: results of a multicenter study. *Am. J. Psychiatry* 157, 948-955.

Preisig,M., Ferrero,F., and Malafosse,A. (2005). Monoamine oxidase a and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms: are they associated with bipolar disorder? *Am. J. Pharmacogenomics.* 5, 45-52.

Premachandra,B.N., Kabir,M.A., and Williams,I.K. (2006). Low T3 syndrome in psychiatric depression. *J. Endocrinol. Invest* 29, 568-572.

Quintana,J. (1992). Platelet serotonin and plasma tryptophan decreases in endogenous depression. Clinical, therapeutic, and biological correlations. *J. Affect. Disord.* 24, 55-62.

Qureshi,N., Bethea,J., Modell,B., Brennan,P., Papageorgiou,A., Raeburn,S., Hapgood,R., and Modell,M. (2005). Collecting genetic information in primary care: evaluating a new family history tool. *Fam. Pract.* 22, 663-669.

Radda,G.K. and Viney,I. (2004). From gene function to improved health: genome research in the United Kingdom. *J. Mol. Med.* 82, 74-90.

Raison,C.L. and Miller,A.H. (2001). The neuroimmunology of stress and depression. *Semin. Clin. Neuropsychiatry* 6, 277-294.

Ramamoorthy,S., Bauman,A.L., Moore,K.R., Han,H., Yang-Feng,T., Chang,A.S., Ganapathy,V., and Blakely,R.D. (1993). Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 90, 2542-2546.

Ramasubbu,R., Tobias,R., Buchan,A.M., and Bech-Hansen,N.T. (2006). Serotonin transporter gene promoter region polymorphism associated with poststroke major depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 18, 96-99.

Rapaport,M.H. (2007). Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors: the state of the art. *J. Clin. Psychiatry* 68 *Suppl* 8, 42-46.

Rees,M., Norton,N., Jones,I., McCandless,F., Scourfield,J., Holmans,P., Moorhead,S., Feldman,E., Sadler,S., Cole,T., Redman,K., Farmer,A., McGuffin,P., Owen,M.J., and Craddock,N. (1997). Association studies of bipolar disorder at the human serotonin transporter gene (hSERT; 5HTT). *Mol. Psychiatry* 2, 398-402.

Remick,R.A. (2002). Diagnosis and management of depression in primary care: a clinical update and review. *Canadian Medical Association Journal* 167, 1253-1260.

Ressler,K.J. and Nemeroff,C.B. (1999). Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Biol. Psychiatry* 46, 1219-1233.

Ressler,K.J. and Nemeroff,C.B. (2000). Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress. Anxiety* 12 *Suppl* 1, 2-19.

Rice,F., Harold,G.T., and Thapar,A. (2006). The effect of birth-weight with genetic susceptibility on depressive symptoms in childhood and adolescence. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 15, 383-391.

Rijsdijk,F.V., Sham,P.C., Sterne,A., Purcell,S., McGuffin,P., Farmer,A., Goldberg,D., Mann,A., Cherny,S.S., Webster,M., Ball,D., Eley,T.C., and Plomin,R. (2001). Life events and depression in a community sample of siblings. *Psychol. Med.* 31, 401-410.

Risch,S.C. and Nemeroff,C.B. (1992). Neurochemical alterations of serotonergic neuronal systems in depression. *J. Clin. Psychiatry* 53 *Suppl*, 3-7.

Robins,L.N., Wing,J., Wittchen,H.U., Helzer,J.E., Babor,T.F., Burke,J., Farmer,A., Jablenski,A., Pickens,R., Regier,D.A., and . (1988). The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic Instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch. Gen. Psychiatry* 45, 1069-1077.

Rodgers,B., Power,C., and Hope,S. (1997). Parental divorce and adult psychological distress: Evidence from a national birth cohort: A research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 38, 867-872.

Rosel,P., Arranz,B., Urretavizcaya,M., Oros,M., San,L., and Navarro,M.A. (2004). Altered 5-HT_{2A} and 5-HT₄ postsynaptic receptors and their intracellular signalling systems IP₃ and cAMP in brains from depressed violent suicide victims. *Neuropsychobiology* 49, 189-195.

Rothschild,A.J. (1988). Biology of depression. *Med. Clin. North Am.* 72, 765-790.

