

A stylized graphic on the left side of the cover. At the top is a green brain silhouette with white curved lines representing neural connections. Below the brain is a colorful DNA double helix with bands in shades of orange, purple, blue, and green. The background is a textured, light brown paper.

ANA MARÍA PÉREZ GUTIÉRREZ

**DEPRESIÓN Y OBESIDAD:
EXPLORANDO SU PERFIL GENÉTICO Y FUNCIONAL**

PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOMEDICINA

GRANADA, 2024

DIRECTORES

**Margarita Rivera Sánchez
Luis Javier Martínez González
Joaquín Dopazo Blázquez**



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

Tesis Doctoral Internacional/ International Doctoral Thesis

**DEPRESIÓN Y OBESIDAD:
EXPLORANDO SU PERFIL GENÉTICO Y FUNCIONAL**

**ANA MARÍA PÉREZ GUTIÉRREZ
GRANADA, 2024**



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOMEDICINA

**DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR II
FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE GRANADA**

Directores:

**Margarita Rivera Sánchez
Luis Javier Martínez González
Joaquín Dopazo Blázquez**

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Ana María Pérez Gutiérrez
ISBN: 978-84-1195-403-7
URI: <https://hdl.handle.net/10481/94625>

**DEPRESIÓN Y OBESIDAD:
EXPLORANDO SU PERFIL GENÉTICO Y FUNCIONAL**

Ilustración y diseño de portada y contraportada: Ana M^a Pérez Gutiérrez
Granada, 2024

La doctoranda **Ana María Pérez Gutiérrez** y los directores de la tesis **Margarita Rivera Sánchez, Luis Javier Martínez González y Joaquín Dopazo Blázquez**

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

En Granada, a 18 de febrero de 2024

Directores de la Tesis;

Doctoranda;

Fdo. Margarita Rivera Sánchez

Fdo. Ana M^a Pérez Gutiérrez

Fdo. Luis Javier Martínez González

Fdo. Joaquín Dopazo Blázquez

La doctoranda **Ana María Pérez Gutiérrez** ha realizado la presente Tesis Doctoral Internacional como beneficiaria de un contrato Predoctoral de Formación en Investigación en Salud (PFIS) de la convocatoria 2019 de la Acción Estratégica en Salud 2017-2020, con referencia FI19/00228, concedida por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) - Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.

A mis padres, los incondicionales.

A mis hermanas, mis otros yo.

A mi abuela, mi primera amiga.

Al gallego, fuente inagotable de inspiración.

*“Todo es motivo de interrogación y
-aunque uno no se conteste, aunque uno quede en la duda-
la pregunta siempre hace avanzar.
Me parece que la Ciencia y el Arte tienen eso en común:
algo nos llama la atención y meditamos.”*

Antonio Gala, 13 noches (1991)



ÍNDICE

ABREVIATURAS	19
RESUMEN / ABSTRACT	23
RESUMEN	25
ABSTRACT	29
1. INTRODUCCIÓN.....	33
1.1. Depresión: descripción general y epidemiología.....	35
1.2. Síntomas, diagnóstico y heterogeneidad de la depresión	37
1.3. Depresión y obesidad: bidireccionalidad y comorbilidad	42
1.4. Mecanismos biológicos implicados en la depresión y la obesidad...	46
1.5. Factores genéticos de la depresión y la obesidad	54
1.6. Aproximaciones genómicas de estudio	65
1.7. Implicaciones en la investigación y en la práctica clínica.....	72
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	77
3. METODOLOGÍA GENERAL.....	83
3.1. Muestras incluidas en los estudios.....	85
3.2. Aproximaciones genómicas	90
3.3. Análisis estadísticos.....	94

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	99
4.1. Estudio 1: <i>Influencia del polimorfismo genético Val66Met del gen BDNF en el trastorno depresivo mayor y el índice de masa corporal. Metaanálisis de 6.481 individuos.....</i>	101
4.2. Estudio 2: <i>Identificación de variantes y genes asociados al riesgo de depresión y obesidad comórbidas. Un estudio de secuenciación masiva...</i>	112
4.3. Estudio 3: <i>Procesos biológicos asociados a la depresión y a la obesidad comórbidas a través del riesgo poligénico específico de conjuntos de genes.....</i>	139
5. DISCUSIÓN GENERAL	163
5.1. Justificación de las aproximaciones genómicas implementadas.....	168
5.2. Conocimiento biológico emergente	171
5.3. Limitaciones y perspectivas futuras	175
5.4. Aplicabilidad a la investigación traslacional y a la clínica.....	179
6. CONCLUSIONES.....	185
CONCLUSIONES.....	187
CONCLUSIONS	189
BIBLIOGRAFÍA.....	193
ANEXOS	241
AGRADECIMIENTOS.....	247

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencia de depresión (%) según sexo y edad.	36
Figura 2. Diagrama de los mecanismos biológicos implicados en la depresión y la obesidad.	46
Figura 3. Distribución de variantes de riesgo en enfermedades complejas según su frecuencia alélica y el tamaño de efecto.	55
Figura 4. Arquitectura genética, funcional y celular de las enfermedades complejas.	74
Figura 5. Esquema de la estrategia de diseño del panel de secuenciación dirigida.	93
Figura 6. Distribución del IMC entre los casos de depresión y controles según el genotipo del polimorfismo Val66Met del gen BDNF en las muestras de estudio.	107
Figura 7. Diagramas de bosque del metaanálisis.	108
Figura 8. Flujo de trabajo general del estudio.	114
Figura 9. Gráficos descriptivos de la cohorte de estudio.	118
Figura 10. Diagrama de Venn de las variantes significativamente asociadas con los fenotipos evaluados.	121
Figura 11. Diagrama de Venn de los genes obtenidos del análisis SKAT-O para cada uno de los fenotipos evaluados.	129
Figura 12. Diagrama de Venn de los conjuntos de genes obtenidos en el análisis GSEA para los tres fenotipos evaluados.	131
Figura 13. Gráfico de puntos con los resultados resumidos del análisis GSEA.	133
Figura 14. Flujo de trabajo general del estudio.	141

Figura 15. Conjuntos de genes asociados a través de la variación común acumulada al subgrupo de depresión y obesidad comórbidas exclusivamente. 149

Figura 16. Conjuntos de genes asociados a través de la variación común acumulada a los dos subgrupos de depresión. 153

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Categorías de trastornos depresivos según los criterios de la CIE-11.....	38
Tabla 2. Categorías de trastornos depresivos según los criterios de la DSM-5.....	40
Tabla 3. Características de los conjuntos de datos del PGC analizados	91
Tabla 4. Distribución de sexo y edad en las cohortes PISMA-ep y Radiant.....	104
Tabla 5. Estadísticos de la asociación entre la depresión y el IMC en las cohortes de estudio PISMA-ep y RadiantPISMA-ep y Radiant	105
Tabla 6. Frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo Val66Met en los casos de depresión y controles de las cohortes PISMA-ep y Radiant.....	106
Tabla 7. Estadísticos de asociación del polimorfismo Val66Met y el IMC.	107
Tabla 8. Distribución de sexo y edad entre los 83 casos con depresión y obesidad comórbidas y los 571 controles.....	119
Tabla 9. Clasificación de las variantes genéticas identificadas en función de su MAF en 1 KG-EUR y su ontología de secuencia	119
Tabla 10. 103 variantes comunes asociadas en el análisis de los 83 casos de depresión y obesidad comórbidas frente a los 571 controles	122
Tabla 11. Asociación de genes y riesgo de depresión y obesidad comórbidas a través de variantes raras	128
Tabla 12. Características de los 14 conjuntos de datos del PGC con registro de IMC.....	143
Tabla 13. Clasificación de las 8.197 variantes genéticas raras en función del criterio de priorización.....	147

Tabla 14. 44 Conjuntos de genes asociados exclusivamente al riesgo de depresión y obesidad comórbidas a través de la variación común acumulada	150
Tabla 15. Conjuntos de genes asociados a los dos subgrupos de individuos con depresión a través de la variación común acumulada.....	154
Tabla 16. Conjuntos de genes asociados al riesgo de depresión y obesidad comórbidas a través de la variación rara	156

ABREVIATURAS

1KG-EUR	<i>1000 Genomes European population</i>
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
ASSET	<i>Association analysis based on subsets</i>
BCa	<i>Bias corrected and accelerated (BCa) Bootstrap</i>
BDNF	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
BOMA	<i>Bonn/Mannheim study</i>
C+T	<i>Clumping + Threshold</i>
CIE	<i>Clasificación Internacional de Enfermedades</i>
CNG	<i>Centre National de Génotypage</i>
CNV	<i>Copy number variation</i>
COFAMS	<i>Cognitive Function and Mood study</i>
DeCC	<i>Depression Case-Control</i>
DeNT	<i>Depression Network</i>
DM	<i>Depresión mayor</i>
DMS	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
DMT2	<i>Diabetes mellitus tipo 2</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
eQTL	<i>Expression quantitative trait loci</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDR	<i>False discovery rate</i>
FTO	<i>Fat mass- and obesity associated</i>
FWER	<i>Family-wise error rate</i>
GENDEP	<i>Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression</i>
GENPOD/ NewMeds	<i>GENetic and clinical Predictors Of treatment response in Depression/ New Medications in Depression and Schizophrenia</i>
GenRED	<i>Genetics of Recurrent Early-Onset Depression</i>
GIANT	<i>Genetic Investigation of ANthropometric Traits consortium</i>
GLM	<i>General linear model</i>

GO	<i>Gene ontology</i>
GO:BP	<i>Gene ontology: biological process</i>
GSEA	<i>Gene-set enrichment analysis</i>
GSK	<i>GlaxoSmithKline</i>
GWAS	<i>Genome-wide association study</i>
h2 SNP	<i>Heredabilidad basada en SNP</i>
HPA	<i>Hipotalámico-hipofisario-adrenal</i>
HWE	<i>Hardy-Weinberg equilibrium</i>
i2b2	<i>Informatics for Integrating Biology & the Bedside</i>
IC	<i>intervalo de confianza</i>
IEA	<i>Inferidos de anotaciones electrónicas</i>
IGF-1	<i>Factor de crecimiento similar a la insulina</i>
IL-6	<i>Interleuquina 6</i>
IMC	<i>Índice de masa corporal</i>
LD	<i>Linkage disequilibrium</i>
LDSR	<i>Linkage disequilibrium score regression</i>
LEP	<i>Leptina</i>
LIM	<i>Laboratory Information Management</i>
LoF	<i>Loss of function</i>
MAF	<i>Minor allele frequency</i>
MARS	<i>Munich Antidepressant Response Signature</i>
MDD	<i>Major depressive disorder</i>
MINI	<i>Mini-International Neuropsychiatric Interview</i>
MPIP	<i>Max Planck Institute of Psychiatry</i>
MTAG	<i>Multi-trait analysis of GWAS</i>
NGS	<i>Next generation sequencing</i>
NTR/NESDA	<i>Netherlands Twin Register/Netherlands Study of Depression and Anxiety</i>
OMS	<i>Organización Mundial de la Salud</i>
OR	<i>odds ratio</i>
P	<i>p value</i>
PCA	<i>Principal component analysis</i>
PCR	<i>Proteína C reactiva</i>

PGC	<i>Psychiatric Genomics Consortium</i>
PGC-MDD	<i>PGC-major depression disorder working group</i>
PGC-MSS29	<i>Meta-GWAS de depresión de Wray y colaboradores (2018)</i>
PHS	<i>Past History Schedule</i>
PISMA	Plan Integral de Salud Mental de Andalucía
PK	Proteínas quinasas
PRS	<i>Polygenic risk score</i>
PSE	<i>Present State Examination</i>
PsyCoLaus	<i>Psychiatric arm of the population-based CoLaus study</i>
QIMR	<i>Queensland Institute of Medical Research</i>
RG	Receptor de glucocorticoides
RM	Randomización Mendeliana
SAS	Servicio Andaluz de Salud
SC	Síndrome de Cushing
SCAN	<i>Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry</i>
SD	<i>Standard deviation</i>
SHIP	<i>Study of Health in Pomerania</i>
SKAT-O	<i>Sequence kernel association test-optimal</i>
SMD	<i>Standardized mean difference</i>
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
SNV	<i>Single nucleotide variant</i>
SO	<i>Sequence ontology</i>
STAR*D	<i>Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression study</i>
TCC	Terapia cognitivo-conductual
TDAH	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
TDM	Trastorno depresivo mayor
TEA	Trastornos del espectro autista
WES	<i>Whole exome sequencing</i>
WGS	<i>Whole genome sequencing</i>
βHSD1	<i>11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1</i>
βHSD2	<i>11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa 2</i>



RESUMEN / ABSTRACT



RESUMEN

La depresión es un trastorno mental altamente prevalente, con consecuencias devastadoras en la población general, suponiendo un desafío en materia de salud pública a nivel mundial. El aumento de mortalidad asociado a la depresión está en gran parte relacionado con su frecuente comorbilidad con enfermedades físicas y otros trastornos mentales, agravando el pronóstico de los pacientes y complicando su tratamiento. Una de las condiciones físicas más relevantes en comorbilidad con la depresión es la obesidad. La asociación observada entre la depresión y la obesidad podría fundamentarse en parte por la existencia de un perfil de susceptibilidad genética común entre estas enfermedades. Esas variantes genéticas de riesgo estarían impactando sobre mecanismos centrales en la fisiopatología de ambas enfermedades. Por la naturaleza genéticamente compleja tanto de la depresión como de la obesidad, el efecto acumulativo de variantes comunes constituye una parte importante de la heredabilidad de estas enfermedades, aunque las variantes raras pueden conferir un riesgo sustancialmente mayor de enfermedad debido a un impacto más nocivo sobre la funcionalidad de la proteína afectada. Si bien, en los últimos años ha habido hallazgos relevantes en cuanto a la variabilidad genética común de la depresión y la obesidad, respectivamente, el estudio de ambas patologías de forma conjunta está escasamente abordado. Asimismo, la contribución de las variantes raras también se ha abordado para una y otra enfermedad, respectivamente; aunque, hasta el momento, no se ha evaluado la contribución de esas variantes menos frecuentes en ambos fenotipos.

El objetivo general establecido en esta tesis doctoral es el de contribuir al conocimiento de la arquitectura genética y funcional de la depresión y la obesidad comórbidas, así como el de priorizar genes y procesos biológicos de relevancia en esta comorbilidad. Para ello, se realizaron tres estudios diferentes que tratan de contribuir al propósito general a través de objetivos específicos.

En el Estudio 1 evaluamos la relación entre la depresión y el IMC (índice de masa corporal), la asociación de la variante genética Val66Met del gen *BDNF* a ambos fenotipos, por separado, y la influencia de dicho polimorfismo en la relación entre la depresión y el IMC. Para ello disponemos de un total de 6.481 individuos de las cohortes independientes PISMA-ep y Radiant. Los resultados de este estudio han proporcionado evidencias que van en línea con las de otros estudios previos relacionados. En primer lugar, respaldamos la relación entre la depresión y un IMC elevado. En segundo lugar, no hemos identificado una asociación entre el polimorfismo evaluado y los fenotipos de interés. Por último, tampoco hemos determinado una interacción entre la variante genética Val66Met del gen *BDNF* y la depresión sobre los valores de IMC. Los resultados negativos obtenidos al considerar el polimorfismo se suman a los proporcionados por diversos estudios que revelaron que gran parte de los hallazgos reportados en los estudios de genes candidatos han sido contradictorios y difícilmente reproducibles.

En el Estudio 2 exploramos la contribución de miles de variantes comunes y raras a la fisiopatología de la depresión y la obesidad mediante un enfoque de secuenciación de nueva generación (NGS, del inglés *new generation sequencing*). Secuenciamos regiones genómicas específicas de interés en la depresión y la obesidad en un grupo de 654 individuos del estudio epidemiológico PISMA-ep. En una primera etapa del estudio, evaluamos la asociación de las variantes comunes al fenotipo comórbido, posteriormente exploramos la carga de variantes raras a nivel de gen y por último, realizamos un análisis de enriquecimiento de conjuntos de genes (GSEA, del inglés, *gene-set enrichment analysis*) a partir de las variantes y genes identificados. Obtuvimos un total de 103 variantes comunes asociadas a la depresión y obesidad comórbidas. De entre éstas, determinamos 53 variantes distribuidas en 11 haplotipos y 26 variantes independientes. No se encontró información de LD para las restantes 24 variantes en los datos de referencia empleados. Asimismo, hallamos una carga de variantes raras en 4 genes (*PRKN*, *FGF21*, *HIST1H3D* y *RSRC1*) para el fenotipo de interés. Por último, a partir del análisis GSEA identificamos ciertos grupos de genes definitorios de procesos

biológicos con una relevancia significativa en la relación entre la depresión y la obesidad. El resultado principal de este segundo estudio es que, pese a haberse identificado variantes de riesgo específicas del fenotipo comórbido, muchos de los genes potencialmente afectados funcionalmente por las variantes de riesgo mapean en vías de señalización y procesos biológicos celulares compartidos con la depresión y la obesidad por separado.

Finalmente, en el Estudio 3 estimamos el riesgo poligénico o PRS (del inglés, *polygenic risk score*) de depresión a nivel de conjuntos de genes en un total de 15.375 participantes procedentes de las cohortes del PGC-MDD29 y evaluamos su asociación con dos subgrupos de individuos con dicho trastorno psiquiátrico: (i) participantes con depresión que además padecen obesidad y (ii) participantes con depresión pero sin obesidad. Por otro lado, evaluamos la carga de variantes raras en los grupos de genes obtenidos a partir del subgrupo de 654 individuos secuenciados de la cohorte epidemiológica PISMA-ep. Obtuvimos 76 grupos de genes asociados al fenotipo comórbido de depresión y obesidad -incluyendo procesos en los que participa la insulina, otros relacionados con el factor de crecimiento, con la regulación hormonal, con el desarrollo del sistema nervioso o con la señalización y transmisión sináptica, entre otros-. Además, encontramos que 6 de los grupos de genes evaluados (GO:0048878, GO:0060341, GO:0032940, GO:0071333, GO:0050896 y GO:0044344) parecen abarcar el espectro de riesgo etiológico en el que tanto las variantes comunes como las raras contribuyen a su susceptibilidad genética. Los resultados obtenidos respaldan la hipótesis de que las variantes genéticas de riesgo estarían impactando sobre mecanismos involucrados en la fisiopatología que subyace a estas enfermedades y constituyen la primera evidencia hasta la fecha de que estos procesos biológicos se asocian al fenotipo comórbido a través del riesgo poligénico.

Los resultados de esta tesis han contribuido a mejorar la comprensión de la arquitectura genética y funcional subyacente a la depresión y la obesidad comórbidas mediante la identificación de variantes de riesgo y el estudio de su potencial impacto funcional. Asimismo, la estratificación de los individuos

con depresión según su IMC, nos ha permitido la identificación de un perfil de susceptibilidad genética específico del subgrupo con el fenotipo comórbido. Esto nos ha permitido determinar genes y procesos biológicos implicados en mecanismos fisiopatológicos que explicarían parte de la relación entre la depresión y la obesidad.

ABSTRACT

Depression is a highly prevalent mental disorder with devastating consequences in the general population, posing a public health concern worldwide. The increased mortality associated with depression is largely related to its frequent comorbidity with physical illnesses and other mental disorders, aggravating patients' prognosis and complicating their treatment. One of the most relevant physical conditions in comorbidity with depression is obesity. The observed association between depression and obesity may be partly based on the existence of a common genetic susceptibility profile between these diseases. These genetic risk variants could be impacting on mechanisms central to the pathophysiology of both diseases. Given the complex nature of both depression and obesity, the accumulative effect of common variants constitutes an important part of the heritability of these diseases, although rare variants could confer a substantially higher risk of disease due to a more deleterious impact on the functionality of the affected protein. Although there have been relevant findings in recent years regarding the common genetic variability of depression and obesity, respectively, the study of both pathologies together is poorly addressed. Likewise, the contribution of rare variants has also been addressed for one and the other disease, respectively; although, so far, the contribution of these less frequent variants in both phenotypes has not been assessed.

The main objective established in this doctoral thesis is to contribute to the knowledge of the genetic and functional architecture of comorbid depression and obesity, as well as to prioritize genes and biological processes of relevance in this comorbidity. To this purpose, three different studies were carried out in an attempt to contribute to the general aim through specific objectives.

In Study 1 we evaluated the relationship between depression and BMI (body mass index), the association of the genetic variant Val66Met of the *BDNF*

gene to both phenotypes, separately, and the influence of this polymorphism on the relationship between depression and BMI. For this purpose, a total of 6,481 individuals from the independent cohorts PISMA-ep and Radiant were included. The results of this study have provided evidence that is in line with previous related studies. First, we support the association between depression and elevated BMI. Secondly, we have not identified an association between the polymorphism evaluated and the phenotypes of interest. Finally, we also did not determine an interaction between the genetic variant Val66Met of the BDNF gene and depression on BMI values. The negative results obtained when considering the polymorphism add to those provided by several studies that revealed that most of the findings reported in candidate gene studies have been contradictory and difficult to reproduce.

In Study 2 we explored the contribution of thousands of common and rare variants to the pathophysiology of depression and obesity using a new generation sequencing (NGS) approach. We sequenced specific genomic regions of interest in depression and obesity in a group of 654 individuals from the PISMA-ep epidemiological study. In a first stage of the study, we assessed the association of common variants to the comorbid phenotype, then explored the burden of rare variants at the gene level and finally, we performed a gene-set enrichment analysis (GSEA) of the identified variants and genes. We obtained a total of 103 common variants associated with comorbid depression and obesity. Among these, we determined 53 variants distributed in 11 haplotypes and 26 independent variants. No LD information was found for the remaining 24 variants in the reference data used. We also found a rare variant load in 4 genes (*PRKN*, *FGF21*, *HIST1H3D* and *RSRC1*) for the phenotype of interest. Finally, from the GSEA analysis we identified certain groups of genes defining biological processes with significant relevance to the relationship between depression and obesity. The main result of this second study is that, despite the identification of risk variants specific to the comorbid phenotype, many of the genes potentially functionally affected by the risk variants map to signalling pathways and cellular biological processes shared with depression and obesity separately.

Finally, in Study 3 we estimated the polygenic risk score (PRS) for depression at the gene-set level in a total of 15,375 participants from the PGC-MDD29 cohorts and assessed its association with two subgroups of individuals with the psychiatric disorder: (i) participants with depression who also suffer from obesity and (ii) participants with depression but without obesity. On the other hand, we assessed the burden of rare variants in the gene clusters obtained from the subgroup of 654 individuals sequenced from the PISMA-ep epidemiological cohort. We obtained 76 gene clusters associated with the comorbid phenotype of depression and obesity -including processes involving insulin, others related to growth factor, hormone regulation, nervous system development or synaptic signalling and transmission, among others-. Furthermore, we found that 6 of the gene groups evaluated (GO:0048878, GO:0060341, GO:0032940, GO:0071333, GO:0050896 and GO:0044344) are associated with the comorbid phenotype of depression and obesity through the risk conferred by both common genetic variation and rare variants. The results obtained support the hypothesis that genetic risk variants are impacting on mechanisms involved in the pathophysiology underlying these diseases and constitute the first evidence to date that these biological processes are associated with the comorbid phenotype through polygenic risk.

The results of this thesis have contributed to improve the understanding of the genetic and functional architecture underlying comorbid depression and obesity by identifying risk variants and studying their potential functional impact. Furthermore, the stratification of individuals with depression according to their BMI has allowed us to identify a specific genetic susceptibility profile of the subgroup with the comorbid phenotype. This has also allowed us to determine genes and biological processes involved in pathophysiological mechanisms that would explain part of the relationship between depression and obesity.



1. INTRODUCCIÓN



1. INTRODUCCIÓN

1.1. Depresión: descripción general y epidemiología

La depresión, también denominada depresión mayor (DM), trastorno depresivo mayor (TDM) o depresión clínica es una enfermedad compleja a la que contribuyen factores socioculturales, psicoconductuales y biológicos -entre los que se incluyen los factores genéticos-. Se trata de una enfermedad mental común que se engloba dentro de una de las principales categorías de trastornos psiquiátricos: la de los trastornos del estado de ánimo o afectivos. La depresión se caracteriza por su amplia heterogeneidad; con multitud de síntomas diferentes como un descenso patológico del estado de ánimo, que típicamente se acompaña de síntomas como alteraciones del sueño y del apetito, sensación de falta de energía, quejas cognitivas o ideas de suicidio, entre otros. Todo ello supone una alteración significativa de la funcionalidad del sujeto que la padece; provocando un deterioro de su calidad de vida a nivel interpersonal, laboral y social (Friedrich, 2017).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), este trastorno psiquiátrico constituye uno de los problemas más significativos para la salud pública a nivel mundial, siendo una de las principales causas de discapacidad y mortalidad (Friedrich, 2017). Además, la depresión ha sido catalogada por la OMS como la tercera causa de carga de morbilidad en todo el mundo y se espera que ocupe el primer lugar en 2030 (World Health Organization, 2008). Dicho impacto se fundamenta, en gran medida, tanto en sus elevadas cifras de prevalencia: la depresión es una enfermedad común que afecta a 322 millones de personas a nivel mundial -al 15% de la población a lo largo de la vida- como en los altos costes asociados -tanto directos como indirectos- (World Health Organization, 2017).

El primer episodio de depresión suele manifestarse durante la etapa que va desde la adolescencia hasta alrededor de los 45 años. Aunque, cerca del 40% de las personas afectadas la sufren antes de llegar a los 20 años (Dunlop, 2010; Moffitt et al., 2010). Asimismo, la prevalencia de la depresión es casi el doble en mujeres. No obstante, en ambos sexos aumenta en la edad adulta (Hirschfeld, 2012; Moffitt et al., 2010; World Health Organization, 2017). Esta diferencia entre sexos parece estar determinada por factores psicológicos, biológicos y ambientales (Kuehner, 2017). La Figura 1 detalla el porcentaje de prevalencia de la depresión, tanto a nivel mundial como a nivel nacional y clasificada por edad y sexo.

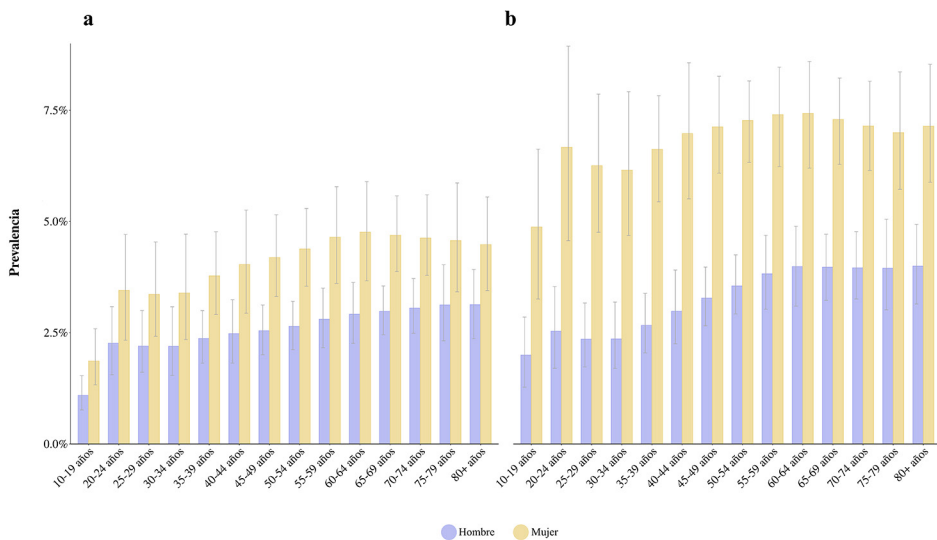


Figura 1. Prevalencia de depresión (%) según sexo y edad.

a a nivel mundial y **b** en España. Fuente: Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2020. Datos disponibles en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>.

En relación al curso patológico de este trastorno, en la mayoría de los individuos se caracteriza por la manifestación de episodios agudos, intercalados con periodos asintomáticos. Sin embargo, este trastorno mental se manifiesta de forma heterogénea, mostrando variabilidad en cuanto al número, la duración

y la intensidad de los episodios (Keller et al., 1992; Steinert et al., 2014). Dada la naturaleza recurrente de la depresión a lo largo del curso vital, se emplea el término “remisión” para denotar aquellos pacientes que experimentan la ausencia de síntomas clínicos. La probabilidad de recuperación disminuye con el aumento del número de episodios, la edad del paciente y la coexistencia de condiciones comórbidas (Burcusa & Iacono, 2007). Asimismo, el pronóstico también es menos favorable en individuos de mayor edad, puesto que aproximadamente el 27% de los casos evolucionan hacia un estado crónico (Angst et al., 2009; Boschloo et al., 2014).

A pesar de que la depresión es un trastorno mental común, no se deben minimizar la gravedad de sus síntomas y sus consecuencias. Desde el punto de vista clínico, el suicidio constituye el aspecto más urgente relacionado con esta patología -incluidos el intento, la planificación y la consumación-. El riesgo de suicidio en la población afectada es 20 veces mayor que en la población general, convirtiéndose en uno de los factores clave que contribuyen a los elevados niveles de mortalidad de la depresión (Chesney et al., 2014; Turecki & Brent, 2016). Los individuos con depresión tienen una mortalidad global 1,8 veces mayor y una reducción de la esperanza de vida de 10,6 años en hombres y de 7,2 en mujeres (Chesney et al., 2014).

1.2. Síntomas, diagnóstico y heterogeneidad de la depresión

La diversidad de síntomas que puede presentar una persona con depresión hace que sea un trastorno muy complejo de abordar clínicamente. Las principales herramientas diagnósticas utilizadas actualmente en la clínica son dos: (i) la Clasificación Internacional de Enfermedades (actualmente en su 11ª revisión, CIE-11) (Harrison et al., 2021), elaborada por la OMS, y (ii) la DSM-5 (del inglés, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) -actualmente en su 5ª versión- publicada por la Asociación Americana de Psiquiatría (APA, del inglés, *American Psychiatric Association*) (Bogduk, 2013).

Según la CIE-11, para el diagnóstico de depresión los individuos deben reunir, en un mínimo de dos semanas, dos síntomas: estado de ánimo deprimido y pérdida de interés o disfrute por actividades antes placenteras. Para determinar la gravedad del episodio, la versión reciente ha modificado sus criterios: mientras que en la CIE-10 había siete ítems, cuya suma definía la gravedad; en la CIE-11 la atención se centra en la intensidad de los síntomas y en cómo interfieren en la vida de la persona. Según esta clasificación la depresión se divide en (i) episodio depresivo único y (ii) depresión recurrente. Además estas a su vez se dividen en 7 subcategorías según síntomas y gravedad (Tabla 1).

Tabla 1. Categorías de trastornos depresivos según los criterios de la CIE-11

6A70 Episodio único	6A71 Episodio recurrente
6A70.0 Leve	6A71.0 Episodio actual leve
6A70.1 Moderado, sin síntomas psicóticos	6A71.1 Episodio actual moderado, sin síntomas psicóticos
6A70.2 Moderado, con síntomas psicóticos	6A71.2 Episodio actual moderado, con síntomas psicóticos
6A70.3 Grave, sin síntomas psicóticos	6A71.3 Episodio actual grave, sin síntomas psicóticos
6A70.4 Grave, con síntomas psicóticos	6A71.4 Episodio actual grave, con síntomas psicóticos
6A70.5 Gravedad no especificada	6A71.5 Episodio actual, gravedad no especificada
6A70.6 Actualmente en remisión parcial	6A71.6 Actualmente en remisión parcial
6A70.7 Actualmente en remisión completa	6A71.7 Actualmente en remisión completa

Fuente: datos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (11.^a ed.; CIE-11; OMS, 2019).

Atendiendo a los criterios del DSM-5, el diagnóstico de depresión requiere la manifestación de (al menos) cinco de los nueve síntomas que a continuación se enumeran:

- Estado de ánimo depresivo durante la mayor parte del día, casi a diario, basado en un informe subjetivo del individuo (por ejemplo, se siente triste o desesperanzado) o de otras personas sobre el individuo (por ejemplo, parece triste o lloroso). En niños y adolescentes, puede estar relacionado con un estado de ánimo irritable.
- Pérdida de interés o placer en la mayoría de las actividades (anhedonia) durante la mayor parte del día, casi todos los días, según autoinforme u observación de otras personas.
- Cambios significativos en el peso (más del 5% de la masa corporal en un mes), o en el apetito casi a diario. En los niños, debe considerarse la ausencia del aumento de peso esperado.
- Alteraciones de los patrones de sueño (insomnio o hipersomnias) casi a diario.
- Alteraciones psicomotoras (agitación o retraso) casi a diario. Esto debe ser observado por otras personas, no siendo suficientes las sensaciones subjetivas.
- Fatiga o disminución de la energía, casi a diario.
- Sentimiento de inutilidad, o culpa, de forma excesiva o inapropiada (que podría ser pensamiento delirante), casi a diario (no sólo sentimiento de culpa o autorreproducción por estar enfermo).
- Disminución de la capacidad para pensar con claridad o concentrarse, o dificultad para tomar decisiones, casi a diario (autoinformada u observada por otros).
- Pensamientos recurrentes de muerte (diferentes del mero miedo a morir), ideación suicida repetitiva de forma no planificada, intento de suicidio o haber definido un plan de suicidio.

Además, estos síntomas han de estar presentes durante un periodo de dos semanas o más. Por otro lado, uno de los síntomas tiene que ser alguno de los dos primeros anteriormente enumerados: estado de ánimo depresivo o anhedonia (disminución del interés por las actividades que la persona solía

disfrutar y reducción de la capacidad de sentir placer o alegría). Debe tenerse en cuenta que no deben incluirse los síntomas claramente atribuibles a otra circunstancia médica. En función del número de síntomas que presente el paciente, se determinará también la gravedad. Según esta clasificación, tras el diagnóstico de un episodio depresivo, se aplica un código con el que se especifica la gravedad del mismo y su estado en el momento (Tabla 2).

Tabla 2. Categorías de trastornos depresivos según los criterios de la DSM-5

Gravedadcurso	Episodio único	Episodio recurrente*
Leve	296.21 (F32.0)	296.31 (F33.0)
Moderado	296.22 (F32.1)	296.32 (F33.1)
Severo	296.23 (F32.2)	296.33 (F33.2)
Con síntomas psicóticos**	296.24 (F32.3)	296.34 (F33.3)
En remisión parcial	296.25 (F32.4)	296.35 (F33.41)
En completa remisión	296.26 (F32.5)	296.36 (F33.42)
Sin especificar	296.20 (F32.9)	296.30 (F33.9)

Fuente: datos del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (5.ª ed.; DSM-5; American Psychiatric Association, 2013).

* Para que se considere recurrente, debe haber un intervalo mínimo de dos meses consecutivos entre episodios durante los cuales no se cumplan los criterios de episodio depresivo mayor.

** Debe indicarse cuando estén presentes rasgos psicóticos, independientemente de la gravedad.

Dado que el criterio diagnóstico en ambas clasificaciones se fundamenta en la suma de una serie de síntomas, las combinaciones posibles para asignar una misma categoría son múltiples. Además, debe considerarse que los síntomas de la depresión son comúnmente identificables en una serie de afecciones médicas y psiquiátricas en los que se solapan (Fried et al., 2020). Esto da lugar a una significativa heterogeneidad intra-diagnóstica. Aunque estas clasificaciones categoriales han demostrado su utilidad práctica a la hora de establecer diagnósticos, pronósticos y tratamientos, así como en investigación (Pérez-Stable et al., 1990; Witztum et al., 1995); los estudios epidemiológicos y la práctica clínica han revelado una realidad más compleja (Cai et al., 2020;

Nguyen et al., 2022; Stein et al., 2013). Las áreas de epidemiología, clínica y biología psiquiátricas han realizado grandes esfuerzos para abordar este aspecto de la depresión (Beijers et al., 2019; Cai et al., 2020; Harald & Gordon, 2012), aunque en la actualidad sigue suponiendo un desafío importante (Flint & Kendler, 2014).

En esta dirección, se han propuesto diferentes subtipos de depresión dentro de cinco categorías principales centradas en: (i) síntomas (típicos frente a atípicos), (ii) etiología (con o sin exposición traumática o posparto), (iii) momento de inicio/evolución temporal (de inicio temprano frente a tardío, recurrente), (iv) sexo y (v) resultado del tratamiento (sensible frente a resistente al tratamiento) (Harald & Gordon, 2012). Aunque muchos de estos subtipos presentan diferencias poco claras en cuanto a la biología subyacente, los factores psicosociales y la eficacia del tratamiento; la reducción de la variabilidad dentro de cada subgrupo ha contribuido al estudio de comorbilidades específicas con otros trastornos mentales, así como con otras afecciones físicas (Nguyen et al., 2022).

Una de las condiciones físicas más relevantes en comorbilidad con la depresión es la obesidad, que comúnmente resulta en un agravamiento significativo del trastorno afectivo (Milaneschi et al., 2019). Dicha comorbilidad se manifiesta especialmente en el subtipo atípico de depresión, caracterizado por presentar rasgos vegetativos -es decir, rasgos relacionados con el aumento de peso, así como el del apetito o del sueño- (Cizza et al., 2012; Lamers et al., 2013, 2016; Lasserre et al., 2014, 2017; Levitan et al., 2012; Milaneschi et al., 2016; Nguyen et al., 2022; Sullivan et al., 2002). No obstante, esta asociación se mantiene al considerar una descripción más amplia de depresión; incluso en estudios de individuos con síntomas autoinformados (Milaneschi et al., 2019).

1.3. Depresión y obesidad: bidireccionalidad y comorbilidad

La coexistencia de la depresión y la obesidad contribuye a empeorar el pronóstico del paciente. Esta comorbilidad da lugar a una serie de adaptaciones fisiológicas adversas que se relacionan en un círculo vicioso, reforzando y agravando estos trastornos. Asimismo, el tratamiento de la sintomatología se dificulta, asociándose a la cronicidad del curso de la enfermedad (Vogelzangs et al., 2011) y a una peor respuesta al tratamiento antidepresivo (Strawbridge et al., 2015). Además, como consecuencia de esta comorbilidad, el riesgo de padecer otras afecciones físicas y mentales se ve altamente incrementado (Cao et al., 2022).

Obesidad: descripción general y epidemiología

La obesidad es una enfermedad compleja y crónica que se caracteriza por el exceso de acumulación de grasa en el cuerpo. Padecer esta condición física frecuentemente conlleva efectos negativos para la salud e incrementa el riesgo de padecer otras patologías como enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 (DMT2) o problemas psicológicos y enfermedades psiquiátricas -entre las que se incluye la depresión-, entre otras (Blüher, 2019). Siguiendo el criterio establecido por la OMS, la obesidad se evalúa mediante el índice de masa corporal (IMC). Así, en adultos, los rangos de IMC para determinar normalidad, sobrepeso y obesidad son los siguientes, respectivamente: 18.5 - 24.9 kg/m²; 25 - 29.9 kg/m² y ≥ 30 kg/m² (Aronne, 2002).

La obesidad es la manifestación de malnutrición más prevalente en la inmensa mayoría del mundo, adquiriendo actualmente dimensiones de pandemia. Mientras que a principios de siglo la obesidad era un problema principalmente en los países más desarrollados, actualmente está presente y con una prevalencia cada vez mayor en países de renta media y baja (Blüher, 2019; NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), 2017). El recién publicado Atlas mundial de obesidad 2023 (*World Obesity Atlas 2023*) estima que más de 4.000 millones de personas en el mundo (el 51% de la población global)

sufrirán sobrepeso u obesidad en 2035, frente a los 2.600 millones de 2020. Señala, además, que una de cada cuatro personas será obesa. Por tanto, esta enfermedad supone una de las mayores preocupaciones para la salud pública (*Obesity and Overweight*, 2020); siendo, junto con la depresión, otra de las principales causas de discapacidad, morbilidad y mortalidad a nivel mundial (Kyu et al., 2018; Mathers & Loncar, 2006).

Bidireccionalidad del vínculo entre la depresión y la obesidad

Padecer tanto depresión como obesidad supone una importante carga tanto para la implicación personal como para la salud pública, generando un enorme coste económico y social (Askari et al., 2013; Barnett et al., 2012; Kyu et al., 2018). Además, el hecho de padecerlas de forma comórbida contribuye a agravar la situación (Mathers & Loncar, 2006; Milaneschi et al., 2019). Por tanto, dada la elevada prevalencia de ambos trastornos y sus consecuencias, comprender la naturaleza de su relación constituye un reto para la medicina epidemiológica y psicosomática.

Numerosos estudios han puesto de manifiesto que la asociación entre depresión y obesidad (Abou Abbas et al., 2015; de Wit et al., 2010; Farmer et al., 2008; Jung et al., 2017; Pereira-Miranda et al., 2017; Quek et al., 2017; Rivera et al., 2019; Q. Xu et al., 2011). Además, los resultados reportados de varios metaanálisis longitudinales respaldan una asociación bidireccional entre estas enfermedades (Blaine, 2008; Luppino et al., 2010; Mannan et al., 2016a, 2016b; Milaneschi et al., 2019). Las personas con depresión tienen más probabilidades de padecer obesidad en comparación con los controles psiquiátricamente sanos. Del mismo modo, las personas con obesidad también tienen más probabilidades de desarrollar depresión que las personas con normopeso.

Cabe remarcar que la asociación entre depresión y obesidad es mayor en el caso de la obesidad abdominal. La obesidad abdominal, caracterizada por la acumulación de grasa visceral, se ha relacionado más estrechamente con desregulaciones metabólicas (Xu et al., 2011). Asimismo, se ha demostrado que la asociación entre el estado de ánimo deprimido y el cambio longitudinal

en la grasa visceral abdominal es más fuerte que la existente con el cambio en la obesidad general (Vogelzangs et al., 2008). La importancia de la desregulación metabólica también ha sido evidenciada (Jokela et al., 2014), siendo el riesgo de depresión superior en los casos de obesidad con un perfil metabólico adverso (por ejemplo, hipertensión, dislipidemia, PCR elevada o resistencia a la insulina).

Por último, un factor potencialmente importante en este vínculo podría ser la medicación antidepresiva, ya que existen evidencias de que algunos fármacos antidepresivos provocan un posterior aumento de peso. A pesar de su importancia, este factor se suele ignorar en los estudios poblacionales, dado que la prevalencia de medicación antidepresiva en estos estudios suele ser bastante baja y, por lo tanto, es poco probable que la asociación de depresión-obesidad sea completamente atribuible al tratamiento médico. A corto plazo, la mayoría de antidepresivos tiene un efecto transitorio e insignificante, siendo el estado depresivo y no la medicación antidepresiva lo determinante en el posterior aumento de peso (Gibson-Smith et al., 2016; Serretti & Mandelli, 2010). A más largo plazo, de 2 a 4 años, únicamente el uso de mirtazapina se ha asociado con un aumento de peso (Bet et al., 2013). En general, estos hallazgos sugieren que la asociación entre la depresión y la obesidad probablemente no se explica por la medicación antidepresiva.

Etiología y factores de riesgo de la comorbilidad

A pesar de todos los esfuerzos dirigidos a tratar de dilucidar los mecanismos subyacentes en la relación entre la depresión y la obesidad, estos siguen sin estar claros. Actualmente, se presentan como explicaciones plausibles un cómputo de factores socioculturales, psicoconductuales y biológicos -incluidos los factores genéticos- interrelacionados entre sí de diferentes formas (Milaneschi et al., 2019).

En las últimas décadas, la adopción de estilos de vida sedentarios, la reducción del tiempo dedicado a la actividad física, el aumento del consumo de alimentos de alto contenido calórico y la reducción de las horas de sueño han constituido

los principales impulsores de la tendencia secular al aumento de la obesidad en los países desarrollados. Es frecuente la manifestación de estos factores de riesgo en pacientes con depresión, que tienen más probabilidades de adoptar comportamientos poco saludables como el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, la mala alimentación, la escasa higiene del sueño y el sedentarismo (van Gool et al., 2003, 2007). También los factores psicológicos desempeñan un papel destacado en el mantenimiento de este vínculo perjudicial. Por ejemplo, la alimentación emocional (la tendencia a comer en respuesta a emociones negativas) se ha asociado con la depresión (van Strien et al., 2016) y la obesidad (Lazarevich et al., 2016).