Rubin,R.T., Phillips,J.J., Sadow,T.F., and McCracken,J.T. (1995). Adrenal gland volume in major depression. Increase during the depressive episode and decrease with successful treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 52, 213-218.

Rubin,R.T., Poland,R.E., Lesser,I.M., and Martin,D.J. (1989). Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. V. Serum prolactin measures in patients and matched control subjects. *Biol. Psychiatry* 25, 4-21.

Rubinsztein,D.C., Leggo,J., Coles,R., Almqvist,E., Biancalana,V., Cassiman,J.J., Chotai,K., Connarty,M., Crauford,D., Curtis,A., Curtis,D., Davidson,M.J., Differ,A.M., Dode,C., Dodge,A., Frontali,M., Ranen,N.G., Stine,O.C., Sherr,M., Abbott,M.H., Franz,M.L., Graham,C.A., Harper,P.S., Hedreen,J.C., Hayden,M.R., and . (1996). Phenotypic characterization of individuals with 30-40 CAG repeats in the Huntington disease (HD) gene reveals HD cases with 36 repeats and apparently normal elderly individuals with 36-39 repeats. *Am. J. Hum. Genet.* 59, 16-22.

Ruhe,H.G., Mason,N.S., and Schene,A.H. (2007). Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol. Psychiatry* 12, 331-359.

Sabol,S.Z., Hu,S., and Hamer,D. (1998). A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Human Genetics* 103, 273-279.

Sargent,P.A., Kjaer,K.H., Bench,C.J., Rabiner,E.A., Messa,C., Meyer,J., Gunn,R.N., Grasby,P.M., and Cowen,P.J. (2000). Brain serotonin_{1A} receptor binding measured by positron emission tomography with [¹¹C]WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 174-180.

Sasaki,T., Hattori,M., Sakai,T., Kato,T., Kunugi,H., Hirose,T., and Nanko,S. (1998). The monoamine oxidase-A gene and major psychosis in Japanese subjects. *Biological Psychiatry* 44, 922-924.

Scheid,J.M., Holzman,C.B., Jones,N., Friderici,K.H., Nummy,K.A., Symonds,L.L., Sikorskii,A., Regier,M.K., and Fisher,R. (2007). Depressive symptoms in mid-pregnancy, lifetime stressors and the 5-HTTLPR genotype. *Genes Brain Behav.* 6, 453-464.

Schiepers,O.J., Wichers,M.C., and Maes,M. (2005). Cytokines and major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 29, 201-217.

Schildkraut,J.J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry* 122, 509-522.

Schulberg,H.C., Katon,W., Simon,G.E., and Rush,A.J. (1998). Treating major depression in primary care practice: an update of the Agency for Health Care Policy and Research Practice Guidelines. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 1121-1127.

Schulze,T.G., Muller,D.J., Krauss,H., Scherk,H., Ohlraun,S., Syagailo,Y.V., Windemuth,C., Neidt,H., Grassle,M., Papassotiropoulos,A., Heun,R., Nothen,M.M., Maier,W., Lesch,K.P., and Rietschel,M. (2000). Association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter and major depressive disorder. *Am. J. Med. Genet.* 96, 801-803.

Scott,A. (2005). Guidelines on electroconvulsive therapy: an update for prescribers. *Advances in Psychiatric Treatment* 11, 150-156.

Scott,M., Reading,H.W., and Loudon,J.B. (1979). Studies on human blood platelets in affective disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 60, 131-135.

Seidman,S.N. (2006). Psiconeuroendocrinología de los trastornos del estado de ánimo. In *Textbook of mood disorders*, D.J.Stein, D.J.Kupfer, and A.F.Schatzberg, eds. (Barcelona (España): Medical Trends, SL), pp. 103-116.

Seretti,A., Cusin,C., Lattuada,E., Di,B.D., Catalano,M., and Smeraldi,E. (1999). Serotonin transporter gene (5-HTTLPR) is not associated with depressive symptomatology in mood disorders. *Mol. Psychiatry* 4, 280-283.

Serretti,A., Cristina,S., Lilli,R., Cusin,C., Lattuada,E., Lorenzi,C., Corradi,B., Grieco,G., Costa,A., Santorelli,F., Barale,F., Nappi,G., and Smeraldi,E. (2002a). Family-based association study of 5-HTTLPR, TPH, MAO-A, and DRD4 Polymorphisms in mood disorders. *American Journal of Medical Genetics* 114, 361-369.

Serretti,A., Kato,M., De,R.D., and Kinoshita,T. (2007). Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol. Psychiatry* 12, 247-257.

Serretti,A., Lattuada,E., Catalano,M., and Smeraldi,E. (1999). Serotonin transporter gene not associated with psychotic symptomatology of mood disorders. *Psychiatry Res.* 86, 59-65.

Serretti,A., Lilli,R., Lorenzi,C., Lattuada,E., Cusin,C., and Smeraldi,E. (2002b). Serotonin transporter gene (5-HTTLPR) and major psychoses. *Mol. Psychiatry* 7, 95-99.

Serretti,A., Macciardi,F., Cusin,C., Lattuada,E., Souery,D., Lipp,O., Mahieu,B., Van,B.C., Blackwood,D., Muir,W., Aschauer,H.N., Heiden,A.M., Ackenheil,M., Fuchshuber,S., Raeymaekers,P., Verheyen,G., Kaneva,R., Jablensky,A., Papadimitriou,G.N., Dikeos,D.G., Stefanis,C.N., Smeraldi,E., and Mendlewicz,J. (2000). Linkage of mood disorders with D2, D3 and TH genes: a multicenter study. *J. Affect. Disord.* 58, 51-61.

Serretti,A., Zanardi,R., Rossini,D., Cusin,C., Lilli,R., and Smeraldi,E. (2001). Influence of tryptophan hydroxylase and serotonin transporter genes on fluvoxamine antidepressant activity. *Mol. Psychiatry* 6, 586-592.

Sham,P.C., Jones,P., Russell,A., Gilvarry,K., Bebbington,P., Lewis,S., Toone,B., and Murray,R. (1994). Age at onset, sex, and familial psychiatric morbidity in schizophrenia. Camberwell Collaborative Psychosis Study. *Br. J. Psychiatry* 165, 466-473.

Shaw,D.M., Tidmarsh,S.F., Johnson,A.L., Michalakeas,A.C., Riley,G.J., Blazek,R., and Francis,A.F. (1978). Multicompartmental analysis of amino acids: II. Tryptophan in affective disorder. *Psychol. Med.* 8, 487-494.

Shcherbatykh,T.V., Golimbet,V.E., Orlova,V.A., and Kaleda,V.G. (2000). [Polymorphism in the human serotonin transporter gene in endogenous psychoses]. *Genetika* 36, 1712-1715.

Shebourne,C., Dwight,J., and Klap,R. (2001). Psychological distress, unmet need, and barriers to mental health care for women. *Womens Health Issues* 11, 231-243.

Sheline,Y.I., Barch,D.M., Donnelly,J.M., Ollinger,J.M., Snyder,A.Z., and Mintun,M.A. (2001). Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol. Psychiatry* 50, 651-658.

Sher,L., Greenberg,B.D., Murphy,D.L., Rosenthal,N.E., Sirota,L.A., and Hamer,D.H. (2000). Pleiotropy of the serotonin transporter gene for seasonality and neuroticism. *Psychiatr. Genet.* 10, 125-130.

Sher,L., Hardin,T.A., Greenberg,B.D., Murphy,D.L., Li,Q., and Rosenthal,N.E. (1999). Seasonality associated with the serotonin transporter promoter repeat length polymorphism. *Am. J. Psychiatry* 156, 1837.

Sher,L., Oquendo,M.A., Li,S., Huang,Y.Y., Grunebaum,M.F., Burke,A.K., Malone,K.M., and Mann,J.J. (2003). Lower CSF homovanillic acid levels in depressed patients with a history of alcoholism. *Neuropsychopharmacology* 28, 1712-1719.

Shigemura, J and Nomura, S. Gender and Depression. Tamada, T and Honjo, H. 15th International Congress of the International-Society-of-Psychosomatic-Obstetrics-and-Gynecology, May 13-16,Kyoto, Japan . 2007. Ref Type: Conference Proceeding

Shih,R.A., Belmonte,P.L., and Zandi,P.P. (2004). A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *Int Rev Psychiatry* 16, 260-283.

Shopsin,B., Friedman,E., and Gershon,S. (1976). Parachlorophenylalanine reversal of tranlycypromine effects in depressed patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 33, 811-819.

Shopsin,B., Gershon,S., Goldstein,M., Friedman,E., and Wilk,S. (1975). Use of synthesis inhibitors in defining a role for biogenic amines during imipramine treatment in depressed patients. *Psychopharmacol. Commun.* 1, 239-249.