Pese a las sugerencias extraídas de varios estudios en los que no se encontraron diferencias significativas en la asociación de la depresión con la obesidad al considerar o no ciertos indicadores sociodemográficos y de estilo de vida (Luppino et al., 2010; Mannan et al., 2016a, 2016b); estos factores de riesgo siguen siendo un objetivo clave, accesible y modificable, para los tratamientos destinados a romper la espiral depresión-obesidad. En esta dirección, la terapia cognitivo-conductual (TCC) ha demostrado ser eficaz tanto para el tratamiento de la depresión como para el de la obesidad, ya que aborda patrones en el comportamiento relacionados con la alimentación y la actividad física. Además, tratar la depresión y la obesidad de manera simultánea puede mejorar los resultados a largo plazo. Un estudio realizado por Faulconbridge y colaboradores (Faulconbridge et al., 2011) evidenció que la terapia combinada para la depresión y la pérdida de peso resultó en una mayor pérdida de peso y una mejoría en los síntomas depresivos en comparación con tratamientos para la depresión y la obesidad por separado.

Asimismo, hay que considerar la interacción de estos factores conductuales con desregulaciones biológicas características de estas enfermedades. Por ejemplo, el sueño inadecuado se ha relacionado con procesos biológicos implicados en la depresión y la obesidad -desarrollados en el siguiente apartado- como el aumento del cortisol, la inflamación, la alteración de la vía de señalización de la leptina y una menor sensibilidad a la insulina (Baglioni et al., 2011).

1.4. Mecanismos biológicos implicados en la depresión y la obesidad

Se han descrito varias desregulaciones biológicas derivadas de las alteraciones conductuales características de la depresión y la obesidad y también algunas alteraciones moleculares compartidas entre estas enfermedades que podrían ser un factor adicional de riesgo a desarrollarlas en comorbilidad (Milaneschi et al., 2019). Esas alteraciones moleculares parecen estar significativamente relacionadas con el inadecuado funcionamiento de los sistemas implicados en la regulación homeostática y los circuitos cerebrales que integran las respuestas reguladoras del estado de ánimo (por ejemplo, el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), la activación inmunoinflamatoria, los reguladores neuroendocrinos del metabolismo energético o el microbioma) (Afari et al., 2010; Luppino et al., 2010; Milaneschi et al., 2020; Penninx et al., 2013; Schweinfurth et al., 2016). La Figura 2 muestra un resumen de los principales mecanismos biológicos implicados en la relación entre la depresión y la obesidad.

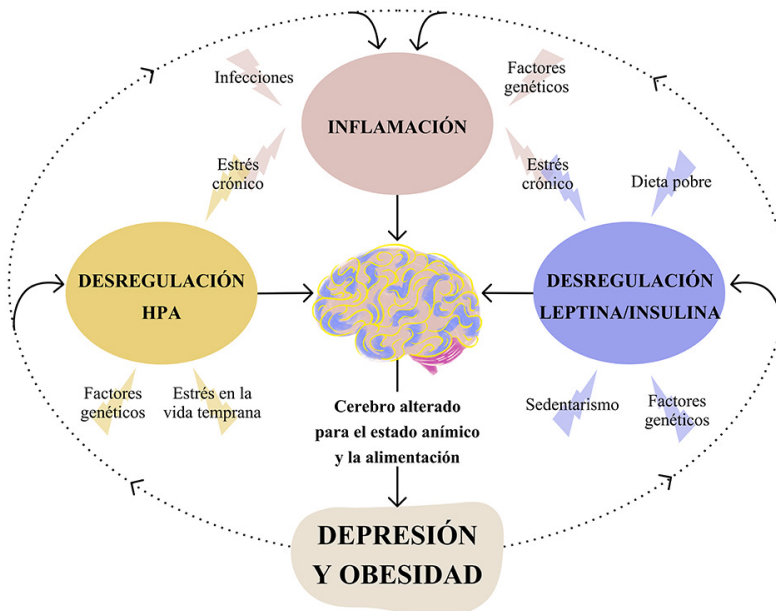


Figura 2. Diagrama de los mecanismos biológicos implicados en la depresión y la obesidad.

Adaptado de Milaneschi y colaboradores (Milaneschi et al., 2019).

Eje HPA

El eje HPA es fundamental en el sistema de respuesta al estrés del organismo. Está compuesto por varias glándulas y estructuras que trabajan en conjunto para liberar hormonas en respuesta a situaciones estresantes. La hiperactivación del eje HPA, que resulta en una liberación excesiva de hormonas, como el cortisol, es uno de los hallazgos más consistentes de la biología psiquiátrica (Pariante & Lightman, 2008). La exposición prolongada al cortisol provoca daños neuronales en regiones límbicas vulnerables al estrés y asociadas a la depresión, como el hipocampo y la amígdala (McEwen, 2007; Roozendaal et al., 2009; Schmaal et al., 2017). Otra evidencia de la implicación del cortisol en la depresión la aporta el síndrome de Cushing (SC) -también conocido como hipercortisolismo-. El SC es una enfermedad rara que resulta de una exposición crónica y excesiva a niveles elevados de cortisol, proporcionándonos un modelo natural de exposición prolongada a esta hormona con el que podemos evaluar su efecto sobre el estado de ánimo. Se ha observado que el 50-80% de los pacientes con SC activo presentan síntomas depresivos que mejoran tras el tratamiento del hipercortisolismo, lo que demuestra un papel causal del cortisol en la depresión (Sonino & Fava, 2001).

Por otro lado, la hiperactivación a largo plazo del eje HPA también puede encontrarse en aproximadamente el 50% de las personas adultas con obesidad (Wester et al., 2014). Incluso a una edad temprana, se ha observado un riesgo casi 10 veces mayor de obesidad en niños con los niveles más altos de cortisol a largo plazo (Noppe et al., 2016). La exposición a niveles elevados de cortisol puede inducir la obesidad a través de varios mecanismos como son el aumento del apetito con preferencia por alimentos ricos en energía; el fomento de la adipogénesis y la hipertrofia, especialmente en la grasa visceral; y la supresión de la termogénesis en la grasa parda con la consiguiente reducción del gasto energético (Fardet & Fève, 2014).

Se han propuesto varios mecanismos que influyen en la liberación y el metabolismo del cortisol y que podrían estar implicados en la depresión y la obesidad. Primero, la inflamación crónica típica de la obesidad puede alterar el

funcionamiento del receptor de glucocorticoides (RG) también conocido como NR3C1 (de sus siglas en inglés, *nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1*), un componente importante en la retroalimentación negativa del eje HPA (Pace & Miller, 2009). Segundo, la desregulación de las isoenzimas 1 y 2 de la 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11- β HSD1 y 11- β HSD2) -encargadas de convertir el cortisol bioactivo en cortisona inactiva y viceversa- se asocia con alteraciones del metabolismo del cortisol que pueden influir en la distribución de grasa, la sensibilidad a la insulina y otros aspectos metabólicos relacionados con la obesidad (Stimson & Walker, 2013) y la depresión (Poór et al., 2004). Por último, se ha demostrado que en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico, que es una consecuencia metabólica común de la obesidad abdominal, la actividad de ciertas enzimas en el hígado encargadas de eliminar y regenerar el cortisol está alterada (Ahmed et al., 2012). Curiosamente, también se están reportando evidencias que sugieren que las personas que padecen esta afectación hepática podrían tener un mayor riesgo de experimentar depresión (Huang et al., 2017).

En resumen, la hiperactivación del eje HPA representa un mecanismo potencialmente relevante en la relación entre la depresión y la obesidad. Aunque queda por establecer con claridad el alcance exacto del solapamiento entre estas enfermedades en torno al eje HPA y cómo esta interacción influye en los procesos biológicos y metabólicos asociados con la coexistencia de la depresión y la obesidad.

Activación inmunoinflamatoria

El papel de la desregulación inmunoinflamatoria en la depresión está respaldado por una vasta evidencia: desde estudios clínicos sobre la depresión inducida por citoquinas (Capuron & Miller, 2011) hasta extensos metaanálisis que informan de niveles más altos de marcadores inflamatorios en personas con depresión frente a controles (Dowlati et al., 2010; Hiles et al., 2012; Howren et al., 2009; Köhler et al., 2017; Liu et al., 2012). La inflamación central tiene un impacto sobre los procesos fisiopatológicos de esta enfermedad mental, como la alteración de la neurotransmisión monoaminérgica (Capuron & Miller,

2011); según la cual, un desequilibrio o disfunción en la actividad de ciertos neurotransmisores denominados “monoaminas” (serotonina, noradrenalina y dopamina) en el cerebro está relacionado con la aparición y la sintomatología de los trastornos del estado de ánimo (Hamon & Blier, 2013). Además, la activación de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa, inducida por citoquinas, modula el consumo y la degradación del triptófano generando productos neurotóxicos como el ácido quinolínico, lo que provoca daños neuronales en el hipocampo (Campbell et al., 2014; Dantzer & Walker, 2014; Hardingham et al., 2002; Paul et al., 2023; Raison et al., 2010). Por último, como se ha descrito anteriormente, las citoquinas provocan la hiperactivación del eje HPA mediante la alteración de su circuito de retroalimentación negativa (Pace & Miller, 2009).

Por otro lado, la inflamación crónica de bajo grado es un rasgo característico de la obesidad. Los adipocitos blancos infiltrados por macrófagos y otras células inmunitarias producen citoquinas proinflamatorias (Osborn & Olefsky, 2012). Esta activación inmunitaria periférica podría traducirse a través de vías humorales, neurales y celulares (Capuron & Miller, 2011) en inflamación cerebral, como indica la mayor expresión hipocampal y cortical de citoquinas en modelos animales de obesidad (Dinel et al., 2011; Erion et al., 2014; Pistell et al., 2010). Además, la organización de diferentes vías neuronales proporciona una respuesta contraria a la inflamación central con el fin de detener su propagación periférica (Pavlov & Tracey, 2017). La desregulación de este circuito puede contribuir al mantenimiento de una mayor inflamación relacionada con la obesidad.

Los inflamomas, complejos proteicos que se activan por mecanismos moleculares inducidos por el estrés fisiológico, están ganando cada vez más interés por su papel como factores reguladores de la activación inflamatoria. Estos complejos proteicos activan a los precursores de las citoquinas mediante la activación de la caspasa-1 (Iwata et al., 2013; Strowig et al., 2012). Se ha observado una sobreexpresión del inflamoma NLRP3 y la caspasa-1 en células mononucleares de sangre periférica de pacientes deprimidos (Alcocer-Gómez et al., 2014). Así mismo, la inhibición de la caspasa-1 redujo síntomas

equivalentes a los depresivos en ratones (Wong et al., 2016). Del mismo modo, los adipocitos de pacientes obesos muestran una mayor expresión del inflammasoma NLRP3 y la caspasa-1 (Yin et al., 2014). En un modelo de ratón obeso, se reportó la reducción de peso corporal tras la inhibición de la caspasa-1 (Stienstra et al., 2010). Además, la sobrerregulación del inflammasoma NLRP3 induce la escisión del RG mediada por la caspasa, contribuyendo a la activación crónica del eje HPA (Paugh et al., 2015).

Por tanto, el aumento de la inflamación se perfila como un proceso fisiopatológico central en la depresión y la obesidad, ya que altera otros sistemas neuroendocrinos, incluyendo el eje HPA y los implicados en la homeostasis energética descritos en el siguiente apartado.

Reguladores neuroendocrinos y metabolismo energético

La vía leptina-melanocortina es un regulador neuroendocrino crucial de la homeostasis energética. La leptina, que es producida por el tejido graso en proporción a la cantidad de grasa corporal, actúa como señal negativa de adiposidad, es decir, actúa como un indicador de que hay suficiente grasa almacenada. Cuando la leptina se une a los receptores en el hipotálamo, activa neuronas específicas llamadas proopiomelanocortinas. Estas neuronas interactúan con otras áreas del cerebro para coordinar procesos fisiológicos y comportamientos que reducen el apetito y aumentan el gasto energético (van der Klaauw & Farooqi, 2015). En los casos más comunes de obesidad, se produce resistencia a la leptina, un proceso comparable a la resistencia a la insulina en la DMT2. A pesar de los niveles elevados de leptina en sangre, el efecto supresor del apetito de la leptina se ve reducido, lo que promueve una ingesta mayor. La resistencia puede deberse a un transporte deficiente de leptina a través de la barrera hematoencefálica, a una disminución en la función de los receptores de leptina y/o a fallos en la vía de señalización de la leptina (Cui et al., 2017). La inflamación relacionada con la obesidad desempeña un papel relevante en la alteración de la señalización central de la leptina. Por ejemplo, se ha demostrado que la PCR inhibe directamente la unión de la leptina a sus receptores (Chen et al., 2006). Además, la inflamación central puede afectar a

la actividad de los receptores hipotalámicos de leptina a través de la activación de señales inhibitorias procedentes de múltiples circuitos de retroalimentación negativa (Cui et al., 2017).

La leptina también influye en el estado de ánimo. En modelos animales, la administración periférica y central de leptina produce efectos de tipo antidepressivo en ensayos de comportamiento y revierte el comportamiento de tipo depresivo inducido por estrés crónico (Garza et al., 2012; Yamada et al., 2011). Los efectos de la leptina sobre el estado de ánimo pueden ejercerse a través de diferentes vías: acción directa sobre vías neuronales a través de receptores expresados en el hipocampo y la amígdala, alterando la neurogénesis y la neuroplasticidad en el hipocampo y el córtex, y modulación del eje HPA y el sistema inmunitario (Bouret, 2010; Farr et al., 2015; Licinio et al., 1997).

La obesidad aumenta el riesgo de alteraciones en el mecanismo de la insulina que regula el metabolismo de la glucosa y, en última instancia, conduce al desarrollo de la DMT2. En la fase prediabética, los tejidos dejan de responder a la insulina a pesar del aumento de la liberación periférica por parte de las células β pancreáticas (resistencia a la insulina). Una vez más, la inflamación desempeña un papel en estas alteraciones: las concentraciones elevadas de citoquinas proinflamatorias pueden atenuar la capacidad del receptor de insulina en los mecanismos de señalización (a través de una mayor activación de los mismos mecanismos de retroalimentación que afectan al receptor de leptina) (Kawazoe et al., 2001; Ueki et al., 2004) y están implicadas en la apoptosis de las células β pancreáticas (Bendtzen et al., 1986).

La insulina tiene efectos significativos en el cerebro, especialmente en el hipocampo y en la estructura límbica adyacente, donde los receptores de insulina están muy expresados. La alteración del metabolismo cerebral regional debida a la resistencia a la insulina se ha asociado con el deterioro de la memoria y las funciones ejecutivas y con daños neuronales en el hipocampo y el córtex prefrontal medial (Kenna et al., 2013; Rasgon et al., 2011, 2014). Por lo tanto, se ha postulado que la desregulación de la insulina puede desempeñar un papel

en afecciones neuropsiquiátricas como la demencia y la depresión (Rasgon & McEwen, 2016). Además, la evidencia observacional sostiene la presencia de un vínculo entre la depresión y los trastornos relacionados con la insulina. En un metaanálisis reciente se halló una asociación transversal significativa entre la depresión y la resistencia a la insulina (Kan et al., 2013). Asimismo, varios metaanálisis (Knol et al., 2006; Maina et al., 2023; Mezuk et al., 2008; Rotella & Mannucci, 2013) han mostrado asociaciones bidireccionales prospectivas entre la depresión y la DMT2.

En conclusión, la alteración de los mecanismos de homeostasis energética puede representar un eslabón central en la cadena que conecta la depresión y la obesidad. Los estudios experimentales y observacionales de la desregulación de la leptina sugieren un mecanismo subyacente común que influye en las dos afecciones a varios niveles. Asimismo, es probable que la desregulación de la insulina represente un mecanismo mediador en la relación entre estas enfermedades.

Microbioma

La microbiota, también conocida como microbioma, es un término que se utiliza para referirse al conjunto de microorganismos que habitan en un ambiente específico. La microbiota gastrointestinal, formada por 40 billones de células de cientos de especies diferentes, es una compleja red activa que afecta directamente a la función cerebral y el estado de ánimo a través de diversas vías, incluyendo la producción de neurotransmisores, la regulación del sistema inmunológico y la comunicación entre el intestino y el cerebro (eje intestino-cerebro). En pacientes con depresión se ha observado una menor diversidad filogenética de la microbiota gastrointestinal en comparación con los controles (Jiang et al., 2015; Lin et al., 2017). Además, se han realizado trasplantes de microbiota fecal de pacientes con depresión severa en ratas en los que se han reportado comportamientos que sugieren síntomas similares a los depresivos en estos animales (Kelly et al., 2016; Zheng et al., 2016).

De la misma forma, el microbioma intestinal afecta a los fenotipos metabólicos del huésped (Lozupone et al., 2012), resultando un factor importante en

la fisiopatología de la obesidad. La obesidad se caracteriza por una relación bacteroidetes/firmicutes alterada (Cani et al., 2008; Turnbaugh et al., 2006). Estas alteraciones están relacionadas con marcadores de inflamación local, lo que podría aumentar la permeabilidad intestinal a las bacterias, contribuyendo a la aparición y progresión de la inflamación sistémica (Cani et al., 2008). En última instancia, esta respuesta inflamatoria podría desencadenar procesos inflamatorios y cerebrales relacionados con la depresión, creando un eje intestino-cerebro-microbiota que podría influir en los estados de ánimo.

En conclusión, el estudio de este eje intestino-cerebro-microbiota emerge como una potente línea de investigación con el objetivo de revelar los mecanismos exactos que relacionan la actividad del microbioma con la depresión y la obesidad.

Mecanismos cerebrales

Las alteraciones biológicas descritas anteriormente influyen en diversos procesos de regulación del apetito y de la homeostasis del sistema nervioso central de forma que promueven comportamientos depresogénicos y obesogénicos (Milaneschi et al., 2019). Las vías de señalización periféricas se comunican con los circuitos cerebrales implicados en la percepción, la cognición y la acción relacionadas con estímulos potencialmente gratificantes (Berridge & Kringelbach, 2013; Craig, 2002; Martin, 2007; Rudebeck et al., 2014; Shenhav et al., 2016). Es probable que las señales biológicas periféricas se comuniquen con estas regiones, alterando inicialmente la actividad en regiones homeostáticas/interoceptivas, particularmente en el hipotálamo y la ínsula.

Tanto el hipotálamo como la ínsula presentan una fuerte conectividad anatómica y funcional con multitud de regiones cerebrales. Como resultado, una vez que las desregulaciones periféricas alteran la actividad del hipotálamo y de la ínsula, las consecuencias pueden propagarse fácilmente por todo el cerebro, afectando en última instancia al estado de ánimo y al peso corporal. Por ejemplo, a través de conexiones directas y polisinápticas, las neuronas del hipotálamo y la ínsula son capaces de influir en el sistema dopaminérgico de recompensa del cerebro;

jugando un papel crítico en el aprendizaje de asociaciones entre estímulos externos (como señales de comida) y sus consecuencias hedónicas (Berridge et al., 2010; Berridge & Kringelbach, 2013).

Del mismo modo, hay una amplia evidencia que respalda la asociación entre la depresión y la actividad anormal dentro de las regiones dopaminérgicas del sistema de recompensa, especialmente en lo que se refiere a la anhedonia (Martin-Soelch, 2009; Price & Drevets, 2010; Treadway & Zald, 2011; Whitton et al., 2015). Aunque se requiere más investigación para comprender con precisión hasta qué punto las alteraciones relacionadas con la depresión en la actividad del neurocircuito de recompensa pueden deberse a señales periféricas, hay ejemplos claros de que la depresión se asocia con una alteración de la actividad de este circuito, particularmente con la comida (McCabe et al., 2009, 2012).

Tener en cuenta la heterogeneidad de la depresión es crucial a la hora de estudiar sus bases neuronales. En el estudio de Simmons y colaboradores (Simmons et al., 2016) pidieron a sujetos con depresión no medicados que se sometieran a pruebas de neuroimagen funcional mientras observaban imágenes de comida. Los individuos con depresión con menor apetito mostraron hipoactividad en una región clave de monitorización interoceptiva/homeostática, mientras que los sujetos con depresión con mayor apetito mostraron hiperactividad de las regiones del circuito de recompensa.

1.5. Factores genéticos de la depresión y la obesidad

Tanto la depresión como la obesidad son enfermedades genéticamente complejas, es decir, el efecto acumulativo de variantes comunes (frecuencia de alelo menor o MAF -del inglés, *minor allele frequency*- $\geq 1\%$) de efecto pequeño constituye principalmente su carga genética; mientras que las variantes menos frecuentes (MAF $< 1\%$), con un efecto mayor, son un componente minoritario. La Figura 3 muestra la distribución característica de variantes, según su

frecuencia poblacional y el tamaño de efecto, de este tipo de enfermedades. Además, la influencia de factores genéticos en ambos fenotipos es similar (Milaneschi et al., 2019), con efectos genéticos aditivos que explican en torno al 40% de la heredabilidad tanto de la depresión (Sullivan et al., 2000) y como de la obesidad (Robinson et al., 2017).

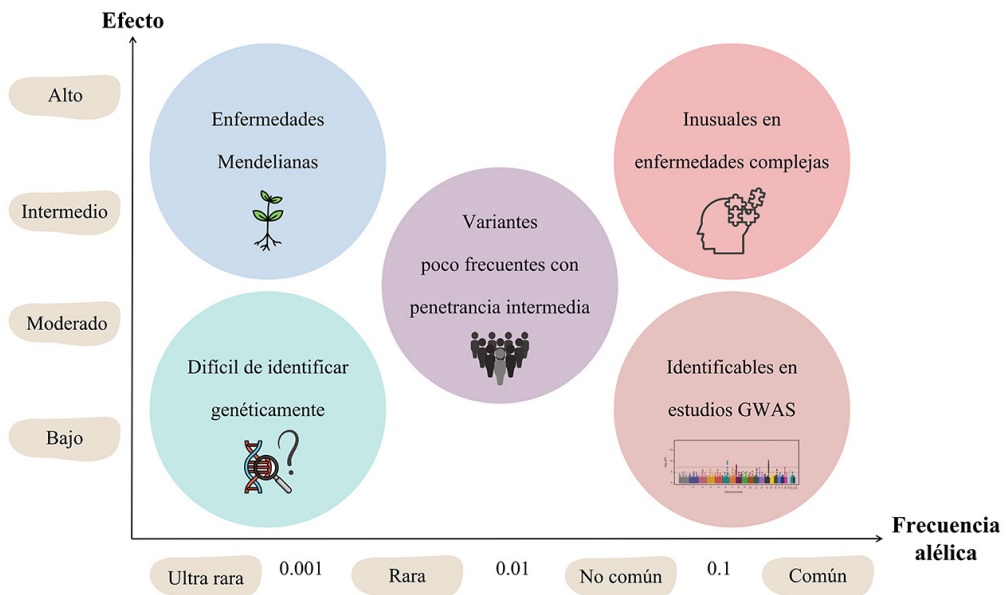


Figura 3. Distribución de variantes de riesgo en enfermedades complejas según su frecuencia alélica y el tamaño de efecto.

Abreviaturas: GWAS, *genome-wide association study*. Adaptado de McCarthy y colaboradores (McCarthy et al., 2008).

Cabe destacar que, al considerar los factores genéticos de la obesidad, hay que diferenciar el tipo monogénico (o severo) del fenotipo poligénico (o común). La obesidad monogénica se caracteriza por un fenotipo grave, con trastornos endocrinos y comportamientos alimentarios aberrantes. Suele ser poco frecuente, de aparición precoz, y, frente a la escasa contribución de los factores ambientales, la genética desempeña un papel importante. En particular, en la obesidad monogénica suelen estar implicadas mutaciones raras y deleciones cromosómicas. A pesar de la importante contribución de

la obesidad monogénica a nuestro conocimiento general de la genética y la fisiología de la regulación del peso corporal, la mayoría de los individuos con obesidad desarrollan una “obesidad común (multifactorial)” que se atribuye a la interacción entre múltiples loci (poligénica) y un entorno “obesogénico” (Rohde et al., 2019).

Heredabilidad basada en estudios de familias, de gemelos y de adopción

La premisa para considerar que una enfermedad pueda estar causada por factores genéticos es que el riesgo de padecerla sea similar entre individuos emparentados genéticamente (Shih et al., 2004). En este contexto surge el concepto de heredabilidad, esto es, la variación observada que puede atribuirse a las diferencias genéticas entre individuos de una población en un momento determinado ($\text{heredabilidad} = \text{varianza genética} / \text{varianza total}$). Tradicionalmente se han realizado estudios de agregación familiar, de gemelos y de adopción (Shih et al., 2004) para evaluar la heredabilidad de una enfermedad. Los estudios de agregación familiar analizan el riesgo de padecer un trastorno determinado en función del grado de parentesco con el sujeto que padece dicho trastorno. Los estudios de gemelos examinan pares de gemelos para calcular si el riesgo a padecer un trastorno determinado es diferente en pares de gemelos monocigóticos (su genoma es idéntico) y dicigóticos (comparten la mitad de la secuencia del ADN). Sin embargo, estos estudios presentan una serie de potenciales limitaciones metodológicas, especialmente la presunción de un ambiente similar. Los estudios de adopción pretenden distinguir los factores etiológicos de naturaleza genética de los ambientales, investigando si el riesgo de padecer un trastorno en personas adoptadas es diferente en función de la presencia o no de dicho trastorno en la familia biológica.

Los primeros estudios epidemiológicos en depresión indicaron que había una mayor predisposición a desarrollar esta patología si otros miembros de la familia estaban previamente afectados (McGuffin & Katz, 1989). El metaanálisis publicado en el año 2000 por Sullivan PF y colaboradores (Sullivan et al., 2000) reveló evidencias de una agregación familiar de la depresión, con un riesgo relativo 2,84 veces superior de desarrollar este trastorno mental en familiares de

primer grado de pacientes con depresión. Este mismo metaanálisis, basándose en estudios de gemelos, estimó la heredabilidad de este trastorno mental en un 37%. Otros estudios de gemelos han puesto de manifiesto la heterogeneidad en cuanto a la heredabilidad de la depresión. Por ejemplo, los estudios de Kendler y colaboradores (Kendler et al., 2006, 2018) estimaron una heredabilidad mayor en mujeres. También se ha estimado, en un metaanálisis de estudios de gemelos (Polderman et al., 2015), una mayor heredabilidad de la depresión recurrente en comparación con los episodios únicos.

Con respecto a la heredabilidad de la obesidad, los estudios de gemelos revelaron que el coeficiente de heredabilidad oscilaba entre 0,4 y 0,98 (donde 0 = ausencia de herencia y 1,0 = herencia completa del rasgo) (Bodurtha et al., 1990). También se evidenció el componente genético de la obesidad en estudios de adopción (Stunkard et al., 1986). Por último, los estudios genéticos en familias extensas sugieren que aproximadamente entre el 30% y el 50% del fenotipo de la obesidad es hereditario (Rankinen et al., 2006).

Estudios de genes candidatos

A partir de finales de los años 70 emergieron los primeros estudios de asociación en genes candidatos entre individuos no relacionados (sin parentesco). Los estudios de asociación genética evalúan si la frecuencia alélica de una determinada variante es diferente entre casos, es decir, individuos que padecen la enfermedad (o fenotipo) estudiada, y controles, individuos sin esta enfermedad (o fenotipo). En los estudios de genes candidatos, estos se seleccionan por su posible implicación en procesos fisiopatológicos relacionados con la enfermedad, así como por su potencial implicación en respuestas a fármacos, (genes candidatos fisiológicos) y también por su proximidad a esos primeros (genes candidatos posicionales).

En este sentido, los genes implicados en la teoría monoaminérgica han sido ampliamente estudiados en depresión. Destacan genes como el *SLC6A4* -gen codificante del transportador de serotonina- (también denominado *SERT* o *5-HTT*) (Bleys et al., 2018), el *HTR1A* -gen codificante del receptor

de serotonina- (Parsey et al., 2006), los genes *DRD3* y *DRD4* -receptores de dopamina- (Dikeos et al., 1999; López León et al., 2005), o los genes codificantes de enzimas *MAOA* (monoamino oxidasa A) (Rivera et al., 2009), el *COMT* (catecol-o-metiltransferasa) (Funke et al., 2005) o el *TH* (tirosina hidroxilasa) (Serretti et al., 1998). Por otro lado, se estudiaron genes implicados en procesos de regulación del estrés y el eje HPA (Buttenschøn et al., 2017). Asimismo, el gen *BDNF* conocido como factor neurotrófico derivado del cerebro (*brain-derived neurotrophic factor*), ha sido un foco de interés en la investigación de genes candidatos para la depresión (Castrén & Monteggia, 2021). Este gen codifica una neurotrofina, que es una proteína implicada en procesos clave como la adaptabilidad neuronal (neuroplasticidad) y la generación de nuevas neuronas (neurogénesis) (Park & Poo, 2013; Zagrebelsky & Korte, 2014). Estos aspectos lo convierten en un componente relevante para comprender la base molecular de la depresión y otras condiciones neuropsiquiátricas. En concreto, el polimorfismo rs6265 -también conocido como Val66Met-, que implica modificaciones estructurales de la proteína y los consecuentes cambios funcionales en los circuitos neuronales (Baj et al., 2013; Egan et al., 2003), ha tenido especial relevancia.

En cuanto a los genes candidatos evaluados para la obesidad, los primeros estudios identificaron variantes vinculadas a la obesidad monogénica localizadas en genes codificantes de componentes de vías relevantes en procesos fisiopatológicos de la obesidad como la de anteriormente descrita vía de la leptina-melanocortina. Algunos de los genes estudiados fueron el gen *LEPR* -que codifica el receptor de la leptina- (Clément et al., 1998), el *MC4R* -gen que codifica el receptor de la melanocortina 4- (Clément et al., 1998; Yeo et al., 1998), el *PCSK1* -gen de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 1- (Jackson et al., 1997), o el *POMC* -gen de la proopiomelanocortina- (Krude et al., 1998). También el gen *BDNF* ha sido un gen estudiado en obesidad (Sandrini et al., 2018); ya que está implicado en la regulación del equilibrio energético, la ingesta de alimentos y el comportamiento alimentario (Noble et al., 2011).

Evolución metodológica en los estudios genéticos

En las últimas dos décadas, la evolución científico-tecnológica, así como el aumento de los tamaños de las muestras a analizar (gracias a la colaboración entre grupos, a la participación en consorcios o/y a la realización de metaanálisis) y la culminación del Proyecto Genoma Humano en 2001 (Lander et al., 2001) -gracias al cual se obtuvo el primer genoma humano de referencia- hicieron posible el desarrollo de estudios metodológicamente más robustos. Además, se transitó hacia la evaluación masiva de variantes genéticas a través de estudios de asociación del genoma completo o estudios GWAS (del inglés, *genome-wide association studies*). De esta forma, en lugar de evaluar unas pocas posiciones del genoma, se comparan las frecuencias alélicas de cientos o miles de variantes comunes o SNP (del inglés, *single nucleotide polymorphism*) a lo largo de todo el genoma. Estos avances metodológicos revelaron que gran parte de los hallazgos reportados en los estudios de genes candidatos han sido contradictorios y difícilmente reproducibles (Border et al., 2019).

En 2008 se realizó un extenso metaanálisis de polimorfismos de genes candidatos implicados en la transmisión monoaminérgica (López-León et al., 2008) en el que se reportó que únicamente los genes *SLC6A4* y *SLC6A3* mantuvieron significación estadística. No se hallaron asociaciones estadísticamente significativas con el fenotipo de depresión en el caso de los polimorfismos de los genes relacionados con procesos de regulación del estrés y del eje HPA (Gatt et al., 2015; López-León et al., 2008) ni con el polimorfismo rs6265 del gen *BDNF* (Verhagen et al., 2010). Posteriormente, el estudio a gran escala de Border y colaboradores (Border et al., 2019) -en el que se evaluaron 18 genes candidatos asociados a la depresión en 10 o más estudios en una amplia cohorte del Biobanco del Reino Unido (UK Biobank) y del Consorcio de Genómica Psiquiátrica (PGC, de sus siglas en inglés, *Psychiatric Genomics Consortium*)- reveló que la mayoría de las asociaciones inicialmente halladas en estos genes eran probablemente falsos positivos. Los resultados reportados mostraron que ninguno de los polimorfismos estudiados mantuvo la significación estadística. Al estudiar la carga de variantes a nivel de gen, sólo el *DRD2* se asoció significativamente con la depresión.

Ocurrió lo mismo con los estudios genéticos en obesidad. De la mano de las nuevas metodologías, se evaluaron cientos de variantes reportadas en estudios de genes candidatos y otros identificados posteriormente en la obesidad monogénica, con escaso éxito. Sólo unas pocas excepciones, incluyendo variantes en los genes *MC4R*, *PCSK1* y *BDNF* se asociaron significativamente con la obesidad poligénica, siendo confirmadas posteriormente en estudios de GWAS en IMC y obesidad (Speliotes et al., 2010; Thorleifsson et al., 2009).

Estudios de asociación del genoma completo

En la última década, los estudios GWAS han sido fundamentales para entender la arquitectura genética de las enfermedades complejas. Estos estudios tienen la ventaja de no requerir más hipótesis previas que suponer que hay variantes que confieren riesgo o protección para un rasgo o trastorno concreto, lo que fue pionero en un campo dominado por los estudios de genes candidatos. Esta aproximación permite, gracias a la imputación de genotipos, estudiar millones de SNP a lo largo de todo el genoma pese a que sólo se genotipan un determinado número de variantes. El proceso de imputación se fundamenta en el desequilibrio de ligamiento, definido como la asociación no aleatoria de alelos en diferentes loci próximos en el genoma en una población dada. Si la tasa de recombinación entre loci es baja, éstos estarán en desequilibrio de ligamiento y se heredarán en bloque. Estos bloques se denominan haplotipos y difieren en función de la ancestralidad del individuo. Diferentes iniciativas, como HapMap (International HapMap 3 Consortium et al., 2010), el Proyecto 1000 Genomas (Auton et al., 2015) o el panel de referencia Haplotype Reference Consortium (McCarthy et al., 2016), sirvieron para crear un mapa haplotípico del genoma humano.

Cabe destacar que en este tipo de aproximación el umbral de significación estadística establecido es de un *p valor* (P) de 5×10^{-8} . Dado que se evalúan millones de variantes genéticas, es necesaria una P muy restrictiva para disminuir la probabilidad de encontrar falsos positivos. Por ello, para obtener resultados estadísticamente significativos, los tamaños muestrales han de ser extensos. En este sentido, la formación de consorcios como el anteriormente

mencionado PGC -que cuenta con las muestras más grandes para la mayor parte de trastornos mentales (Smoller et al., 2017; Sullivan et al., 2018)-, o el del GIANT (del inglés, *Genetic Investigation of ANthropometric Traits Consortium*) -una colaboración internacional cuyo objetivo es identificar los loci genéticos que modulan el tamaño y la forma del cuerpo humano, incluida la estatura y las medidas de obesidad- ha sido fundamental.

Desde su fundación en 2007, el PGC ha tenido un impacto crítico a la hora de impulsar la evolución de los estudios GWAS en depresión -entre otros trastornos psiquiátricos- (O'Donovan, 2015). Aunque el primer mega-análisis de GWAS realizado por el PGC no reportó ningún locus estadísticamente significativo en todo el genoma (Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium et al., 2013), los últimos años han sido muy gratificantes en términos de nuevos hallazgos en depresión. En 2016, se realizó un GWAS a gran escala en una cohorte de 23andMe (75.607 casos autodeclarados con depresión y 231.747 controles) que identificó 15 loci significativos a nivel de genoma completo (Hyde et al., 2016). Un año después, en 2017, se identificó otro locus en un metaanálisis de GWAS de dos cohortes (246.363 casos y 561.190 controles) (Direk et al., 2017). A partir de 2018, utilizando un diagnóstico más difuso de la depresión (depresión amplia), se han logrado los mayores hitos en este campo. El GWAS realizado por el UK Biobank, con un tamaño de muestra de 322.580 participantes, reportó 17 nuevos SNP independientes (Howard et al., 2018). En ese mismo año, en 2018, el grupo de trabajo de depresión del PGC (PGC-MDD, del inglés *PGC Major Depression Disorder Working Group*) publicó un metaanálisis de GWAS de 7 cohortes, con un tamaño muestral total de 135.458 casos con depresión y 344.901 controles (Wray et al., 2018). En este metaanálisis se identificaron 44 loci nuevos asociados con la depresión. En 2019, otro metaanálisis de datos de GWAS que incluyó 246.363 casos de depresión y 561.190 controles (Howard et al., 2019) reportó 102 variantes independientes; de las que 87 se replicaron en una muestra independiente. En 2020, se superó el millón de participantes, en un gran metaanálisis que incluía individuos de ascendencia europea (340.591 casos y 813.676 controles) y africana (25.843 casos y 33.757 controles) (Levey et al., 2021). En este estudio identificaron hasta 223

SNP independientemente en 178 loci de riesgo, en el caso de los participantes de ascendencia europea. Por último, el reciente metaanálisis publicado por Als y colaboradores (Als et al., 2023) con un tamaño muestral que supera los 1,3 millones de individuos (371.184 con depresión) ha reportado 243 loci de riesgo, de los que 64 son nuevos.

En cuanto a los estudios GWAS en obesidad, el consorcio GIANT publicó en 2015 un metaanálisis con más de 300.000 individuos (Locke et al., 2015), en el que se identificaron 97 loci asociados al IMC. En 2018, un metaanálisis de GWAS que incluyó a casi 700.000 individuos (Yengo et al., 2018), reportó 751 SNP asociados al IMC (941 considerando también señales previamente asociadas).

Heredabilidad basada en SNP

La heredabilidad observada, basada en SNP (h^2 SNP), en los últimos metaanálisis de depresión (para el fenotipo amplio de depresión) fue de 8,7% en el estudio de Wray y colaboradores (Wray et al., 2018); de 8,9% en el de Howard y colaboradores (Howard et al., 2019); de 11,3% en el de Levey y colaboradores (Levey et al., 2021) y de 7%, en el metaanálisis más actual llevado a cabo por Als y colaboradores (Als et al., 2023). La comparación de estos valores con la heredabilidad estimada del 35-40% en los primeros estudios de gemelos revela un aspecto clave a abordar: la heredabilidad perdida (Ormel et al., 2019). La heterogeneidad fenotípica dentro de las cohortes de casos se presenta como una de las causas que podrían explicar este fenómeno. Se han observado diferencias en la arquitectura genética entre la definición amplia del trastorno mental y la depresión evaluada clínicamente (Cai et al., 2020). Además, los nuevos hallazgos (Nguyen et al., 2022) sugieren que sólo una fracción de la arquitectura genética se comparte entre los diferentes subtipos de depresión. De la misma manera, se ha reportado que subtipos depresivos con manifestaciones clínicas más graves (por ejemplo, depresión con síntomas de tipo atípico, depresión posparto, depresión recurrente, con deterioro grave o con síntomas graves) tienen una mayor heredabilidad en comparación con el fenotipo general de la depresión (Nguyen et al., 2022).

La heredabilidad perdida también es un aspecto a abordar en el caso del IMC y los rasgos relacionados con la obesidad. Aunque las estimaciones sugieren que los SNP deberían explicar aproximadamente el 30% de la varianza en el IMC (Yang et al., 2015), los 97 loci reportados en Locke y colaboradores (Locke et al., 2015) sólo explicaron el 2,7% de la varianza, mientras que en el estudio de Yengo y colaboradores (Yengo et al., 2018), los 941 SNP explicaron un 6% de la variación.

Además de la heterogeneidad de los fenotipos, puede haber otras causas que expliquen la heredabilidad perdida. Por una parte, los estudios de gemelos pueden estar sobreestimando la heredabilidad, ya que no se aborda correctamente el tema del ambiente compartido. Por otra parte, puede deberse a una infraestimación del cálculo de heredabilidad basada en SNP debido a que solo tiene en cuenta un efecto aditivo entre las variantes genéticas y no otros tipos de efectos, como la interacción gen-gen o la dominancia. Por último, otro factor importante a considerar es que los estudios GWAS solo evalúan SNP; por lo que quedan sin estudiar otros tipos de variantes genéticas, como las variantes estructurales, así como las variantes con una frecuencia baja (Owen & Williams, 2021).

Factores genéticos en la relación entre depresión y obesidad

Además de los factores genéticos individuales de cada enfermedad, se ha descrito un perfil genético de susceptibilidad compartida entre la depresión y la obesidad. Muchos de los factores genéticos de riesgo reportados hasta la fecha convergen en los mecanismos biológicos que relacionan estas enfermedades (Milaneschi et al., 2019). Por lo que los que aún quedan por revelar, podrían conformar una explicación plausible -entre otros factores- del conjunto de mecanismos biológicos que subyacen a la depresión y a la obesidad. En otras palabras, los genes que influyen en la predisposición genética a ambas condiciones pueden estar relacionados y contribuir a las similitudes biológicas que se observan en la depresión y la obesidad.

A nivel de genes candidatos, uno de los genes más estudiados ha sido el *BDNF*, por -como se ha descrito anteriormente- estar implicado en el desarrollo y la protección neuronal, la plasticidad y la función sináptica (Castrén & Monteggia, 2021); así como en procesos de regulación del equilibrio energético y otros procesos conductuales relacionados con la ingesta de alimentos (Noble et al., 2011). Otro gen tradicionalmente candidato en el estudio de la genética de la depresión y la obesidad es el *FTO* (del inglés, *fat mass and obesity associated gen*), un gen asociado al incremento del IMC y al riesgo de obesidad (Dina et al., 2007; Frayling et al., 2007; Speliotes et al., 2010). Rivera y colaboradores (Rivera et al., 2012) reportaron, por primera vez, una interacción significativa entre el genotipo de 7 variantes del gen *FTO* y el estado de depresión en relación al IMC. Posteriormente, en un metaanálisis también realizado por los mismos autores (Rivera et al., 2017) se replicó el hallazgo anterior en el que la depresión aumentaba el efecto del gen *FTO* sobre el IMC.

A nivel genómico, determinadas señales genéticas significativas reportadas en estudios GWAS en depresión se localizan -o están cerca de- genes previamente asociados con el IMC, como el gen regulador del crecimiento neuronal 1 (*NEGR1*), o la olfactomedina 4 (*OLFM4*) (Pearce et al., 2013; Wheeler et al., 2013). La función de *NEGR1* es representativa de los posibles mecanismos que vinculan la depresión con la obesidad. Se ha demostrado que la expresión hipotalámica de *NEGR1* aumenta en modelos animales expuestos a un régimen de alimentación restringida que determina una reducción del peso corporal y de las señales endocrinas que influyen en la adiposidad y el estado de ánimo (procesos relacionados con la vía de la leptina) (Boender et al., 2012). Del mismo modo, estudios transcriptómicos revelaron que la depresión está asociada con la expresión de genes en vías relacionadas con la inmunidad innata y adaptativa (Jansen et al., 2016; Leday et al., 2018).

Asimismo, los genes candidatos potencialmente relacionados con loci reportados en estudios GWAS en IMC y obesidad (Locke et al., 2015; Yengo et al., 2018) revelaron que entre estos hay un enriquecimiento de genes estrechamente relacionados con el desarrollo del sistema nervioso central y la neurogénesis.

Otros análisis complementarios basados en datos transcriptómicos (Pigeyre et al., 2016) mostraron que estos genes se expresan en gran medida en regiones cerebrales implicadas en la homeostasis del apetito y la energía (hipotálamo y glándula pituitaria) y en la regulación del estado de ánimo (hipocampo y sistema límbico). Además, se observó un enriquecimiento de células cerebrales cuando se estudiaron los tipos celulares implicados en la heredabilidad del IMC (Finucane et al., 2015).

Estos hallazgos han impulsado la aplicación de nuevas aproximaciones genómicas en estudios dirigidos a desentrañar el solapamiento genético entre estas dos enfermedades complejas.

1.6. Aproximaciones genómicas de estudio

Estudios de correlación genética

Los estudios de correlación genética entre dos fenotipos usando métodos de heredabilidad basada en SNP (Yang et al., 2017) han sido fundamentales para la evaluación del solapamiento genético entre fenotipos; siendo el LDSR (del inglés, *linkage disequilibrium score regression*) uno de los principales métodos empleados. Este tipo de estudios han reportado correlaciones positivas significativas entre la depresión y múltiples rasgos relacionados con la obesidad, incluida esta misma u otras mediciones relacionadas con el IMC, como la grasa corporal, la circunferencia de la cintura o la relación cintura-cadera. En el metaanálisis de Wray y colaboradores (Wray et al., 2018), se encontró una correlación genética entre la depresión y cada uno de los rasgos mencionados previamente de entre 0,09 - 0,20; mientras que en Howard y colaboradores (Howard et al., 2019) las correlaciones genéticas, aunque siguieron siendo significativas, disminuyeron ligeramente a 0,07 - 0,17. Posteriormente, en el estudio de Nguyen y colaboradores (Nguyen et al., 2022) hallaron una correlación genética positiva (+0,40) entre la depresión con rasgos atípicos y el IMC, mientras que se encontró una correlación negativa (-0,09) en aquellos individuos sin rasgos atípicos. Estos

hallazgos apoyan la contribución potencial de un fondo genético común a la comorbilidad de la depresión y la obesidad; sugiriendo, además, que el estudio de esta susceptibilidad genética compartida puede facilitarse al evaluar los diferentes subtipos de depresión (Nguyen et al., 2022).

Estudios de puntuación de riesgo poligénico (PRS)

Los estudios de puntuación de riesgo poligénico o PRS (del inglés, *polygenic risk score*) también han sido clave en la evaluación del solapamiento genético entre fenotipos. Los PRS se basan en los estadísticos de asociación resultantes de estudios GWAS o -del inglés- *summary statistics*, que constituyen la muestra descubrimiento (ya que a partir de la misma se obtiene la puntuación que va a tener cada variante), y se utilizan para predecir el riesgo de una persona (de la muestra diana) de desarrollar una enfermedad o su probabilidad de tener un rasgo específico basado en su perfil genético (Lewis & Vassos, 2020; Murray et al., 2021; Torkamani et al., 2018). Así, para cada individuo de la muestra diana se suma el efecto de las variantes obtenido de la muestra descubrimiento, siempre que dicho individuo sea portador de las mismas. Las muestras descubrimiento y diana han de ser independientes para evitar una sobreestimación del riesgo poligénico y el consecuente sobreajuste de los modelos predictivos. La independencia de las muestras empleadas permite, por otra parte, la evaluación del solapamiento genético entre fenotipos diferentes. Dicho con otras palabras, se puede estudiar la asociación de un PRS derivado de un estudio GWAS para un fenotipo A con el fenotipo B de la muestra diana.

Empleando esta metodología, diversos estudios han reportado asociaciones significativas entre PRS de depresión con rasgos relacionados con la obesidad y el IMC (Badini et al., 2022; Liao et al., 2023; Milaneschi et al., 2016, 2017). Por ejemplo, el estudio a gran escala de Milaneschi y colaboradores (Milaneschi et al., 2017) reportó que un subgrupo de pacientes con depresión (los que manifestaban un aumento del apetito/peso durante un episodio activo) eran portadores de un mayor número de variantes genéticas de riesgo de IMC y PCR elevados. Más recientemente, en una cohorte de más de 100,000 individuos del biobanco de Taiwán, se ha reportado la asociación entre un PRS de depresión

y el incremento del diámetro de la cintura, el porcentaje de grasa corporal, el IMC y la obesidad, entre otras medidas relacionadas (Liao et al., 2023).

Estudios de Randomización mendeliana

Es importante destacar que las anteriores aproximaciones no implican necesariamente la causalidad entre las variantes genéticas y la enfermedad o fenotipo estudiado, sino que se centran en las asociaciones estadísticas. En estudios genéticos la metodología más estandarizada para determinar causalidad es la aleatorización (o randomización) mendeliana (RM). La RM es un método que se utiliza en epidemiología genética y en estudios de asociación genética para abordar problemas de confusión y sesgo en la inferencia de relaciones causales entre variables genéticas y enfermedades o rasgos complejos. Consiste en utilizar variantes genéticas específicas como instrumentos, ya que son permanentes desde el momento de la fecundación, para estimar el efecto causal de una variable de exposición (como un factor ambiental o variantes genéticas asociadas) en una enfermedad o rasgo.

Estudios recientes de RM han revelado una relación causal entre la depresión y el IMC, y viceversa; habiéndose reportado que el riesgo genético de obesidad aumenta significativamente en los individuos con depresión y, del mismo modo, que el riesgo genético de depresión también aumenta significativamente en los individuos con valores de IMC más elevados (Mulugeta et al., 2019; Tyrrell et al., 2019). En el estudio de Kappelmann y colaboradores (Kappelmann et al., 2021), los análisis de RM sugirieron que la regulación genética de la señalización de interleuquina 6 (IL-6) estaba asociada con la suicidalidad. Además, reportaron la asociación de un mayor IMC con algunos síntomas depresivos como anhedonia, cansancio, cambios en el apetito y sentimientos de inadecuación.

Metodologías de análisis multirasgos

El aumento de las señales significativas de los últimos estudios GWAS, derivado del incremento del tamaño muestral, así como el estudio de un número mayor de rasgos complejos, ha puesto de manifiesto la inmensa pleiotropía de nuestro

genoma; impulsando el desarrollo de metodologías de análisis multirasgo (Taraszka et al., 2022). Estas metodologías parten de la hipótesis de que, dado que las variantes suelen afectar a más de un rasgo (pleiotropía), se puede aprovechar esa característica para analizar conjuntamente múltiples rasgos; lo que supone un incremento de la potencia de los GWAS incluidos en el estudio (Guo et al., 2022).

MTAG (del inglés, *multi-trait analysis of GWAS*) es una herramienta que toma como referencia las correlaciones entre rasgos correlacionados y detecta nuevas asociaciones genéticas para cada rasgo (Turley et al., 2018). Sin embargo, este método asume que todos los SNP comparten la misma matriz de varianza-covarianza de efecto, por lo que se produce una inflación de falsos positivos. Recientemente, empleando esta herramienta, Maina y colaboradores realizaron un GWAS de fenotipos múltiples (Maina et al., 2023) y encontraron 7 loci compartidos entre los síntomas depresivos y la DMT2. La herramienta ASSET (del inglés, *association analysis based on subsets*) proporciona otro método de análisis de múltiples rasgos flexible y potente (Bhattacharjee et al., 2012). ASSET explora exhaustivamente todos los posibles subconjuntos de rasgos estudiados y asigna un subconjunto óptimo para cada SNP. Estas dos herramientas se complementan: dado que MTAG no evalúa los efectos pleiotrópicos de SNP individuales a nivel fenotípico, se puede emplear ASSET para validar las asociaciones genéticas significativas de MTAG e identificar el subconjunto de fenotipos óptimo para cada SNP. MTAG y ASSET han sido ampliamente empleadas en el estudio de enfermedades complejas con una etiología genética compartida en los últimos años. Así, por ejemplo, Guo y colaboradores (Guo et al., 2022) identificaron nuevos loci de riesgo para desarrollar demencia con cuerpos de Lewy y exploraron la etiología genética compartida con el Alzheimer y el Parkinson mediante un análisis de asociación multirasgo a gran escala.

MiXer (Frei et al., 2019) es otra herramienta de análisis de múltiples rasgos que, a partir de los estadísticos resumen de los distintos fenotipos, estima mediante el número total de variantes causales compartidas y específicas de

cada rasgo. Además, permite una cuantificación más completa de la correlación genética que la que proporciona el método LDSR (Bulik-Sullivan et al., 2015). En el estudio de Frei y colaboradores (Frei et al., 2019) aplicaron MiXer a los estadísticos resumen de 14 fenotipos, incluyendo cinco psiquiátricos (esquizofrenia, trastorno por déficit de atención e hiperactividad -TDAH-, DM, trastorno bipolar, TEA), cuatro autoinmunes (artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y enfermedad inflamatoria gastrointestinal), cuatro rasgos antropométricos (peso, altura, IMC y adiposidad) y el nivel educativo. Aunque no se explora el solapamiento entre la depresión y el IMC en concreto, tampoco con adiposidad.

Otra metodología empleada con el mismo propósito es la aplicada en el estudio de Bahrami y colaboradores (Bahrami et al., 2020), en el que se identificaron 32 loci compartidos entre la depresión y el IMC. En el mencionado estudio, con el objetivo de mejorar la identificación de variantes genéticas asociadas con el IMC, la esquizofrenia, el trastorno bipolar y la depresión, se calcularon estadísticas FDR (*false discovery rate*) condicionales (Andreassen et al., 2013). El método FDR condicional se basa en un enfoque estadístico bayesiano empírico y utiliza los *summary statistics* de un GWAS para un rasgo de interés (p. ej., IMC) junto con las de un rasgo condicional (p. ej., depresión) para estimar la probabilidad posterior de que un SNP no tenga asociación con el rasgo primario, dado que los valores P para ese SNP tanto en el rasgo primario como en el condicional son tan pequeños o más pequeños que el valor P observado. Por lo tanto, el método mejora la detección de variantes genéticas asociadas con el rasgo primario en función de la fuerza de la asociación con el fenotipo secundario (Bahrami et al., 2020).

A pesar de los fructíferos avances reportados gracias a las aproximaciones metodológicas anteriormente descritas, cabe mencionar que el foco de estas metodologías cubre una fracción de la susceptibilidad genética de estas enfermedades complejas. Las variantes raras ($1\% > \text{MAF} > 0,1\%$), ultra raras ($\text{MAF} < 0,1\%$) y otras variaciones estructurales (entre las que se incluyen los CNV -del inglés, *copy number variation*-) están considerablemente

menos exploradas (Hara et al., 2023; Sullivan & Geschwind, 2019; Zeng et al., 2018; Zhou et al., 2021). Sin embargo, estas pueden conferir un riesgo sustancialmente mayor de enfermedad en el individuo debido a un impacto más nocivo sobre la función o la expresión de las proteínas o -en el caso de las variantes estructurales- por afectar a varios genes (Andreassen et al., 2023).

Estudios de secuenciación masiva o NGS

La secuenciación masiva o NGS (del inglés, *next generation sequencing*) de ADN constituye un conjunto de técnicas que no se limitan a la identificación de variantes previamente conocidas, ya que con esta metodología se determina la secuencia completa de nucleótidos. Además, la NGS identifica diversos tipos de variantes genéticas a lo largo de todo el espectro de frecuencias, desde variantes de un único nucleótido o SNV (del inglés, *single nucleotide variant*) ultra raras a las comunes, incluyendo variantes estructurales; por lo que proporciona una aproximación interesante para la identificación de nuevas variantes genéticas y mutaciones desconocidas que formen parte del componente genético de enfermedades complejas (Claussnitzer et al., 2020; Kilpinen & Barrett, 2013; Sullivan & Geschwind, 2019).

Existen diferentes aproximaciones basadas en NGS en base a la cobertura de regiones genómicas, tales como la secuenciación de genoma completo o WGS (del inglés, *whole genome sequencing*) y secuenciación dirigida, conocida también como secuenciación específica o selectiva. Esta última incluye la secuenciación de exoma (regiones codificantes del genoma) o WES (del inglés, *whole exome sequencing*). La WGS permite la identificación de variantes en todo el genoma. Sin embargo, aunque su coste ha disminuido considerablemente en los últimos años, la interpretabilidad de los vastos datos generados sigue suponiendo un reto (Austin-Tse et al., 2022). La WES se presenta como una técnica de secuenciación alternativa con la que se captura y secuencia aproximadamente el 1-2% del genoma total; lo que supone claras ventajas frente a las WGS, incluyendo un menor coste y una interpretación más fácil del impacto funcional de las variantes codificantes identificadas. Sin embargo, con esta metodología quedan inexploradas las

variantes no codificantes; que constituyen la mayor parte del componente genético detectado por los estudios GWAS (Austin-Tse et al., 2022). La secuenciación dirigida de regiones genómicas de interés, por su parte, ofrece un enfoque que no sólo podría resolver algunas de las limitaciones que presentan la WGS y la WES, sino que también es una opción ideal para explorar más a fondo regiones genómicas específicas de relevancia en los fenotipos investigados. Esta técnica se ha empleado, principalmente, en el estudio de genes candidatos -principalmente en enfermedades mendelianas (Baxter et al., 2022)- o los estudios de mapeo fino post-GWAS (del inglés *fine mapping post-GWAS* o *fine-mapping analysis*) (Witten et al., 2018). Este último proporciona una estrategia para identificar las variantes genéticas específicas responsables de las asociaciones detectadas en un estudio GWAS. Dado que las variantes detectadas en un GWAS pueden estar en fuerte desequilibrio de ligamiento con otras variantes cercanas, el mapeo fino se utiliza para discernir qué variantes son las probablemente responsables de la asociación observada. Además, esta metodología potencia la identificación de genes candidatos, mediante la identificación de los genes más influenciados por las variantes asociadas, lo que es fundamental para comprender los mecanismos biológicos subyacentes a los fenotipos estudiados.

En el estudio de enfermedades complejas, la WGS contribuye a descifrar todo el espectro de variantes genéticas asociadas a dichas enfermedades, aunque la interpretabilidad de las variantes no codificantes constituye un reto a abordar (Wray & Gratten, 2018). En el área de la genética psiquiátrica, hasta el momento, solo se han realizado algunos estudios de WGS en trastornos del espectro autista (Rodin et al., 2023; Wray & Gratten, 2018) o en la esquizofrenia (Alkelai et al., 2022; Khan et al., 2018), enfermedades con componente genético de aproximadamente el 80%. En cuanto a la depresión, recientemente se han llevado a cabo dos estudios de WES que han reportado una carga de variantes ultra-raras en los genes *SLC2A1* (Tian et al., 2021) y *FOXH1* (Zhou et al., 2021), respectivamente. Por otro lado, la WES ha permitido la identificación de genes causales, principalmente en la obesidad monogénica. Estos genes identificados, como el *BDNF*, *MC4R* y *PSCK1*, también se han encontrado

fuertemente asociados con la obesidad en estudios GWAS, lo que sugiere la importancia de utilizar la secuenciación del exoma para identificar nuevos loci en la obesidad común poligénica (Apalasy & Mohamed, 2015). Asimismo, para este fenotipo, en los últimos años, estudios WES como los realizados por Akbari y Curtis y sus respectivos colaboradores (Akbari et al., 2021; Curtis, 2022), con una amplia muestra, han contribuido a la identificación de genes en los que variantes raras influyen en el IMC. Además, unos pocos estudios han empleado la secuenciación dirigida de genes candidatos para la obesidad, por ejemplo, la secuenciación de los exones de *FTO* (Meyre et al., 2010) o la secuenciación de 29 loci previamente identificados mediante GWAS (Gerhard et al., 2013).

1.7. Implicaciones en la investigación y en la práctica clínica

Como se ha descrito, la depresión y la obesidad están estrechamente relacionadas e interactúan provocando una progresiva decadencia en el estado de salud de las personas que las padecen. Esta observación tiene implicaciones clínicas importantes. Por un lado, su coexistencia, la comorbilidad entre la depresión y la obesidad, supone un obstáculo para el tratamiento de cada enfermedad por separado. De hecho, como ya se ha mencionado, en pacientes con depresión, las disregulaciones biológicas relacionadas con la obesidad se han asociado con un cuadro más crónico de la enfermedad (Vogelzangs et al., 2011) y una escasa respuesta a los tratamientos antidepresivos estándares (Strawbridge et al., 2015). Del mismo modo, la depresión comórbida puede alterar la adherencia a los tratamientos contra la obesidad y afecciones relacionadas, al reducir la adherencia a las prescripciones de medicación y de estilo de vida (DiMatteo et al., 2000). Por otro lado, este vínculo puede representar una oportunidad en cuanto al tratamiento de pacientes con depresión y obesidad comórbidas: para este subgrupo específico, la consideración de un tratamiento que tenga efecto sobre ambas enfermedades puede ser más eficaz (Milaneschi et al., 2019).

No obstante, a la hora de seguir desarrollando nuevos tratamientos para pacientes con depresión y obesidad, la heterogeneidad de la depresión constituye un reto importante. La identificación de subgrupos de pacientes más homogéneos en los que se pueda maximizar el efecto del tratamiento resulta crucial (Milaneschi et al., 2019). Aunque se desconoce en gran medida hasta qué punto los factores genéticos podrían influir en la heterogeneidad entre pacientes (Nguyen et al., 2022), el desarrollo de los estudios genéticos -cuyo objetivo final es el de adquirir conocimiento sobre la etiología subyacente- resultaría fundamental para la identificación de potenciales biomarcadores y nuevas dianas terapéuticas más eficaces (Andreassen et al., 2023; Guo et al., 2022). Sin embargo, determinar cómo esas variantes influyen en los mecanismos biológicos subyacentes no es algo sencillo (Andreassen et al., 2023). Para obtener un conocimiento completo sobre la arquitectura genética de una enfermedad es necesario: i) identificar las variantes causales específicas subyacentes a señales genéticas (arquitectura genética); ii) determinar el impacto funcional de esas variantes (arquitectura funcional); y iii) determinar cómo influyen conjuntamente todas las variantes genéticas de riesgo en las vías biológicas de tipos celulares (arquitectura celular), tejidos y órganos específicos, a lo largo de las diferentes etapas de desarrollo, y en combinación con los factores ambientales (P. Zheng et al., 2016; Zhernakova et al., 2016). En esta dirección, el desarrollo de aproximaciones genómicas debe ir de la mano de la integración de otros niveles ómicos (por ejemplo, microbioma, epigenómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica) (ver Figura 4). Se trata de un reto enorme, que requiere estudios exhaustivos con animales, experimentos de biología celular y enfoques computacionales avanzados (Sullivan & Geschwind, 2019). La interpretación mecanicista actual también se ve limitada por el conocimiento incompleto de la función fisiológica de la mayoría de los genes y proteínas, incluida su interacción en redes y vías de señalización (Andreassen et al., 2023). Las metodologías de anotación funcional resultan fundamentales a la hora de otorgar significado biológico a las variantes no codificantes, características de enfermedades psiquiátricas comunes (Thurman et al., 2012; Visel et al., 2009). Con esta intención han surgido consorcios como ENCODE (ENCODE Project Consortium, 2011),

Roadmap (Roadmap Epigenomics Consortium et al., 2015) y GTEx (Aguet et al., 2017); que han contribuido a la elaboración de exhaustivos mapas reguladores y perfiles transcripcionales en todos los tipos celulares y tejidos. En concreto, el consorcio GTEx se ha encargado de estudiar el efecto de las variantes genéticas en el transcriptoma -esto es, el conjunto de genes que se expresan en una célula o tejido determinado en un momento dado-. De esta forma proporciona información de variantes genéticas que tienen un impacto en la expresión génica, conocidas como eQTL (del inglés, *expression quantitative trait loci*).

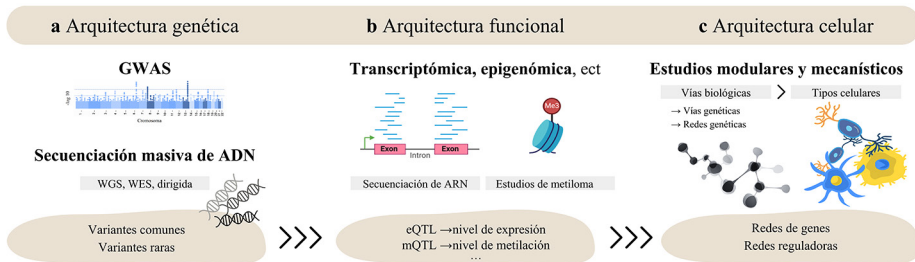


Figura 4. Arquitectura genética, funcional y celular de las enfermedades complejas.

a Los análisis genéticos identifican mediante evaluación de asociación variantes de riesgo para desarrollar la enfermedad compleja estudiada. Los estudios GWAS detectan variantes comunes de un único nucleótido o SNP (*single nucleotide polymorphism*). Las variantes raras (SNV, *single nucleotide variant*; CNV, *copy number variation*, u otras estructurales) se detectan usando metodologías de secuenciación masiva. Algunas de las variantes identificadas apuntan directamente a genes específicos. Sin embargo, la mayor parte de la variación genética reportada hasta la fecha se encuentra en regiones no codificantes que pueden tener funciones reguladoras muy diversas. **b** La asignación de variantes reguladoras no codificantes a los genes es imprecisa, ya que la regulación génica a menudo se produce a distancia y no implica necesariamente al gen más cercano. La integración de las variantes genéticas con datos ómicos multinivel resulta fundamental para identificar el impacto cuantitativo de la variación genética en estos fenotipos moleculares. **c** Los módulos y vías moleculares, que definen la arquitectura celular, pueden identificarse mediante análisis de vías o de redes de genes y redes reguladoras funcionales o los tipos celulares afectados por la variantes reguladoras asociadas a la enfermedad. Adaptado de Sullivan & Geschwind (2019).

En paralelo, los estudios de PRS pueden contribuir a la identificación de subgrupos de pacientes en base a sus perfiles genéticos (Lewis & Vassos, 2020; Torkamani et al., 2018). A día de hoy, el genotipado de pacientes es factible

económicamente, ya que el coste por paciente no es elevado en comparación con otras pruebas médicas. Además, la información genotípica sería un registro clínico para toda la vida del paciente (dado que la secuencia del genoma no cambia) y para todas las especialidades médicas en las que pueda ser de utilidad. Como se ha descrito, mediante estudios de PRS, se puede predecir el riesgo de padecer una determinada enfermedad, por lo que una posible utilidad sería el cribado de población sana, que permita la intervención preventiva a aquellos individuos que tengan un mayor riesgo genético de desarrollar estas enfermedades. Por otro lado, los PRS también tendrían utilidad a la hora de estratificar subgrupos de pacientes con riesgo de padecer depresión y obesidad comórbidas: un alto riesgo de obesidad predicho con un PRS de depresión, o viceversa, un alto riesgo de depresión predicho con un PRS de obesidad; podría marcar la pauta de un tratamiento conjunto de ambas enfermedades. Sin embargo, queda mucho por mejorar en los estudios de PRS para su aplicación en la clínica. La estandarización metodológica, así como el adecuado abordaje de cuestiones prácticas y éticas, son tareas pendientes. En cualquier caso, habría que considerar a los PRS dentro de modelos más complejos que también incluyan otros factores no genéticos, pero determinantes en la etiología y el desarrollo de estas enfermedades complejas. De esta forma, en el marco de una medicina personalizada, la consideración de factores genéticos y ambientales como predictores de enfermedad y como herramienta de estratificación, impulsarían estrategias de tratamiento más eficaces para cada subgrupo de pacientes, que ayuden a aliviar su sufrimiento y mejoren su salud y funcionalidad (Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance, 2021).



2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

Esta tesis se fundamenta en las siguientes tres hipótesis que tratan de contribuir a la identificación de los factores genéticos compartidos entre la depresión y la obesidad, así como a la evaluación de su potencial impacto funcional:

- A) La asociación observada entre la depresión y la obesidad podría explicarse en parte por la existencia de un perfil de susceptibilidad genética común entre estas enfermedades.
- B) El efecto acumulativo de variantes comunes constituye una parte importante de la heredabilidad de este tipo de enfermedades genéticamente complejas, aunque las variantes raras pueden conferir un riesgo sustancialmente mayor de enfermedad debido a un impacto más nocivo sobre la funcionalidad de la proteína afectada por dichas variantes.
- C) Los factores de riesgo genéticos compartidos podrían contribuir a la relación entre la depresión y la obesidad a través de la alteración de determinados mecanismos fisiológicos implicados en la aparición y desarrollo de ambas enfermedades. Por lo que la acumulación diferencial de variantes genéticas de riesgo a depresión en determinados conjuntos de genes definitorios de procesos biológicos -estimada a través de PRS específicos de esos conjuntos de genes- en los subgrupos de pacientes con depresión que además padezcan obesidad, contribuiría a determinar qué procesos biológicos estarían relacionados con el riesgo a desarrollar depresión y obesidad comórbidas.

Objetivos

Para evaluar estas hipótesis, el objetivo general establecido fue el de **contribuir al conocimiento de la arquitectura genética y funcional de la depresión y la obesidad comórbidas, así como el de priorizar genes y procesos biológicos de relevancia en esta comorbilidad**. Para ello, se realizaron tres estudios diferentes con objetivos específicos complementarios:

Estudio 1. *Influencia del polimorfismo genético Val66Met del gen BDNF en el trastorno depresivo mayor y el índice de masa corporal: Metaanálisis de 6.481 individuos*

- Objetivo 1. Evaluar la relación entre la depresión y el IMC, así como la influencia de la variante genética Val66Met del gen *BDNF* en dicha relación, en dos extensas cohortes independientes.

Estudio 2. *Identificación de variantes y genes asociados al riesgo de depresión y obesidad comórbidas. Un estudio de secuenciación masiva*

- Objetivo 1. Evaluar la contribución de las variantes comunes y raras identificadas en un subgrupo de individuos de la cohorte epidemiológica PISMA-ep a la fisiopatología de la depresión y la obesidad; proporcionando una visión general de las vías y procesos celulares trazados por esas variantes. Para ello:
 - Objetivo 1.1. Identificar variantes comunes asociadas a la depresión y la obesidad comórbidas y mapear los genes potencialmente afectados por esas variantes.
 - Objetivo 1.2. Evaluar la carga de variantes raras a nivel de gen en los fenotipos estudiados.
 - Objetivo 1.3. Determinar conjuntos de genes enriquecidos por las variantes y genes obtenidos en etapas previas del estudio.

Estudio 3. *Procesos biológicos asociados a la depresión y a la obesidad comórbidas a través del riesgo poligénico específico de conjuntos de genes*

- Objetivo 1. Evaluar el efecto acumulativo de variantes de riesgo de depresión a nivel de conjuntos de genes preseleccionados sobre el fenotipo comórbido de depresión y obesidad, así como evaluar la carga de variantes raras en los grupos de genes con significancia estadística. Para ello:
 - Objetivo 1.1. Seleccionar conjuntos de genes en función de la cobertura del panel de secuenciación dirigida -cuyos datos se emplearon en etapas sucesivas del estudio-.
 - Objetivo 1.2. Calcular PRS de depresión específicos de conjuntos de genes y evaluar su asociación con el fenotipo comórbido de depresión y obesidad, así como con el fenotipo de depresión sin obesidad.
 - Objetivo 1.3. Evaluar el impacto de la carga de variantes raras en los conjuntos de genes con significación estadística para el fenotipo comórbido mediante un análisis de carga en una cohorte independiente de datos de secuenciación dirigida.



3. METODOLOGÍA GENERAL



3. METODOLOGÍA GENERAL

3.1. Muestras incluidas en los estudios

PISMA-ep

El estudio PISMA-ep es un estudio transversal, basado en una amplia muestra comunitaria, representativa de la población general adulta de la comunidad de Andalucía, al sur de España (Cervilla et al., 2016). Este estudio se desarrolló como una iniciativa del Plan Integral de Salud Mental de Andalucía (PISMA), mediante el cual el Servicio Andaluz de Salud (SAS) pretendía establecer la prevalencia de los trastornos mentales más frecuentes en la región andaluza y detectar sus potenciales factores de riesgo -tales como factores sociales, factores psicológicos o factores genéticos, entre otros- en esta muestra representativa, así como crear una cohorte base para potenciales seguimientos o estudios prospectivos. Las entrevistas del estudio tuvieron lugar entre 2013 y 2014. Los criterios de inclusión fueron: tener entre 18 y 75 años, y haber residido al menos un año en Andalucía. Los participantes fueron excluidos si no podían completar la entrevista por enfermedad, si no hablaban español con fluidez, si presentaban deterioro cognitivo grave o discapacidad intelectual, o si estaban institucionalizados (residían habitualmente en una institución, por ejemplo, hospital, prisión, etc.).

Siguiendo los niveles estándar de estratificación de la población, se seleccionó a los participantes utilizando un método aleatorio simple de asignación, y además se les entrevistó por personas entrenadas siguiendo el método *door-knocking* (que se traduciría al castellano como “llamar a la puerta”). En el proceso de selección se tuvieron en cuenta cuotas de edad y sexo. De los 5.496

hogares seleccionados inicialmente, 3.892 (70,8%) fueron sustituidos por falta de respuesta o por no incluir a ningún participante elegible, mientras que 989 (16,3%) se negaron a participar. Finalmente, 4.507 (83,7%) individuos completaron su participación, y 4.286 de ellos (78%) proporcionaron una muestra biológica (saliva) para el análisis genético.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de la Universidad de Granada. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito, y todos los procedimientos del estudio cumplieron las normas éticas, es decir, la Declaración de Helsinki de 2008, y los comités nacionales e institucionales pertinentes sobre experimentación humana. En el trabajo de Cervilla y colaboradores (Cervilla et al., 2016) se detalla una descripción completa del protocolo del estudio PISMA-ep.

Para todos los individuos incluidos en el estudio PISMA-ep se recogió información acerca de variables sociodemográficas, clínicas, y antropométricas -entre otras- mediante cuestionarios validados e instrumentos clinimétricos. Las principales variables fenotípicas consideradas para los estudios incluidos en esta tesis fueron las siguientes:

- **Depresión.** Se empleó la *Mini-International Neuropsychiatric Interview* (MINI) para determinar el diagnóstico de los trastornos mentales (Sheehan et al., 1998). La MINI se compone de módulos, correspondientes a diferentes categorías diagnósticas de trastornos psiquiátricos compatibles con los criterios de las previamente mencionadas herramientas DSM-IV y CIE-10.
- **IMC y obesidad.** Se obtuvieron mediciones autoinformadas de altura y peso de cada participante. El IMC se calculó como el peso (en kilogramos) dividido por la altura (en metros cuadrados): $\text{peso [kg]} / \text{altura [m}^2\text{]}$. La categorización de la obesidad se obtuvo aplicando puntos de referencia de corte internacionales establecidos por la OMS: bajo peso (IMC < 18,5 kg/m²), peso normal (IMC 18,5-24,99 kg/m²), sobrepeso (IMC 25,0-29,99 kg/m²) y obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) (Aronne, 2002).

Además, se obtuvo una muestra biológica de cada participante con un kit de recogida de ADN de saliva Oragene® (OG-500; DNA Genotek Inc., Kanata, ON, Canadá). Se utilizó el protocolo del kit de recogida de saliva Oragene® para la extracción de ADN. Las muestras originales de ADN se prepararon para ser almacenadas a -80 °C en formato de placa matrix. La cuantificación del ADN se midió utilizando el Infinite® M200 PRO Multimode Microplate Reader (Tecan, Research Triangle Park, NC, EE.UU.).

La cohorte PISMA-ep se empleó en todos los estudios incluidos en esta tesis (Estudios 1, 2 y 3).

Radiant

La cohorte Radiant incluye individuos procedentes de varias cohortes descritas en detalle en los siguientes estudios: el estudio DeNT (*Depression Network*) (Farmer et al., 2004), el estudio DeCC (*Depression Case-Control*) (Cohen-Woods et al., 2009) y el estudio GENDEP (*Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression*) (Uher et al., 2009). El estudio DeNT de vinculación de pares de hermanos afectados incluye casos con depresión unipolar recurrente recogidos en siete centros europeos y uno estadounidense. El DeCC es un estudio de casos y controles que reclutó individuos en tres centros del Reino Unido. Todos los participantes en los estudios DeCC y DeNT habían experimentado al menos dos episodios de depresión de gravedad al menos moderada. El estudio GENDEP incluye individuos con uno o más episodios de depresión de gravedad al menos moderada reclutados en nueve centros europeos. En total se reclutaron 3.244 individuos (2.434 individuos con depresión y 810 controles). Los estudios fueron aprobados por los comités éticos locales y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes. Las principales variables fenotípicas consideradas fueron la afección de depresión y el IMC:

- El **diagnóstico de depresión** se determinó mediante la entrevista SCAN (del inglés, *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry*) (Wing et al., 1990). La entrevista SCAN es un conjunto de herramientas

creadas por la OMS para el diagnóstico mental en la edad adulta. El sistema SCAN fue denominado originalmente PSE (*Present State Examination*) pero desde su versión 10 (PSE-10) el nombre más aceptado es SCAN. En la muestra de los controles se comprobó la ausencia a lo largo de la vida de cualquier trastorno psiquiátrico mediante una versión modificada de la entrevista PHS (del inglés, *Past History Schedule*), que permite realizar una clasificación de la psicopatología “de toda la vida” (McGuffin et al., 1986).

- El **IMC** se calculó a partir del peso y la estatura autodeclarados. Las medidas se obtuvieron durante la entrevista SCAN para los individuos con depresión y durante las entrevistas telefónicas para los controles. La fiabilidad de los autoinformes de estatura y peso se evaluó en el conjunto de datos GENDEP, donde también se disponía de estatura y peso medidos. Las correlaciones entre la altura, el peso y el IMC medidos y los autoinformados fueron de 0,97; 0,95 y 0,95; respectivamente.

Por otra parte, se obtuvieron muestras de ADN que fueron almacenadas en el banco de ADN del *Centre National de Génotypage* (CNG), Evry, Francia. Todas las muestras de ADN se sometieron a un exhaustivo control de calidad que se llevó a cabo bajo el control del Sistema LIM (*Laboratory Information Management*) (Lewis et al., 2010).

Esta cohorte se empleó en el Estudio 1 de esta tesis. Además, también forma parte de las cohortes -a continuación descritas- que constituyeron la muestra diana del Estudio 3.

PGC-MDD29, Wray y colaboradores (2018)

A partir de 29 conjuntos de datos (24 cohortes contribuyentes), un total de 42.455 muestras de ascendencia europea, el PGC-MDD29 (Wray et al., 2018) reunió medidas fenotípicas y genotípicas a nivel de genoma completo. La muestra analítica principal incluida en este trabajo se basó en 25 -de los

29 conjuntos de datos- que sumaban un total de 35.860 participantes, de los cuales 14.172 eran individuos con depresión (casos diagnosticados según la clasificación DSM-IV utilizando instrumentos diagnósticos estructurados) y 21.688 eran controles. En el estudio de Wray y colaboradores (Wray, S, et al., 2018) se detallan características adicionales de estas cohortes.

En cuanto al otro fenotipo de interés para esta tesis -la obesidad-, del total de 35.860 participantes, 15.373 tenían registro de IMC. A partir de este dato, se establecieron las categorías de obesidad/no obesidad, aplicando puntos de referencia de corte internacionales establecidos por la OMS: no obesidad ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$) y obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (Aronne, 2002).

La recopilación de datos fue aprobada por la junta de revisión institucional local de cada centro o por el comité de ética médica, que eximió de la necesidad de consentimiento informado para el uso de los conjuntos de datos desagregados.

Los datos fenotípicos y genotípicos de estos estudios se incluyeron en el Estudio 3 de esta tesis como muestra diana.

Summary statistics de depresión, Als y colaboradores (2023)

En el Estudio 3 se utilizó como muestra de descubrimiento el último GWAS en depresión (Als et al., 2023). Los datos están disponibles en el repositorio de la Fundación Lundbeck para la investigación en psiquiatría integrativa (iPsych) (<https://ipsych.dk/en/research/downloads/>). Se descargaron y emplearon los que excluían las cohortes del del PGC-MDD29 (Wray et al., 2018). En total se incluyeron 935.738 individuos (268.615 casos con depresión y 667.123 controles).

3.2. Aproximaciones genómicas

Genotipado por microarray: identificación de variantes comunes

La muestra Radiant empleada en el Estudio 1 fue genotipada en el CNG utilizando la tecnología de microarray de genotipado Human610-Quad de Illumina. Se aplicaron estrictos procedimientos de control de calidad descritos por Lewis y colaboradores (Lewis et al., 2010). Los individuos fueron excluidos si sus datos genotípicos mostraban una tasa de falta de heterocigosidad anormal ($>1\%$), si la asignación de sexo entraba en conflicto con los datos fenotípicos, si estaban emparentados (hasta segundo grado) con otros miembros del estudio, o si eran de ascendencia no europea. Los SNP con una MAF $<1\%$ o que no cumplieren el equilibrio Hardy-Weinberg (HWE) ($P < 1 \times 10^{-5}$) fueron excluidos. La información genotípica para el polimorfismo incluido en el Estudio 1 fue extraída de estos datos de genotipado.

Los datos genotípicos individuales de todas las muestras procedentes del PGC-MDD29 (Wray et al., 2018) empleados en el Estudio 3 se procesaron utilizando el pipeline “ricopili” desarrollado por el PGC con el que se realizaron procedimientos estandarizados de control de calidad, de imputación y de análisis (Ripke et al., 2014). Los SNP y los polimorfismos de inserción-delección se imputaron utilizando el panel de referencia multiancestral del Proyecto 1000 Genomas (Durbin et al., 2010). Los genotipos se sometieron a un control de calidad e imputación centralizados, como se describe exhaustivamente en el estudio de Wray y colaboradores (Wray et al., 2018). A partir de los datos genotípicos estandarizados se llevó a cabo un control de calidad adicional con los siguientes parámetros: se excluyeron los individuos con una tasa baja de marcadores genotipados ($< 99\%$), los que mostraban discordancia entre el sexo genético y el declarado, los que tenían valores atípicos de heterocigosidad (coeficiente F fuera de ± 3 sd de la media de la población) y los outleiers de ascendencia (± 3 sd de las medias de los dos primeros componentes principales de la población). Además, para el control de calidad del genotipo, se excluyeron las variantes con una tasa de omisión menor del 2%, una MAF $< 0,05$ y que presentaban un equilibrio de Hardy-Weinberg menor de 1×10^{-6} . En la Tabla 3 se detalla el número de individuos y de SNP finalmente incluidos para cada cohorte.

Tabla 3. Características de los conjuntos de datos del PGC analizados

Estudio	País	SNP, No.	Muestra, No.	Casos Depresión, No. (%)
BOMA	Alemania	4.988.803	1.872	587 (31,4)
COFAMS	Australia	4.018.472	215	103 (47,9)
PsyCoLaus	Suiza	3.368.052	1.921	502 (26,1)
Edinburgh	Escocia	4.630.891	642	365 (56,9)
GENPOD/NewMeds	Reino Unido	5.074.922	3.288	476 (56,9)
DepGenesNetwork	Estados Unidos	5.558.991	825	418 (50,7)
GenRED2	Estados Unidos	5.548.379	1.180	752 (63,7)
GSK MPIP	Alemania	5.016.680	1.751	897 (51,2)
Harvard i2b2	Estados Unidos	5.014.563	1.862	793 (42,6)
MPIP MARS 650	Alemania	3.674.629	1.152	624 (54,2)
MPIP MARS OMNIex	Alemania	5.245.151	661	272 (41,1)
NTR/NESDA	Países Bajos	4.606.622	3.082	1.487 (48,2)
QIMR I317	Australia	3.844.900	940	562 (59,8)
QIMR I610	Australia	4.908.077	1.053	483 (45,9)
QIMR COEX	Australia	3.751.810	1.044	533 (51,1)
RADIANT- United Kingdom	Reino Unido	7.701.786	3.218	1.848 (57,4)
RADIANT-Germany	Alemania	4.812.520	768	325 (42,3)
RADIANT-Ireland	Irlanda	4.677.889	441	109 (24,7)
RADIANT-USA	Estados Unidos	4.724.628	560	214 (38,2)
RADIANT-Demark	Dinamarca	3.887.220	632	130 (20,6)
Rotterdam	Países Bajos	5.041.775	1.263	232 (18,4)
SHIP-0	Alemania	5.070.496	1.435	361 (25,2)
SHIP-TREND	Alemania	6.679.776	646	160 (24,8)
STAR*D	Estados Unidos	2.897.226	1.724	863 (50,1)
TwinGene	Suecia	5.692.914	3.685	1.076 (29,2)

Abreviaturas: No, número; BOMA, *Bonn/Mannheim study*; COFAMS, *Cognitive Function and Mood study*; PsyCoLaus, *Psychiatric arm of the population-based CoLaus study*; GENPOD/ NewMeds, *GENetic and clinical Predictors Of treatment response in Depression/New Medications in Depression and Schizophrenia*; GenRED, *Genetics of Recurrent Early-Onset Depression*; GSK, *GlaxoSmithKline*; MPIP, *Max Planck Institute of Psychiatry*; i2b2, *Informatics for Integrating Biology & the Bedside*; MARS, *Munich Antidepressant Response Signature*; NTR/NESDA, *Netherlands Twin Register/Netherlands Study of Depression and Anxiety*; QIMR, *Queensland Institute of Medical Research*; SHIP, *Study of Health in Pomerania*; STAR*D, *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression study*.

Secuenciación dirigida NGS: identificación de variantes comunes y raras

En los Estudios 2 y 3 se utilizaron datos de secuenciación dirigida de un subgrupo de individuos de la cohorte PISMA-ep (N=654). En el diseño del panel de secuenciación dirigida de ADN se incluyeron regiones genómicas específicas de interés en depresión y obesidad, respectivamente, basadas en genes candidatos tradicionales para estos trastornos, así como loci significativamente asociados en metaanálisis de GWAS recientes -disponibles en el momento del diseño del estudio- de depresión (Wray, S, et al., 2018) y de obesidad (Locke et al., 2015) (Figura 5). Las librerías se prepararon mediante captura por hibridación siguiendo el protocolo *SeqCap EZ HyperCap v2.3* (Roche) y se realizó una secuenciación *pair-end* de 75 pares de bases (pb) de longitud de lectura en la plataforma NextSeq 500 de Illumina. Se secuenciaron todos los exones de 357 genes y 979 regiones no codificantes, distribuidas en 414 genes, (~1,5Mb) (las regiones cubiertas se detallan en la **Tabla Suplementaria 1, en Anexos**).

El análisis bioinformático primario de las lecturas obtenidas se llevó a cabo de acuerdo con las *guidelines* de GATK (Van der Auwera et al., 2013). Se analizó la calidad de las reads generadas por el secuenciador en formato FASTQ y se descartaron las de baja calidad. Las secuencias restantes se alinearon con el genoma de referencia GRCh37(hg19), eliminando los alineamientos de baja calidad. Posteriormente, se identificaron las variantes (SNV e INDEL pequeñas). Las variantes resultantes se anotaron utilizando Cellbase (Bleda et al., 2012): se añadió información relativa a su genotipo, frecuencia poblacional, la ontología de secuencia (SO, del inglés, *sequence ontology*) de la variante, el gen y los transcritos a los que podría afectar, su nomenclatura HGVS, el grado de conservación (GERP) (Davydov et al., 2010), su nivel de patogenicidad (SIFT (Ng & Henikoff, 2003), Polyphen (Adzhubei et al., 2013), CADD (Rentzsch et al., 2019) y su importancia clínica según las bases de datos OMIM (Amberger et al., 2015) (<https://www.omim.org/>) y ClinVar (Landrum et al., 2018).