Siegle,G.J., Thompson,W., Carter,C.S., Steinhauer,S.R., and Thase,M.E. (2007). Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. *Biol. Psychiatry* 61, 198-209.

Silberg,J., Rutter,M., Neale,M., and Eaves,L. (2001). Genetic moderation of environmental risk for depression and anxiety in adolescent girls. *Br. J. Psychiatry* 179, 116-121.

Silverstein,B. (1999). Gender difference in the prevalence of clinical depression: The role played by depression associated with somatic symptoms. *American Journal of Psychiatry* 156, 480-482.

Silverstein,B. (2002). Gender differences in the prevalence of somatic versus pure depression: A replication. *American Journal of Psychiatry* 159, 1051-1052.

Simon,G.E., Fleck,M., Lucas,R., and Bushnell,D.M. (2004). Prevalence and predictors of depression treatment in an international primary care study. *American Journal of Psychiatry* 161, 1626-1634.

Sjoberg,R.L., Nilsson,K.W., Nordquist,N., Ohrvik,J., Leppert,J., Lindstrom,L., and Orelund,L. (2006). Development of depression: sex and the interaction between environment and a promoter polymorphism of the serotonin transporter gene. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 9, 443-449.

Sjoberg,R.L., Nilsson,K.W., Wargelius,H.L., Leppert,J., Lindstrom,L., and Orelund,L. (2007). Adolescent girls and criminal activity: role of MAOA-LPR genotype and psychosocial factors. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 144, 159-164.

Smeraldi,E., Zanardi,R., Benedetti,F., Di,B.D., Perez,J., and Catalano,M. (1998). Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol. Psychiatry* 3, 508-511.

Smith,G.S., Lotrich,F.E., Malhotra,A.K., Lee,A.T., Ma,Y., Kramer,E., Gregersen,P.K., Eidelberg,D., and Pollock,B.G. (2004). Effects of serotonin transporter promoter polymorphisms on serotonin function. *Neuropsychopharmacology* 29, 2226-2234.

Sonino,N., Fava,G.A., Raffi,A.R., Boscaro,M., and Fallo,F. (1998). Clinical correlates of major depression in Cushing's disease. *Psychopathology* 31, 302-306.

Stahl,S.M. (1997). *Psychopharmacology of antidepressants*. (London: Martin Dunitz).

Stahl,S.M., Woo,D.J., Mefford,I.N., Berger,P.A., and Ciaranello,R.D. (1983). Hyperserotonemia and platelet serotonin uptake and release in schizophrenia and affective disorders. *Am. J. Psychiatry* 140, 26-30.

Stanley,M. and Mann,J.J. (1983). Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims. *Lancet* 1, 214-216.

Stanley,M., Virgilio,J., and Gershon,S. (1982). Tritiated imipramine binding sites are decreased in the frontal cortex of suicides. *Science* 216, 1337-1339.

Stansfeld,S.A., Fuhrer,R., Shipley,M.J., and Marmot,M.G. (1999). Work characteristics predict psychiatric disorder: prospective results from the Whitehall II Study. *Occup. Environ. Med.* 56, 302-307.

Steffens,D.C., Svenson,I., Marchuk,D.A., Levy,R.M., Hays,J.C., Flint,E.P., Krishnan,K.R., and Siegler,I.C. (2002). Allelic differences in the serotonin transporter-linked polymorphic region in geriatric depression. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 10, 185-191.

Stone,E.A., Lehmann,M.L., Lin,Y., and Quartermain,D. (2007). Reduced evoked fos expression in activity-related brain regions in animal models of behavioral depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 31, 1196-1207.

Stone,M.H. (2006). Aspectos históricos de los trastornos del estado de ánimo. In *Textbook of mood disorders*, D.J.Stein, D.J.Kupfer, and A.F.Schatzberg, eds. (Barcelona (España): Medical Trends, SL), pp. 3-14.

Stroud,L.R., Salovey,P., and Epel,E.S. (2002). Sex differences in stress responses: Social rejection versus achievement stress. *Biological Psychiatry* 52, 318-327.

Sullivan,P.F., Neale,M.C., and Kendler,K.S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 157, 1552-1562.

Surtees,P. and Wainwright,N. (2000). The timing of our lives: loss event over the life course and the onset of depression. In *Where inner and outer worlds meet*, (Londres: Routledge: Harris T), pp. 171-194.

Surtees,P.G., Wainwright,N.W., Willis-Owen,S.A., Luben,R., Day,N.E., and Flint,J. (2006). Social adversity, the serotonin transporter (5-HTTLPR) polymorphism and major depressive disorder. *Biol. Psychiatry* 59, 224-229.

Sutcliffe,J.S., Delahanty,R.J., Prasad,H.C., McCauley,J.L., Han,Q., Jiang,L., Li,C., Folstein,S.E., and Blakely,R.D. (2005). Allelic heterogeneity at the serotonin transporter locus (SLC6A4) confers susceptibility to autism and rigid-compulsive behaviors. *Am. J. Hum. Genet.* 77, 265-279.

Syagailo,Y.V., Stober,G., Grassle,M., Reimer,E., Knapp,M., Jungkunz,G., Okladnova,O., Meyer,J., and Lesch,K.P. (2001). Association analysis of the functional monoamine oxidase a gene promoter polymorphism in psychiatric disorders. *American Journal of Medical Genetics* 105, 168-171.

Talmud,P.J., Bujac,S.R., Hall,S., Miller,G.J., and Humphries,S.E. (2000). Substitution of asparagine for aspartic acid at residue 9 (D9N) of lipoprotein lipase markedly augments risk of ischaemic heart disease in male smokers. *Atherosclerosis* 149, 75-81.

Targum,S.D. and Marshall,L.E. (1989). Fenfluramine provocation of anxiety in patients with panic disorder. *Psychiatry Res.* 28, 295-306.

Targum,S.D., Rosen,L.N., DeLisi,L.E., Weinberger,D.R., and Citrin,C.M. (1983). Cerebral ventricular size in major depressive disorder: association with delusional symptoms. *Biol. Psychiatry* 18, 329-336.

Taylor,A. and Kim-Cohen,J. (2007). Meta-analysis of gene-environment interactions in developmental psychopathology. *Dev. Psychopathol.* 19, 1029-1037.

Taylor,S.E., Way,B.M., Welch,W.T., Hilmert,C.J., Lehman,B.J., and Eisenberger,N.I. (2006). Early family environment, current adversity, the serotonin transporter promoter polymorphism, and depressive symptomatology. *Biol. Psychiatry* 60, 671-676.

Taylor,W.D., Steffens,D.C., Payne,M.E., MacFall,J.R., Marchuk,D.A., Svenson,I.K., and Krishnan,K.R. (2005). Influence of serotonin transporter promoter region polymorphisms on hippocampal volumes in late-life depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 537-544.

Thompson,J., Rankin,H., Ashcroft,G., Yates,C., McQueen,J., and Cummings,S. (1982). The treatment of depression in general practice: a comparison of L-tryptophan, amitriptyline, and a combination of L-tryptophan and amitriptyline with placebo. *Psychological Medicine* 12, 741-751.

Thomsen,A.F., Kvist,T.K., Andersen,P.K., and Kessing,L.V. (2006). The risk of affective disorders in patients with adrenocortical insufficiency. *Psychoneuroendocrinology* 31, 614-622.

Torgersen,S. (1986). Genetic factors in moderately severe and mild affective disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 43, 222-226.

Tsuang,M.T. and Faraone,S.V. (1990). The genetics of mood disorders. (Baltimore.

Uher,R. and McGuffin,P. (2008). The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the aetiology of mental illness: review and methodological analysis. *Mol. Psychiatry* 13, 131-146.

Uphouse,L. (1997). Multiple serotonin receptors: too many, not enough, or just the right number? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 21, 679-698.

Urretavizcaya,M. and Menchón,J.M. (2005). Curso y pronóstico de las depresiones unipolares. In *Tratado de Psiquiatría*, J.Vallejo and C.Leal, eds. (Barcelona (España): Psiquiatría Editores, SL), pp. 1143-1155.

Vaishnavi,S. and Taylor,W.D. (2006). Neuroimaging in late-life depression. *Int. Rev. Psychiatry* 18, 443-451.

Vallejo,J., Urretavizcaya,M., and Menchón,J.M. (2005). Tratamiento agudo y prolongado de las depresiones. *Tratamiento de las depresiones resistentes*. In

Tratado de Psiquiatría, J.Vallejo and C.Leal, eds. (Barcelona (España): Psiquiatría Editores, SL), pp. 1156-1179.