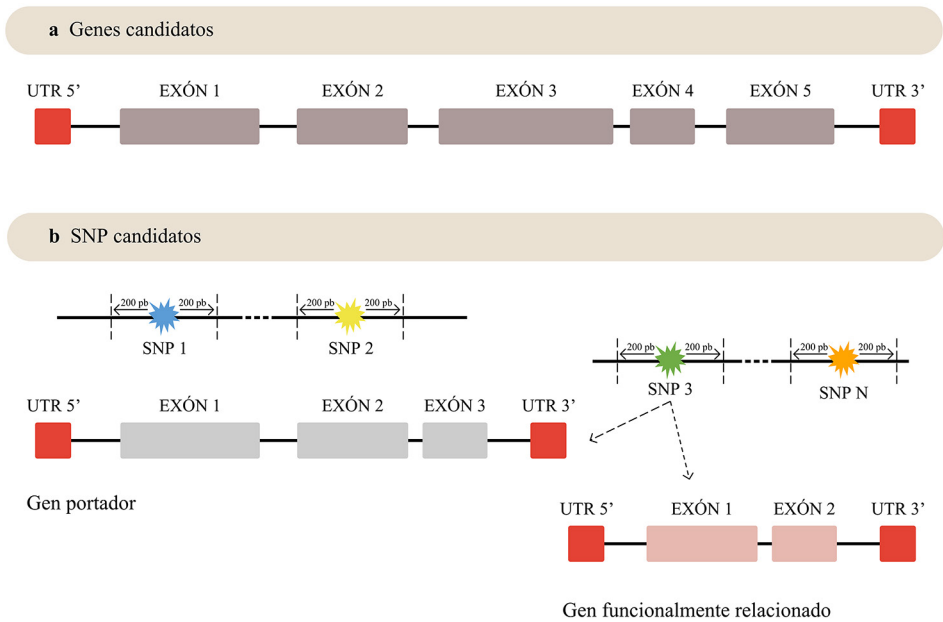


Figura 5. Esquema de la estrategia de diseño del panel de secuenciación dirigida.

a Para todos los genes incluidos en el panel, se capturaron las regiones codificantes y las UTR, excepto para los genes *FTO* y *MC4R*, para los que se capturó la región completa, dado su alto interés según los estudios de genes candidatos en depresión y obesidad. **b** Se capturaron los 200 pb flanqueantes a los SNP candidatos localizados en regiones intrónicas y los exones y regiones UTR de genes funcionalmente relacionados con estos polimorfismos, así como las de genes cercanos en distancia. En total, se cubrieron ~1,5Mb (todos los exones codificantes de 357 genes y 979 regiones no codificantes, distribuidas en 414 genes, ver **Tabla Suplementaria 1, en Anexos**). Abreviaturas: SNP (*single nucleotide polymorphism*)

Estimación de puntuaciones de riesgo poligénicas (PRS)

En el Estudio 3 se calcularon PRS de depresión a nivel de conjunto de genes para cada individuo de la muestra diana (Wray et al., 2018). Para ello se utilizó la herramienta PRSice2, empleando C+T (*clumping + threshold*). De tal forma que se seleccionan los SNPs más significativos entre aquellos que están en desequilibrio de ligamiento (*clumping*) y que tengan una P inferior al umbral (*threshold*) establecido. Los parámetros de ajuste de *clumping* en PRSice2 fueron de R^2 0,1 y tamaño de ventana 250 kb, siendo R^2 una medida de desequilibrio de ligamiento con valores entre cero y uno. Se consideró un único *threshold* de $P = 0,05$ para prefiltrar la inclusión de variantes procedentes de la muestra

descubrimiento (Als et al., 2023) con la intención de evitar el sobreajuste al comparar conjuntos de genes y mejorar la eficiencia computacional.

Los conjuntos de genes evaluados se obtuvieron del Consorcio de Ontología Genética (GO) (Camon et al., 2004; Gene Ontology Consortium, 2004) y Reactome (Fabregat et al., 2018). De entre los términos GO, se seleccionaron los correspondientes a procesos biológicos (GO:BP). Se emplearon estas bases de datos con el objetivo de tener una representación de términos descriptivos de procesos biológicos que involucran un conjunto de genes a nivel celular (definidos en GO:BP) y de vías de señalización celular canónicas (definidas en Reactome).

3.3. Análisis estadísticos

Todos los análisis descritos a continuación se realizaron en el entorno y lenguaje de programación R.

Modelos lineales generalizados

Se emplearon modelos lineales generalizados o GLM (del inglés, *general linear model*) para evaluar la asociación de las diferentes variables independientes, tales como el efecto aditivo de los diferentes polimorfismos estudiados (Estudios 1 y 2), así como los PRS (Estudio 3) con las diferentes variables respuesta, o dependientes, incluidas en esos estudios. Para la variable respuesta continua IMC (Estudio 1) se utilizó regresión lineal. Para las variables respuesta dicotómicas, aquellas que definían la presencia/no presencia del fenotipo estudiado - (i) depresión (Estudios 1 y 2), (ii) obesidad (Estudio 2), (iii) comorbilidad de depresión y obesidad (Estudios 1 y 3) y (iv) depresión sin obesidad (Estudio 3), se emplearon regresiones logísticas. En todos los estudios se incluyeron como variables covariables -al menos- el sexo y la edad.

En el Estudio 1, los estadísticos resultantes de los análisis de asociación en

las cohortes de descubrimiento y replicación se metaanalizaron empleando el paquete 'meta' de R. Se optó por un metanálisis de efectos fijos debido a que todos los participantes incluidos eran de ascendencia europea, tanto en los estudios originales como en los de la fase de replicación. La heterogeneidad entre los estudios primarios se evaluó mediante la estadística I^2 (Higgins et al., 2003).

En el Estudio 2, con el objetivo de obtener una estimación fiable del estadístico de asociación OR (odds ratio) ajustado por covariables, se aplicó un método de bootstrap con 10.000 remuestreos empleando el paquete 'Boot' de R (v 1.3.28). Se obtuvieron intervalos de confianza (IC) del 95% para las OR ajustadas por covariables. Las asociaciones en las que 1 no se incluyó en este intervalo se consideraron significativas.

En el Estudio 3, las P obtenidas de las regresiones logísticas, se corrigieron por múltiples tests usando el método FDR. Un $FDR < 0,05$ se consideró como umbral de significación estadística. Además, se indicaron los casos en los que también se superaba la corrección por múltiples tests de Bonferroni.

Evaluación de la carga genética con SKAT-O

La evaluación de la carga de variantes raras a nivel de gen (Estudio 2) y a nivel de grupo de genes (Estudio 3) se realizó empleando el test SKAT-O (del inglés, *sequence kernel association test-optimal*) implementado en el paquete de R 'SKAT' (v 2.2.4). El método SKAT-O evalúa la variabilidad genética acumulada en regiones genómicas definidas y la asociación de esa variabilidad con la variable respuesta estudiada. Se aplicó un ajuste por tamaño muestral pequeño (< 2.000) y se consideró un umbral máximo de MAF de 0.05. El sexo y la edad se incluyeron como covariables. Se llevaron a cabo 10.000 remuestreos bootstrap para calcular las P empíricas y controlar la tasa de error global o FWER (del inglés, *family-wise error rate*), por lo que el umbral de significación se determinó con una P empírica < 0.05 .

Análisis de enriquecimiento de vías celulares

Los análisis de enriquecimiento de conjunto de genes o GSEA (del inglés, *Gene-set Enrichment Analysis*) se realizaron en el Estudio 2 utilizando el test de Fisher, implementado en el paquete de R 'gprofiler2' (v 0.2.1). El estadístico resultante fue la P de enriquecimiento que se corrigió por múltiples tests usando el método FDR. Aquellos conjuntos de genes con $FDR < 0.05$ se consideraron significativas. Los grupos de genes evaluados se obtuvieron GO:BP y de Reactome con el mismo objetivo descrito en el apartado de Estimación de PRSs (**3.2. Aproximaciones genómicas**): tener una representación de términos descriptivos de procesos biológicos que involucran un conjunto de genes a nivel celular (definidos en GO:BP) y de vías de señalización celular canónicas (definidas en Reactome).





4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Estudio 1: *Influencia del polimorfismo genético Val66Met del gen BDNF en el trastorno depresivo mayor y el índice de masa corporal. Metaanálisis de 6.481 individuos*

Introducción

La evidencia de un perfil genético de susceptibilidad compartido entre la depresión y la obesidad (Milaneschi et al., 2019, 2020) ha dado lugar a diferentes aproximaciones de estudio que han tratado de dilucidar los factores genéticos de riesgo comunes entre estas enfermedades. En cuanto al estudio de genes candidatos, uno de los genes más estudiados ha sido el *BDNF*. Este gen codifica una neurotrofina implicada en procesos como la neurogénesis y la neuroplasticidad (Park & Poo, 2013; Zagrebelsky & Korte, 2014). Su implicación en la fisiopatología de trastornos del estado de ánimo ha sido ampliamente estudiada (Castrén & Monteggia, 2021). Se ha observado que la expresión de este gen está reducida en muestras postmortem tomadas de cerebros de pacientes con depresión (Dwivedi, 2013), en particular en el hipocampo (Dunham et al., 2009; Ray et al., 2014; Thompson Ray et al., 2011) y la amígdala (Guilloux et al., 2012). Por el contrario, el tratamiento antidepresivo aumenta la expresión de *BDNF* en cerebros de individuos con depresión (Chen et al., 2001). Por otro lado, el *BDNF* está implicado en la regulación del equilibrio energético, la ingesta de alimentos y el comportamiento alimentario (Noble et al., 2011), por lo que también ha sido un gen explorado en estudios de obesidad y otras condiciones físicas relacionadas (Sandrini et al., 2018). Se han encontrado niveles bajos de *BDNF* circulante en individuos con obesidad (Celik Guzel et al., 2014; Roth et al., 2013), así como una asociación inversa entre la concentración periférica de *BDNF* y el IMC (Lommatzsch et al., 2005).

Una variante genética común ampliamente estudiada del gen *BDNF* es el polimorfismo Val66Met (también conocido como rs6265). Este SNP conlleva modificaciones estructurales de la proteína y los consiguientes cambios funcionales en los circuitos neuronales. En concreto, se ha demostrado que el alelo Met altera el tráfico y la liberación de BDNF, lo que posiblemente dificulta la plasticidad neuronal y otros procesos críticos para una adecuada función cerebral (Baj et al., 2013; Egan et al., 2003). Diversos estudios han reportado este alelo como un factor de riesgo a desarrollar varios trastornos neuropsiquiátricos, incluida la depresión (Bath & Lee, 2006; Castrén & Monteggia, 2021; Chen et al., 2008; Neves-Pereira et al., 2002; Youssef et al., 2018), así como para la obesidad (Goldfield et al., 2021; Xu & Xie, 2016). En esta dirección, el objetivo de este estudio es explorar la influencia de la variante genética Val66Met en la asociación entre la depresión y el IMC en dos grandes cohortes independientes.

Métodos

Cohortes de estudio

Un total de 3.237 individuos de la cohorte PISMA-ep (Cervilla et al., 2016) constituyó la muestra de descubrimiento; mientras que la muestra de replicación la constituyeron 3.244 participantes del estudio Radiant (Lewis et al., 2010). Todos los individuos incluidos tenían ancestría europea. En cada caso, los comités éticos locales aprobaron los estudios y los consentimientos informados escritos. Para una descripción más detallada de las características de esta cohorte ver apartado **3.1. Muestras incluidas en los estudios.**

Genotipado

El polimorfismo genético Val66Met del gen *BDNF* fue genotipado en las muestras de la cohorte PISMA-ep usando las sondas de genotipado TaqMan® StepOnePlus™ y el sistema de PCR a tiempo real (*Real-Time PCR*) (Applied Biosystems, Foster City, California, USA).

En el caso de las muestras de la cohorte Radiant, la información genotípica para la variante Val66Met fue extraída de los datos genotipados por microarray (3.2. Aproximaciones genómicas).

Análisis estadísticos

Se realizó el test χ^2 para comparar si había una distribución diferente de sexos y frecuencia alélica del polimorfismo Val66Met entre casos de depresión y controles. Además, se empleó el test t para evaluar la diferencia de medias de edad e IMC entre los dos grupos de estudio. Por otro lado, se evaluó si la variante estudiada cumplía el equilibrio de Hardy-Weinberg en toda la muestra, así como entre controles y casos por separado. Se utilizó el paquete 'stats' de R para realizar los tests χ^2 y los test t , así como para los modelos de regresión. El paquete 'SNPassoc' de R se utilizó para determinar el equilibrio de Hardy-Weinberg. Por último, el paquete 'meta' de R se empleó para realizar los metaanálisis.

Se evaluó la asociación entre la variable respuesta dicotómica de estado de depresión (sí/no) y el IMC, así como entre esa misma variable respuesta y el polimorfismo Val66Met, asumiendo un modelo de herencia aditivo. Por otro lado, se evaluó la asociación de esta variante genética con el IMC. Los estadísticos resultantes de los análisis de asociación en las cohortes de descubrimiento y replicación se metaanalizaron, tal y como se describe en el apartado 3.3. **Análisis estadísticos.**

Por último, se comprobó la interacción entre el polimorfismo Val66Met y la depresión sobre los valores de IMC empleando un modelo de regresión lineal. El sexo y la edad se incluyeron como covariables en los modelos de regresión. Además, se realizó un metaanálisis de efectos fijos calculando el tamaño del efecto como la diferencia estandarizada de las medias del IMC entre los dos grupos comparados.

Resultados

Cohortes de estudio

El número total de individuos incluidos de la cohorte PISMA-ep fue de 3.237. Entre estos encontramos 212 casos con depresión y 3.025 controles. La distribución de sexos entre los dos grupos de estudio fue significativamente diferente ($\chi^2 = 39,66$; $P = 3,02 \times 10^{-10}$), siendo más elevada la proporción de mujeres en el grupo de casos. En cuanto a la distribución de edades, la media de edad en el grupo de controles fue significativamente inferior que en el de casos ($t = 5,93$; $P = 1,05 \times 10^{-8}$) (Tabla 4).

La cohorte de estudio Radiant incluía un total de 3.244 individuos: 2.434 casos de depresión y 810 controles psiquiátricamente sanos. También se observaron diferencias significativas en cuanto a la distribución de sexos ($\chi^2 = 21,18$; $P = 9,37 \times 10^{-6}$), siendo más elevada la proporción de mujeres en el grupo de casos, y a la media de edades entre los dos grupos de estudio ($t = 10,374$; $P = 2,20 \times 10^{-16}$), la media de edad en el grupo de casos fue también significativamente superior que en el de controles (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de sexo y edad en las cohortes PISMA-ep y Radiant

	PISMA-ep		Radiant	
	Casos Depresión	Controles	Casos Depresión	Controles
Muestra, No. (%)	212 (6,55)	3.025 (93,45)	2.434	810
Sexo, No. (%)				
Hombre	62 (29,25)	1.569 (51,87)	734 (30,16)	313 (38,64)
Mujer	150 (70,75)	1.456 (48,13)	1.700 (69,84)	497 (61,36)
Test χ^2 (χ^2 ; df; P)	39,66; 1; $3,02 \times 10^{-10}$		21,18; 1; $9,37 \times 10^{-6}$	
Edad, media (SD)	49,14 (15,16)	42,75 (15,05)	45,22 (12,16)	39,89 (13,70)
Test t (t ; df; P)	5,93; 241,06; $1,05 \times 10^{-8}$		10,37; 1168,1; $2,20 \times 10^{-16}$	

Abreviaturas: No., número; χ^2 , test chi-cuadrado; df, degree of freedom ; P, p valor ; SD, standard deviation

Asociación entre la depresión y el IMC

Tanto en la cohorte PISMA-ep como en la Radiant, se observó una asociación estadísticamente significativa entre la depresión y los valores IMC ($t = 5,01$, $P = 1,07 \times 10^{-6}$; $t = -9,56$, $P < 2,20 \times 10^{-16}$, respectivamente). Los individuos con depresión mostraron un IMC medio superior al de los controles (Tabla 5). Los modelos de regresión logística ajustados por sexo y edad, considerando la depresión como variable binaria de respuesta, reportaron un riesgo de 1,07 y 1,08 veces mayor, respectivamente, de padecer este trastorno psiquiátrico al incrementarse el IMC (Tabla 5).

Tabla 5. Estadísticos de la asociación entre la depresión y el IMC en las cohortes de estudio PISMA-ep y Radiant

	PISMA-ep		Radiant	
	Casos Depresión	Controles	Casos Depresión	Controles
Muestra, No. (%)	212 (6,55)	3.025 (93,45)	2.434	810
Media IMC (SD)	26,04 (4,37)	26,04 (4,37)	26,40 (5,52)	24,33 (4,50)
Test χ^2 (χ^2 ; df; P)	5,01; 227,94; $1,07 \times 10^{-6}$		9,56; 1678,61; $P < 2,20 \times 10^{-16}$	
GLM (OR [IC95%]; P)	1,07 [1,04-1,10]; $4,73 \times 10^{-7}$		1,08 [1,06-1,10]; $5,62 \times 10^{-15}$	

Abreviaturas: No., número; IMC, índice de masa corporal; SD, standard deviation; χ^2 , test chi-cuadrado; df, degree of freedom; P, p valor; GLM, general lineal model; OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza

Asociación entre el polimorfismo Val66Met y la depresión

Las frecuencias alélicas del polimorfismo Val66Met resultaron estar en equilibrio de Hardy Weinberg en casos y controles de ambas cohortes (ver Tabla 6). No se hallaron diferencias significativas en la distribución de frecuencias alélicas del polimorfismo entre casos y controles en ninguna de las dos cohortes de estudio. El modelo de regresión logística ajustado por sexo, edad e IMC tampoco reportó una asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo y la depresión (OR = 1,034; IC (95%) = [0,807-1,313]; $P = 0,786$ / OR = 1,099; IC (95%) = [0,948-1,277]; $P = 0,214$). Tras metaanalizar

las dos cohortes la asociación se mantuvo no significativa (OR = 1,086; IC (95%) = [0,956-123]; P = 0,206).

Tabla 6. Frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo Val66Met en los casos de depresión y controles de las cohortes PISMA-ep y Radiant

	PISMA-ep		Radiant	
	Casos Depresión	Controles	Casos Depresión	Controles
Freq. alélicas				
Val, No. (%)	332 (78,3)	4.772 (78,9)	3.882 (79,8)	1.309 (80,8)
Met, No. (%)	92 (21,70%)	1278 (21,12%)	986 (20,25%)	311 (19,20%)
Freq. genotípicas				
Val/Val, No. (%)	133 (62,7)	1.874 (62,0)	1.541 (63,3)	529 (65,3)
Met/Val, No. (%)	66 (31,1)	1.024 (33,9)	800 (32,9)	251 (31,0)
Met/Met, No. (%)	13 (6,1)	127 (4,2)	93 (3,8)	30 (3,7)
Test χ^2 (χ^2 ; df; P)	2,168; 2; 0,338		1,065; 2; 0,587	
GLM (OR [IC 95%]; P)	1,034 [0,807;1,313]; 0,786		1,099 [0,948;1,277]; 0,214	
metagen (OR [IC 95%]; P)	1,086 [0,956-1,233]; 0,206			

Abreviaturas: No., número; SD, standard deviation; χ^2 , test chi-cuadrado; df, degree of freedom ; P, p valor; GLM, general lineal model; OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza

Asociación entre el polimorfismo Val66Met y el IMC

En cuanto a la asociación del polimorfismo con el IMC, tampoco se encontró una asociación significativa ni en la cohorte PISMA-ep ni en la cohorte Radiant al analizar la muestra entera incluyendo como covariables sexo y edad (β = -0,194; IC (95%) = [-0,447-0,060]; P = 0,135 / β = -0,064; IC (95%) = [-0,384-0,255]; P = 0,693) y considerando los casos de depresión y controles por separado (ver Tabla 7). El metaanálisis tampoco reportó resultados significativos (β = -0,14; IC (95%) = [-0,342-0,055]; P = 0,156).

Tabla 7. Estadísticos de asociación del polimorfismo Val66Met y el IMC

Cohorte	N	Muestra entera	Casos Depresión	Controles
		β [IC 95%]; P	β [IC 95%]; P	β [IC 95%]; P
PISMA-ep	3.237	-0,19 [-0,44;0,60]; 0,14	-0,46 [-1,71; 0,79]; 0,47	-0,17 [-0,43; 0,08]; 0,19
Radiant	3.244	-0,06 [-0,38;0,26]; 0,69	-0,21 [-0,59; 0,18]; 0,30	0,36 [-0,19; 0,90]; 0,20
metaanálisis	6.481	-0,14 [-0,34;0,06]; 0,16	-0,23 [-0,60;0,14]; 0,23	-0,08 [-0,31;0,16]; 0,52

Abreviaturas: No., número; SD, standard deviation; χ^2 , test chi-cuadrado; df, degree of freedom; P, p valor; GLM, general lineal model; OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza

Interacción entre el polimorfismo Val66Met y la depresión sobre el IMC

Al evaluar si existía un efecto de interacción entre el genotipo y el estado de afectación de depresión en relación con el IMC no se encontraron resultados estadísticamente significativos en ninguna cohorte ($\beta = -0,287$; $P = 0,565$ / $\beta = -0,782$, $P = 0,053$) teniendo en cuenta el sexo y la edad como covariables (ver Figura 6).

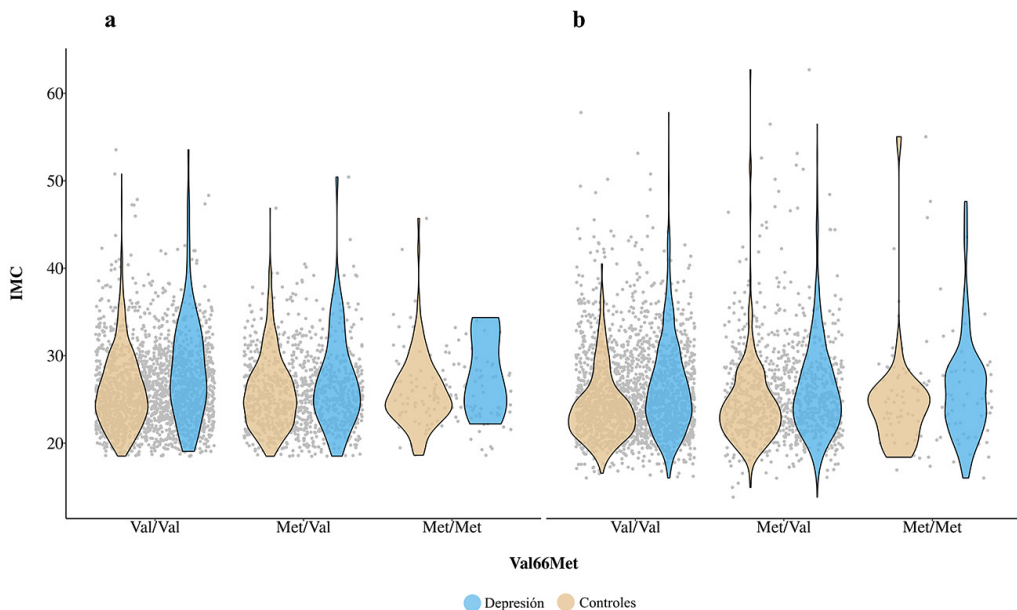


Figura 6. Distribución del IMC entre los casos de depresión y controles según el genotipo del polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* en las muestras de estudio.

a Distribución en la cohorte PISMA-ep. b Distribución en la muestra Radiant. Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal.

El metaanálisis realizado de ambos estudios reportó una asociación no significativa entre las diferencias en las medias (SMD, del inglés, *standardized mean difference*) de IMC en los casos de depresión para los modelos heterocigoto y homocigoto del polimorfismo Val66Met (SMD = 0,06; IC (95%) = -0,02; P = 0,19 / SMD = 0,08; IC (95%) = -0,23; 0,38, P = 0,86) (Figura 7).

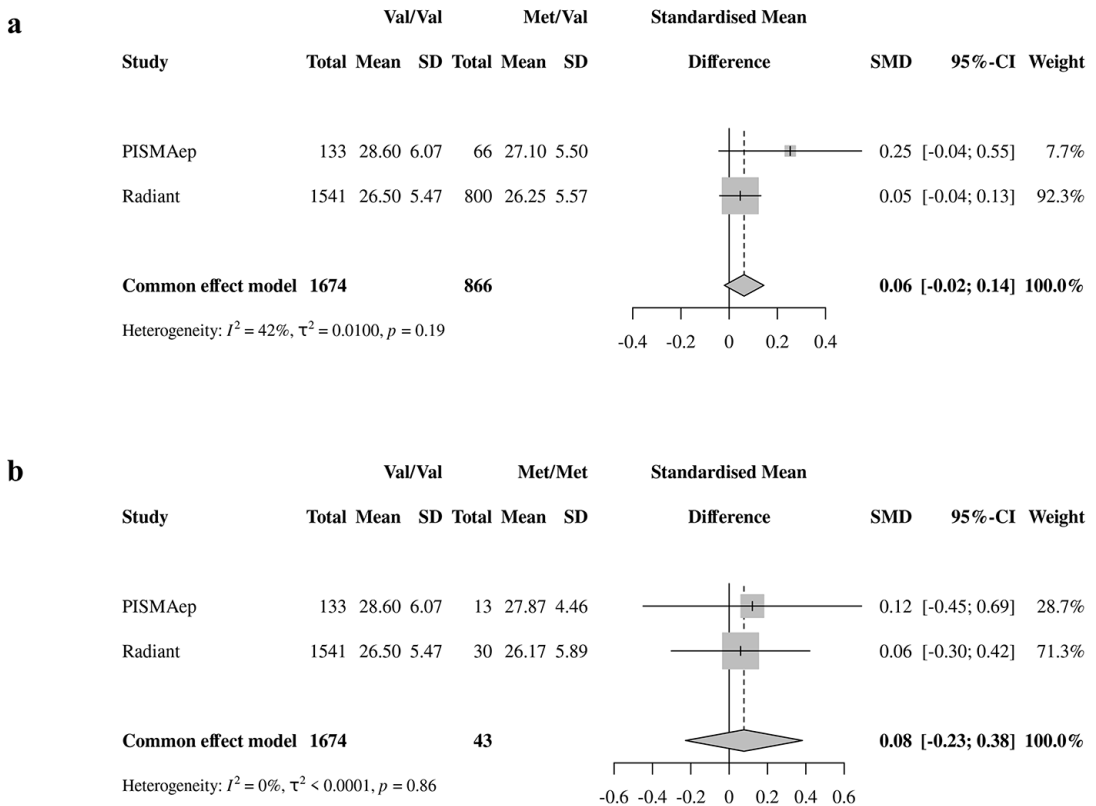


Figura 7. Diagramas de bosque del metaanálisis.

Metaanálisis de la diferencia de medias estandarizadas (SMD) del efecto del polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* sobre el IMC en los casos de depresión. **a** Val/Val vs. Met/Val and **b** Val/Val vs. Met/Met. Abreviaturas: SMD, *standardized mean difference*; SD, *standard deviation*; CI, *confidence interval*.

Discusión

El objetivo principal de este estudio fue investigar la influencia del polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* en relación con el IMC en dos cohortes independientes de individuos con depresión y controles. Hasta donde sabemos, éste es el primer estudio que explora la relación entre el mencionado polimorfismo, el IMC y la depresión simultáneamente.

En primer lugar, obtuvimos una asociación estadísticamente significativa, tanto en la cohorte de la fase de descubrimiento como en las de la fase de replicación, entre la depresión y el IMC. Estos resultados concuerdan con los reportados por diversos estudios que han puesto de manifiesto la asociación entre depresión y obesidad (Abou Abbas et al., 2015; de Wit et al., 2010; Farmer et al., 2008; Jung et al., 2017; Pereira-Miranda et al., 2017; Quek et al., 2017; Rivera et al., 2019; Xu et al., 2011).

Por otro lado, dada la base genética que subyace a ambos trastornos (Robinson et al., 2017; Sullivan et al., 2000), se planteó la hipótesis de que los factores de riesgo genéticos compartidos podrían contribuir a dicha asociación, como sugirieron previamente otros autores (Afari et al., 2010; Milaneschi et al., 2019). Concretamente, analizamos la variación genética en el gen *BDNF*, ya que esta neurotrofina se encuentra alterada en varias enfermedades mentales (Bath & Lee, 2006; Castrén & Monteggia, 2021; Youssef et al., 2018) y fenotipos relacionados con la obesidad (Goldfield et al., 2021; Xu & Xie, 2016). Nuestros resultados coincidieron con los reportados en estudios previos (Gyekis et al., 2013; Tsai et al., 2003; Verhagen et al., 2010) en los que no se encontró ninguna asociación significativa entre el polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* y la depresión. Cabe mencionar que puede haber algunas discrepancias respecto a esta relación, ya que los análisis estratificados por sexo realizados por Verhagen y colaboradores (Verhagen et al., 2010) revelaron que portar el alelo Met aumentaba el riesgo de padecer depresión en hombres pero no en mujeres. Además, otros estudios reportaron que este polimorfismo podría estar implicado en procesos de regulación del estrés en individuos con depresión (Hosang et al., 2014; Zhao et al., 2018). Asimismo, al evaluar la asociación entre el polimorfismo y el

IMC no encontramos una asociación significativa, tal y como habían descrito previamente otros estudios (Arija et al., 2010; Monteleone et al., 2006). Por el contrario, este polimorfismo se asoció con la obesidad en otros estudios como el realizado por Martínez-Ezquerro y colaboradores (Martínez-Ezquerro et al., 2017) en una población pediátrica mexicana o uno más reciente realizado por Honarmand y colaboradores (Honarmand et al., 2021) en mujeres del noroeste de Irán. Dada la variabilidad de resultados reportados en los mencionados estudios en relación a la asociación del polimorfismo con la depresión y el IMC, respectivamente, resulta fundamental la realización de futuros metaanálisis que analicen estas asociaciones con el fin de aumentar la potencia estadística y obtener una conclusión fiable.

Por último, al evaluar la interacción del polimorfismo con la afectación de depresión sobre el IMC no encontramos diferencias significativas en las medias del IMC en los casos con depresión para los distintos genotipos, tampoco al metaanalizar las muestras.

Estos hallazgos inconsistentes pueden entenderse teniendo en cuenta que ambas condiciones tienen una base poligénica (Milaneschi et al., 2016; Nguyen et al., 2022). La arquitectura genéticamente compleja de la depresión y la obesidad complica el hallazgo de variantes específicas con un efecto considerable en estos fenotipos. Así, las variantes genéticas individuales de genes candidatos como el *BDNF* por sí solas pueden tener un efecto muy pequeño sobre el fenotipo y podrían producir un efecto detectable sólo en combinación con otras variantes predisponentes. Además, dado que el aumento del IMC o el riesgo de padecer depresión están determinados por factores genéticos y ambientales, sería ideal incluir también algunas exposiciones ambientales para representar la naturaleza compleja de estas enfermedades. Por otro lado, es probable que las conclusiones sobre la asociación entre este trastorno afectivo y el polimorfismo Val66Met, y sobre la interacción entre este polimorfismo y la depresión sobre el IMC, puedan ser diferentes al considerar la heterogeneidad de los criterios de definición de la depresión (Cannon & Keller, 2006). En línea con investigaciones recientes, la definición de subtipos clínicos más similares

o endofenotipos de depresión puede ayudar a dilucidar su relación con el polimorfismo porque se cree que los endofenotipos son genéticamente más simples y están más directamente relacionados con factores etiológicos que las categorías diagnósticas dicotómicas (Nguyen et al., 2022; Ormel et al., 2019).

En conclusión, nuestros resultados muestran una asociación entre la depresión y el IMC que respaldan la amplia evidencia reportada en esta dirección. Sin embargo, no hemos identificado una implicación del polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* en la relación reportada entre individuos con valores más altos de IMC y que padecen depresión. El desarrollo de modelos predictivos que combinen factores de riesgo poligénicos, ambientales y psicoconductuales comunes entre estas enfermedades podría contribuir a la obtención de resultados significativos y concluyentes.

4.2. Estudio 2: *Identificación de variantes y genes asociados al riesgo de depresión y obesidad comórbidas. Un estudio de secuenciación masiva*

Introducción

La etiología tanto de la depresión como de la obesidad pone de manifiesto su complejidad y naturaleza multifactorial. En cuanto al componente biológico, diferentes estudios han revelado que la depresión y la obesidad tienen una carga genética similar, con efectos genéticos aditivos que explican en torno al 35% (Sullivan et al., 2000) y al 40% (Robinson et al., 2017) de la heredabilidad, respectivamente. Durante los últimos años, gracias a los estudios GWAS, se han identificado cientos de SNP asociados a la depresión (Als et al., 2023; Howard et al., 2019; Levey et al., 2021; Wray et al., 2018) y a la obesidad o al IMC (Locke et al., 2015; Yengo et al., 2018).

Además del perfil de riesgo poligénico de cada enfermedad, también se ha descrito un perfil de susceptibilidad genética compartido. Varios estudios han reportado que la correlación genética basada en SNP entre la depresión y el IMC es de aproximadamente 0,12 (Amare et al., 2017; Bahrami et al., 2020; Kappelmann et al., 2021). Este hallazgo ha dado lugar a diferentes enfoques innovadores dirigidos a desentrañar los mecanismos moleculares subyacentes a la relación entre este trastorno psiquiátrico y la obesidad (Avinun & Hariri, 2019; Mulugeta et al., 2019; Speed et al., 2019; Tyrrell et al., 2019). Bahrami y colaboradores (Bahrami et al., 2020) revelaron 32 loci comunes entre estos fenotipos. Otros estudios, han reportado que un mayor PRS de depresión se asocia significativamente con rasgos relacionados con la obesidad (Badini et al., 2022; Liao et al., 2023; Milaneschi et al., 2017). No obstante, las variantes genéticas raras ($1\% > \text{MAF} > 0.1\%$), ultra raras ($\text{MAF} < 0.1\%$) y otras variaciones estructurales -constituyentes también de parte del componente genético de enfermedades complejas (Hara et al., 2023; Sullivan & Geschwind, 2019; Zeng et al., 2018; Zhou et al., 2021)- están considerablemente menos exploradas en

estas dos enfermedades. Además, hasta el momento, no hay ningún estudio en el que se explore la contribución de estas variantes menos frecuentes a la depresión y a la obesidad conjuntamente.

La secuenciación masiva contribuiría a descifrar todo el espectro de variantes genéticas asociadas a estas enfermedades. Hasta la fecha encontramos principalmente estudios basados en WES tanto para la depresión (Tian et al., 2021; Zhou et al., 2021) como para la obesidad (Akbari et al., 2021; Apal Sammy & Mohamed, 2015; Curtis, 2022). Sin embargo, en este tipo de aproximaciones quedan inexploradas regiones no codificantes. La secuenciación dirigida de regiones genómicas de interés se plantea como una estrategia alternativa que ofrece la posibilidad de explorar más a fondo regiones genómicas específicas de interés en las enfermedades evaluadas. En la actualidad, unos pocos estudios han aplicado la secuenciación de determinados genes candidatos para la obesidad (Gerhard et al., 2013; Meyre et al., 2010). No es el caso de la depresión, para la que -hasta el momento- no se han realizado estudios relevantes de secuenciación dirigida. Por tanto, hasta la fecha no se ha llevado a cabo un cribado genético en profundidad de regiones genómicas -que incluyan genes candidatos y otras regiones no codificantes- en depresión y obesidad, ni de forma independiente ni combinada.

El objetivo principal de este estudio es contribuir a la identificación de la variación genética que confiere riesgo a desarrollar depresión y obesidad comórbidas, así como el de evaluar su potencial impacto funcional. Para ello, a través de una estrategia basada en secuenciación dirigida, pretendemos identificar variantes genéticas de riesgo en todo el espectro de frecuencias en regiones genómicas flanqueantes y genes previamente asociados con la depresión y la obesidad. Asimismo, evaluaremos la contribución de esas variantes a la fisiopatología de la depresión y obesidad comórbidas y proporcionaremos una visión general de los procesos biológicos mapeados por esas variantes cuando estas enfermedades complejas coexisten. El flujo de trabajo general del estudio se muestra en la **Figura 8**.

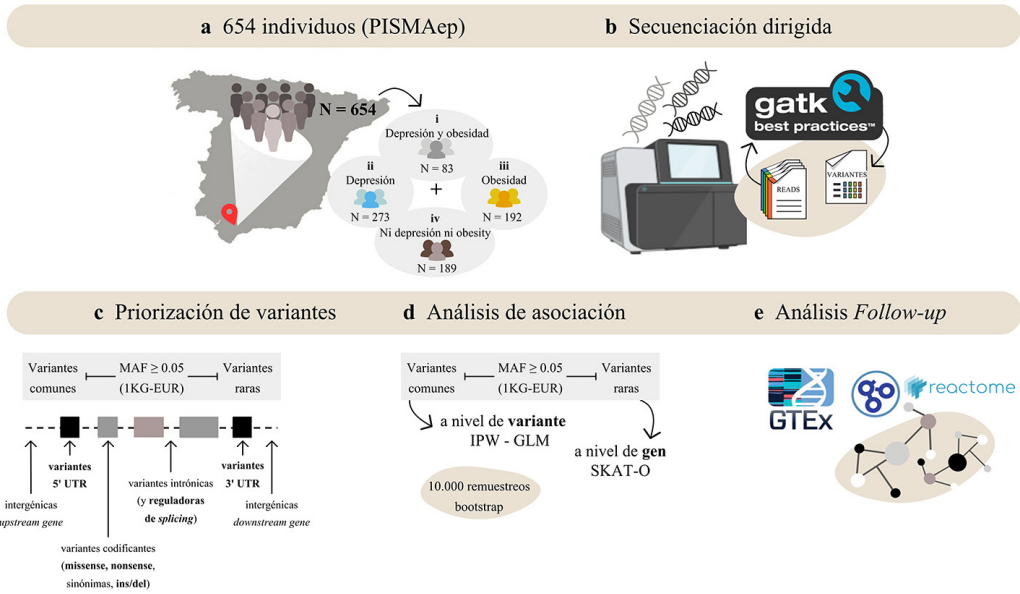


Figura 8. Flujo de trabajo general del estudio.

a Se obtuvo una muestra biológica (saliva) de 654 participantes. Este grupo incluía (i) individuos con depresión y obesidad comórbidas ($N=83$), de entre (ii) individuos con depresión ($N=273$) y (iii) individuos con obesidad ($N=192$); y (iv) individuos sin depresión ni obesidad ($N=189$).

b Se secuenciaron regiones genómicas específicas de interés en la depresión y la obesidad. **c** Las variantes identificadas se clasificaron según su MAF (*minor allele frequency*) en la población europea de la Fase 3 del Proyecto 1000 Genomas (1 KG-EUR) como comunes ($MAF \geq 0.05$) y raras ($0 \leq MAF < 0.05$). Las variantes comunes en el grupo de control de nuestra cohorte ($MAF \geq 0.05$) también se incluyeron como variantes comunes. Se utilizó un criterio de priorización diferente para tratar las variantes comunes y las raras. **d** Todas las variantes comunes autosómicas anotadas con los términos de la ontología de secuencias (SO, del inglés *sequence ontology*) detallados en c se incluyeron en el análisis a nivel de variante. Se realizaron modelos de regresión logística ponderada para evaluar la asociación de estas variantes con el fenotipo comórbido. Para el análisis a nivel de genes, todas las variantes raras con anotaciones SO resaltadas en negrita en c se agruparon en función de los genes portadores para, posteriormente evaluar la agregación de variantes en las regiones genómicas definidas con el test SKAT-O (del inglés, *sequence kernel association test-optimal*). Se realizaron 10.000 remuestros de bootstrap tanto en los análisis a nivel de variantes como a nivel de genes. **e** Por último, se identificaron los genes cuya expresión pudiera estar alterada (*eGenes*) por las variantes de riesgo definidas como eQTL (*expression quantitative trait loci*) de regiones cerebrales según los datos públicos disponibles en GTEx (www.gtexportal.org). Se realizó un análisis de enriquecimiento de grupos de genes o GSEA (del inglés, *gene-set enrichment analysis*) con los eGenes obtenidos, junto con los genes portadores de variantes comunes de riesgo y los genes resultantes de SKAT-O para cada fenotipo.

Métodos

Cohorte de estudio

El estudio se realizó en un subgrupo de 654 individuos de la cohorte PISMA-ep (Cervilla et al., 2016) (ver **apartado 3.1. Muestras incluidas en los estudios**) que incluía todos los casos con depresión (N=273), un grupo emparejado por edad y sexo de individuos con obesidad (N=192), e individuos sin ninguno de estos trastornos (N=189).

Secuenciación dirigida: análisis primario y clasificación de variantes

Las librerías de secuenciación incluían regiones genómicas de interés en depresión y en obesidad, respectivamente. Se llevó a cabo una secuenciación de 75 pares de bases (pb) de longitud de lectura pareada (*pair-end sequencing*) en la plataforma NextSeq 500 de Illumina de la Unidad de Genómica del Centro Pfizer – Universidad de Granada – Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO). Los datos resultantes del análisis bioinformático primario de las lecturas obtenidas que se llevó a cabo de acuerdo con las *guidelines* de GATK (Van der Auwera et al., 2013) (<https://software.broadinstitute.org/gatk/best-practices/>). Para una descripción más detallada ver **3.2. Aproximaciones genómicas**.

Las variantes autosómicas obtenidas se clasificaron (según su MAF en la población europea de la Fase 3 del Proyecto 1000 Genomas (1KG-EUR)) como comunes (aquellas variantes con un $MAF_{1KG-EUR} \geq 5\%$); raras ($0 < MAF_{1KG-EUR} < 0.5\%$); y no detectadas (no descritas en 1 KG-EUR). Además, las variantes autosómicas raras en 1 KG-EUR o no detectadas, pero comunes en los grupos de control de la cohorte de estudio ($MAF_{\text{controles}} \geq 5\%$) también se consideraron variantes comunes. Se utilizaron aproximaciones diferentes para explorar la asociación de las variantes comunes y raras.

Análisis de asociación

El fenotipo de depresión y obesidad comórbidas fue la principal variable respuesta dicotómica evaluada en este estudio. Así, los casos estaban constituidos por individuos de la cohorte de estudio con depresión diagnosticada y con un IMC ≥ 30 ; mientras que los controles incluyeron individuos sin esta comorbilidad. El sexo y la edad se incluyeron como covariables en los análisis. Además, los fenotipos de depresión y obesidad por separado también se exploraron como variables dependientes binarias en el estudio; incluyéndose el IMC y el diagnóstico de depresión (sí/no) como covariables, respectivamente. En todos los casos, se asumió un modelo de herencia aditiva.

En primer lugar, se incluyeron todas las variantes autosómicas comunes identificadas ($MAF_{1KG-EUR} \geq 5\%$ y $MAF_{controles} \geq 5\%$). Se realizaron modelos de regresión logística utilizando el paquete 'Stats' R (v 4.1.2) para evaluar la asociación de cada una de estas variantes con cada uno de los tres fenotipos objeto de estudio ((i) depresión y obesidad comórbidas; (ii) depresión; y (iii) obesidad). Estos modelos se ajustaron mediante ponderaciones de probabilidad inversa o IPW (del inglés, *inverse probability weighting*) con el paquete 'WeightIt' de R (v 0.13.1). Para evaluar la viabilidad del análisis causal basado en IPW, se comprobó la proporción de covariables que podían equilibrarse eficazmente mediante el test de diferencias de medias estandarizadas implementada en el paquete de R 'Cobalt' (v 4.4.0). Se consideró un umbral de 0,05, como sugieren Stuart y colaboradores (Stuart et al., 2013). Con el fin de obtener una estimación fiable de la OR ajustada por covariables, se realizó el método bootstrap de intervalo de sesgo-correcto y acelerado (intervalo BCa) con 10.000 remuestreos para medir la asociación entre las variantes y los resultados utilizando el paquete de R Boot (v 1.3.28). Se obtuvieron IC del 95% para las OR ajustadas por covariables. Por lo tanto, las asociaciones en las que 1 no se incluyó en este intervalo se consideraron significativas. Para determinar las señales de asociación independientes, se exploraron los patrones de desequilibrio de ligamiento (LD, del inglés, *linkage disequilibrium*) entre dichas variantes utilizando datos de WGS de TOPMed de ascendencia europea (Taliun et al., 2021) a través de la herramienta TOP-

LD (Huang et al., 2022). Se estableció un umbral máximo de R^2 de 0,5 en una ventana de 500kb para determinar independencia entre variantes.

A continuación, se agruparon por genes portadores las variantes raras o ultra raras según 1KG-EUR que cumpliesen los siguientes criterios de priorización: (i) variantes de pérdida de función o LoF (del inglés, *loss of function*): de cambio de sentido *-nonsense-*, de cambio en el marco de lectura *-frameshift-*, variantes que alteran la secuencia de aminoácidos *-inframe-*; (ii) variantes *missense*; (iii) variantes en regiones UTR y; (iv) además, se incluyeron aquellos genes portadores de variantes anotadas como patogénicas o probablemente patogénicas en Clinvar. Se incluyeron en el análisis los genes con al menos dos variantes raras que cumplieran los criterios de priorización. La asociación de estos genes con los tres fenotipos estudiados se evaluó mediante el test SKAT-O (ver **3.3. Análisis estadísticos**).

Follow-up de las variantes y genes de riesgo

Para explorar el impacto funcional de las variantes comunes obtenidas, se consideraron todas las obtenidas, independientemente del patrón de LD entre estas. Con el objetivo de una mejor interpretación de los efectos de las variantes no codificantes, se emplearon datos públicos de anotaciones eQTL con el fin de identificar genes cuya expresión estuviera alterada por esas variantes (eGenes). Se utilizaron los datos de 13 regiones cerebrales del portal GTEx (versión V8, www.gtexportal.org) (Carithers & Moore, 2015). Además, para proporcionar un significado funcional a nuestras asociaciones detectadas, se realizó un análisis GSEA. Para cada fenotipo explorado, se construyó una lista de genes que incluía (i) genes mapeados por esas variantes de riesgo (genes portadores), (ii) genes resultantes de SKAT-O y (iii) eGenes. Los análisis de enriquecimiento se realizaron con el paquete de R 'gprofiler2' (v 0.2.1) e incluyeron conjuntos de genes definidos en GO:BP (Camon et al., 2004; Gene Ontology Consortium, 2004) y Reactome (Fabregat et al., 2018), siguiendo los criterios descritos en el apartado **3.3. Análisis estadísticos**. Se excluyeron los términos GO inferidos de anotaciones electrónicas (IEA). Las P de enriquecimiento obtenidas del test exacto de Fisher se corrigieron por múltiples tests con FDR. Los resultados

del fenotipo comórbido se contrastaron con los obtenidos considerando los fenotipos de depresión y obesidad por separado.

Resultados

Cohorte de estudio

El estudio principal de casos y controles incluyó a 83 individuos con depresión y obesidad comórbidas, y a 571 individuos sin esta comorbilidad (denominados como controles). La distribución por sexos entre casos y controles fue significativamente diferente ($\chi^2 = 6,56$; $P < 0,05$). Además, se encontró una diferencia significativa en las medias de edad entre estos dos grupos ($t = -86,81$; $P < 0,05$) (ver Tabla 8). Las distribuciones de sexo, edad e IMC considerando los fenotipos de depresión y obesidad por separado se detallan en la Figura 9 y en las **Tablas Suplementarias 2 y 3 (Anexos)**.

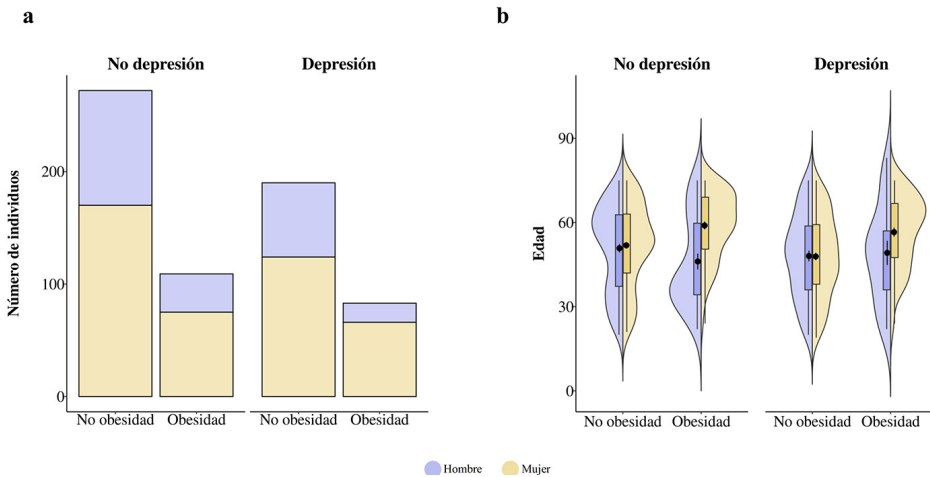


Figura 9. Gráficos descriptivos de la cohorte de estudio.

a Gráfico de barras con la distribución del número de individuos sin depresión y con depresión en función de los grupos sin y con obesidad y del sexo entre los 654 individuos incluidos en el estudio. **b** Distribución de edad y sexo en estos grupos. El gráfico de caja del interior detalla la media y el error estándar de la edad en cada grupo.

Tabla 8. Distribución de sexo y edad entre los 83 casos con depresión y obesidad comórbidas y los 571 controles

	Controles 571 (87,3%)	Casos Depresión 83 (12,7%)	Test (χ^2 /t-test; df)	P
Sexo, No. (%)				
Mujer	369 (64,6)	66 (79,5)	6,56; 1	0,01
Hombre	202 (35,4)	17 (20,5)		
Edad, media (SD)	50,96 (15,18)	55,05 (14,32)	-86,81; 653,63	$< 2,2 \times 10^{-16}$

Abreviaturas: No., número; SD, *standard deviation*; χ^2 , test chi-cuadrado; df, *degree of freedom*; P, *p valor*

Secuenciación dirigida: Identificación de variantes

El porcentaje medio de posiciones con profundidad de cobertura $\geq 30x$ para los 654 individuos fue del 92,1% ($\pm 5,2$). En total, se identificaron 38.528 variantes autosómicas, de las cuales 3.165 eran comunes y 35.392 raras o no detectadas (según la base de datos 1 KG-EUR y utilizando un umbral de $\geq 5\%$ para las variantes comunes). En la Tabla 9 se detalla el número de variantes identificadas según su clasificación en función de su frecuencia poblacional y su ontología de secuencia.

Tabla 9. Clasificación de las variantes genéticas identificadas en función de su MAF en 1 KG-EUR y su ontología de secuencia

	Inter. ups- stream	5' UTR	Codificante					3' UTR	Inter. downs- stream	Total
			Mis- sense	Non- sense	Sinó- nima	Ins/ Del	Intró- nica			
común	18	52	240	0	341	9	2.371	85	19	3.165
rara	32	114	736	0	597	14	3.122	125	17	4.757
no detectada	103	651	4.508	10	11.109	168	13.334	710	42	30.636
total	153	817	5.485	10	12.047	191	18.827	920	78	38.527

Abreviaturas: 1 KG-EUR, 1000 genomas población europea; Inter., intergénica; Ins/Del, insertion/deletion.

Evaluación de la asociación de variantes comunes

De las 38.527 variantes autosómicas identificadas se seleccionaron las 3.165 variantes comunes según la MAF en 1 KG-EUR (Tabla 9). Además, se incluyeron 592 variantes según la MAF del grupo de controles de nuestra cohorte. De esas variantes comunes, 152 resultaron estar asociadas significativamente (IC 95% OR ajustado por covariables) con el fenotipo comórbido de depresión y obesidad (**Tabla Suplementaria 4, en Anexos**). Al considerar los fenotipos de depresión y obesidad por separado, se identificaron un total de 166 y 168 variantes significativamente asociadas (IC 95% OR ajustado por covariables) con dichos fenotipos, respectivamente (**Tablas Suplementarias 5-6, en Anexos**). Al comparar todos los resultados, 102 variantes eran exclusivas del fenotipo comórbido, mientras que se identificó un solapamiento de 8 variantes entre los fenotipos de depresión y obesidad y 1 única variante resultó ser significativa en los 3 fenotipos evaluados (Figura 10). Las direcciones de asociación de las variantes solapantes eran opuestas, excepto en el caso de la variante común con el fenotipo comórbido (rs74991234 del gen *CCDC68*) (Figura 11). Esto podría explicarse por el hecho de que los estudios de asociación con la depresión y la obesidad se corrigieron teniendo en cuenta el efecto que el IMC o el estado de depresión podrían tener en las respectivas variables dependientes. Por tanto, se consideraron finalmente 103 variantes significativamente asociadas al fenotipo comórbido (tabla 10). Entre éstas determinamos 53 variantes distribuidas en 11 haplotipos y 26 variantes independientes al considerar un umbral de LD R^2 de 0,5 en una ventana de 500kb. No se encontró información de LD para las restantes 24 variantes. En la tabla 10 se reportan las 37 señales independientes, así como las 24 variantes para las que no se encontraron valores de LD en los datos de referencia.

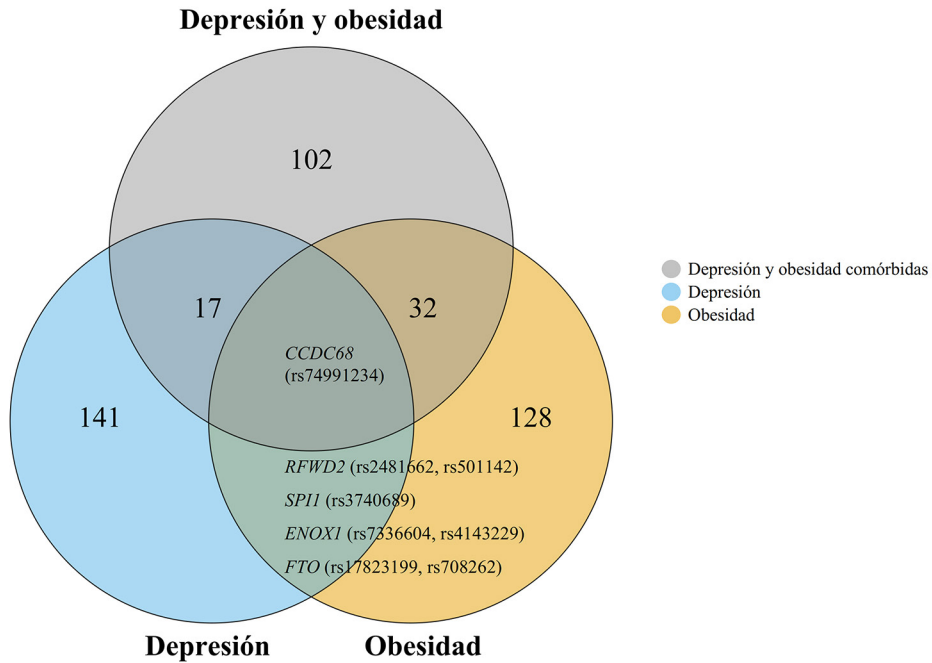
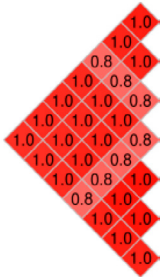


Figura 10. Diagrama de Venn de las variantes significativamente asociadas con los fenotipos evaluados.

Se halló un solapamiento de 8 variantes significativas entre los genes *RFWD2* (rs2481662, rs501142), *SPI1* (rs3740689), *ENOX1* (rs7336604, rs4143229), *FTO* (rs17823199, rs708262) y *CCDC68* (rs74991234), del total de 152, 166 y 168 variantes significativas (OR ajustada por covariables con un IC del 95%), respectivamente. Sólo la variante rs74991234 en el gen *CCDC68* fue también significativa para el fenotipo de depresión y obesidad comórbidas.

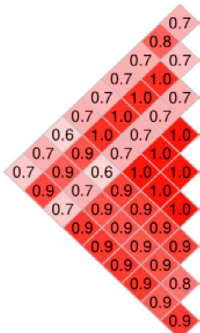
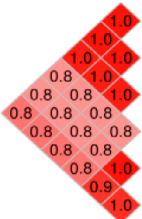
Tabla 10. 103 variantes comunes asociadas en el análisis de los 83 casos de depresión y obesidad comórbidas frente a los 571 controles

Haplotipos	Variante	rs ID	Gen	
1	chr1:47224170:C:G	rs34087210	TAL1	
2	chr1:47225897:CAGA:-	rs145295250	TAL1	
3	chr1:48591023:T:C	rs7543402	AGBL4	
4	chr1:65609903:A:G	rs74733149	LEPR	
5	chr1:74250840:T:C	rs548378187	FPGT-TNNI3K,TNNI3K	
6	chr1:181771607:A:G	rs199929	CACNA1E	
0.6	7	chr2:86510526:G:A	rs966477	CHMP3,RNF103-CHMP3
8	chr2:86591745:A:G	rs12623509	CHMP3,RNF103-CHMP3	
9	chr2:140510004:G:A	rs35821928	LRP1B	
10	chr2:140702395:C:T	rs16844555	LRP1B	
11	chr2:142130807:G:C	rs1375610	LRP1B	
12	chr2:211420378:T:C	rs2289086	ERBB4	
13	chr2:218474560:T:C	rs549026	USP37	
14	chr2:218488472:C:T	rs10932782	USP37	
15	chr2:218568874:G:A	rs526897	RQCD1	
16	chr2:218616081:G:C	rs485765	PLCD4	
17	chr2:218634036:T:G	rs7574429	PLCD4	
18	chr2:218643649:A:T	rs3770213	ZNF142	
19	chr2:218644265:T:C	rs3770214	ZNF142	
20	chr2:218697952:G:A	rs1863704	STK36	
21	chr3:44254911:T:C	rs4682960	TOPAZ1	
22	chr3:53186113:G:T	rs45513792	PRKCD	
23	chr3:53186359:G:A	rs41275531	PRKCD	
24	chr3:53187494:C:T	rs41315886	PRKCD	
25	chr3:116444807:C:-	-	LSAMP	
26	chr4:3074877:CAGCAG:-	rs374076986	HTT	
27	chr4:76144324:AA:-	rs145851413	NUP54	
28	chr4:144652803:A:-	rs3215015	HHIP	
29	chr5:154404193:C:T	rs6580076	GALNT10	
30	chr5:168062045:-:T	rs11411759	TENM2	
31	chr6:50843402:A:T	rs2857513	TFAP2B	
32	chr6:147508937:C:T	rs66812182	SAMD5	
33	chr7:83134219:AT:-	rs768689448	PCLO	
34	chr7:83156404:A:-	-	PCLO	
35	chr7:93441559:AA:-	-	CALCR	
36	chr9:36999027:G:T	rs4880050	PAX5	
37	chr9:109174508:C:T	rs10979727	EPB41LAB	



SO	MAF 1kG-EUR	estimación OR*	OR* [95% CI]
<i>intron</i>	0.603	1.720	[1.13-2.30]
<i>splice</i>	0.568	1.587	[1.05-2.13]
<i>intron</i>	0.349	1.446	[1.01-1.88]
<i>intron</i>	0.085	0.498	[0.09-0.91]
<i>intron</i>	0.054	0.553	[0.16-0.94]
<i>intron</i>	0.260	0.705	[0.42-0.99]
<i>intron</i>	0.628	0.747	[0.50-0.99]
<i>intron</i>	0.488	0.729	[0.49-0.96]
<i>synonymous</i>	0.072	0.369	[0.07-0.67]
<i>intron</i>	0.138	1.761	[1.00-2.52]
<i>UTR</i>	0.431	1.527	[1.04-2.01]
<i>intron</i>	0.334	1.426	[1.01-1.84]
<i>intron</i>	0.620	1.559	[1.04-2.08]
<i>intron</i>	0.622	1.557	[1.04-2.07]
<i>UTR</i>	0.620	1.561	[1.05-2.07]
<i>intron</i>	0.592	1.536	[1.05-2.02]
<i>intron</i>	0.622	1.543	[1.04-2.05]
<i>missense</i>	0.376	0.745	[0.50-0.99]
<i>missense</i>	0.622	1.542	[1.04-2.05]
<i>missense</i>	0.376	0.741	[0.50-0.98]
<i>intron</i>	0.522	1.522	[1.05-1.99]
<i>intron</i>	0.042	2.295	[1.05-3.54]
<i>intron</i>	0.042	2.272	[1.03-3.52]
<i>intron</i>	0.042	2.262	[1.05-3.47]
<i>intron</i>	NA	1.745	[1.01-2.48]
<i>deletion</i>	0.327	1.739	[1.16-2.32]
<i>intron</i>	0.224	10.360	[1.24-19.48]
<i>splice</i>	0.368	0.713	[0.44-0.99]
<i>synonymous</i>	0.157	1.820	[1.14-2.50]
<i>intron</i>	0.385	3.17E+06	[1.18-6.33E+06]
<i>UTR</i>	0.114	0.605	[0.22-0.99]
<i>synonymous</i>	0.272	0.697	[0.44-0.95]
<i>intron</i>	NA	2.618	[1.06-4.18]
<i>intron</i>	NA	2.102	[1.03-3.17]
<i>intron</i>	0.121	4.216	[1.37-7.06]
<i>intron</i>	0.928	8.552	[1.38-15.72]
<i>UTR</i>	0.425	0.745	[0.49-1.00]

Haplotipos	Variante	rs ID	Gen
38	chr11:31681804:C:T	rs10767903	<i>ELP4</i>
39	chr12:122276383:- :CACACACACACACA	rs112247423	<i>CLIP1</i>
40	chr12:122276383:- :CACACACACACACA	-	<i>CLIP1</i>
41	chr13:33060846:C:T	rs564481	<i>KL</i>
42	chr13:33063777:-:A	rs779910994	<i>KL</i>
43	chr13:43298316:-:A	rs35698699	<i>ENOX1</i>
44	chr13:98466336:C:T	rs9584854	<i>STK24</i>
45	chr14:24812637:C:T	rs712491	<i>STXBP6</i>
46	chr14:24819006:A:C	rs71405872	<i>STXBP6</i>
47	chr14:29597770:A:T	rs3783299	<i>PRKD1</i>
48	chr14:29629143:T:C	rs1191601	<i>PRKD1</i>
49	chr14:29632819:T:C	rs1209180	<i>PRKD1</i>
50	chr14:64125250:C:T	rs9323446	<i>SYNE2,ESR2</i>
51	chr14:64224927:TT:-	rs563742810	<i>SYNE2,ESR2</i>
52	chr16:19831660:A:-	-	<i>IQCK</i>
53	chr16:28495551:A:G	rs149271	<i>APOBR</i>
54	chr16:28496323:C:G	rs180743	<i>APOBR</i>
55	chr16:28496727:A:G	rs180744	<i>APOBR</i>
56	chr16:28496748:C:T	rs151174	<i>APOBR</i>
57	chr16:28592014:T:C	rs762634	<i>SULT1A2</i>
58	chr16:28592334:T:G	rs1059491	<i>SULT1A2</i>
59	chr16:28595749:A:G	rs4149406	<i>SULT1A2</i>
60	chr16:53705018:T:-	rs35814419	<i>FTO</i>
61	chr16:53764407:G:A	rs28429148	<i>FTO</i>
62	chr16:53764611:G:A	rs8047395	<i>FTO</i>
63	chr16:53765367:-:T	rs199952722	<i>FTO</i>
64	chr16:53769244:G:A	rs8055197	<i>FTO</i>
65	chr16:53770428:C:T	rs1861866	<i>FTO</i>
66	chr16:53771053:T:C	rs10852521	<i>FTO</i>
67	chr16:53772368:C:G	rs9922047	<i>FTO</i>
68	chr16:53773852:A:G	rs17817288	<i>FTO</i>
69	chr16:53778702:G:A	rs8057044	<i>FTO</i>
70	chr16:53781249:T:G	rs11075987	<i>FTO</i>
71	chr16:53817392:G:A	rs9972717	<i>FTO</i>
72	chr16:53822032:T:C	rs78965501	<i>FTO</i>
73	chr16:53869542:T:-	rs528205931	<i>FTO</i>
74	chr16:53880000:T:-	rs748546375	<i>FTO</i>
75	chr16:53928220:A:G	rs11646505	<i>FTO</i>



SO	MAF 1kG-EUR	estimación OR*	OR* [95% CI]
<i>synonymous</i>	0.753	1.06E-04	[5.93E-08-2.12E-04]
<i>intron</i>	0.160	2.564	[1.12-4.00]
<i>intron</i>	NA	1.97E-07	[5.98E-08-3.33E-07]
<i>synonymous</i>	0.362	1.644	[1.12-2.17]
<i>intron</i>	NA	1.953	[1.17-2.74]
<i>intron</i>	0.478	1.659	[1.05-2.27]
<i>intron</i>	0.267	0.700	[0.42-0.98]
<i>UTR</i>	0.304	0.654	[0.39-0.91]
<i>intron</i>	0.072	2.128	[1.23-3.03]
<i>intron</i>	0.381	0.701	[0.46-0.95]
<i>intron</i>	0.581	1.619	[1.02-2.22]
<i>intron</i>	0.581	1.739	[1.08-2.40]
<i>intron</i>	0.110	1.803	[1.01-2.59]
<i>intron</i>	0.038	1.74E-08	[4.42E-09-3.04E-08]
<i>intron</i>	NA	3.67E+06	[2.00-7.33E+06]
<i>synonymous</i>	0.348	1.563	[1.09-2.03]
<i>missense</i>	0.348	1.520	[1.05-1.99]
<i>synonymous</i>	0.349	1.519	[1.05-1.99]
<i>synonymous</i>	0.347	1.541	[1.07-2.01]
<i>UTR</i>	0.316	1.459	[1.01-1.91]
<i>missense</i>	0.317	1.505	[1.04-1.97]
<i>intron</i>	0.326	1.496	[1.05-1.94]
<i>intron</i>	NA	0.498	[0.06-0.94]
<i>intron</i>	0.460	1.524	[1.05-1.99]
<i>intron</i>	0.535	1.458	[1.02-1.90]
<i>intron</i>	0.443	1.433	[1.00-1.86]
<i>intron</i>	0.537	1.501	[1.03-1.97]
<i>intron</i>	0.537	1.487	[1.02-1.95]
<i>intron</i>	0.539	1.469	[1.01-1.93]
<i>intron</i>	0.539	1.483	[1.02-1.94]
<i>intron</i>	0.528	1.531	[1.05-2.01]
<i>intron</i>	0.492	1.525	[1.04-2.01]
<i>intron</i>	0.518	1.498	[1.03-1.97]
<i>intron</i>	0.165	1.795	[1.09-2.50]
<i>intron</i>	0.035	2.578	[1.30-3.86]
<i>intron</i>	0.450	1.948	[1.12-2.77]
<i>intron</i>	NA	2.143	[1.18-3.10]
<i>intron</i>	0.509	0.696	[0.46-0.93]

Haplotipos	Variante	rs ID	Gen	
	76	chr16:54074957:A:G	rs79014830	<i>FTO</i>
	77	chr16:54080305:C:T	rs967515	<i>FTO</i>
0.9	78	chr16:54081329:T:A	rs1015279	<i>FTO</i>
	79	chr16:54093771:C:T	rs12932373	<i>FTO</i>
1.0	80	chr16:54081963:T:C	rs17236232	<i>FTO</i>
0.9	81	chr16:54086418:T:G	rs10492872	<i>FTO</i>
0.9	82	chr16:54094285:C:A	rs17833492	<i>FTO</i>
0.9	83	chr16:54095241:T:A	rs62034137	<i>FTO</i>
0.9	84	chr16:54106752:A:C	rs62637747	<i>FTO</i>
	85	chr17:2061466:-:G	rs145926620	<i>SMG6</i>
1.0	86	chr17:5356444:C:T	rs61635291	<i>RABEP1</i>
0.8	87	chr17:5361621:C:T	rs34594998	<i>RABEP1</i>
0.8	88	chr17:5368509:A:G	rs7213832	<i>RABEP1</i>
	89	chr17:80922729:C:T	rs2271603	<i>RPTOR</i>
1.0	90	chr17:80923747:C:T	rs7217786	<i>RPTOR</i>
	91	chr18:23544944:C:-	-	<i>NPC1</i>
	92	chr18:54936852:T:C	rs74991234	<i>CCDC68</i>
	93	chr18:79863692:-:GGC	rs71338073	<i>KCNG2</i>
	94	chr19:18343004:-:T	rs113926271	<i>PGPEP1</i>
	95	chr19:30444797:C:A	rs61744158	<i>ZNF536</i>
1.0	96	chr22:41091340:G:A	rs4822002	<i>EP300</i>
1.0	97	chr22:41154950:C:T	rs4822011	<i>EP300</i>
1.0	98	chr22:41155035:T:A	rs20552	<i>EP300</i>
1.0	99	chr22:41172476:T:C	rs2076577	<i>EP300</i>
1.0	100	chr22:41209631:T:C	rs139437	<i>L3MBTL2</i>
1.0	101	chr22:41209635:C:T	rs139438	<i>L3MBTL2</i>
1.0	102	chr22:41213855:T:C	rs139450	<i>L3MBTL2</i>
1.0	103	chr22:41214020:G:A	rs139451	<i>L3MBTL2</i>

De entre las 103 variantes, determinamos 53 variantes distribuidas en 11 haplotipos (marcadas en rosa en la columna 'Haplotipos') y 26 variantes independientes (marcadas en azul en la columna 'Haplotipos') al considerar un umbral de LD R^2 de 0,5 en una ventana de 500kb. Abreviaturas: SO, *sequence ontology*; MAF, *minor allele frequency*; 1KG EUR, 1000 genomas población europea; OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confianza. No se encontró información de LD para las restantes 24 variantes en los datos de referencia (marcadas en gris en la columna 'Haplotipos'). Los valores de LD R^2 se obtuvieron de datos de WGS de TOPMed de ascendencia europea (Taliun et al., 2021) a través de la herramienta TOP-LD (Huang et al., 2022). La tabla muestra el id de cada variante (hg38); el rs id; el gen/es en el que mapea cada variante; la ontología de secuencia (SO); la MAF en 1KG EUR; la estimación de OR ajustado* por las covariables sexo y edad, corresponde con la media del extremo inferior y del superior del IC 95% de los 10.000 remuestros bootstrap. La asociación positiva o negativa se indica mediante una estimación superior o inferior a 1, respectivamente.

SO	MAF 1kG-EUR	estimación OR*	OR* [95% CI]
<i>intron</i>	0.060	0.447	[1.71E-07-0.89]
<i>intron</i>	0.112	1.813	[1.04-2.58]
<i>intron</i>	0.149	1.850	[1.07-2.63]
<i>intron</i>	0.151	1.867	[1.09-2.65]
<i>intron</i>	0.295	0.686	[0.41-0.97]
<i>intron</i>	0.292	0.703	[0.42-0.98]
<i>intron</i>	0.291	0.684	[0.40-0.96]
<i>intron</i>	0.295	0.718	[0.44-1.00]
<i>intron</i>	0.297	2.23E-04	[2.23E-07-4.45E-04]
<i>UTR</i>	0.526	0.549	[0.20-0.90]
<i>intron</i>	0.082	2.269	[1.13-3.41]
<i>synonymous</i>	0.081	2.248	[1.14-3.36]
<i>intron</i>	0.091	1.994	[1.04-2.95]
<i>synonymous</i>	0.324	1.506	[1.04-1.98]
<i>missense</i>	0.326	1.526	[1.05-2.00]
<i>intron</i>	NA	2.002	[1.00-3.00]
<i>missense</i>	0.055	0.355	[0.06-0.65]
<i>insertion</i>	0.417	1.581	[1.03-2.13]
<i>intron</i>	NA	1.982	[1.09-2.87]
<i>missense</i>	0.052	2.012	[1.04-2.99]
<i>intergenic</i>	0.633	1.582	[1.08-2.09]
<i>intron</i>	0.635	1.638	[1.10-2.17]
<i>synonymous</i>	0.635	1.612	[1.08-2.14]
<i>intron</i>	0.633	1.550	[1.05-2.05]
<i>intron</i>	0.364	0.699	[0.48-0.92]
<i>intron</i>	0.363	0.698	[0.48-0.92]
<i>intron</i>	0.364	0.729	[0.49-0.97]
<i>synonymous</i>	0.364	0.725	[0.49-0.96]

Evaluación de la asociación de variantes raras

Se evaluó el papel de 8.016 variantes raras priorizadas según los criterios de priorización establecidos mediante un análisis de carga de variantes a nivel de genes con SKAT-O. Estas variantes se agruparon en 275 genes portadores, que se incluyeron en el estudio. El número de variantes encontradas en cada gen y su clasificación según su criterio de priorización se muestran en la **Tabla Suplementaria 7 (Anexos)**. Tras evaluar la carga de variantes raras a nivel de gen, se hallaron 5 genes (*PRKN*, *MTIF3*, *FGF21*, *HIST1H3D* y *RSRC1*) significativamente asociados con la depresión y obesidad comórbidas ($P_{empírico} < 0,05$) (Tabla 11 y Figura 11). En total, se evaluaron 41 variantes raras entre los casos con depresión y obesidad comórbidas y los controles distribuidas en los 5 genes obtenidos (Tabla 11). Considerando el fenotipo de depresión por separado, identificamos también el gen *MTIF3* (**Tabla Suplementaria 8, en Anexos**) (Figura 11); por lo que, siguiendo el mismo razonamiento que en el análisis a nivel de variantes, no se tuvo en cuenta para análisis posteriores. No se identificaron genes solapantes entre el fenotipo comórbido y el de obesidad por separado (**Tabla Suplementaria 9, en Anexos**) (Figura 11).

Tabla 11. Asociación de genes y riesgo de depresión y obesidad comórbidas a través de variantes raras

Gen	No. Var	LoF	Missense	UTR	SKAT-O P empírico
<i>PARK2</i>	23	6	14	3	0,006
<i>MTIF3*</i>	3	0	3	0	0,011
<i>FGF21</i>	5	0	4	1	0,021
<i>HIST1H3D</i>	3	1	0	2	0,024
<i>RSRC1</i>	7	2	5	0	0,045

Abreviaturas: No. Var, número de variantes; LoF, loss of function, SKAT-O, *sequence kernel association test-optimal*; P, *p-value*

*El gen *MTIF3* se excluyó de análisis posteriores.

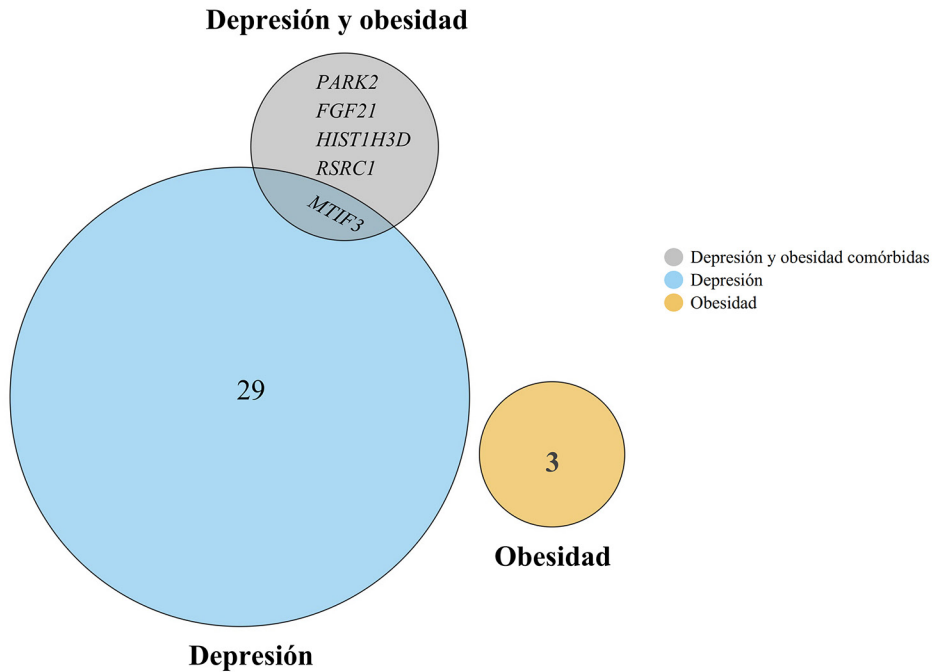


Figura 11. Diagrama de Venn de los genes obtenidos del análisis SKAT-O para cada uno de los fenotipos evaluados.

Se determinaron 5 genes con una carga significativa de variantes raras en el fenotipo de depresión y obesidad comórbidas (*PARK2*, *FGF21*, *HIST1H3D*, *RSRC1* y *MTIF3*). El gen *MTIF3* también resultó entre los 30 genes significativos en el fenotipo de depresión. No se identificó ningún solapamiento entre los 3 genes con una carga significativa en el fenotipo de obesidad. Abreviaturas: SKAT-O, *sequence kernel association test-optimal*.

Follow-up de variantes y genes obtenidos

A partir de los datos de eQTLs en 13 regiones cerebrales del repositorio de GTEx, se determinó que 35 de las 103 variantes significativamente asociadas con la depresión y la obesidad comórbidas (Tabla 10) eran eQTLs en al menos una de esas 13 regiones cerebrales afectando a un total de 36 genes (eGenes) (**Tabla Suplementaria 10, en Anexos**). Tras el análisis GSEA -en el que se consideraron estos eGenes, junto con los genes portadores de las 103 variantes de riesgo y los genes resultantes de SKAT-O-, se obtuvieron 210 vías estadísticamente significativas (FDR < 0.05): 178 grupos de genes de términos GO:BP y de 32 de Reactome (**Tabla Suplementaria 11, en Anexos**). En cuanto a los fenotipos de depresión y obesidad de forma independiente, se determinaron 40 y 15 eQTL que afectarían a 36 y 16 genes, respectivamente (**Tablas Suplementarias 12-13, en Anexos**). Se obtuvieron 32 vías significativas exclusivamente para el fenotipo comórbido (20 GO y 12 Reactome) (Figura 12). La Figura 13 muestra un resumen de los conjuntos de genes significativamente asociados con el fenotipo comórbido y los genes (identificados en cualquiera de los tres fenotipos evaluados) mapeados en estas. La mayoría de términos GO son definitorios de procesos biológicos relacionados con el metabolismo de carbohidratos o el metabolismo de péptidos (GO:0005975, GO:0045912, GO:0034248, GO:0006109, GO:0044281), con el transporte intracelular (GO:0051169, GO:0006913, GO:0032386) y con la señalización de hormonas esteroides (GO:0071383, GO:0030518, GO:0048545, GO:0043401) (ver Fig. 13a). En cuanto a las vías significativas de Reactome, se hallaron -entre otras- algunas relacionadas con el metabolismo de lípidos y lipoproteínas (HSA-9024446, HSA-9029569, HSA-174824, HSA-8964043) y otras relacionadas con la organización y modificación de la cromatina (HSA-4551638, HSA-3247509, HSA-4839726). Asimismo, encontramos conjuntos de genes relacionados con el ciclo celular tanto entre los términos de GO (GO:0007049) como entre los de Reactome (HSA-6791312) (Figura 13).

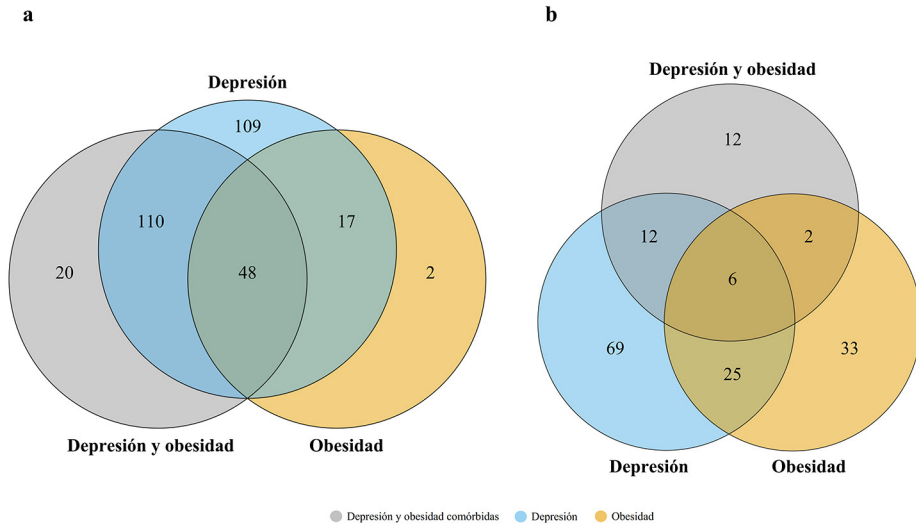
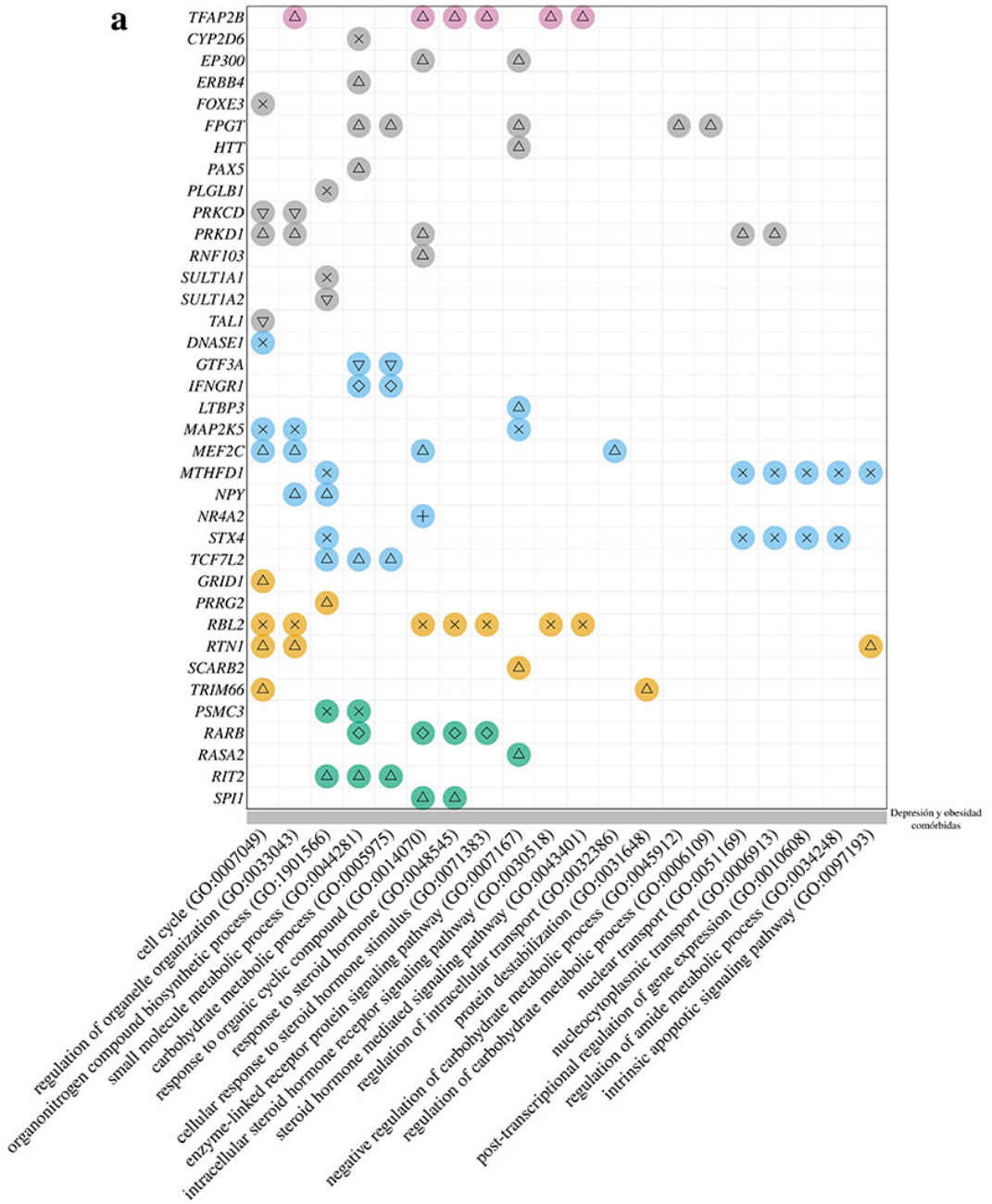


Figura 12. Diagrama de Venn de los conjuntos de genes obtenidos en el análisis GSEA para los tres fenotipos evaluados.

a Resultados GO:BP. Se obtuvieron un total de 178 términos (ver **Tabla Suplementaria 11**) significativos en el fenotipo comórbido, mientras que se obtuvieron 284 y 67 términos significativos en los fenotipos de depresión y obesidad por separado (ver **Tablas Suplementarias 14-15**). Se determinaron 20 conjuntos de genes exclusivos del fenotipo comórbido. **b** Resultados Reactome. Se obtuvieron un total de 32 vías de señalización (ver **Tabla Suplementaria 11**) significativas en el fenotipo comórbido, mientras que se obtuvieron 112 y 66 vías en los fenotipos de depresión y obesidad por separado (ver **Tablas Suplementarias 14-15**). Se determinaron 12 conjuntos de genes exclusivos del fenotipo comórbido. Abreviaturas: GSEA, *gene-set enrichment analysis*.

a



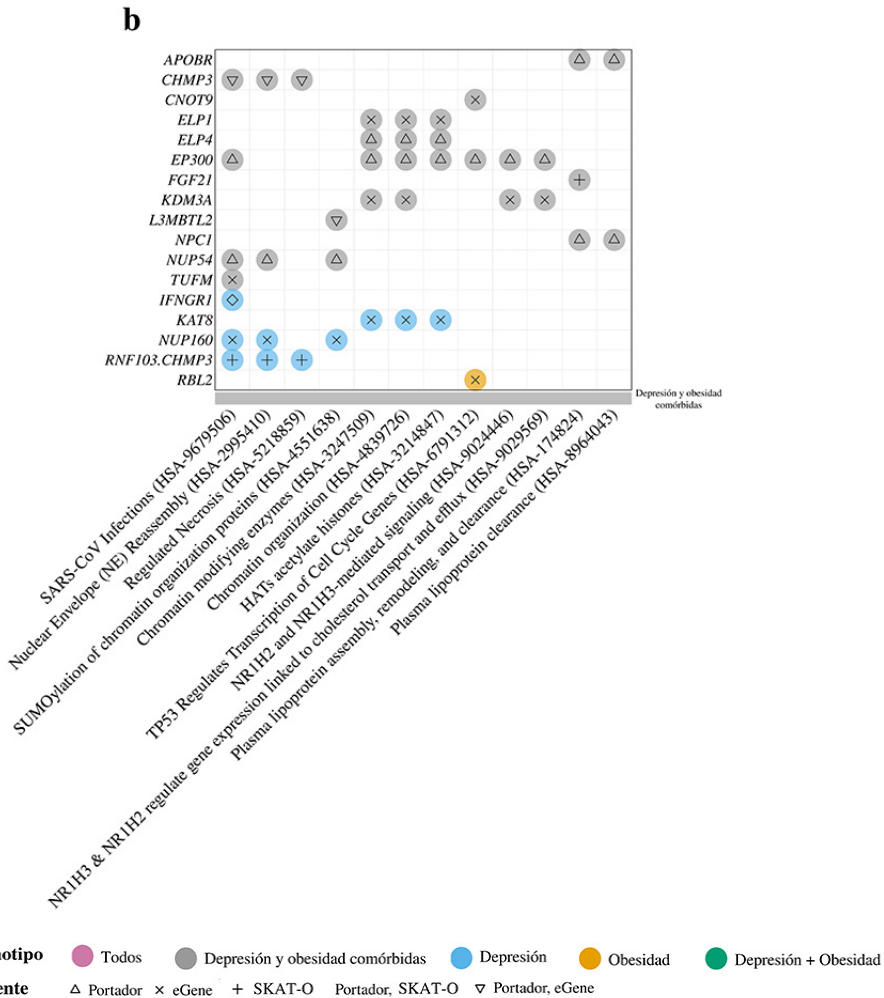


Figura 13. Gráfico de puntos con los resultados resumidos del análisis GSEA.