Vallejo-Nájera,J.A. (1987). Ante la depresión. (Barcelona (España): Editorial Planeta, S.A.).

Valles,V., van,O.J., Guillamat,R., Gutierrez,B., Campillo,M., Gento,P., and Fananas,L. (2000). Increased morbid risk for schizophrenia in families of in-patients with bipolar illness. *Schizophr. Res.* 42, 83-90.

Van Os,J. and Jones,P.B. (1999). Early risk factors and adult person-environment relationships in affective disorder. *Psychological Medicine* 29, 1055-1067.

Van Os,J., Park,S.B.G., and Jones,P.B. (2001). Neuroticism, life events and mental health: evidence for person-environment correlation. *British Journal of Psychiatry* 178, S72-S77.

Van,V.E. and Scarpa,A. (2004). The effects of child maltreatment on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Trauma Violence Abuse* 5, 333-352.

Vashadze,S. (2007). [Insomnia, serotonin and depression]. *Georgian. Med. News* 22-24.

Vasic,N., Walter,H., Hose,A., and Wolf,R.C. (2008). Gray matter reduction associated with psychopathology and cognitive dysfunction in unipolar depression: A voxel-based morphometry study. *J. Affect. Disord.*

Verhoeff,N.P. (1999). Radiotracer imaging of dopaminergic transmission in neuropsychiatric disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 147, 217-249.

von Knorring,A.L., Cloninger,C.R., Bohman,M., and Sigvardsson,S. (1983). An adoption study of depressive disorders and substance abuse. *Arch. Gen. Psychiatry* 40, 943-950.

Wallin,M.S. and Rissanen,A.M. (1994). Food and mood: relationship between food, serotonin and affective disorders. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl* 377, 36-40.

Weese-Mayer,D.E., Zhou,L., Berry-Kravis,E.M., Maher,B.S., Silvestri,J.M., and Marazita,M.L. (2003). Association of the serotonin transporter gene with sudden infant death syndrome: a haplotype analysis. *Am. J. Med. Genet. A* 122, 238-245.

Weich,S., Churchill,R., Lewis,G., and Mann,A. (1997). Do socio-economic risk factors predict the incidence and maintenance of psychiatric disorder in primary care? *Psychol. Med.* 27, 73-80.

Weich,S. and Lewis,G. (1998). Poverty, unemployment, and common mental disorders: population based cohort study. *BMJ* 317, 115-119.

Weil-Malherve,H. (1967). The biochemistry of the functional psychoses. *Advances in Enzymology* 29, 479-553.

Weiss,E.L., Longhurst,J.G., and Mazure,C.M. (1999). Childhood sexual abuse as a risk factor for depression in women: Psychosocial and neurobiological correlates. *American Journal of Psychiatry* 156, 816-828.

Weissman,M.M., Gershon,E.S., Kidd,K.K., Prusoff,B.A., Leckman,J.F., Dibble,E., Hamovit,J., Thompson,W.D., Pauls,D.L., and Guroff,J.J. (1984a). Psychiatric disorders in the relatives of probands with affective disorders. The Yale University--National Institute of Mental Health Collaborative Study. *Arch. Gen. Psychiatry* 41, 13-21.

Weissman,M.M. and Myers,J.K. (1978). Affective disorders in a US urban community: the use of research diagnostic criteria in an epidemiological survey. *Arch. Gen. Psychiatry* 35, 1304-1311.

Weissman,M.M. and Olfson,M. (1995). Depression in women: implications for health care research. *Science* 269, 799-801.

Weissman,M.M., Wickramaratne,P., Merikangas,K.R., Leckman,J.F., Prusoff,B.A., Caruso,K.A., Kidd,K.K., and Gammon,G.D. (1984b). Onset of major depression in early adulthood. Increased familial loading and specificity. *Arch. Gen. Psychiatry* 41, 1136-1143.

Wellman,C.L., Izquierdo,A., Garrett,J.E., Martin,K.P., Carroll,J., Millstein,R., Lesch,K.P., Murphy,D.L., and Holmes,A. (2007). Impaired stress-coping and fear extinction and abnormal corticolimbic morphology in serotonin transporter knock-out mice. *J. Neurosci.* 27, 684-691.

Wender,P.H., Kety,S.S., Rosenthal,D., Schulsinger,F., Ortmann,J., and Lunde,I. (1986). Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 43, 923-929.