En el gráfico se representan los conjuntos de genes exclusivamente significativos ($FDR < 0.05$) para el fenotipo de depresión y obesidad comórbidas. El color de los puntos muestra el fenotipo para el que cada gen fue considerado como gen de entrada en el GSEA -"Todos": gen de entrada en los tres fenotipos, "Depresión y obesidad comórbidas": gen de entrada en depresión y obesidad comórbidas, "Depresión": gen de entrada en depresión, "Obesidad": gen de entrada en obesidad y "Depresión + Obesidad": gen de entrada en depresión y obesidad, por separado-. El símbolo contenido en el punto denota la fuente a partir de la cual se incluyó cada gen como gen de entrada en el GSEA correspondiente ('Portador': considerado por ser portador de una variante de riesgo, 'SKAT-O': considerado por ser significativo en el test de carga de variantes raras, 'eGene': considerado por ser determinado como eGene). Para el fenotipo "Todos", se asumió la fuente del fenotipo comórbido. **a** El gráfico de puntos muestra los términos GO:BP exclusivos del fenotipo comórbido. **b** El gráfico de puntos muestra las vías de señalización de Reactome exclusivas del fenotipo comórbido. Abreviaturas: GSEA, *gene-set enrichment analysis*; 'SKAT-O'; *sequence kernel association test-optimal*.

Discusión

En este trabajo se aborda un enfoque inexplorado en el estudio de la genética compartida entre la depresión y la obesidad: la evaluación del fenotipo comórbido y la contribución de variantes raras a esta comorbilidad. A través de una aproximación de secuenciación dirigida de regiones genómicas específicas de alto interés en los fenotipos de depresión y obesidad, hemos identificado variantes comunes y raras para este fenotipo comórbido, proporcionando una visión inicial de los mecanismos moleculares que subyacen a la co-ocurrencia de ambas enfermedades, y contribuyendo a complementar el conocimiento biológico disponible al respecto.

Nuestros resultados muestran un total de 103 variantes comunes asociadas con el fenotipo comórbido, de las cuales determinamos 37 señales independientes y 24 variantes sin información de referencia de LD. Identificamos el polimorfismo rs74991234 (localizado en el gen *CCDC68*) el único solapante entre los 3 fenotipos con una dirección de asociación similar. Curiosamente, se ha encontrado en otros estudios GWAS que el gen *CCDC68* está asociado con trastornos psiquiátricos, incluida la depresión (Wray et al., 2018), y también en enfermedades físicas, como la diabetes o la enfermedad arterial coronaria (Grassi et al., 2011; Zhou et al., 2018), altamente asociada, además, con la obesidad. Comparando nuestros resultados con los de Bahrami y colaboradores (Bahrami et al., 2020), no se encontró solapamiento a nivel de variantes. Sin embargo, teniendo en cuenta los genes en los que se mapearon estas variantes de riesgo, se identificaron 4 genes solapados (*IQCK*, *ZNF536*, *AGBL4*, *STK24*). No obstante, su fenotipo objetivo no era el de depresión y obesidad comórbidas, ya que se metaanalizaron GWAS de ambas enfermedades de forma independiente.

A nivel de gen, se identificó una carga de variantes raras en los genes *PRKN*, *FGF21*, *HIST1H3D* y *RSRC1* para el fenotipo comórbido. Estos resultados concuerdan con estudios previos en los que se han asociado estos genes con la depresión y la obesidad -u otras condiciones físicas relacionadas-. En primer lugar, el gen *PRKN*, también conocido como *Parkin*, tiene un papel importante

en la heredabilidad de la enfermedad de Parkinson (Funayama et al., 2023). Song y colaboradores (Song et al., 2020) encontraron que los pacientes con enfermedad de Parkinson con mutaciones en *PRKN* tenían más síntomas depresivos y menos síntomas motores. Estudios previos han indicado que este gen está asociado con la disfunción mitocondrial (Scaini et al., 2022; Zheng et al., 2020), presente en pacientes con depresión (Scaini et al., 2022) y en el desarrollo del síndrome metabólico, que incluye hipercolesterolemia, hipertensión, esteatohepatitis, obesidad e intolerancia a la glucosa (Zheng et al., 2020). En segundo lugar, el gen *FGF21* es un regulador hormonal clave de la función metabólica y se ha demostrado que actúa directamente sobre el sistema nervioso para suprimir la preferencia por el dulce y el alcohol, aumentar la termogénesis y mejorar la sensibilidad a la insulina (BonDurant & Potthoff, 2018; Mason et al., 2022; Talukdar et al., 2016). Además, afecta a las cascadas de señalización biológica implicadas en la depresión, como la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la leptina y las vías del sistema nervioso simpático (BonDurant & Potthoff, 2018). Por otro lado, se ha descrito que el gen *HIST1H3D* está infra expresado en mujeres con depresión posparto (Landsman et al., 2017). Además, otro estudio encontró una asociación entre este gen y la adiposidad al evaluar la metilación diferencial entre pacientes de cáncer de colon con y sin obesidad (Lathigara et al., 2023). Por último, se han identificado loci de riesgo en el gen *RSRC1* en estudios GWAS de depresión (Levey et al., 2021) e IMC (Koskeridis et al., 2022). Pese a la evidencia reportada en cuanto a la relación de estos genes con las enfermedades de interés, los citados estudios abordaron de forma independiente el estudio de la depresión y la obesidad -a excepción de las evidencias previas encontradas para el gen *FGF21*, en las que sí se consideran estas enfermedades conjuntamente-. Por tanto, estos resultados constituyen la primera evidencia de la implicación de los genes *PRKN*, *HIST1H3D* y *RSRC1* en la fisiopatología de la depresión y obesidad comórbidas. No obstante, se necesitan más estudios en esta dirección para validar estos resultados y seguir aportando evidencias a nivel de gen.

Se exploró, además, el impacto funcional de las variantes y genes obtenidos para la depresión y la obesidad comórbidas. Aproximadamente el 50% de los eQTLs identificados eran variantes intrónicas distribuidas en 9 genes (*RNF103*, *EP300*, *L3MBTL2*, *PLCD4*, *PRKCD*, *SULT1A2*, *TAL1*, *TOPAZ1* y *USP37*). Estos eQTLs explicarían el impacto en los niveles de expresión de casi el 80% de los eGenes para el fenotipo comórbido. Esto pone de manifiesto la relevancia de las variantes no codificantes en este fenotipo y sugiere que es necesario un seguimiento más exhaustivo de estas variantes. En cuanto a los resultados del GSEA, gran parte de los procesos biológicos definidos por los conjuntos de genes obtenidos están implicados en procesos biológicos que parecen ser cruciales en determinados mecanismos de desregulación metabólica y de señalización hormonal que vinculan la depresión y la obesidad (Milaneschi et al., 2019), lo que apoya el enfoque general presentado aquí. Por ejemplo, la desregulación lipídica es un componente importante en la relación entre la depresión y la obesidad (Lamers et al., 2013; Marijnissen et al., 2017). Las desregulaciones metabólicas observadas en la depresión atípica afectan principalmente al metabolismo lipídico/graso (Lamers et al., 2013). Asimismo, cabe remarcar el papel de la señalización de hormonas esteroideas en el vínculo entre las enfermedades de interés. Entre estas hormonas se incluyen los glucocorticoides (cortisol, cortisona y corticosterona), involucrados -a su vez- en la regulación del metabolismo, la respuesta inmunológica y la función antiinflamatoria (Milaneschi et al., 2019). Por último, obtuvimos grupos de genes relacionados con el ciclo celular al considerar los dos subanálisis GSEA. Algunos estudios han sugerido el papel de la regulación epigenética del ciclo celular en los trastornos del neurodesarrollo y emocionales (Chen et al., 2022; Moffat et al., 2022). Cabe destacar que los genes mapeados en los conjuntos obtenidos para el fenotipo comórbido proceden de los genes, no sólo del fenotipo comórbido, sino también de los reportados en los fenotipos de depresión y obesidad por separado. Esto sugiere que, a pesar del perfil mutacional específico de la comorbilidad -revelado en nuestros resultados a nivel de variante y de gen-, los genes afectados funcionalmente por las variantes de riesgo comparten vías de señalización y procesos biológicos celulares.

Las asociaciones genéticas aquí descritas son el resultado de comparar tres grupos de estudio. En este sentido, las asociaciones identificadas, tanto a nivel de variantes como de genes, se validan teniendo en cuenta los grupos de depresión y obesidad por separado. Las asociaciones con el primer grupo se corrigieron por el efecto del IMC y las del segundo, por la afectación (sí/no) de depresión. De este modo, sólo se consideraron las asociaciones exclusivas con el fenotipo comórbido, así como las asociaciones comunes en los tres fenotipos con una dirección similar -en el análisis a nivel de variante-. No obstante, este estudio presenta ciertas limitaciones potenciales. En primer lugar, un tamaño muestral pequeño para estudios de asociación genética y la falta de una cohorte de validación externa. Con el objetivo de superar dichas limitaciones, implementamos un método *bootstrapping* a partir del cual reportamos una mejor estimación de la variabilidad de las medidas de asociación, minimizando al mismo tiempo el riesgo de asociaciones espurias mediante el control de posibles factores de confusión. En segundo lugar, la herramienta SKAT-O, empleada en el análisis de asociación a nivel de gen, solo reporta valores P de asociación por grupo de variantes y no proporciona estimaciones del efecto a nivel de variante, así como tampoco la dirección de la asociación. Sin embargo, estudiar el papel de las variantes raras agrupándolas a nivel de genes es un enfoque que aborda la falta de potencia estadística en el estudio de estas variantes debido a su baja frecuencia. Por último, la contribución de las variantes individuales a un fenotipo es difícil de estimar y, como tal, la aplicabilidad clínica sigue siendo compleja y requiere un seguimiento funcional más profundo, que hasta ahora sigue siendo especulativo. Los esfuerzos futuros que incluyan datos de WGS para investigar el papel de todas las variaciones genéticas codificantes y no codificantes comunes y raras permitirían la identificación de nuevos loci y genes con impacto funcional en estos fenotipos, así como, el descubrimiento de otras variaciones estructurales, una tarea muy difícil a partir de WES y secuenciación dirigida. Sin embargo, objetivos tan amplios pueden requerir un tamaño de muestra mayor. También sería muy interesante investigar con mayor precisión el impacto funcional de estas asociaciones, así como el perfil funcional específico del fenotipo comórbido.

En conclusión, tras revisar la bibliografía disponible, este es el primer estudio en el que se emplea una aproximación basada en secuenciación masiva con el propósito de explorar variantes genéticas de riesgo a desarrollar el fenotipo comórbido de depresión y obesidad, lo que nos ha permitido la evaluación de variantes de riesgo en todo el espectro de frecuencias. Curiosamente, aunque se han identificado variantes de riesgo específicas del fenotipo comórbido, los genes afectados funcionalmente por las variantes de riesgo comparten vías de señalización y procesos biológicos celulares con los fenotipos de depresión y obesidad por separado. Esta determinación será esencial en futuros planteamientos que busquen contribuir a una mejor comprensión de la relación entre estas dos afecciones mediante un abordaje de los mecanismos fisiopatológicos compartidos. Desde una perspectiva más amplia, estos hallazgos podrían facilitar la identificación de variantes causales y, en consecuencia, una interpretación más sencilla del impacto funcional de genes y loci previamente asociados con la depresión y la obesidad.

4.3. Estudio 3: *Procesos biológicos asociados a la depresión y a la obesidad comórbidas a través del riesgo poligénico específico de conjuntos de genes*

Introducción

La arquitectura genética tanto de la depresión como de la obesidad sugiere la importancia crucial de factores poligénicos de riesgo con efecto acumulativo en la etiología de ambas enfermedades. Esta noción poligénica se sustenta, además, en el incremento en el número de genes y loci reportados de los últimos estudios GWAS de depresión (Als et al., 2023; Howard et al., 2019; Levey et al., 2021; Wray et al., 2018) y obesidad (Locke et al., 2015; Yengo et al., 2018). Además del perfil genético de cada enfermedad, existe una susceptibilidad genética compartida (Afari et al., 2010; Bahrami et al., 2020; Milaneschi et al., 2019; Nguyen et al., 2022). Esos factores de riesgo compartidos podrían interactuar en la regulación de dianas comunes entre estas enfermedades (Milaneschi et al., 2019, 2020). Diversos estudios funcionales post-GWAS en depresión (Boender et al., 2012; Jansen et al., 2016; Leday et al., 2018; Pearce et al., 2013; Wheeler et al., 2013) han revelado el impacto de determinados loci en genes y vías relacionadas con la etiología de la obesidad. De la misma forma, otros estudios funcionales post-GWAS en IMC (Finucane et al., 2015; Locke et al., 2015; Pigeyre et al., 2016; Yengo et al., 2018), reportaron el impacto de ciertas señales significativas en genes estrechamente relacionados con el desarrollo del sistema nervioso central y la neurogénesis.

En los últimos años, varios estudios han implementado novedosas aproximaciones genómicas con la intención de abordar el estudio del riesgo poligénico compartido entre la depresión y la obesidad. Así, Bahrami y colaboradores (Bahrami et al., 2020) revelaron 32 loci comunes entre estos fenotipos. Otros estudios, han reportado que un mayor PRS de depresión se asocia significativamente con rasgos relacionados con la obesidad (Badini et al., 2022; Liao et al., 2023; Milaneschi et al., 2016, 2017). Sin embargo, a pesar de la

significativa contribución de estos hallazgos a la elucidación de la arquitectura genética de la depresión y la obesidad, entender cómo las variantes genéticas de riesgo pueden alterar los procesos biológicos y conducir a la fisiopatología subyacente a esta comorbilidad sigue suponiendo un reto.

En este estudio se presenta un novedoso enfoque que trata de evaluar el efecto acumulativo de variantes de riesgo de depresión a nivel de conjunto de genes o *gene-sets* (del inglés) sobre el fenotipo comórbido de depresión y obesidad. El objetivo principal del estudio es determinar qué procesos biológicos se asocian con el fenotipo de depresión y obesidad comórbidas a través de PRS de depresión específicos de conjuntos de genes. Asimismo, evaluamos la agregación de variantes raras en los grupos de genes identificados en una cohorte independiente de datos de secuenciación dirigida con el propósito de determinar qué módulos biológicos estarían contribuyendo a la susceptibilidad genética a través de la variación común y la rara. Con este enfoque esperamos priorizar genes de relevancia en el fenotipo de estudio en función de sus potenciales consecuencias funcionales. La **Figura 14** esquematiza el flujo de trabajo general seguido.

a Selección de conjuntos de genes

Cobertura del panel de secuenciación*

303 genes portadores de variantes

LoF missense

patogénicas en ClinVar

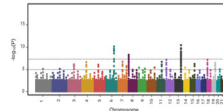
eQTLs

4.475 conjuntos de genes



720 conjuntos de genes

reactome

b Evaluación del riesgo poligénicoSummary statistics de GWAS
(Als et al., 2023)268.615 casos de DM
y 667.123 controlesMAF
 $\geq 5\%$ Clumping
 $R^2 = 0,1$
Kb = ± 250 P
0,05

Muestra descubrimiento

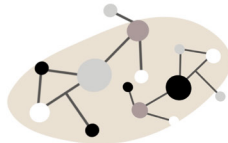
Datos de genotipado individual
PGC-MDD29 (Wray et al., 2018)1.219 casos de DM y obesidad
y 14.154 controles

FDR

Muestra diana

c Evaluación de la carga de variantes raras75 conjuntos de genes
significativos

SKAT-O

MAF
 $< 5\%$ 10^5 remuestreos
Bootstrap*Datos de secuenciación
Cohorte PISMA-ep83 casos de DM y obesidad
y 571 controles**Figura 14. Flujo de trabajo general del estudio.**

a Se incluyeron los conjuntos de genes en los que hubiesen mapeado al menos 2 de las variantes identificadas en los datos de secuenciación dirigida empleados en el Estudio 2 que cumpliesen los siguientes criterios de priorización: (i) variantes de pérdida de función o LoF; (ii) variantes *missense*; (iii) variantes en regiones UTR; (iv) variantes anotadas como patogénicas en Clinvar y; (v) los genes con variantes eQTL en región cerebral determinadas a partir de datos públicos disponibles en GTEx (www.gtexportal.org). **b** Partiendo de los datos de genotipado individual de los 25 conjuntos de datos del PGC-MDD29 (Wray et al., 2018) como muestra diana y del metaanálisis de depresión de Als y colaboradores (Als et al., 2023) como muestra descubrimiento, se calcularon PRS de depresión para cada uno de los conjuntos de genes seleccionados y se evaluó su asociación con el grupo de participantes con depresión y obesidad comórbidas. **c** Se evaluó la carga de variantes raras en los conjuntos de genes estadísticamente significativos para el fenotipo comórbido de depresión y obesidad mediante el test SKAT-O a partir de datos de secuenciación de la cohorte independiente PISMA-ep. Abreviaturas: LoF, *loss of function*; eQTL, *expression quantitative trait loci*; PRS, *polygenic risk score*; 'SKAT-O', *sequence kernel association test-optimal*.

Métodos

Selección de conjunto de genes

Partimos del total de términos descriptivos de procesos biológicos que involucran un conjunto de genes a nivel celular (definidos en GO:BP) y de vías de señalización celular canónicas (definidas en Reactome) (**3.2. Aproximaciones genómicas**). Se seleccionaron aquellos grupos de genes que estuviesen cubiertos en los datos de secuenciación dirigida empleados en el Estudio 2 con un doble propósito: (i) poner el foco en regiones de interés para la depresión y la obesidad y (ii) que los grupos de genes seleccionados estuviesen cubiertos (o parcialmente cubiertos) en esos datos de secuenciación, pues en análisis sucesivos del estudio se emplearon estos datos para evaluar la carga de variantes raras. El diseño del panel, así como las variantes identificadas tras el análisis primario de los datos se describen en el apartado ‘Secuenciación dirigida NGS: identificación de variantes comunes y raras’, **3.2. Aproximaciones genómicas**. Se incluyeron los conjuntos de genes en los que hubiesen mapeado al menos 2 de las variantes identificadas tras la secuenciación que cumpliesen los siguientes criterios de priorización: (i) variantes de pérdida de función o LoF: de cambio de sentido *-nonsense-*, de cambio en el marco de lectura *-frameshift-* y variantes que alteran la secuencia de aminoácidos *-inframe-*; (ii) variantes *missense*; (iii) variantes en regiones UTR; (iv) además, se incluyeron aquellos genes portadores de variantes anotadas como patogénicas o probablemente patogénicas en Clinvar y; (v) los genes con variantes eQTL en región cerebral determinadas a partir de datos públicos disponibles en GTEx.

Datos de genotipado individual: cohortes

La muestra analítica de este estudio se basó en 25 -de los 29 conjuntos de datos del PGC-MDD29 (Wray et al., 2018) - que sumaban un total de 35.860 participantes, de los cuales 14.172 eran individuos con depresión (casos diagnosticados según la clasificación DSM-IV utilizando instrumentos diagnósticos estructurados) y 21.688 eran controles (ver Tabla 3 del apartado ‘Genotipado por microarray: identificación de variantes comunes’, **3.2.**

Aproximaciones genómicas). Del total de 35.860 participantes, 15.375 individuos (6.886 individuos con depresión y 8.487 sin depresión) distribuidos en 14 conjuntos de datos (Tabla 12) disponían de información fenotípica de IMC. A partir de este dato, se establecieron las categorías de obesidad/no obesidad, aplicando puntos de referencia de corte internacionales establecidos por la la OMS: no obesidad ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$) y obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (Aronne, 2002). En la Tabla 12 se detalla el número de individuos con obesidad y sin obesidad entre los casos de depresión en cada una de las 14 cohortes. En total, de los 9.515 participantes con depresión, 1.219 (12,8%) se categorizaron como individuos con obesidad y 5.667 (59,6%), sin obesidad; quedando 2.629 (27,6%) individuos sin clasificar por no tener información de IMC.

Tabla 12. Características de los 14 conjuntos de datos del PGC con registro de IMC

Estudio (País)	Muestra, No.	Mujeres, No. (%)	Controles Depresión, No.	Depresión			
				Casos Depresión, No.	Clasificación IMC, No. (%)		
					No obesidad ($IMC < 30$)	Obesidad ($IMC \geq 30$)	NA
BOMA (Alemania)	1.872	1.009 (53,9)	1.285	587	55 (9,4)	13 (2,2)	519 (88,4)
COFAMS (Australia)	215	115 (53,5)	112	103	50 (48,5)	19 (18,5)	34 (33,0)
PsyCoLaus (Suiza)	1.921	959 (49,9)	1.419	502	432 (86,1)	60 (12,0)	10 (2,0)
GenRED2 (Estados Unidos)	1.180	835 (70,8)	428	752	534 (71,0)	180 (23,9)	38 (5,1)
MPIP MARS 650 (Alemania)	1.152	621 (53,9)	528	624	486 (77,9)	72 (11,5)	66 (10,6)
MPIP MARS OMNIex (Alemania)	661	330 (49,9)	389	272	188 (69,1)	47 (17,3)	37 (13,6)
NTR/NESDA (Holanda)	3.082	1.985 (64,4)	1595	1.487	1.087 (73,1)	271 (18,2)	129 (8,7)

Estudio (País)	Muestra, No.	Mujeres, No. (%)	Depresión				
			Controles Depresión, No.	Casos Depresión, No.	Clasificación IMC, No. (%)		
					No obesidad (IMC < 30)	Obesidad (IMC ≥ 30)	NA
QIMR I317 (Australia)	940	548 (58,3)	378	562	455 (81,0)	85 (15,1)	22 (3,9)
QIMR I610 (Australia)	1.053	689 (65,4)	570	483	413 (85,5)	47 (9,7)	23 (4,7)
QIMR COEX (Australia)	1.044	672 (64,4)	511	533	435 (81,6)	82 (15,4)	16 (3,0)
RADIANT- UK (Reino Unido)	3.218	2.126 (66,1)	1.370	1.848	389 (21,1)	71 (3,8)	1.388 (75,1)
RADIANT- Germany (Alemania)	768	433 (56,4)	443	325	65 (20,0)	18 (5,5)	242 (74,5)
SHIP0 (Alemania)	1.435	715 (49,8)	1.074	361	189 (52,4)	93 (25,8)	79 (21,9)
TwinGene (Suecia)	3.685	1.846 (50,1)	2.609	1.076	889 (82,6)	161 (15,0)	26 (2,4)

Abreviaturas: No, número; IMC, índice de masa corporal; BOMA, *Bonn/Mannheim study*; COFAMS, *Cognitive Function and Mood study*; PsyCoLaus, *Psychiatric arm of the population-based CoLaus study*; GenRED, *Genetics of Recurrent Early-Onset Depression*; GSK, *GlaxoSmithKline*; MPIP, *Max Planck Institute of Psychiatry*; MARS, *Munich Antidepressant Response Signature*; NTR/NESDA, *Netherlands Twin Register/Netherlands Study of Depression and Anxiety*; QIMR, *Queensland Institute of Medical Research*; SHIP, *Study of Health in Pomerania*

Cálculo de PRS y evaluación de asociación con los subgrupos de depresión

Partiendo de los datos de genotipado individual de los 25 conjuntos de datos del PGC-MDD29 (Wray et al., 2018) como muestra diana y del metaanálisis de depresión de Als y colaboradores (Alset al., 2023) como muestra descubrimiento, se calcularon PRS de depresión para cada uno de los conjuntos de genes seleccionados. Para ello, partiendo de los archivos GMT de las anotaciones de los conjuntos de genes de GO:BP (BioMart classes: releases/2023-03-06) y de las vías de señalización celular de Reactome (BioMart classes: releases/2023-03-29) se construyeron archivos BED para cada uno de los conjuntos de genes que

incluían las coordenadas de cada gen, teniendo en cuenta una ventana de 50 kb aguas abajo (*downstream*) y aguas arriba (*upstream*) consultando la base de datos *UCSC Genome Browser* (<http://genome.ucsc.edu>) a través del acceso mediante MySQL. Los archivos BED se incluyeron en PRSice2. Además, los parámetros de ajuste de *clumping* fueron de R^2 0,1 y tamaño de ventana de 250 kb y se estableció un único *threshold* de $P = 0,05$, tal y como se detalla en el apartado 'Estimación de puntuaciones de riesgo poligénicas (PRS) (3.2. Aproximaciones genómicas). Las puntuaciones obtenidas se estandarizaron entre los 35.860 participantes y se eliminaron *outliers* (se incluyeron aquellos individuos con un PRS dentro del rango de media de PRS ± 3 sd) por cada uno de los conjuntos de genes evaluados.

Se realizaron regresiones logísticas para evaluar la asociación del efecto aditivo del riesgo poligénico acumulado a nivel de los conjuntos de genes seleccionados con dos subgrupos de depresión: (i) depresión y obesidad comórbidas y (ii) depresión y no afectación por obesidad. En ambos casos la variable respuesta fue dicotómica (sí/no). Se incluyeron como covariables el sexo, la edad y los 10 primeros componentes principales de ancestría. Los resultados se contrastaron con la intención de identificar la influencia de la obesidad en los grupos de genes y vías resultantes. En todos los casos se calculó el incremento de la pseudo- R^2 de Nagelkerke entre el modelo con y sin la variable independiente PRS para estimar el porcentaje de la varianza del fenotipo evaluado explicado por el PRS. Se consideraron como asociaciones estadísticamente significativas aquellas con $FDR < 0,05$. Además, se indicaron los conjuntos de genes que superaban también el ajuste por Bonferroni.

Análisis de carga de variantes raras a partir de los datos de secuenciación

Se evaluó la carga de variantes raras en los conjuntos de genes estadísticamente significativos para el fenotipo comórbido de depresión y obesidad mediante el test SKAT-O (ver 3.3. Análisis estadísticos) en un subgrupo de 654 participantes con datos de secuenciación dirigida de la cohorte independiente PISMA-ep (ver 3.2. Aproximaciones genómicas). Este subgrupo incluía (i) individuos con depresión y obesidad comórbidas (N=83), de entre (ii)

individuos con depresión (N=273) y (iii) individuos obesos (N=192); y (iv) individuos sin depresión ni obesidad (N=189). El fenotipo de interés fue el de depresión y obesidad comórbidas, por lo que se evaluó si había una carga de variantes raras estadísticamente significativa en los 83 individuos frente a los 571 restantes que no presentaban estas dos enfermedades de forma conjunta. Se establecieron dos categorías de variantes raras, en función de la MAF interna de la cohorte: (i) variantes raras ($0,005 \geq \text{MAF} < 0,05$) y (ii) ultra raras ($\text{MAF} < 0,005$). Se realizaron 10.000 réplicas bootstrap y se incluyeron el sexo y la edad como covariables. Los conjuntos de genes con un P empírico $< 0,05$ se consideraron significativos.

Resultados

Selección de conjuntos de genes

A partir de los datos de secuenciación dirigida, se identificaron un total de 38.527 variantes autosómicas (Tabla 9, Estudio 1) -de las cuales 3.165 eran comunes y 35.392 raras o no detectadas (según la base de datos 1 KG-EUR y utilizando un umbral de $\geq 5\%$ para las variantes comunes)- se priorizaron un total de 8.197 variantes. En la Tabla 13 se muestra la clasificación de estas variantes seleccionadas en función del criterio de priorización. Estas variantes se distribuyeron en 303 genes que mapearon en 4.475 conjuntos de genes de GO:BP y 720 de Reactome. Por tanto, finalmente se consideraron un total de 5.195 grupos de genes.

Tabla 13. Clasificación de las 8.197 variantes genéticas raras en función del criterio de priorización

1 MAF 1KG-EUR	LoF	Missense	UTR	ClinVar	eQTL
Comunes	69	145	86	3	719
Raras	144	691	228	12	112
No detectadas	1391	4228	1350	27	14

Abreviaturas: 1 KG-EUR, 1000 genomas población europea; LoF, loss of function; ClinVar, variantes anotadas como patógenicas o probablemente patógenicas en Clinvar, eQTL, expression quantitative trait loci.

Análisis de asociación de PRS de depresión con los subgrupos de depresión

De los 5.195 conjuntos de genes evaluados, 76 resultaron estar asociados significativamente ($FDR < 0,05$) con el subgrupo de depresión y obesidad comórbidas (**Tabla Suplementaria 16, en Anexos**). De esos 76, 10 grupos de genes mantuvieron la significancia estadística al corregir por Bonferroni ($P < 9,62 \times 10^{-6}$). Todos los conjuntos de genes significativos resultaron ser términos definidos en GO:BP, mientras que no se obtuvo ninguna vía de señalización de Reactome con significancia estadística. Además, teniendo en cuenta la pleiotropía genética entre los conjuntos de genes obtenidos, se priorizaron el 1% de los genes más frecuentes entre los múltiples conjuntos con el objetivo de identificar potenciales genes candidatos para esta comorbilidad (**Tabla Suplementaria 17, en Anexos**). Entre los 175 genes priorizados se encontraron genes relacionados con el sistema inmunológico tales como los codificantes de las interleuquinas IL1B y IL6, genes de la familia WNT (*WNT7A* y *WNT5A*), genes relacionados con la regulación del ritmo circadiano (*PER2*, *CLOCK* y *BMAL1*) u otros como el gen codificante de la insulina (*INS*), de la proteína potenciadora del gen de la insulina (*INS1*), el gen codificante de la leptina (*LEP*), el gen codificante del receptor de péptido insulínico dependiente de glucosa (*GIPR*) y el *ADRA2A*.

Por otro lado, al evaluar la asociación de los 5.195 PRS con el subgrupo de depresión sin obesidad, se obtuvieron 482 conjuntos de genes significativos ($FDR < 0,05$) de los que 161 mantuvieron la significancia al corregir por Bonferroni ($P < 9,62 \times 10^{-6}$) (ver **Tabla Suplementaria 18, en Anexos**). Tras comparar estos resultados con los obtenidos de la evaluación del fenotipo comórbido, identificamos 44 exclusivos del fenotipo comórbido (Figura 15 y Tabla 14) y 32 términos comunes entre ambos fenotipos. Mientras que entre los primeros 44 términos exclusivos del fenotipo comórbido encontramos términos entre los que se incluyen los que definen la ruta de señalización de la quinasa A (GO:0010737), procesos de regulación de secreción de insulina (GO:0030073, GO:0050796), de respuesta factor de crecimiento (GO:0008543, GO:0044344, GO:0070848, GO:0071774), procesos de homeostasis (GO:0033500, GO:0042593, GO:0048878), de secreción, transporte y regulación de hormonas (GO:0009914, GO:0010817, GO:0030072, GO:0046879, GO:0046883, GO:0090276) y otros implicados en procesos relacionados con la reproducción (GO:0003006, GO:0007286) (Figura 15 y Tabla 14); entre los 32 comunes, encontramos procesos relacionados con el desarrollo del sistema nervioso (GO:0007417, GO:0007399) o con la señalización y transmisión sináptica (GO:0099536, GO:0007268, GO:0098916, GO:0099537) (Figura 16 y Tabla 15).



Figura 15. Conjuntos de genes asociados a través de la variación común acumulada al subgrupo de depresión y obesidad comórbidas exclusivamente.

A la izquierda, diagrama de bosque de los OR de asociación y el IC 95% de los 44 conjuntos de genes exclusivos del fenotipo comórbido. A la derecha gráfico de barras con el porcentaje de la varianza explicado por el PRS (R^2). Los términos están ordenados en función del R^2 (%), en orden decreciente. Los nombres de los conjuntos de genes de GO que superaron la corrección Bonferroni están marcados con un asterisco. Abreviaturas: PRS, *polygenic risk score*; OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confianza.

Tabla 14. 44 Conjuntos de genes asociados exclusivamente al riesgo de depresión y obesidad comórbidas a través de la variación común acumulada

Term ID	Term name	Genes, No.	PRS R ² (%)	OR [IC 95%]	P	FDR
GO:0046879	<i>*hormone secretion</i>	312	0,39	1,16 [1,10-1,23]	8,18E-7	0,001
GO:0015833	<i>*peptide transport</i>	267	0,36	1,16 [1,09-1,23]	1,32E-6	0,001
GO:0030072	<i>*peptide hormone secretion</i>	245	0,35	1,16 [1,09-1,23]	9,45E-7	0,001
GO:0009914	<i>*hormone transport</i>	323	0,35	1,16 [1,09-1,23]	2,35E-6	0,001
GO:0002790	<i>*peptide secretion</i>	250	0,34	1,16 [1,09-1,23]	1,48E-6	0,001
GO:0023061	<i>signal release</i>	478	0,31	1,14 [1,07-1,21]	1,98E-5	0,005
GO:0046883	<i>regulation of hormone secretion</i>	255	0,30	1,13 [1,07-1,20]	3,94E-5	0,006
GO:0010817	<i>regulation of hormone levels</i>	543	0,30	1,14 [1,07-1,21]	2,64E-5	0,005
GO:0009719	<i>response to endogenous stimulus</i>	1720	0,30	1,14 [1,07-1,21]	2,89E-5	0,005
GO:1903530	<i>regulation of secretion by cell</i>	564	0,29	1,14 [1,07-1,21]	3,29E-5	0,005
GO:0017157	<i>regulation of exocytosis</i>	200	0,28	1,14 [1,08-1,22]	1,24E-5	0,004
GO:0042593	<i>glucose homeostasis</i>	247	0,26	1,13 [1,07-1,20]	2,99E-5	0,005
GO:0009306	<i>protein secretion</i>	365	0,26	1,13 [1,06-1,20]	6,14E-5	0,007
GO:0035592	<i>establishment of protein localization to extracellular region</i>	366	0,26	1,13 [1,06-1,20]	6,14E-5	0,007
GO:0071692	<i>protein localization to extracellular region</i>	373	0,26	1,13 [1,06-1,20]	6,64E-5	0,008
GO:0030073	<i>insulin secretion</i>	202	0,25	1,14 [1,07-1,21]	3,49E-5	0,005
GO:0042886	<i>amide transport</i>	356	0,24	1,13 [1,07-1,20]	5,20E-5	0,007
GO:0033500	<i>carbohydrate homeostasis</i>	248	0,24	1,13 [1,07-1,20]	4,83E-5	0,006
GO:0070848	<i>response to growth factor</i>	710	0,23	1,12 [1,05-1,19]	2,06E-4	0,019
GO:0090276	<i>regulation of peptide hormone secretion</i>	200	0,23	1,13 [1,06-1,19]	1,14E-4	0,012

Term ID	Term name	Genes, No.	PRS R ² (%)	OR [IC 95%]	P	FDR
GO:0071774	<i>response to fibroblast growth factor</i>	113	0,23	1,13 [1,06-1,20]	6,11E-5	0,007
GO:0051046	<i>regulation of secretion</i>	623	0,23	1,13 [1,06-1,20]	8,71E-5	0,01
GO:0002791	<i>regulation of peptide secretion</i>	203	0,22	1,12 [1,06-1,19]	1,53E-4	0,015
GO:0090087	<i>regulation of peptide transport</i>	205	0,22	1,12 [1,06-1,19]	1,54E-4	0,015
GO:0071495	<i>cellular response to endogenous stimulus</i>	1469	0,22	1,11 [1,05-1,18]	4,05E-4	0,033
GO:0006790	<i>sulfur compound metabolic process</i>	322	0,21	1,12 [1,06-1,19]	1,89E-4	0,018
GO:0044344	<i>cellular response to fibroblast growth factor stimulus</i>	106	0,21	1,12 [1,06-1,19]	1,51E-4	0,015
GO:0046903	<i>secretion</i>	955	0,20	1,11 [1,05-1,18]	5,58E-4	0,04
GO:0032940	<i>secretion by cell</i>	821	0,19	1,11 [1,05-1,18]	4,49E-4	0,035
GO:0050796	<i>regulation of insulin secretion</i>	169	0,19	1,11 [1,05-1,18]	4,36E-4	0,035
GO:0140352	<i>export from cell</i>	884	0,19	1,11 [1,05-1,18]	5,84E-4	0,041
GO:0044272	<i>sulfur compound biosynthetic process</i>	153	0,18	1,12 [1,06-1,19]	1,47E-4	0,015
GO:0071333	<i>cellular response to glucose stimulus</i>	137	0,18	1,11 [1,05-1,18]	5,41E-4	0,04
GO:1903829	<i>positive regulation of protein localization</i>	475	0,18	1,11 [1,05-1,18]	5,63E-4	0,04
GO:0071322	<i>cellular response to carbohydrate stimulus</i>	153	0,18	1,11 [1,05-1,18]	6,21E-4	0,042
GO:0051649	<i>establishment of localization in cell</i>	2386	0,17	1,11 [1,04-1,18]	6,68E-4	0,044
GO:0003006	<i>developmental process involved in reproduction</i>	980	0,17	1,12 [1,05-1,19]	3,18E-4	0,029
GO:0010737	<i>protein kinase A signaling</i>	38	0,17	1,11 [1,04-1,18]	8,44E-4	0,049
GO:0015850	<i>organic hydroxy compound transport</i>	280	0,17	1,11 [1,05-1,18]	6,19E-4	0,042
GO:0071331	<i>cellular response to hexose stimulus</i>	139	0,17	1,11 [1,04-1,18]	7,07E-4	0,044
GO:0008543	<i>fibroblast growth factor receptor signaling pathway</i>	81	0,17	1,11 [1,04-1,18]	8,29E-4	0,049

Term ID	Term name	Genes, No.	PRS R ² (%)	OR [IC 95%]	P	FDR
GO:0048878	<i>chemical homeostasis</i>	1003	0,16	1,11 [1,04-1,18]	6,97E-4	0,044
GO:0007286	<i>spermatid development</i>	200	0,16	1,11 [1,04-1,18]	8,54E-4	0,049
GO:0060341	<i>regulation of cellular localization</i>	980	0,16	1,11 [1,04-1,18]	6,86E-4	0,044

Abreviaturas: No, número, PRS R², varianza explicada por el riesgo poligénico (PRS) P, *p* valor; OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confianza; FDR, *false discovery rate*. Los términos están ordenados según su PRS R². Los asteriscos en los nombres de los términos indican que superaron la corrección Bonferroni ($P < 9,62 \times 10^{-6}$).

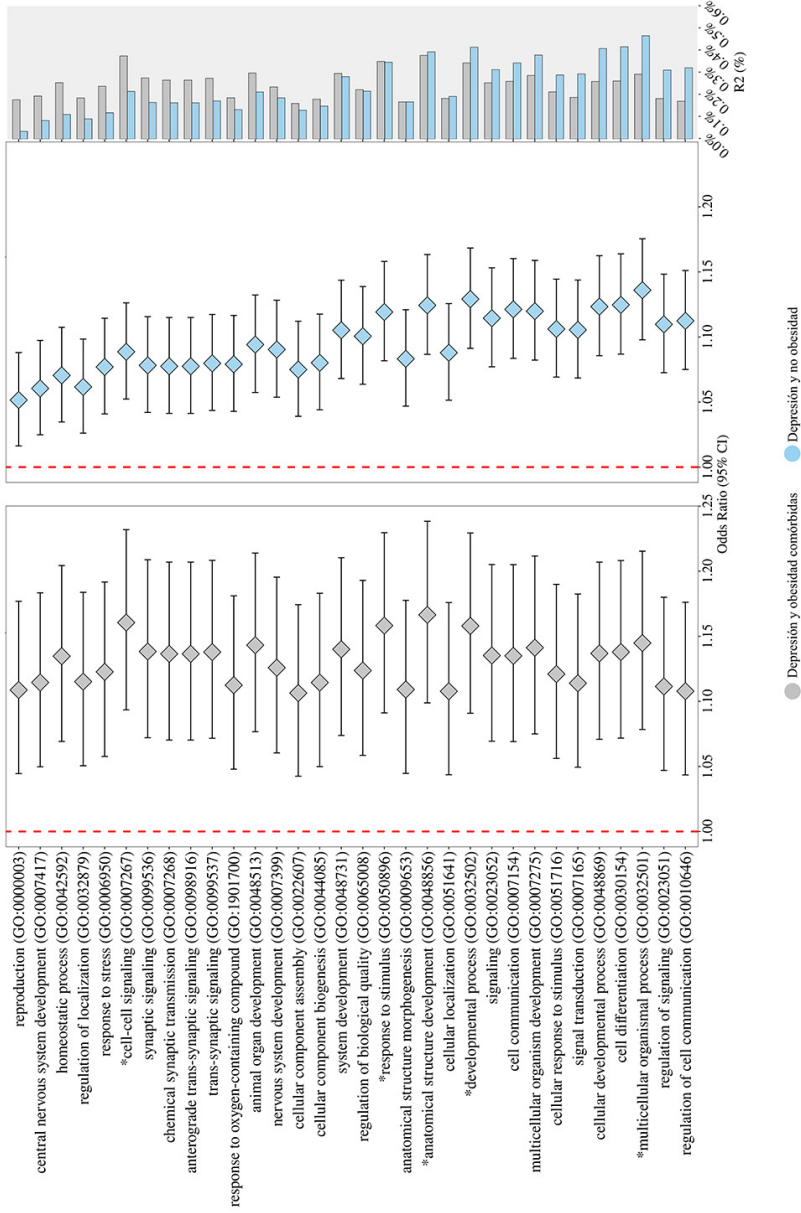


Figura 16. Conjuntos de genes asociados a través de la variación común acumulada a los dos subgrupos de depresión.

A la izquierda diagrama de bosque de los OR de asociación y el IC 95% de los de los 32 conjuntos de genes compartidos entre los subgrupos de depresión con y sin obesidad. A la derecha gráfico de barras con el porcentaje de la varianza explicado por el PRS (R^2) para cada subgrupo. Los términos están ordenados en función del ratio de R^2 (%) de subgrupo de depresión y obesidad comorbidas y el subgrupo de depresión sin obesidad, en orden decreciente. Los nombres de los términos GO que superaron la corrección Bonferroni para el subgrupo de depresión y obesidad están marcados con un asterisco. Abreviaturas: PRS, *polygenic risk score*; OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confianza.

Tabla 15. Conjuntos de genes asociados a los dos subgrupos de individuos con depresión a través de la variación común acumulada

Term ID	Term name	Genes, No.
GO:0000003	<i>reproduction</i>	1530
GO:0007417	<i>central nervous system development</i>	1092
GO:0042592	<i>homeostatic process</i>	1673
GO:0032879	<i>regulation of localization</i>	2115
GO:0006950	<i>response to stress</i>	4017
GO:0007267	<i>*cell-cell signaling</i>	1696
GO:0099536	<i>synaptic signaling</i>	781
GO:0007268	<i>chemical synaptic transmission</i>	752
GO:0098916	<i>anterograde trans-synaptic signaling</i>	752
GO:0099537	<i>trans-synaptic signaling</i>	759
GO:1901700	<i>response to oxygen-containing compound</i>	1796
GO:0048513	<i>animal organ development</i>	3128
GO:0007399	<i>nervous system development</i>	2547
GO:0022607	<i>cellular component assembly</i>	4661
GO:0044085	<i>cellular component biogenesis</i>	4930
GO:0048731	<i>system development</i>	3987
GO:0065008	<i>regulation of biological quality</i>	2964
GO:0050896	<i>*response to stimulus</i>	9081
GO:0009653	<i>anatomical structure morphogenesis</i>	2712
GO:0048856	<i>*anatomical structure development</i>	5896
GO:0051641	<i>cellular localization</i>	3635
GO:0032502	<i>*developmental process</i>	6489
GO:0023052	<i>signaling</i>	6493
GO:0007154	<i>cell communication</i>	6604
GO:0007275	<i>multicellular organism development</i>	4658
GO:0051716	<i>cellular response to stimulus</i>	7521
GO:0007165	<i>signal transduction</i>	6034
GO:0048869	<i>cellular developmental process</i>	4344
GO:0030154	<i>cell differentiation</i>	4318
GO:0032501	<i>*multicellular organismal process</i>	7716
GO:0023051	<i>regulation of signaling</i>	3413
GO:0010646	<i>regulation of cell communication</i>	3423

Abreviaturas: No, número, PRS R², varianza explicada por el riesgo poligénico (PRS) P, *p* valor; OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confianza; FDR, *false discovery rate*. Los términos están ordenados en función del ratio PRS R²-subgrupo depresión y obesidad/PRS R²-subgrupo depresión y no obesidad, en orden decreciente. Los asteriscos en los nombres de los conjuntos de genes indican que superaron la corrección Bonferroni en el subgrupo de depresión y obesidad comórbidas ($P < 9,62 \times 10^{-6}$).

Depresión y obesidad comórbidas				Depresión y no obesidad			
PRS R ² (%)	OR [IC 95%]	P	FDR	PRS R ² (%)	OR [IC 95%]	P	FDR
0,18%	1,11 [1,04-1,18]	7,05E-4	0,044	0,04%	1,05 [1,02-1,09]	3,88E-3	0,043
0,20%	1,11 [1,05-1,18]	3,92E-4	0,033	0,08%	1,06 [1,02-1,10]	7,53E-4	0,012
0,26%	1,13 [1,07-1,20]	3,15E-5	0,005	0,11%	1,07 [1,03-1,11]	8,52E-5	0,002
0,19%	1,12 [1,05-1,18]	3,46E-4	0,03	0,09%	1,06 [1,03-1,10]	5,80E-4	0,01
0,24%	1,12 [1,06-1,19]	1,44E-4	0,015	0,12%	1,08 [1,04-1,11]	2,05E-5	0,001
0,38%	1,16 [1,09-1,23]	9,92E-7	0,001	0,22%	1,09 [1,05-1,13]	9,47E-7	1,45E-8
0,28%	1,14 [1,07-1,21]	2,33E-5	0,005	0,17%	1,08 [1,04-1,12]	1,53E-5	0,001
0,27%	1,14 [1,07-1,21]	3,04E-5	0,005	0,16%	1,08 [1,04-1,11]	1,88E-5	0,001
0,27%	1,14 [1,07-1,21]	3,04E-5	0,005	0,16%	1,08 [1,04-1,11]	1,88E-5	0,001
0,28%	1,14 [1,07-1,21]	2,51E-5	0,005	0,17%	1,08 [1,04-1,12]	1,07E-5	3,36E-4
0,19%	1,11 [1,05-1,18]	4,81E-4	0,037	0,13%	1,08 [1,04-1,12]	1,27E-5	3,91E-4
0,30%	1,14 [1,08-1,21]	1,24E-5	0,004	0,21%	1,09 [1,06-1,13]	2,57E-7	1,37E-5
0,24%	1,13 [1,06-1,20]	1,06E-4	0,012	0,19%	1,09 [1,05-1,13]	7,02E-7	3,28E-5
0,16%	1,11 [1,04-1,17]	8,73E-4	0,049	0,13%	1,07 [1,04-1,11]	3,05E-5	0,001
0,18%	1,11 [1,05-1,18]	3,75E-4	0,032	0,15%	1,08 [1,04-1,12]	9,04E-6	2,95E-4
0,30%	1,14 [1,07-1,21]	1,79E-5	0,005	0,28%	1,11 [1,07-1,14]	9,60E-9	7,34E-7
0,22%	1,12 [1,06-1,19]	1,32E-4	0,014	0,22%	1,10 [1,06-1,14]	3,57E-8	2,32E-6
0,35%	1,16 [1,09-1,23]	1,44E-6	0,001	0,35%	1,12 [1,08-1,16]	9,80E-11	1,45E-8
0,17%	1,11 [1,04-1,18]	7,06E-4	0,044	0,17%	1,08 [1,05-1,12]	4,56E-6	1,67E-4
0,38%	1,17 [1,10-1,24]	4,47E-7	0,001	0,39%	1,12 [1,09-1,16]	1,64E-11	4,10E-9
0,18%	1,11 [1,04-1,18]	7,77E-4	0,048	0,19%	1,09 [1,05-1,13]	1,28E-6	5,54E-5
0,34%	1,16 [1,09-1,23]	1,51E-6	0,001	0,42%	1,13 [1,09-1,17]	3,03E-12	1,15E-9
0,25%	1,14 [1,07-1,21]	3,18E-5	0,005	0,31%	1,11 [1,08-1,15]	4,67E-10	5,28E-8
0,26%	1,13 [1,07-1,21]	3,40E-5	0,005	0,34%	1,12 [1,08-1,16]	5,15E-11	9,56E-9
0,29%	1,14 [1,07-1,21]	1,53E-5	0,004	0,38%	1,12 [1,08-1,16]	8,77E-11	1,38E-8
0,21%	1,12 [1,06-1,19]	1,73E-4	0,016	0,29%	1,11 [1,07-1,14]	6,17E-9	5,08E-7
0,19%	1,11 [1,05-1,18]	3,95E-4	0,033	0,30%	1,11 [1,07-1,14]	7,82E-9	6,34E-7
0,26%	1,14 [1,07-1,21]	2,67E-5	0,005	0,41%	1,12 [1,09-1,16]	2,60E-11	5,41E-9
0,26%	1,14 [1,07-1,21]	2,37E-5	0,005	0,42%	1,12 [1,09-1,16]	1,72E-11	4,10E-9
0,29%	1,14 [1,08-1,22]	9,26E-6	0,003	0,47%	1,14 [1,10-1,18]	2,60E-13	1,50E-10
0,18%	1,11 [1,05-1,18]	5,35E-4	0,04	0,31%	1,11 [1,07-1,15]	2,23E-9	2,03E-7
0,17%	1,11 [1,04-1,18]	8,02E-4	0,049	0,32%	1,11 [1,08-1,15]	1,00E-9	9,99E-8

Análisis de carga de variantes raras a nivel de conjunto de genes

Se comprobó si los 76 procesos biológicos asociados significativamente a la depresión y obesidad comórbidas a través de los PRS estaban enriquecidos en variantes raras. Identificamos 6 términos significativos (P empírica $< 0,05$) (ver Tabla 16) que incluían los términos ‘*chemical homeostasis*’ (GO:0048878), ‘*regulation of cellular localization*’ (GO:0060341), ‘*secretion by cell*’ (GO:0032940), ‘*cellular response to glucose stimulus*’ (GO:0071333), ‘*response to stimulus*’ (GO:0050896), y ‘*respuesta al factor de crecimiento*’ (GO:0044344). Si bien los términos obtenidos están constituidos por un número alto de genes, las variantes raras identificadas que se tuvieron en cuenta para el análisis se distribuyen en un total de 34 genes de los que 8 (*PRKD1*, *TLR4*, *ERBB4*, *LEP*, *BDNF*, *ELAVL4*, *IRS1* y *KL*) son portadores de variantes raras en (al menos) 4 de los 6 conjuntos de genes. No se obtuvieron resultados significativos al considerar las variantes ultra raras según la MAF interna del subgrupo de individuos de la cohorte PISMA-ep.

Tabla 16. Conjuntos de genes asociados al riesgo de depresión y obesidad comórbidas a través de la variación rara

term_id	term_name	No. Genes	No. Var	LoF	Mis-sense	UTR	eQTL	Clin-VarSig	SKAT-O P empírico
GO:0048878	<i>chemical homeostasis</i>	20	37	7	19	8	1	2	0,001
GO:0060341	<i>regulation of cellular localization</i>	7	14	4	8	2	0	0	0,002
GO:0032940	<i>secretion by cell</i>	11	31	7	13	6	5	0	0,004
GO:0071333	<i>cellular response to glucose stimulus</i>	22	57	11	28	12	6	0	0,020
GO:0050896	<i>response to stimulus</i>	24	61	11	30	12	6	2	0,026
GO:0044344	<i>cellular response to fibroblast growth factor stimulus</i>	12	29	6	14	9	0	0	0,042

Abreviaturas: No. Var, número de variantes; LoF, *loss of function*, SKAT-O, *sequence kernel association test-optimal*; P, *p-value*

Discusión

A pesar de que en los últimos años se han reportado factores de riesgo genéticos compartidos entre la depresión y la obesidad, el conocimiento acerca de los procesos moleculares implicados en la relación entre estas dos enfermedades complejas sigue siendo muy limitado. A partir del último y más extenso metaanálisis de GWAS en depresión (Als et al., 2023), este estudio estableció como objetivo principal identificar los procesos biológicos y vías de señalización que se asocian con el fenotipo de depresión y obesidad comórbidas a través de PRS de depresión específicos de conjuntos de genes con el propósito de discriminar la influencia de la obesidad en el riesgo conferido por variantes de riesgo para depresión. Hasta donde sabemos, no hay estudios similares que evalúen la contribución de miles de grupos de genes a la depresión y a la obesidad comórbidas. Aunque tampoco hay aproximaciones similares que consideren estas enfermedades de forma independiente, pusimos el foco en el estudio de la coexistencia de depresión y obesidad en un esfuerzo por priorizar genes y procesos biológicos subyacentes a la relación entre estas enfermedades. Además, el avance en esta dirección podría contribuir al abordaje de la heterogeneidad de la depresión y la heredabilidad perdida. La identificación de diferencias a nivel de procesos biológicos que se vinculen -a través del riesgo poligénico- a la depresión cuando ésta coexiste con la obesidad podría contribuir a la estratificación de subtipos moleculares de depresión a partir de los cuales basar futuros estudios genéticos.

En nuestro estudio, obtuvimos 76 grupos de genes que se asociaron significativamente al fenotipo comórbido de depresión y obesidad. Al evaluar la asociación de esos mismos conjuntos de genes con el subgrupo de depresión sin obesidad, pudimos determinar que había un solapamiento de 32 conjuntos entre ambos fenotipos, quedando los restantes 44 sin significancia estadística para el fenotipo de depresión que excluía a los individuos obesos. Entre esos 44 términos que se asociaron al subgrupo de depresión y obesidad comórbidas, obtuvimos términos que definen procesos relacionados con la secreción, el transporte y la regulación hormonal -entre los que se incluye la secreción de la insulina y su regulación-, así como otros implicados en la respuesta al factor de

crecimiento (IGF-1) y de homeostasis de la glucosa y carbohidratos. Procesos biológicos que están interrelacionados y han sido previamente vinculados a la fisiopatología de la depresión y la obesidad (Milaneschi et al., 2019, 2020), aunque no a través del riesgo poligénico acumulado. Al evaluar el subgrupo de depresión sin obesidad, esos mismos términos definitorios de procesos relacionados con la comorbilidad no fueron significativos, lo que sugiere que considerar el subgrupo de individuos con depresión con valores elevados de IMC podría contribuir a la estratificación de subgrupos genéticos en este trastorno psiquiátrico que favorezcan la identificación de nuevas variantes comunes. Otros procesos relacionados con el desarrollo del sistema nervioso o con la señalización y transmisión sináptica resultaron ser significativos independientemente de la obesidad.

Curiosamente, entre los genes priorizados al considerar el total de 76 términos asociados al fenotipo comórbido obtuvimos genes relacionados con alteraciones metabólicas incluyendo, los genes codificantes de la insulina (*INS*) y la leptina (*LEP*) o el gen codificante del receptor de péptido insulínico dependiente de glucosa (*GIPR*) y *ADRA2A*. Estos resultados concuerdan con el estudio de Milaneschi y colaboradores (Milaneschi et al., 2020) en el que se reportó que la asociación entre los niveles circulantes de glucosa, insulina, citocinas proinflamatorias eran más fuertes al contrastar sujetos control con los pacientes con un perfil sintomático atípico, mientras que fueron más débiles y estadísticamente no significativas al considerar a todos los pacientes con un diagnóstico general de depresión. Entre los genes priorizados en nuestro estudio se incluyen *IL1B* y *IL6* con un papel significativo en procesos inflamatorios que subyacen a diversas enfermedades, incluyendo a la fisiopatología de la depresión y la obesidad (Enache et al., 2019; Fried et al., 2020; Milaneschi et al., 2019, 2020; Smith et al., 2018).

Algunos de los procesos biológicos asociados al fenotipo comórbido de depresión y obesidad parecen abarcar el espectro de riesgo etiológico en el que tanto las variantes comunes como las raras contribuyen a su susceptibilidad genética. Los grupos obtenidos incluyen términos muy sugerentes en el

vínculo depresión-obesidad, tales como ‘*chemical homeostasis*’ (GO:0048878), ‘*cellular response to glucose stimulus*’ (GO:0071333), o el de ‘*cellular response to fibroblast growth factor stimulus*’ (GO:0044344). Entre los genes más frecuentes de los conjuntos con una carga de variantes raras, encontramos genes de especial relevancia en procesos que vinculan la depresión y la obesidad. Por ejemplo, los genes *IRS1* y *LEP*, implicados en la regulación metabólica y el apetito (Milaneschi et al., 2019). Los genes *PRKDI*, *BDNF* y *ERBB4* -también priorizados en nuestro estudio- están consistentemente asociados al desarrollo neuronal (Cen et al., 2018; Luo et al., 2021; Park & Poo, 2013; Zagrebelsky & Korte, 2014) y a la obesidad o rasgos relacionados (Celik Guzel et al., 2014; Jurgens et al., 2022; Roth et al., 2013). Asimismo, priorizamos el gen *TLR4*, que juega un papel importante en la respuesta inflamatoria (Ciesielska et al., 2021) o el gen *ELAVL4*, portador de otras variantes que han sido previamente asociadas a la depresión (Howard et al., 2019) y al IMC (Winkler et al., 2015), respectivamente, y que, además, podría interactuar con el *BDNF*, afectando a su expresión (Lim & Alkon, 2012).

Una de las fortalezas de nuestro estudio reside en la evaluación de la asociación de procesos biológicos al subgrupo de depresión en coexistencia con obesidad. Esto nos permitió obtener resultados que respaldan la hipótesis de la existencia de un perfil de susceptibilidad genética característico del subgrupo de pacientes con depresión y con valores elevados de IMC. No obstante, la consideración de estas dos enfermedades de forma conjunta también supuso una limitación en cuanto al poder estadístico, dado que el tamaño muestral de los grupos a estudiar disminuyó considerablemente. Por otro lado, una de las peculiaridades de este estudio fue explorar en mayor profundidad regiones y genes de interés para la depresión y la obesidad, respectivamente, por lo que el enfoque se limitó a una preselección de procesos biológicos y de vías de señalización. Sin embargo, los conjuntos de genes no evaluados podrían contribuir a la variabilidad fenotípica. Otra limitación del estudio es que la estimación de PRS se basó en un modelo aditivo para todas las variantes incluidas. Además, nuestro estudio se centró en individuos de ascendencia europea. La replicación en poblaciones ancestralmente diversas sería necesaria para futuros estudios. También

asumimos la limitación de que la redundancia de genes podría existir a través de los conjuntos de genes probados y por lo tanto la sobrerrepresentación de ciertos genes podría llevar a omitir conjuntos de genes importantes que a su vez están asociados con la etiología de la depresión y la obesidad.

En conclusión, el enfoque de este estudio nos ha proporcionado información modular sobre la patogénesis de la comorbilidad entre la depresión y la obesidad. La consideración de la obesidad nos ha permitido corroborar diferencias en cuanto a la susceptibilidad genética al trastorno psiquiátrico evaluado, por lo que en futuros estudios, la estratificación de subgrupos de depresión en función de rasgos relacionados con la obesidad podría favorecer la identificación de nuevos factores genéticos que contribuyan a su heredabilidad. Asimismo, el avance en esta dirección podría contribuir a la identificación de dianas terapéuticas compartidas entre la depresión y la obesidad que resulte en el desarrollo de nuevos tratamientos más específicos para el subtipo estudiado.





5. DISCUSIÓN GENERAL



5. DISCUSIÓN GENERAL

El planteamiento de esta tesis se fundamenta en la hipótesis de que los factores genéticos de riesgo compartidos entre la depresión y la obesidad podrían contribuir a la relación entre estas enfermedades a través de la alteración de mecanismos centrales en la fisiopatología de ambos trastornos. Los tres estudios presentados, por tanto, tratan de contribuir a la comprensión de la arquitectura genética y funcional de la depresión en relación al IMC o a la obesidad, evaluada a partir del IMC -de acuerdo con el criterio establecido por la OMS (Aronne, 2002)-. No obstante, dados los objetivos específicos de cada estudio, el propósito general fue abordado desde diferentes perspectivas. En cuanto a las principales variables de interés, en todos los casos se ha considerado el fenotipo de depresión como una variable dicotómica (afectación/no afectación); mientras que el fenotipo de condición física explorado ha sido analizado como una variable continua de IMC en el Estudio 1, a diferencia de los Estudios 2 y 3, en los que se emplea la categorización dicotómica obesidad/no obesidad. Además, en los Estudios 2 y 3 se tiene en cuenta el fenotipo comórbido de depresión y obesidad también como una variable dicotómica (coexistencia de ambas patologías/no coexistencia). De la misma manera, las aproximaciones metodológicas implementadas en cada estudio responden a los objetivos específicos planteados en cada uno de ellos. Así, en el Estudio 1 evaluamos la influencia de un único SNP de un gen candidato en los fenotipos de interés. En el Estudio 2 exploramos la asociación de miles de variantes comunes con esos fenotipos, así como la carga de variantes raras a nivel de genes. Por último, en el Estudio 3, en línea con el Estudio 2, también evaluamos la asociación de miles de variantes comunes con los fenotipos estudiados, pero a través de PRS de depresión específicos de conjuntos de genes. Además, en este último estudio también se explora la carga de variantes raras, pero a nivel de conjuntos de genes.

En el Estudio 1 se evaluó la asociación entre la depresión y el IMC, así como la influencia de la variante genética Val66Met del gen *BDNF* en dicha asociación en un total de 6.481 individuos procedentes de las cohortes independientes PISMA-ep (Cervilla et al., 2016) y Radiant (Lewis et al., 2010). El principal resultado de este estudio fue la asociación estadísticamente significativa entre la depresión y el IMC, incluso después de ajustar por sexo y edad. Sin embargo, no observamos una asociación entre este SNP ni con la depresión ni con el IMC. De igual manera, la interacción de dicha variante en la asociación entre la depresión y la obesidad, no resultó estadísticamente significativa. Por tanto, estos resultados proporcionan evidencias que van en línea con las de otros estudios relacionados. En primer lugar, respaldamos la asociación entre la depresión y un IMC elevado, reportada en numerosos estudios (Abou Abbas et al., 2015; de Wit et al., 2010; Farmer et al., 2008; Jung et al., 2017; Pereira-Miranda et al., 2017; Quek et al., 2017; Rivera et al., 2019; Xu et al., 2011). En segundo lugar, los resultados negativos obtenidos al considerar el polimorfismo se suman a los proporcionados por diversos estudios que revelaron que gran parte de los hallazgos reportados en los estudios de genes candidatos han sido contradictorios y difícilmente reproducibles (Border et al., 2019; Gatt et al., 2015; López-León et al., 2008; Verhagen et al., 2010).

En el Estudio 2 exploramos la contribución de variantes comunes y raras a la fisiopatología de la depresión y la obesidad. Dichas variantes fueron identificadas a partir de datos de secuenciación dirigida en un subgrupo de 654 individuos de la cohorte epidemiológica PISMA-ep (Cervilla et al., 2016). En una primera etapa del estudio, evaluamos la asociación de las variantes comunes al fenotipo comórbido, posteriormente exploramos la carga de variantes raras a nivel de gen y por último, realizamos un análisis de enriquecimiento de conjuntos de genes a partir de las variantes y genes identificados. Obtuvimos un total de 103 variantes comunes asociadas a la depresión y obesidad comórbidas, de las que reportamos 61 variantes -37 señales independientes y otras 24 variantes sin información de LD en los datos de referencia empleados (Huang et al., 2022)-. Asimismo, hallamos una carga de variantes raras en 4 genes (*PRKN*, *FGF21*, *HIST1H3D* y *RSRC1*) para el fenotipo de interés. Por último, a partir del

análisis GSEA identificamos ciertos grupos de genes definitorios de procesos biológicos con una relevancia significativa en la relación entre la depresión y la obesidad. El resultado principal de este segundo estudio es que, pese a haberse identificado variantes de riesgo específicas del fenotipo comórbido, muchos de los genes potencialmente afectados funcionalmente por las variantes de riesgo mapean en vías de señalización y procesos biológicos celulares compartidos con la depresión y la obesidad por separado.

Finalmente, en el Estudio 3 estimamos PRS de depresión a nivel de conjuntos de genes en un total de 15.375 participantes procedentes de las cohortes del PGC-MDD29 (Wray et al., 2018) y evaluamos su asociación con dos subgrupos de individuos con dicho trastorno psiquiátrico: (i) participantes con depresión que además padecen obesidad y (ii) participantes con depresión pero sin obesidad. Por otro lado, evaluamos la carga de variantes raras en los grupos de genes obtenidos a partir del subgrupo de 654 individuos secuenciados de la cohorte epidemiológica PISMA-ep (Cervilla et al., 2016). Obtuvimos 76 grupos de genes asociados al fenotipo comórbido de depresión y obesidad -incluyendo procesos en los que participa la insulina, otros relacionados con el factor de crecimiento, con la regulación hormonal, con el desarrollo del sistema nervioso o con la señalización y transmisión sináptica, entre otros-. Además, encontramos que 6 de los grupos de genes evaluados (GO:0048878, GO:0060341, GO:0032940, GO:0071333, GO:0050896 y GO:0044344) parecen abarcar el espectro de riesgo etiológico en el que tanto las variantes comunes como las raras contribuyen a su susceptibilidad genética. Los resultados obtenidos respaldan la hipótesis de que las variantes genéticas de riesgo estarían impactando sobre mecanismos involucrados en la fisiopatología que subyace a estas enfermedades y constituyen la primera evidencia hasta la fecha de que estos procesos biológicos se asocian al fenotipo comórbido, además, a través del riesgo poligénico.

5.1. Justificación de las aproximaciones genómicas implementadas

Pese a que los Estudios 2 y 3 siguen planteamientos poligénicos, no responden a una estrategia de *screening* a nivel de genoma completo, sino que ponen el foco en determinadas regiones de interés en depresión y en obesidad. Este planteamiento responde al propósito de contribuir a la interpretación de loci previamente asociados a los fenotipos de interés de forma independiente (Locke et al., 2015; Wray et al., 2018) a través de la revelación de vías de señalización y procesos biológicos trazados por las variantes y genes resultantes de los diferentes análisis. De esta forma, el punto de partida del Estudio 2 son las variantes identificadas en todo el espectro de frecuencias a partir de datos de secuenciación dirigida de regiones genómicas de interés para los fenotipos evaluados. De la misma manera, en el Estudio 3, los conjuntos de genes para los que se estiman los PRS de depresión no son todos los disponibles en las bases de datos empleadas, sino que se seleccionan en base a la cobertura de los datos de secuenciación dirigida anteriormente mencionados. Esta estrategia responde al propósito de poder hacer una interpretación funcional de esas regiones de interés para los fenotipos evaluados. Por otro lado, la reducción del número total de conjuntos de genes a evaluar, nos permite obtener un mayor poder estadístico, ya que la corrección por múltiples test es más laxa. Asimismo, el objetivo posterior de evaluar la carga de variantes raras en los conjuntos de genes obtenidos hizo imprescindible que esos grupos de genes estuvieran cubiertos -o parcialmente cubiertos- por los datos de secuenciación, ya que eran los datos disponibles para dicho análisis.

Explorando el impacto de las variantes comunes

Una de las principales conclusiones que emerge de los estudios GWAS es que la mayoría de los fenotipos humanos complejos son altamente poligénicos, es decir, están influidos por miles de variantes comunes con efectos minúsculos (Visscher et al., 2017). Por lo tanto, no existe un único “gen-enfermedad” para las enfermedades complejas, sino cientos o miles de variantes genéticas que actúan juntas e influyen colectivamente en el riesgo de enfermedad. Los

Estudios 2 y 3 presentados en esta tesis son coherentes con las anteriores determinaciones, ya que el propósito común de ambos estudios es evaluar el riesgo conferido por miles de variantes comunes. Sin embargo, como se ha detallado previamente, desde diferentes perspectivas. Mientras que en el Estudio 2 exploramos el efecto que cada una de las variantes identificadas tiene en el fenotipo comórbido de depresión y obesidad, en el Estudio 3 evaluamos el riesgo poligénico acumulado a nivel de conjunto de genes.

La aproximación implementada en el Estudio 3 se fundamenta, en parte, en el potencial que tienen los PRS como herramienta de evaluación del solapamiento genético entre fenotipos. En los últimos años se ha puesto de manifiesto la elevada poligenicidad y pleiotropía existente entre los trastornos psiquiátricos y una amplia gama de fenotipos relacionados con el cerebro y con condiciones físicas (Andreassen et al., 2023; Brainstorm Consortium et al., 2018). Con el propósito de aclarar la naturaleza de las influencias genéticas compartidas entre estos trastornos encontramos diversos estudios que han empleado metodologías basadas en PRS. Así, por ejemplo, se ha determinado que los pacientes con trastorno bipolar con antecedentes de síntomas psicóticos tienen PRS de esquizofrenia más elevados en comparación con los que no tenían tales antecedentes (Ruderfer et al., 2018). Del mismo modo, los pacientes con trastorno bipolar tipo I, caracterizado por presentar episodios de manía, tienen PRS de esquizofrenia más altos que los pacientes con trastorno bipolar tipo II, en el cual se alternan episodios de hipomanía con episodios de depresión. Estos últimos, sin embargo, tienen PRS más altos de depresión mayor (Stahl et al., 2019). Otro estudio basado en PRS con el mismo propósito fue el realizado por Facal y colaboradores (Facal et al., 2021) en el que revelaron que el efecto pleiotrópico de variantes asociadas a distintos trastornos psiquiátricos se manifiesta principalmente como dependencia del alcohol en algunos pacientes. Los estudios de PRS también han demostrado el solapamiento genético entre la depresión y rasgos relacionados con la obesidad (Badini et al., 2022; Liao et al., 2023; Milaneschi et al., 2016, 2017). Milaneschi y colaboradores (Milaneschi et al., 2017) encontraron que el subgrupo de pacientes con depresión con antecedentes de síntomas atípicos presentan PRS más altos de IMC y PCR. Sin embargo, a pesar de los hallazgos reportados, el impacto

funcional de esos factores de riesgo genéticos entre la depresión y la obesidad está escasamente abordado. En esta dirección, surge otro aspecto fundamental del enfoque implementado en el Estudio 3: la evaluación del impacto de las variantes genéticas de riesgo en vías de señalización celular y procesos biológicos. Para tal propósito, llevamos a cabo una aproximación basada en PRS específicos de conjuntos de genes. Esta metodología fue empleada en el estudio de Bandres-Ciga y colaboradores (Bandres-Ciga et al., 2020) en el que realizaron análisis de PRS a gran escala a nivel de conjuntos de genes para evaluar el impacto de las variantes comunes de riesgo a Parkinson en tales grupos de genes. El estudio sugiere poner el foco en los conjuntos de genes obtenidos para la identificación de variantes adicionales y la priorización de genes mapeados en esos grupos de genes para posteriores estudios funcionales. En nuestro estudio, aunque hemos seguido una aproximación metodológica similar, el fenotipo de la muestra descubrimiento (depresión) no coincide con el de la muestra diana (depresión y obesidad comórbidas). En línea con los estudios anteriormente mencionados que emplearon PRS con la intención de determinar solapamiento genético entre fenotipos diferentes, esta estrategia nos ha permitido determinar grupos de genes con PRS de depresión más altos en el grupo de individuos con el fenotipo comórbido. A partir de los resultados obtenidos hemos podido priorizar genes con un papel potencialmente significativo en la fisiopatología de la depresión y la obesidad comórbidas.

Explorando el impacto de las variantes raras

En los Estudios 2 y 3 también exploramos el impacto de las variantes raras en el fenotipo comórbido de depresión y obesidad. El planteamiento responde a la necesidad de evaluar la contribución de estas variantes a la variabilidad fenotípica, ya que estas pueden conferir un riesgo sustancialmente mayor de enfermedad en el individuo debido a un impacto más nocivo sobre la función o la expresión de las proteínas (Andreassen et al., 2023) y hasta la fecha ha sido inexplorada en este fenotipo comórbido. Mediante una aproximación de secuenciación dirigida en la que tanto regiones codificantes como no codificantes fueron exploradas, abordamos algunas de las limitaciones previamente discutidas que presentan la identificación de variantes raras a

partir de estudios basados en WGS y WES -tales como el manejo de la vasta información generada o la no captura de regiones no codificantes, de especial relevancia en enfermedades complejas (Schork et al., 2013)-. Tanto en el Estudio 2 como en el Estudio 3, se priorizaron las variantes raras a evaluar en función de su potencial impacto funcional para, posteriormente, agruparlas a nivel de genes portadores y a nivel de conjuntos de genes y evaluar la agregación de éstas en los respectivos niveles de agrupación.

5.2. Conocimiento biológico emergente

Pese a los diferentes planteamientos implementados en los estudios, estos nos han proporcionado hallazgos consistentes y coherentes que apuntan hacia determinadas deducciones convergentes. En primer lugar, emerge una evidencia más que respalda la hipótesis de que, efectivamente, hay un perfil de susceptibilidad genética a la coexistencia de depresión y obesidad. Tal idea se puede extraer del Estudio 2 al comparar las variantes y genes significativamente asociados a cada uno de los grupos de estudio: -(i) depresión y obesidad comórbidas, (ii) depresión y (iii) obesidad- y del Estudio 3 tras observar las diferencias entre los subgrupos de depresión evaluados -(i) depresión y obesidad comórbidas y (ii) depresión sin obesidad-. En ambos estudios pudimos observar que hay factores genéticos de riesgo exclusivos a la coexistencia de la depresión y la obesidad. En el grupo de participantes con esta comorbilidad, solo una parte del componente genético de riesgo a depresión forma parte de la susceptibilidad genética a dicha comorbilidad. Estos resultados están en línea con el estudio de Nguyen y colaboradores (Nguyen et al., 2022) en el que proporcionaron evidencias consistentes de la heterogeneidad genética dentro de la depresión -indexada por sus subtipos clínicos- puede reducirse eficazmente estudiando los subtipos que comparten etiologías parcialmente distintas. Los avances en esta dirección podrían contribuir a la reconceptualización de la clasificación de pacientes con este trastorno psiquiátrico a través de la estratificación de subgrupos de depresión en base a perfiles de susceptibilidad genética diferentes.

En segundo lugar, teniendo en cuenta el espectro de variantes comunes y los genes priorizados a partir de ambos estudios por (i) ser portadores de variantes de riesgo comunes (Estudio 2) y (ii) ser los más frecuentes entre los conjuntos de genes con mayores PRS en los individuos con depresión y obesidad comórbidas (Estudio 3) -además de lo ya discutido en cada estudio- obtuvimos ciertos genes relacionados entre los estudios que desempeñan un papel crucial en una variedad de procesos metabólicos y neuronales con especial relevancia en los fenotipos de interés. Por ejemplo, se han obtenido diferentes genes codificantes de proteínas quinasas (PK) incluyendo los genes *PRKACA* y *PRKARIA* (Estudio 3), que codifican para la subunidad catalítica alfa y la subunidad reguladora Tipo I alfa de la PKA, respectivamente. La PKA es una quinasa dependiente del cAMP (adenosín monofosfato cíclico) y está implicada en diversas funciones celulares, incluyendo la regulación del metabolismo del glucógeno, glucosa y lípidos; así como en el circuito de recompensa neuronal (Yamaguchi et al., 2015). Obtuvimos, además, los genes *PRKCD* (Estudio 2), *PRKCB* y *PRKCE* (Estudio 3), de la familia de las PKC, con implicación en la regulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos (Kolczynska et al., 2020). Tanto las quinasas PKC como la PKA se expresan diferencialmente en la corteza prefrontal post-mortem en personas con depresión (Shelton et al., 2009). Curiosamente, en un reciente estudio de randomización mendeliana (Liu et al., 2023) el gen *PRKCB* ha sido propuesto como una nueva diana farmacológica para trastornos psiquiátricos. Por último, en cuanto a genes codificantes de PK, obtuvimos el gen *PRKDI* (Estudio 2). Este gen codifica la proteína quinasa dependiente de calcio PKD1, implicada en procesos biológicos tales como los de respuesta al estrés, la regulación inmunitaria y la secreción de insulina -entre otros- (Wood & Bossuyt, 2017). En relación a la obesidad, la señalización de PKD está relacionada con la secreción de insulina estimulada por la glucosa (Renton et al., 2021). Asimismo, el gen *PKDI* fue reportado en un análisis realizado por Jurgens y colaboradores (Jurgens et al., 2022) en el que exploraban variantes genéticas raras subyacentes a las enfermedades cardiometabólicas -incluyéndose la DMT2- en 200.000 participantes del *UK Biobank*. Este gen, además, parece tener un papel significativo en la formación de sinapsis y el desarrollo neurológico (Cen et al., 2018). Por otro lado, en ambos

estudios se han obtenido genes de la familia de receptores de lipoproteínas de baja densidad: el *LRP1B* (Estudio 2), el *LRP5* (Estudio 3). Estos son receptores lipoproteicos portadores de apolipoproteína E (APOE) (Jaeger & Pietrzik, 2008), un relevante factor de riesgo al desarrollo de Alzheimer (Andrews et al., 2020; Hersi et al., 2017) y que contribuye al deterioro cognitivo en pacientes con Parkinson (Mata et al., 2014; Pang et al., 2018). Estos genes están altamente expresados en el cerebro humano adulto (Feleke et al., 2021; Haas et al., 2011) y están involucrados en el procesamiento intracelular de la proteína precursora amiloide (APP) (Cam et al., 2004). Por tanto, resultan genes de interés en el estudio de alteraciones neuronales. En un reciente estudio realizado por Real y colaboradores (Real et al., 2023) han hallado una interacción protectora frente a la neurodegeneración entre los genes *LRP1B* y *APOE*. Curiosamente, el gen *APOE* también se priorizó en el Estudio 3 por formar parte del 1% de genes más frecuentes entre los términos obtenidos. El receptor codificado por *LRP5*, a su vez, interactúa con varios componentes clave de la vía de señalización Wnt (Ren et al., 2021), implicadas en trastornos mentales -como la esquizofrenia y los trastornos bipolares- (Hoseth et al., 2018) y en procesos de homeostasis fisiológica y enfermedades metabólicas (Chen & Wang, 2018). Por último, otros genes de interés obtenidos en ambos estudios son el *RABEP1* (Estudio 2) y el *RAB3A* (Estudio 3), genes relacionados entre sí por participar en procesos de tráfico vesicular y la exocitosis en las células. Se ha descrito una interacción entre *RABEP1* y *RAB3A* que sugiere que *RABEP1* podría tener un papel modificador en procesos de exocitosis regulados por *RAB3A* en las células, especialmente en el contexto de la liberación de neurotransmisores en las sinapsis neuronales (Nik Akhtar et al., 2023). El hallazgo de los genes anteriormente descritos sugiere que, efectivamente, los genes priorizados en los Estudios 2 y 3 podrían tener una implicación relevante en la aparición y el desarrollo de la depresión y la obesidad comórbidas. Por lo que, resulta fundamental el desarrollo de estudios futuros en los que se validen estos hallazgos y se evalúe *in vivo* el impacto funcional de estos genes.

En tercer lugar, a partir de los resultados de los análisis de carga de variantes raras de los Estudios 2 y 3 podemos concluir que ciertos genes y procesos

biológicos parecen estar influidos tanto por variantes comunes como por variantes raras. En el Estudio 3 identificamos 6 conjuntos de genes que, además de asociarse al fenotipo comórbido de depresión y obesidad a través PRS más altos, tenían una carga significativa de variantes raras. Asimismo, cabe destacar de nuevo el gen *PRKDI* porque, aunque no resultó significativo en el análisis de carga de variantes raras del Estudio 2, sí que es portador de variantes de riesgo comunes (Estudio 2) y además es uno de los más frecuentes entre los conjuntos de genes con una carga significativa de variantes raras del Estudio 3. Estos hallazgos sugieren que la exploración de variantes raras en genes y procesos moleculares impactados funcionalmente por variantes comunes resulta una aproximación prometedora para un estudio más completo de los factores genéticos de susceptibilidad a los fenotipos de interés. El avance en esta dirección, proporcionará una perspectiva más global del riesgo conferido por las variantes comunes: una variante rara puede aumentar o disminuir el daño en función del efecto de riesgo acumulado de variantes comunes (Fahed et al., 2020).

Por último, los resultados de los Estudios 2 y 3 respaldan la hipótesis de que las variantes de riesgo obtenidas estarían implicadas en la alteración de determinados procesos fisiopatológicos centrales en la depresión y la obesidad. Los conjuntos de genes obtenidos siguiendo metodologías diferentes -(i) análisis de enriquecimiento (Estudio 2) y (ii) estimación de riesgo poligénico o PRS específico de conjunto de genes y asociación con el fenotipo (Estudio 3)-son definitorios de procesos biológicos implicados en alteraciones neuronales y metabólicas. Entre los procesos obtenidos destacan aquellos relacionados con el metabolismo de carbohidratos y lípidos, así como otros relacionados con la señalización hormonal, cuyo papel resulta crucial en la fisiopatología de la depresión y la obesidad (Milaneschi et al., 2019, 2020; Rasgon & McEwen, 2016). La consideración del fenotipo comórbido ha resultado fundamental para la determinación de estos hallazgos, lo que sugiere la importancia de la estratificación de pacientes con depresión en función de rasgos relacionados con la obesidad en estudios cuyo propósito sea el de explorar las alteraciones en mecanismos biológicos en pacientes que padezcan estas dos enfermedades.

Por todo lo anteriormente discutido, cabe remarcar que aunque estos estudios no proporcionan una visión global de la arquitectura del riesgo genético y funcional de la depresión y la obesidad comórbidas -propósito que resulta todo un reto debido a todo lo que supone traducir los hallazgos genéticos en mecanismos biológicos (Andreassen et al., 2023)- las interesantes sugerencias anteriormente discutidas, sin duda, trazan una dirección por la que seguir contribuyendo a esta línea de conocimiento. La identificación de las fortalezas de estos estudios, así como de sus limitaciones, nos proporcionará un interesante punto de partida para el diseño de estudios y perspectivas futuras que validen y complementen estos hallazgos.

5.3. Limitaciones y perspectivas futuras

Una de las peculiaridades en común de todos los estudios incluidos en esta tesis (Estudios 1, 2 y 3) es la focalización en determinadas regiones genómicas de interés. Esto nos ha proporcionado una perspectiva ideal para resolver las cuestiones planteadas en cada caso. Asimismo, esta aproximación ofrece determinadas ventajas tales como la de una interpretación más sencilla de los resultados obtenidos, una reducción del número de evaluaciones totales y una consiguiente corrección por múltiples tests más laxa. No obstante, este planteamiento también supone una limitación puesto que dejamos sin evaluar otras regiones que pueden influir en la variabilidad genética de los fenotipos de interés. Aunque, cabe remarcar que otras aproximaciones más globales -en las que se tienen en cuenta, por ejemplo, todas las regiones exónicas- presentan limitaciones relacionadas con el conocimiento incompleto de la función fisiológica de la mayoría de los genes y proteínas, incluida su interacción en redes y vías de señalización (Flint & Ideker, 2019).

Otro factor limitante de los estudios podría residir en el uso del IMC. Se han empleado medidas de altura y peso autoinformadas para calcular los valores de IMC. Sin embargo, la evidencia reportada en estudios como el de Rivera y colaboradores (Rivera et al., 2012), en el que hallaron una correlación

cercana a 1 entre las medidas autoinformadas y no autoinformadas de los datos antropométricos, respalda el cálculo del IMC a partir de medidas autoinformadas. Por otro lado, se ha empleado esta medida para la evaluación de obesidad/no obesidad. Si bien el IMC es el criterio aceptado y empleado para tal propósito (Aronne, 2002), también puede no ser el óptimo al no aportar una visión global del riesgo de obesidad. Ejemplos de ello serían las personas metabólicamente obesas (Ding et al., 2016; Gujral et al., 2017) o cómo el IMC no proporciona una medida de adiposidad al no discriminar entre masa magra y masa grasa (Javed et al., 2015). Por tanto, cabe considerar el empleo de otros criterios de evaluación de la obesidad en estudios futuros que resulten en una estratificación de grupos más precisa y adecuada.

Por último, los tamaños muestrales de los diferentes estudios pueden resultar en ciertas limitaciones para la adecuada consecución de determinados objetivos. En el Estudio 1 se evalúa una única variante común, por lo que un tamaño muestral de 6.481 participantes tiene la potencia estadística necesaria para obtener resultados robustos. No obstante, dada la amplia variabilidad de conclusiones reportadas en otros estudios relacionadas con este polimorfismo y la base poligénica tanto de la depresión como de la obesidad; resulta fundamental el desarrollo de modelos predictivos que combinen este SNP con otros factores de riesgo poligénicos, ambientales y psicosociales que puedan reportar resultados más concluyentes. En tal caso, al aumentar los grupos de estudio, el aumento del tamaño muestral resultaría también esencial. En el Estudio 2, el tamaño muestral de 654 individuos resulta pequeño para un estudio de asociación genética. Sin embargo, para superar esa limitación empleamos un método de remuestreo de *bootstrapping* con la intención de reportar una mejor estimación de la variabilidad de las medidas de asociación, minimizando al mismo tiempo el riesgo de asociaciones espurias mediante el control de los posibles factores de confusión. Además, las asociaciones atribuidas al fenotipo comórbido se validaron al comparar las reportadas en los grupos de depresión y obesidad por separado. Asimismo, a la hora de evaluar las variantes raras, se optó por agruparlas a nivel de gen, abordando así la falta de potencia estadística debido a su baja frecuencia. Por último, en el Estudio 3, tanto la muestra descubrimiento

como la muestra diana en la estimación de PRS y la evaluación de su asociación con los grupos de estudio tienen tamaños muestrales muy extensos: 935.738 y 15.373 individuos, respectivamente. De hecho, el estudio GWAS del que resulta la muestra descubrimiento (Als et al., 2023) ha reportado 243 loci de riesgo para depresión, el mayor número de loci identificados hasta el momento. Asimismo, aunque la muestra diana tiene también un tamaño muestral considerable, la categorización de los subgrupos depresivos en: (i) depresión y obesidad comórbidas y (ii) depresión sin obesidad, resultó en una disminución de casos a evaluar ($N = 1.219$). Aún así, obtuvimos resultados significativos tras corregir por FDR y, en algunos casos, tras considerar una corrección más conservadora como la de Bonferroni. La cohorte que se empleó para la evaluación de la carga de variantes raras a nivel de conjunto de genes fue el subgrupo de individuos de la cohorte PISMA-ep, el mismo que en el Estudio 2. De la misma manera, la agrupación de variantes a nivel de conjunto de genes fue el abordaje que se empleó para evaluar esas variantes menos frecuentes. Por último, excepto en el Estudio 1, que sí hay una cohorte de replicación, la validación de los resultados obtenidos en muestras independientes sería fundamental para la obtención de resultados más robustos y concluyentes. Aunque, en este punto cabe mencionar que los Estudios 2 y 3 se plantearon con un propósito exploratorio con el que contribuir a la interpretación de las señales de asociación de estudios GWAS en depresión y obesidad. Además, hasta la fecha no hay estudios similares en los que se explore el fenotipo comórbido, por lo que -aunque sea necesario ampliar la muestra y validar los resultados en cohortes independientes- estos estudios han marcado, sin duda, una dirección hacia la que seguir avanzando. A partir de los hallazgos obtenidos surgen algunos planteamientos para estudios futuros que, además de resolver ciertas limitaciones, nos permitirían seguir complementando el conocimiento en la línea trazada.