Wendland,J.R., Kruse,M.R., Cromer,K.R., and Murphy,D.L. (2007). A Large Case-Control Study of Common Functional SLC6A4 and BDNF Variants in Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuropsychopharmacology*.

Wendland,J.R., Martin,B.J., Kruse,M.R., Lesch,K.P., and Murphy,D.L. (2006). Simultaneous genotyping of four functional loci of human SLC6A4, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531. *Mol. Psychiatry* 11, 224-226.

Wesner, M.F. and Tan, J. (2006). Contrast sensitivity in seasonal and nonseasonal depression. *J. Affect. Disord.* 95, 19-28.

Whalen, P.J., Shin, L.M., Somerville, L.H., McLean, A.A., and Kim, H. (2002). Functional neuroimaging studies of the amygdala in depression. *Semin. Clin. Neuropsychiatry* 7, 234-242.

Widom, C.S. and Brzustowicz, L.M. (2006). MAOA and the "cycle of violence:" childhood abuse and neglect, MAOA genotype, and risk for violent and antisocial behavior. *Biol. Psychiatry* 60, 684-689.

Widom, C.S., DuMont, K., and Czaja, S.J. (2007). A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 49-56.

Wilhelm, K., Mitchell, P.B., Niven, H., Finch, A., Wedgwood, L., Scimone, A., Blair, I.P., Parker, G., and Schofield, P.R. (2006). Life events, first depression onset and the serotonin transporter gene. *Br. J. Psychiatry* 188, 210-215.

Wilhelm, S.M., Lee, J., and Prinz, R.A. (2004). Major depression due to primary hyperparathyroidism: a frequent and correctable disorder. *Am. Surg.* 70, 175-179.

Wilkinson, L.O. and Dourish, C.T. (1991). *Serotonin and Animal Behavior. Basic and Clinical Aspects.* (New York: Wiley-Liss).

Willeit, M., Praschak-Rieder, N., Neumeister, A., Zill, P., Leisch, F., Stastny, J., Hilger, E., Thierry, N., Konstantinidis, A., Winkler, D., Fuchs, K., Sieghart, W., Aschauer, H., Ackenheil, M., Bondy, B., and Kasper, S. (2003). A polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter promoter gene is associated with DSM-IV depression subtypes in seasonal affective disorder. *Mol. Psychiatry* 8, 942-946.

Willis-Owen, S.A., Turri, M.G., Munafo, M.R., Surtees, P.G., Wainwright, N.W., Brixey, R.D., and Flint, J. (2005). The serotonin transporter length polymorphism, neuroticism, and depression: a comprehensive assessment of association. *Biol. Psychiatry* 58, 451-456.

Willner, P. (1983). Dopamine and depression: a review of recent evidence. I. Empirical studies. *Brain Res.* 287, 211-224.

Wilson, A.F., Tanna, V.L., Winokur, G., Elston, R.C., and Hill, E.M. (1989). Linkage analysis of depression spectrum disease. *Biol. Psychiatry* 26, 163-175.

Winokur,A., Lindberg,N.D., Lucki,I., Phillips,J., and Amsterdam,J.D. (1986). Hormonal and behavioral effects associated with intravenous L-tryptophan administration. *Psychopharmacology (Berl)* 88, 213-219.

Wolkowitz,O.M., Epel,E.S., and Reus,V.I. (2001). Stress hormone-related psychopathology: pathophysiological and treatment implications. *World J. Biol. Psychiatry* 2, 115-143.

Wong,M.Y., Day,N.E., Luan,J.A., Chan,K.P., and Wareham,N.J. (2003). The detection of gene-environment interaction for continuous traits: should we deal with measurement error by bigger studies or better measurement? *Int. J. Epidemiol.* 32, 51-57.

Wood,P.L., Suranyi-Cadotte,B.E., Nair,N.P., LaFaille,F., and Schwartz,G. (1983). Lack of association between [3H]imipramine binding sites and uptake of serotonin in control, depressed and schizophrenic patients. *Neuropharmacology* 22, 1211-1214.

Xu,T. and Pandey,S.C. (2000). Cellular localization of serotonin(2A) (5HT(2A)) receptors in the rat brain. *Brain Res. Bull.* 51, 499-505.

Yagaloff,K.A. and Hartig,P.R. (1985). 125I-lysergic acid diethylamide binds to a novel serotonergic site on rat choroid plexus epithelial cells. *J. Neurosci.* 5, 3178-3183.

Yates,M., Leake,A., Candy,J.M., Fairbairn,A.F., McKeith,I.G., and Ferrier,I.N. (1990). 5HT₂ receptor changes in major depression. *Biol. Psychiatry* 27, 489-496.

Yilmaz,N., Herken,H., Cicek,H.K., Celik,A., Yurekli,M., and Akyol,O. (2007). Increased levels of nitric oxide, cortisol and adrenomedullin in patients with chronic schizophrenia. *Med. Princ. Pract.* 16, 137-141.

Young,S.N., Gauthier,S., Anderson,G.M., and Purdy,W.C. (1980). Tryptophan, 5-hydroxyindoleacetic acid and indoleacetic acid in human cerebrospinal fluid: interrelationships and the influence of age, sex, epilepsy and anticonvulsant drugs. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 43, 438-445.

Young,S.N., Smith,S.E., Pihl,R.O., and Ervin,F.R. (1985). Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology (Berl)* 87, 173-177.

Yu,Y.W.Y., Tsai,S.J., Hong,C.J., Chen,T.J., Chen,M.C., and Yang,C.W. (2005). Association study of a Monoamine oxidase A gene promoter polymorphism with major depressive disorder and antidepressant response. *Neuropsychopharmacology* 30, 1719-1723.

Zajacka,J.M. (2003). Treating depression to remission. *J. Clin. Psychiatry 64 Suppl 15*, 7-12.

Zalsman,G., Frisch,A., Bromberg,M., Gelernter,J., Michaelovsky,E., Campino,A., Erlich,Z., Tyano,S., Apter,A., and Weizman,A. (2001). Family-based association study of serotonin transporter promoter in suicidal adolescents: no association with suicidality but possible role in violence traits. *Am. J. Med. Genet. 105*, 239-245.

Zalsman,G., Huang,Y.Y., Oquendo,M.A., Burke,A.K., Hu,X.Z., Brent,D.A., Ellis,S.P., Goldman,D., and Mann,J.J. (2006). Association of a triallelic serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of depression. *Am. J. Psychiatry 163*, 1588-1593.

Zammit,S. and Owen,M.J. (2006). Stressful life events, 5-HTT genotype and risk of depression. *Br. J. Psychiatry 188*, 199-201.

Zanardi,R., Benedetti,F., Di,B.D., Catalano,M., and Smeraldi,E. (2000). Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *J. Clin. Psychopharmacol. 20*, 105-107.

Zeigler,W., Padich,R.A., Rudorfer,M.V., and Rama,K.R. (2006). Tricíclicos, tetracíclicos e inhibidores de la monoaminoxidasa. In *Textbook of mood disorders*, D.J.Stein, D.J.Kupfer, and A.F.Schatzberg, eds. (Barcelona (España): Medical Trends, SL), pp. 227-236.

Zhang,H., Leckman,J.F., Pauls,D.L., Tsai,C.P., Kidd,K.K., and Campos,M.R. (2002). Genomewide scan of hoarding in sib pairs in which both sibs have Gilles de la Tourette syndrome. *Am. J. Hum. Genet. 70*, 896-904.

Zhu,Q. and Shih,J.C. (1997). An extensive repeat structure down-regulates human monoamine oxidase A promoter activity independent of an initiator-like sequence. *J. Neurochem. 69*, 1368-1373.

Zhu,Q.S., Grimsby,J., Chen,K., and Shih,J.C. (1992). Promoter organization and activity of human monoamine oxidase (MAO) A and B genes. *J. Neurosci. 12*, 4437-4446.

Zisook,S., Lesser,I., Stewart,J.W., Wisniewski,S.R., Balasubramani,G.K., Fava,M., Gilmer,W.S., Dresselhaus,T.R., Thase,M.E., Nierenberg,A.A., Trivedi,M.H., and Rush,A.J. (2007). Effect of age at onset on the course of major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry 164*, 1539-1546.

Zubenko,G.S., Maher,B., Hughes,H.B., III, Zubenko,W.N., Stiffler,J.S., Kaplan,B.B., and Marazita,M.L. (2003). Genome-wide linkage survey for genetic loci that influence the development of depressive disorders in families with recurrent, early-onset, major depression. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 123, 1-18.