Resultaría muy interesante reunir participantes en una cohorte específica para el estudio de la comorbilidad de la depresión y la obesidad con un tamaño muestral adecuado. Estudios previos han sugerido que la homogeneización de los casos con depresión en base a subgrupos clínicos o comorbilidades específicas podrían facilitar la identificación de nuevos factores genéticos de riesgo (Badini et al., 2022;

Liao et al., 2023; Milaneschi et al., 2016, 2017; Nguyen et al., 2022). Precisamente los resultados de los Estudios 2 y 3 justifican la necesidad de seguir avanzando en la exploración genética del subgrupo de pacientes con depresión que, además, padezcan obesidad o alteraciones y rasgos metabólicos similares. La colaboración entre grupos de investigación y consorcios resulta fundamental si consideramos el tamaño muestral necesario para estudios de asociaciones genéticas. Asimismo, disponer de registros que puedan ser relevantes en la relación de estas patologías, incluyendo el tratamiento médico recibido, facilitaría la obtención de señales de asociación específicas. La posibilidad de realizar un seguimiento longitudinal de los participantes contribuiría a determinar grupos de estudio más específicos; así como la identificación de factores de riesgo ambientales relevantes en la comorbilidad a través de la implementación de alguna intervención en los diferentes grupos de estudio.

Desde una perspectiva diferente, surge la necesidad de abordar el propósito global de esta tesis (contribuir a la identificación de factores genéticos compartidos entre la depresión y la obesidad) haciendo uso de metodologías de análisis de múltiples rasgos. El desarrollo metodológico de estas herramientas y la identificación exitosa de loci pleiotrópicos entre una amplia variedad de enfermedades complejas (Frei et al., 2019; Guo et al., 2022; Maina et al., 2023) ponen de manifiesto el potencial de este tipo de aproximaciones. En relación a los fenotipos evaluados en esta tesis, hasta el momento solo el estudio de Bahrami y colaboradores (Bahrami et al., 2020) ha implementado el método FDR condicional (Andreassen et al., 2013) para la determinación de loci pleiotrópicos de la depresión y el IMC. Aunque cabe mencionar que en el momento en el que se realizó este estudio aún no estaba disponible el GWAS más potente en depresión (Als et al., 2023). Además, aún quedan por explorar otras herramientas que, habiéndose desarrollado con el mismo propósito, difieren en el método estadístico que las fundamenta -incluyendo MiXer (Frei et al., 2019), MTAG (Turley et al., 2018) y ASSET (Bhattacharjee et al., 2012)-. Los hallazgos que se reporten a partir de la implementación de estas metodologías servirían, además, para contrastar los obtenidos de la evaluación del fenotipo comórbido.

5.4. Aplicabilidad a la investigación traslacional y a la clínica

El estudio de los factores genéticos de riesgo tanto para depresión como para obesidad podría tener una aplicabilidad a la investigación traslacional y a la clínica a través -principalmente- de dos vías diferentes: (i) la identificación de dianas terapéuticas que permitan el desarrollo de tratamientos farmacológicos más eficaces para pacientes que padezcan estas dos patologías simultáneamente; y (ii) la mejora de los modelos predictivos basados en genética que busquen un cribado de la población según su riesgo genético a desarrollar depresión y obesidad comórbidas.

En primer lugar, la adquisición de conocimiento biológico en relación a estas patologías mediante la determinación de variantes genéticas y su impacto funcional contribuiría a mejorar la comprensión de la fisiopatología de dicha comorbilidad, lo que resulta crucial para el desarrollo de tratamientos específicos y eficaces de pacientes con depresión que además padezcan desregulaciones biológicas relacionadas con la obesidad -a los que se les asocia un cuadro más crónico de la enfermedad (Vogelzangs et al., 2011)-. Además de la posibilidad de desarrollar nuevos fármacos cuyas dianas moleculares sean comunes entre estas patologías, emerge la posibilidad de tratar a estos pacientes con fármacos ya existentes que se estén empleando hasta la fecha para el tratamiento de la depresión o de la obesidad de manera independiente. De hecho, hasta la fecha se han publicado varios estudios que han evaluado la eficacia de determinados fármacos para el tratamiento de síntomas depresivos y rasgos relacionados con la obesidad simultáneamente. Se ha demostrado que el tratamiento antiinflamatorio reduce eficazmente los síntomas en pacientes con depresión (Köhler et al., 2014). En esta línea, se ha reportado que el infliximab (un anticuerpo monoclonal contra el factor de necrosis tumoral alfa) ejercía efectos antidepressivos sólo en pacientes con una PCR y un IMC más elevados (Raison et al., 2013). Además, las estrategias de tratamiento con eficacia demostrada en una de las dos enfermedades podrían aplicarse en la otra. Un ejemplo prometedor de esta aproximación es el bupropión, un antidepressivo que inhibe la recaptación de dopamina y noradrenalina y aumenta la actividad

de las neuronas proopiomelanocortinas. La combinación de bupropión y naltrexona, un antagonista del sistema de receptores opioides (que modula la percepción hedónica de los alimentos) ha sido aprobada para el tratamiento de la obesidad por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, del inglés, *Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, *European Medicines Agency*) (Milaneschi et al., 2019). Por último, la reducción del hipercortisolismo mediante el uso de inhibidores de la 11- β HSD1 o antagonistas selectivos de los RG puede dirigirse específicamente a pacientes hipercortisolísticos con obesidad y depresión (van Rossum, 2017).

En segundo lugar, en la actualidad los modelos predictivos basados en genética se han centrado principalmente en métodos basados en PRS. El aumento de los tamaños muestrales y la mejora de los métodos de estimación de PRS han contribuido al desarrollo de herramientas basadas en PRS con una precisión predictiva clínicamente significativa en varias enfermedades comunes (Wand et al., 2021) -entre las que se incluyen las enfermedades cardiovasculares (Khera et al., 2018; Mars et al., 2020), la diabetes (Ferrat et al., 2020) y algunos cánceres (Mars et al., 2020; Mavaddat et al., 2019). No obstante, los actuales PRS para la mayoría de enfermedades psiquiátricas están lejos de alcanzar niveles de predicción equivalentes a los de esas otras patologías (Murray et al., 2021). La etiología genética más compleja y/o heterogénea de los trastornos psiquiátricos, reflejada en una elevada poligenicidad, hace que sus trayectorias de hallazgos en estudios GWAS sigan estando muchos años por detrás de las de otros rasgos y trastornos somáticos (Andreassen et al., 2023). Centrándonos en particular en el estudio de la predicción de riesgo a desarrollar depresión, nos encontramos con otros factores que dificultan la labor; incluyendo el porcentaje relativamente bajo de heredabilidad de la depresión -en torno a un 30-40% (Sullivan et al., 2000)- y la amplia heterogeneidad que presenta este trastorno mental -que ha resultado en la obtención de señales de asociación de baja especificidad (Cai et al., 2020; Choi et al., 2020)-. Por todo ello, y considerando además que la capacidad predictiva de los PRS depende, en parte, de la prevalencia de la enfermedad evaluada, resulta interesante considerar el uso de herramientas basadas en PRS en clínica en subgrupos poblacionales más específicos. Así, por ejemplo, se

podría considerar el cribado de la población con un IMC elevado según su riesgo genético de desarrollar depresión y una posterior intervención preventiva. Por ejemplo, se ha evidenciado que las intervenciones dirigidas a modificar el estilo de vida que tengan que ver con los hábitos dietéticos y la actividad física son eficaces para reducir el peso corporal, mejorar las desregulaciones biológicas y, también, los síntomas depresivos (American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Obesity Expert Panel, 2013, 2014; Sarris et al., 2014). El conocimiento acerca de factores ambientales que sean susceptibles de modificación resulta, por tanto, fundamental en la utilidad final de los PRS en un contexto clínico.

Por otro lado, la priorización de genes y procesos biológicos de relevancia en los fenotipos de interés se presenta como una potencial estrategia de mejora de los modelos predictivos basados en PRS. Esta aproximación podría proporcionar las bases para la estratificación de individuos con depresión en función de su perfil genético, contribuyendo a la identificación de subtipos de depresión. Así, mediante la estimación de PRS específicos de procesos biológicos relevantes en la fisiopatología de la depresión y la obesidad se podrían desarrollar modelos predictivos del fenotipo comórbido que fuesen más específicos que los PRS en depresión a nivel de genoma completo. Tal y como se observa en el Estudio 3, aunque determinados conjuntos de genes se asocian a través de PRS de depresión a los dos subgrupos evaluados -(i) grupo de individuos con depresión y obesidad comórbidas y (ii) individuos con depresión pero sin obesidad-, el porcentaje explicativo de la variabilidad fenotípica en según qué conjunto de genes es considerablemente mayor en el primer grupo. Emerge, por tanto, la posibilidad de considerar la elaboración de PRS que discriminen la influencia de la obesidad y que, por tanto, sean más precisos en cuanto a la predicción de riesgo a desarrollar depresión y obesidad comórbidas. En esta dirección, resulta fundamental el desarrollo de estudios genéticos específicos de este subgrupo de individuos con depresión.

Por otro lado, es importante remarcar algunas limitaciones que a día de hoy presentan los métodos de predicción de riesgo basados en PRS y que habría que

abordar antes de considerar su uso en la clínica. Estas limitaciones, además, se ven agravadas al considerar la evaluación de riesgo a desarrollar enfermedades altamente poligénicas y heterogéneas. En primer lugar, los PRS no incluyen toda la variación genética que explica la heredabilidad de estas enfermedades. La estimación de PRS parte de los hallazgos de variantes comunes de estudios GWAS, en los que no todas las posiciones genómicas son evaluadas. Además, las variantes raras y estructurales tampoco son consideradas. Por ello, sería necesario el desarrollo de estudios de secuenciación, en línea con el Estudio 2, a partir de los cuales podamos identificar parte de esos otros factores genéticos de riesgo menos explorados y considerar el desarrollo de modelos predictivos que combinen tanto las variantes comunes como las raras. Asimismo, los fenotipos de depresión y obesidad son multifactoriales, por lo que es probable que -por mucho que mejore la capacidad predictiva de los PRS- nunca se lleguen a utilizar clínicamente por sí solos, sino en combinación con otros factores que sean relevantes para el fenotipo dado. Estos pueden ser los antecedentes familiares médicos, variables socio-demográficas, otros biomarcadores y factores ambientales o de estilo de vida (Kullo et al., 2022). Por otro lado, es importante tener en cuenta que en la actualidad la precisión predictiva de los PRS es mayor si el individuo tiene un origen étnico europeo, debido a que esta es la población de origen de la mayor parte de participantes de los estudios GWAS (alrededor del 80%). Por ello, resultaría fundamental enriquecer los estudios genómicos en otros grupos ancestrales diferentes; así como vigilar y regular posibles discriminaciones que puedan sobrevenir al uso de la genómica, como puedan ser explicaciones racistas o eugenésicas y desarrollar marcos regulatorios claros, flexibles e interoperables (Kullo et al., 2022; Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance, 2021). Por último, otros puntos de mejora de cara a la implementación clínica de los PRS predictivos serían la estandarización metodológica, la cuantificación del balance de coste-eficacia a un nivel individual y de sistema de salud, la mejora de la educación en genética tanto para la población general como para los profesionales sanitarios, así como la implementación de medidas didácticas para una correcta interpretación y comunicación de los resultados de PRS.





6. CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

1. Los resultados obtenidos muestran una asociación estadísticamente significativa entre la depresión y el IMC en dos extensas cohortes independientes. Estos hallazgos concuerdan con los reportados por diversos estudios que respaldan la relación entre estos fenotipos.
2. Los resultados negativos al evaluar la influencia del polimorfismo genético Val66Met del gen *BDNF* en la depresión y el IMC se suman a otras conclusiones inconsistentes de estudios previos que exploraron la variación de este gen en individuos con depresión y con obesidad, respectivamente. Esto podría atribuirse, en parte, a la naturaleza compleja de ambas enfermedades, en las que serían cientos o miles de variantes genéticas las que conferirían el riesgo a padecer dichos trastornos.
3. El fenotipo comórbido de depresión y obesidad tiene un perfil de susceptibilidad genética específico en comparación con los de ambos fenotipos por separado. No obstante, los genes afectados funcionalmente por las variantes de riesgo asociadas al fenotipo comórbido comparten vías de señalización celular y procesos biológicos con los fenotipos de depresión y obesidad explorados de forma independiente.
4. Se han identificado 52 genes portadores de variantes comunes que confieren riesgo para depresión y obesidad comórbidas. Cuatro de estos genes (*IQCK*, *ZNF536*, *AGBL4*, *STK24*) solapan con los mapeados por las variantes de riesgo descritas en el único estudio disponible hasta el momento que trata de determinar loci genéticos compartidos a nivel genómico entre la depresión y la obesidad.
5. Los genes *PRKN*, *FGF21*, *HIST1H3D* y *RSRC1* se asocian al fenotipo comórbido de depresión y obesidad a través de riesgo conferido por las variantes raras. Otros estudios previos han revelado la relevancia del gen *FGF21* en la coexistencia de la depresión y la obesidad. Los genes

PRKN, *HIST1H3D* y *RSRC1* también han sido relacionados con ambos fenotipos, pero en estudios que exploraban estas patologías de manera independiente. Por tanto, esta es la primera evidencia de la asociación de dichos genes con la depresión y la obesidad comórbidas.

6. La estratificación de subgrupos de depresión en función del IMC puede ser una estrategia clave para abordar la heterogeneidad genética de la depresión.
7. Los 76 conjuntos de genes asociados al fenotipo comórbido de depresión y obesidad a través de PRS de depresión específicos de esos grupos de genes podrían revelar una parte importante de la variación común compartida entre el trastorno psiquiátrico y la obesidad. La acumulación diferencial de variantes de riesgo para depresión en los conjuntos de genes identificados nos ha permitido poner el foco en determinados módulos biológicos para una potencial exploración más dirigida.
8. El riesgo poligénico acumulado nos ha permitido identificar 44 grupos de genes asociados exclusivamente al subgrupo de individuos con depresión y obesidad comórbidas. Estos grupos de genes definen procesos biológicos interrelacionados que ya se habían relacionado previamente con la fisiopatología subyacente a ambas condiciones, incluyendo la ruta de señalización de la quinasa A (PKA), la regulación de la secreción de insulina y la respuesta al factor de crecimiento.
9. 6 de los conjuntos de genes evaluados se asocian al fenotipo comórbido de depresión y obesidad a través del riesgo conferido tanto por la variación genética común como por las variantes raras.

CONCLUSIONS

1. The results obtained indicate a statistically significant association between depression and BMI in two large independent cohorts. These findings are consistent with those reported by several studies supporting the relationship between these phenotypes.
2. The negative results in the assessment of the influence of the Val66Met genetic polymorphism of the *BDNF* gene on depression and BMI complement other inconsistent findings from previous studies that explored variation in this gene in individuals with depression and obesity, respectively. This could be explained, in part, to the complex nature of both diseases, with hundreds or thousands of genetic variants conferring risk for these disorders.
3. The comorbid phenotype of depression and obesity has a specific genetic susceptibility profile compared to those of both phenotypes separately. However, the genes functionally affected by the risk variants associated with the comorbid phenotype share cell signalling pathways and biological processes with the independently explored depression and obesity phenotypes.
4. Fifty-two genes carrying common variants conferring risk for comorbid depression and obesity have been identified. Four of these genes (*IQCK*, *ZNF536*, *AGBL4*, *STK24*) overlap with those mapped by the risk variants described in the only study available so far that attempts to determine genome-wide genetic loci shared between depression and obesity.
5. The *PRKN*, *FGF21*, *HIST1H3D* and *RSRC1* genes are associated with the comorbid phenotype of depression and obesity through risk conferred by rare variants. Previous studies have revealed the relevance of the *FGF21* gene in the coexistence of depression and obesity. The *PRKN*, *HIST1H3D* and *RSRC1* genes have also been linked to both phenotypes, but in studies

that explored these pathologies independently. Therefore, this is the first evidence of the association of these genes with comorbid depression and obesity.

6. The stratification of depression subgroups according to BMI could be a useful strategy to address the genetic heterogeneity of depression.
7. The seventy-six gene-sets associated with the comorbid phenotype of depression and obesity through specific gene-sets PRS for depression could reveal an important part of the common variation shared between this psychiatric disorder and obesity. The differential accumulation of risk variants for depression in the identified gene sets has allowed us to target specific biological modules for potential further targeted exploration.
8. The accumulated polygenic risk has allowed us to identify forty-four gene groups exclusively associated with the subgroup of individuals with comorbid depression and obesity. These gene groups define interrelated biological processes that have previously been linked to the pathophysiology underlying both conditions, including the protein kinase A signalling pathway, the regulation of insulin secretion and the response to growth factor.
9. Six of the evaluated gene-sets are associated with the comorbid phenotype of depression and obesity through the risk conferred by both common and rare genetic variation.





BIBLIOGRAFÍA



BIBLIOGRAFÍA

- Abou Abbas, L., Salameh, P., Nasser, W., Nasser, Z., & Godin, I. (2015). Obesity and symptoms of depression among adults in selected countries of the Middle East: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Obesity*, 5(1), 2–11. <https://doi.org/10.1111/cob.12082>
- Adzhubei, I., Jordan, D. M., & Sunyaev, S. R. (2013). Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Current Protocols in Human Genetics*, SUPPL.76. <https://doi.org/10.1002/0471142905.hg0720s76>
- Afari, N., Noonan, C., Goldberg, J., Roy-Byrne, P., Schur, E., Golnari, G., & Buchwald, D. (2010). Depression and obesity: Do shared genes explain the relationship? *Depression and Anxiety*, 27(9), 799–806. <https://doi.org/10.1002/da.20704>
- Aguet, F., Brown, A. A., Castel, S. E., Davis, J. R., He, Y., Jo, B., Mohammadi, P., Park, Y., Parsana, P., Segrè, A. V., Strober, B. J., Zappala, Z., Cummings, B. B., Gelfand, E. T., Hadley, K., Huang, K. H., Lek, M., Li, X., Nedzel, J. L., Biospecimen Collection Source Site—NDRI. (2017). Genetic effects on gene expression across human tissues. *Nature*, 550(7675), 204–213. <https://doi.org/10.1038/nature24277>
- Ahmed, A., Rabbitt, E., Brady, T., Brown, C., Guest, P., Bujalska, I. J., Doig, C., Newsome, P. N., Hubscher, S., Elias, E., Adams, D. H., Tomlinson, J. W., & Stewart, P. M. (2012). A switch in hepatic cortisol metabolism across the spectrum of non alcoholic fatty liver disease. *PloS One*, 7(2), e29531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029531>
- Akbari, P., Gilani, A., Sosina, O., Kosmicki, J. A., Khrimian, L., Fang, Y.-Y., Persaud, T., Garcia, V., Sun, D., Li, A., Mbatchou, J., Locke, A. E., Benner, C., Verweij, N., Lin, N., Hossain, S., Agostinucci, K., Pascale, J. V., Dirice, E., ... Lotta, L. A. (2021). Sequencing of 640,000 exomes identifies GPR75 variants associated with protection from obesity. *Science (New York, N.Y.)*, 373(6550), eabf8683. <https://doi.org/10.1126/science.abf8683>
- Alcocer-Gómez, E., de Miguel, M., Casas-Barquero, N., Núñez-Vasco, J., Sánchez-Alcazar, J. A., Fernández-Rodríguez, A., & Cordero, M. D. (2014). NLRP3 inflammasome is activated in mononuclear blood cells from patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 36, 111–117. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.10.017>

- Alkelai, A., Greenbaum, L., Docherty, A. R., Shabalin, A. A., Povysil, G., Malakar, A., Hughes, D., Delaney, S. L., Peabody, E. P., McNamara, J., Gelfman, S., Baugh, E. H., Zoghbi, A. W., Harms, M. B., Hwang, H.-S., Grossman-Jonish, A., Aggarwal, V., Heinzen, E. L., Jobanputra, V., ... Goldstein, D. B. (2022). The benefit of diagnostic whole genome sequencing in schizophrenia and other psychotic disorders. *Molecular Psychiatry*, 27(3), 1435–1447. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01383-9>
- Als, T. D., Kurki, M. I., Grove, J., Voloudakis, G., Therrien, K., Tasanko, E., Nielsen, T. T., Naamanka, J., Veerapen, K., Levey, D. F., Bendl, J., Bybjerg-Grauholm, J., Zeng, B., Demontis, D., Rosengren, A., Athanasiadis, G., Bækved-Hansen, M., Qvist, P., Bragi Walters, G., ... Børghlum, A. D. (2023b). Depression pathophysiology, risk prediction of recurrence and comorbid psychiatric disorders using genome-wide analyses. *Nature Medicine*, 29(7), 1832–1844. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02352-1>
- Amare, A. T., Schubert, K. O., Klingler-Hoffmann, M., Cohen-Woods, S., & Baune, B. T. (2017). The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: A systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Translational Psychiatry*, 7(1), e1007. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.261>
- Amberger, J. S., Bocchini, C. A., Schiettecatte, F., Scott, A. F., & Hamosh, A. (2015). OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an Online catalog of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Research*, 43(D1), D789–D798. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1205>
- American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Obesity Expert Panel, 2013. (2014). Expert Panel Report: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults. *Obesity* (Silver Spring, Md.), 22 Suppl 2, S41–410. <https://doi.org/10.1002/oby.20660>
- Andreassen, O. A., Djurovic, S., Thompson, W. K., Schork, A. J., Kendler, K. S., O'Donovan, M. C., Rujescu, D., Werge, T., van de Bunt, M., Morris, A. P., McCarthy, M. I., Roddey, J. C., McEvoy, L. K., Desikan, R. S., & Dale, A. M. (2013). Improved Detection of Common Variants Associated with Schizophrenia by Leveraging Pleiotropy with Cardiovascular-Disease Risk Factors. *The American Journal of Human Genetics*, 92(2), 197–209. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.01.001>
- Andreassen, O. A., Hindley, G. F. L., Frei, O., & Smeland, O. B. (2023). New insights from the last decade of research in psychiatric genetics: Discoveries, challenges and clinical implications. *World Psychiatry*, 22(1), 4–24. <https://doi.org/10.1002/wps.21034>
- Andrews, S. J., Fulton-Howard, B., & Goate, A. (2020). Interpretation of risk loci from genome-wide association studies of Alzheimer's disease. *The Lancet. Neurology*, 19(4), 326–335. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30435-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30435-1)

- Angst, J., Gamma, A., Rössler, W., Ajdacic, V., & Klein, D. N. (2009). Long-term depression versus episodic major depression: Results from the prospective Zurich study of a community sample. *Journal of Affective Disorders*, 115(1–2), 112–121. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.09.023>
- Apal Sammy, Y. D., & Mohamed, Z. (2015). Obesity and genomics: Role of technology in unraveling the complex genetic architecture of obesity. *Human Genetics*, 134(4), 361–374. <https://doi.org/10.1007/s00439-015-1533-x>
- Arija, V., Ferrer-Barcala, M., Aranda, N., & Canals, J. (2010). BDNF Val66Met polymorphism, energy intake and BMI: A follow-up study in schoolchildren at risk of eating disorders. *BMC Public Health*, 10, 363. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-363>
- Aronne, L. J. (2002). Classification of Obesity and Assessment of Obesity-Related Health Risks. *Obesity Research*, 10(S12), 105S-115S. <https://doi.org/10.1038/oby.2002.203>
- Askari, J., Hassanbeigi, A., Khosravi, H. M., Malek, M., Hassanbeigi, D., Pourmovahed, Z., & Alagheband, M. (2013). The Relationship Between Obesity and Depression. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 84, 796–800. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2013.06.649>
- Austin-Tse, C. A., Jobanputra, V., Perry, D. L., Bick, D., Taft, R. J., Venner, E., Gibbs, R. A., Young, T., Barnett, S., Belmont, J. W., Boczek, N., Chowdhury, S., Ellsworth, K. A., Guha, S., Kulkarni, S., Marcou, C., Meng, L., Murdock, D. R., Rehman, A. U., ... Rehm, H. L. (2022). Best practices for the interpretation and reporting of clinical whole genome sequencing. *Npj Genomic Medicine*, 7(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41525-022-00295-z>
- Auton, A., Abecasis, G. R., Altshuler, D. M., Durbin, R. M., Bentley, D. R., Chakravarti, A., Clark, A. G., Donnelly, P., Eichler, E. E., Flicek, P., Gabriel, S. B., Gibbs, R. A., Green, E. D., Hurles, M. E., Knoppers, B. M., Korbel, J. O., Lander, E. S., Lee, C., Lehrach, H., ... Schloss, J. A. (2015). A global reference for human genetic variation. In *Nature* (Vol. 526). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nature15393>
- Avinun, R., & Hariri, A. R. (2019). A Polygenic Score for Body Mass Index is Associated with Depressive Symptoms via Early Life Stress: Evidence for Gene-Environment Correlation. *Journal of Psychiatric Research*, 118, 9–13. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.08.008>
- Badini, I., Coleman, J. R. I., Hagenaaars, S. P., Hotopf, M., Breen, G., Lewis, C. M., & Fabbri, C. (2022). Depression with atypical neurovegetative symptoms shares genetic predisposition with immuno-metabolic traits and alcohol consumption. *Psychological Medicine*, 52(4), 726–736. <https://doi.org/10.1017/S0033291720002342>

- Baglioni, C., Battagliese, G., Feige, B., Spiegelhalder, K., Nissen, C., Voderholzer, U., Lombardo, C., & Riemann, D. (2011). Insomnia as a predictor of depression: A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *Journal of Affective Disorders*, 135(1–3), 10–19. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.01.011>
- Bahrami, S., Steen, N. E., Shadrin, A., O'Connell, K., Frei, O., Bettella, F., Wirgenes, K. V., Krull, F., Fan, C. C., Dale, A. M., Smeland, O. B., Djurovic, S., & Andreassen, O. A. (2020). Shared Genetic Loci Between Body Mass Index and Major Psychiatric Disorders: A Genome-wide Association Study. *JAMA Psychiatry*, 77(5), 503. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4188>
- Baj, G., Carlino, D., Gardossi, L., & Tongiorgi, E. (2013). Toward a unified biological hypothesis for the BDNF Val66Met-associated memory deficits in humans: A model of impaired dendritic mRNA trafficking. *Frontiers in Neuroscience*, 7, 188. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00188>
- Bandres-Ciga, S., Saez-Atienzar, S., Kim, J. J., Makarious, M. B., Faghri, F., Diez-Fairen, M., Iwaki, H., Leonard, H., Botia, J., Ryten, M., Hernandez, D., Gibbs, J. R., Ding, J., Gan-Or, Z., Noyce, A., Pihlstrom, L., Torkamani, A., Soltis, A. R., Dalgard, C. L., ... International Parkinson Disease Genomics Consortium. (2020). Large-scale pathway specific polygenic risk and transcriptomic community network analysis identifies novel functional pathways in Parkinson disease. *Acta Neuropathologica*, 140(3), 341–358. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02181-3>
- Barnett, K., Mercer, S. W., Norbury, M., Watt, G., Wyke, S., & Guthrie, B. (2012). Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study. *Lancet (London, England)*, 380(9836), 37–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2)
- Bath, K. G., & Lee, F. S. (2006). Variant BDNF (Val66Met) impact on brain structure and function. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 6(1), 79–85. <https://doi.org/10.3758/cabn.6.1.79>
- Baxter, S. M., Posey, J. E., Lake, N. J., Sobreira, N., Chong, J. X., Buyske, S., Blue, E. E., Chadwick, L. H., Coban-Akdemir, Z. H., Doheny, K. F., Davis, C. P., Lek, M., Wellington, C., Jhangiani, S. N., Gerstein, M., Gibbs, R. A., Lifton, R. P., MacArthur, D. G., Matise, T. C., ... O'Donnell-Luria, A. (2022). Centers for Mendelian Genomics: A decade of facilitating gene discovery. *Genetics in Medicine*, 24(4), 784–797. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2021.12.005>
- Beijers, L., Wardenaar, K. J., van Loo, H. M., & Schoevers, R. A. (2019). Data-driven biological subtypes of depression: Systematic review of biological approaches to depression subtyping. *Molecular Psychiatry*, 24(6), 888–900. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0385-5>

- Bendtzen, K., Mandrup-Poulsen, T., Nerup, J., Nielsen, J. H., Dinarello, C. A., & Svenson, M. (1986). Cytotoxicity of human pI 7 interleukin-1 for pancreatic islets of Langerhans. *Science (New York, N.Y.)*, 232(4757), 1545–1547. <https://doi.org/10.1126/science.3086977>
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 57(1), 289–300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>
- Berridge, K. C., Ho, C.-Y., Richard, J. M., & DiFeliceantonio, A. G. (2010). The tempted brain eats: Pleasure and desire circuits in obesity and eating disorders. *Brain Research*, 1350, 43–64. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.04.003>
- Berridge, K. C., & Kringelbach, M. L. (2013). Neuroscience of affect: Brain mechanisms of pleasure and displeasure. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(3), 294–303. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.01.017>
- Bet, P. M., Hugtenburg, J. G., Penninx, B. W. J. H., & Hoogendijk, W. J. G. (2013). Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 23(11), 1443–1451. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.05.001>
- Bhattacharjee, S., Rajaraman, P., Jacobs, K. B., Wheeler, W. A., Melin, B. S., Hartge, P., GliomaScan Consortium, Yeager, M., Chung, C. C., Chanock, S. J., & Chatterjee, N. (2012). A subset-based approach improves power and interpretation for the combined analysis of genetic association studies of heterogeneous traits. *American Journal of Human Genetics*, 90(5), 821–835. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.03.015>
- Blaine, B. (2008). Does depression cause obesity?: A meta-analysis of longitudinal studies of depression and weight control. *Journal of Health Psychology*, 13(8), 1190–1197. <https://doi.org/10.1177/1359105308095977>
- Bleda, M., Tarraga, J., de Maria, A., Salavert, F., Garcia-Alonso, L., Celma, M., Martin, A., Dopazo, J., & Medina, I. (2012). CellBase, a comprehensive collection of RESTful web services for retrieving relevant biological information from heterogeneous sources. *Nucleic Acids Research*, 40(W1), W609–W614. <https://doi.org/10.1093/nar/gks575>
- Bleys, D., Luyten, P., Soenens, B., & Claes, S. (2018). Gene-environment interactions between stress and 5-HTTLPR in depression: A meta-analytic update. *Journal of Affective Disorders*, 226, 339–345. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.050>

- Blüher, M. (2019). Obesity: Global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews. Endocrinology*, 15(5), 288–298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
- Bodurtha, J. N., Mosteller, M., Hewitt, J. K., Nance, W. E., Eaves, L. J., Moskowitz, W. B., Katz, S., & Schieken, R. M. (1990). Genetic analysis of anthropometric measures in 11-year-old twins: The Medical College of Virginia Twin Study. *Pediatric Research*, 28(1), 1–4. <https://doi.org/10.1203/00006450-199007000-00001>
- Boender, A. J., van Rozen, A. J., & Adan, R. A. H. (2012). Nutritional state affects the expression of the obesity-associated genes *Etv5*, *Faim2*, *Fto*, and *Negr1*. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 20(12), 2420–2425. <https://doi.org/10.1038/oby.2012.128>
- Bogduk, N. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. In *Encyclopedia of Pain* (pp. 979–982). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-28753-4_1094
- BonDurant, L. D., & Potthoff, M. J. (2018). Fibroblast Growth Factor 21: A Versatile Regulator of Metabolic Homeostasis. *Annual Review of Nutrition*, 38, 173–196. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064800>
- Border, R., Johnson, E. C., Evans, L. M., Smolen, A., Berley, N., Sullivan, P. F., & Keller, M. C. (2019). No Support for Historical Candidate Gene or Candidate Gene-by-Interaction Hypotheses for Major Depression Across Multiple Large Samples. *The American Journal of Psychiatry*, 176(5), 376–387. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070881>
- Boschloo, L., Schoevers, R. A., Beekman, A. T. F., Smit, J. H., van Hemert, A. M., & Penninx, B. W. J. H. (2014). The four-year course of major depressive disorder: The role of staging and risk factor determination. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 83(5), 279–288. <https://doi.org/10.1159/000362563>
- Bouret, S. G. (2010). Neurodevelopmental Actions of Leptin. *Brain Research*, 1350, 2–9. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.04.011>
- Brainstorm Consortium, Anttila, V., Bulik-Sullivan, B., Finucane, H. K., Walters, R. K., Bras, J., Duncan, L., Escott-Price, V., Falcone, G. J., Gormley, P., Malik, R., Patsopoulos, N. A., Ripke, S., Wei, Z., Yu, D., Lee, P. H., Turley, P., Grenier-Boley, B., Chouraki, V., ... Murray, R. (2018). Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science (New York, N.Y.)*, 360(6395), eaap8757. <https://doi.org/10.1126/science.aap8757>
- Bulik-Sullivan, B., Finucane, H. K., Anttila, V., Gusev, A., Day, F. R., Loh, P.-R., ReproGen Consortium, Psychiatric Genomics Consortium, Genetic Consortium for Anorexia Nervosa of the Wellcome Trust Case Control Consortium 3, Duncan, L., Perry, J. R. B., Patterson, N., Robinson, E. B., Daly, M. J., Price, A. L., & Neale,

- B. M. (2015). An atlas of genetic correlations across human diseases and traits. *Nature Genetics*, 47(11), 1236–1241. <https://doi.org/10.1038/ng.3406>
- Burcusa, S. L., & Iacono, W. G. (2007). Risk for Recurrence in Depression. *Clinical Psychology Review*, 27(8), 959–985. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.02.005>
- Buttenschön, H. N., Krogh, J., Nielsen, M. N., Kaerlev, L., Nordentoft, M., & Mors, O. (2017). Association analyses of depression and genes in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Acta Neuropsychiatrica*, 29(1), 59–64. <https://doi.org/10.1017/neu.2016.26>
- Cai, N., Choi, K. W., & Fried, E. I. (2020). Reviewing the genetics of heterogeneity in depression: Operationalizations, manifestations and etiologies. *Human Molecular Genetics*, 29(R1), R10–R18. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa115>
- Cai, N., Revez, J. A., Adams, M. J., Andlauer, T. F. M., Breen, G., Byrne, E. M., Clarke, T.-K., Forstner, A. J., Grabe, H. J., Hamilton, S. P., Levinson, D. F., Lewis, C. M., Lewis, G., Martin, N. G., Milaneschi, Y., Mors, O., Müller-Myhsok, B., Penninx, B. W. J. H., Perlis, R. H., ... Flint, J. (2020). Minimal phenotyping yields genome-wide association signals of low specificity for major depression. *Nature Genetics*, 52(4), 437–447. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0594-5>
- Cam, J. A., Zerbinatti, C. V., Knisely, J. M., Hecimovic, S., Li, Y., & Bu, G. (2004). The low density lipoprotein receptor-related protein 1B retains beta-amyloid precursor protein at the cell surface and reduces amyloid-beta peptide production. *The Journal of Biological Chemistry*, 279(28), 29639–29646. <https://doi.org/10.1074/jbc.M313893200>
- Camon, E., Magrane, M., Barrell, D., Lee, V., Dimmer, E., Maslen, J., Binns, D., Harte, N., Lopez, R., & Apweiler, R. (2004). The Gene Ontology Annotation (GOA) Database: Sharing knowledge in Uniprot with Gene Ontology. *Nucleic Acids Research*, 32(Database issue), D262–D266. <https://doi.org/10.1093/nar/gkh021>
- Campbell, B. M., Charych, E., Lee, A. W., & Möller, T. (2014). Kynurenines in CNS disease: Regulation by inflammatory cytokines. *Frontiers in Neuroscience*, 8, 12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00012>
- Cani, P. D., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A. M., Delzenne, N. M., & Burcelin, R. (2008). Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, 57(6), 1470–1481. <https://doi.org/10.2337/db07-1403>
- Cannon, T. D., & Keller, M. C. (2006). Endophenotypes in the Genetic Analyses of Mental Disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, 2(1), 267–290. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.2.022305.095232>

- Cao, B., Xu, J., Li, R., Teopiz, K. M., McIntyre, R. S., & Chen, H. (2022). Interventions targeting comorbid depression and overweight/obesity: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 314, 222–232. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.07.027>
- Capuron, L., & Miller, A. H. (2011). Immune system to brain signaling: Neuropsychopharmacological implications. *Pharmacology & Therapeutics*, 130(2), 226–238. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.01.014>
- Carithers, L. J., & Moore, H. M. (2015). The Genotype-Tissue Expression (GTEx) Project. In *Biopreservation and Biobanking* (Vol. 13). Mary Ann Liebert Inc. <https://doi.org/10.1089/bio.2015.29031.hmm>
- Castrén, E., & Monteggia, L. M. (2021). Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling in Depression and Antidepressant Action. *Biological Psychiatry*, 90(2), 128–136. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.05.008>
- Celik Guzel, E., Bakkal, E., Guzel, S., Eroglu, H. E., Acar, A., Kuçukyalcin, V., & Topcu, B. (2014). Can low brain-derived neurotrophic factor levels be a marker of the presence of depression in obese women? *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 10, 2079–2086. <https://doi.org/10.2147/NDT.S72087>
- Cen, C., Luo, L.-D., Li, W.-Q., Li, G., Tian, N.-X., Zheng, G., Yin, D.-M., Zou, Y., & Wang, Y. (2018). PKD1 Promotes Functional Synapse Formation Coordinated with N-Cadherin in Hippocampus. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 38(1), 183–199. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1640-17.2017>
- Cervilla, J. A., Ruiz, I., Rodríguez-Barranco, M., Rivera, M., Ibáñez-Casas, I., Molina, E., Valmisa, E., Carmona-Calvo, J., Moreno-Küstner, B., Muñoz-Negro, J. E., Ching-López, A., & Gutiérrez, B. (2016). Protocolo y metodología del estudio epidemiológico de la salud mental en Andalucía: PISMA-ep. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 9(4), 185–194. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2015.11.004>
- Chen, B., Dowlatshahi, D., MacQueen, G. M., Wang, J.-F., & Young, L. T. (2001). Increased hippocampal bdnf immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biological Psychiatry*, 50(4), 260–265. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01083-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01083-6)
- Chen, K., Li, F., Li, J., Cai, H., Strom, S., Bisello, A., Kelley, D. E., Friedman-Einat, M., Skibinski, G. A., McCrory, M. A., Szalai, A. J., & Zhao, A. Z. (2006). Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin. *Nature Medicine*, 12(4), 425–432. <https://doi.org/10.1038/nm1372>

- Chen, N., & Wang, J. (2018). Wnt/ β -Catenin Signaling and Obesity. *Frontiers in Physiology*, 9, 792. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00792>
- Chen, Y., Zhou, F., Lu, W., Zeng, W., Wang, X., & Xie, J. (2022). Identification of potential Mitogen-Activated Protein Kinase-related key genes and regulation networks in molecular subtypes of major depressive disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 1004945. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1004945>
- Chen, Z.-Y., Bath, K., McEwen, B., Hempstead, B., & Lee, F. (2008). Impact of genetic variant BDNF (Val66Met) on brain structure and function. *Novartis Foundation Symposium*, 289, 180–188; discussion 188-195. <https://doi.org/10.1002/9780470751251.ch14>
- Chesney, E., Goodwin, G. M., & Fazel, S. (2014). Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: A meta-review. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 13(2), 153–160. <https://doi.org/10.1002/wps.20128>
- Choi, S. W., Mak, T. S. H., & O'Reilly, P. F. (2020). Tutorial: A guide to performing polygenic risk score analyses. *Nature Protocols*, 15(9), 2759–2772. <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0353-1>
- Ciesielska, A., Matyjek, M., & Kwiatkowska, K. (2021). TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78(4), 1233–1261. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03656-y>
- Cizza, G., Ronsaville, D. S., Kleitz, H., Eskandari, F., Mistry, S., Torvik, S., Sonbolian, N., Reynolds, J. C., Blackman, M. R., Gold, P. W., Martinez, P. E., & P.O.W.E.R. (Premenopausal, Osteopenia/Osteoporosis, Women, Alendronate, Depression) Study Group. (2012). Clinical subtypes of depression are associated with specific metabolic parameters and circadian endocrine profiles in women: The power study. *PloS One*, 7(1), e28912. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028912>
- Claussnitzer, M., Cho, J. H., Collins, R., Cox, N. J., Dermitzakis, E. T., Hurles, M. E., Kathiresan, S., Kenny, E. E., Lindgren, C. M., MacArthur, D. G., North, K. N., Plon, S. E., Rehm, H. L., Risch, N., Rotimi, C. N., Shendure, J., Soranzo, N., & McCarthy, M. I. (2020). A brief history of human disease genetics. *Nature*, 577(7789), Article 7789. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1879-7>
- Clément, K., Vaisse, C., Lahlou, N., Cabrol, S., Pelloux, V., Cassuto, D., Goumelen, M., Dina, C., Chambaz, J., Lacorte, J. M., Basdevant, A., Bougnères, P., Lebouc, Y., Froguel, P., & Guy-Grand, B. (1998). A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*, 392(6674), 398–401. <https://doi.org/10.1038/32911>

- Cohen-Woods, S., Gaysina, D., Craddock, N., Farmer, A., Gray, J., Gunasinghe, C., Hoda, F., Jones, L., Knight, J., Korszun, A., Owen, M. J., Sterne, A., Craig, I. W., & McGuffin, P. (2009). Depression Case Control (DeCC) Study fails to support involvement of the muscarinic acetylcholine receptor M2 (CHRM2) gene in recurrent major depressive disorder. *Human Molecular Genetics*, 18(8), 1504–1509. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp051>
- Consortium, T. E. P. (2011). A User's Guide to the Encyclopedia of DNA Elements (ENCODE). *PLOS Biology*, 9(4), e1001046. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001046>
- Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(8), Article 8. <https://doi.org/10.1038/nrn894>
- Cui, H., López, M., & Rahmouni, K. (2017). The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nature Reviews. Endocrinology*, 13(6), 338–351. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.222>
- Curtis, D. (2022). Weighted burden analysis in 200,000 exome-sequenced subjects characterises rare variant effects on BMI. *International Journal of Obesity* (2005), 46(4), 782–792. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-01053-4>
- Dantzer, R., & Walker, A. K. (2014). Is there a role for glutamate-mediated excitotoxicity in inflammation-induced depression? *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 121(8), 925–932. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1187-1>
- Davydov, E. V., Goode, D. L., Sirota, M., Cooper, G. M., Sidow, A., & Batzoglou, S. (2010). Identifying a High Fraction of the Human Genome to be under Selective Constraint Using GERP++. *PLoS Computational Biology*, 6(12), e1001025. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1001025>
- de Wit, L., Luppino, F., van Straten, A., Penninx, B., Zitman, F., & Cuijpers, P. (2010). Depression and obesity: A meta-analysis of community-based studies. *Psychiatry Research*, 178(2), 230–235. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.04.015>
- Dikeos, D. G., Papadimitriou, G. N., Avramopoulos, D., Karadima, G., Daskalopoulou, E. G., Souery, D., Mendlewicz, J., Vassilopoulos, D., & Stefanis, C. N. (1999). Association between the dopamine D3 receptor gene locus (DRD3) and unipolar affective disorder. *Psychiatric Genetics*, 9(4), 189.
- DiMatteo, M. R., Lepper, H. S., & Croghan, T. W. (2000). Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: Meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Archives of Internal Medicine*, 160(14), 2101–2107. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.14.2101>

- Dina, C., Meyre, D., Gallina, S., Durand, E., Körner, A., Jacobson, P., Carlsson, L. M. S., Kiess, W., Vatin, V., Lecoeur, C., Delplanque, J., Vaillant, E., Pattou, F., Ruiz, J., Weill, J., Levy-Marchal, C., Horber, F., Potoczna, N., Hercberg, S., ... Froguel, P. (2007). Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nature Genetics*, 39(6), 724–726. <https://doi.org/10.1038/ng2048>
- Dinel, A.-L., André, C., Aubert, A., Ferreira, G., Layé, S., & Castanon, N. (2011). Cognitive and emotional alterations are related to hippocampal inflammation in a mouse model of metabolic syndrome. *PloS One*, 6(9), e24325. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024325>
- Ding, C., Chan, Z., & Magkos, F. (2016). Lean, but not healthy: The “metabolically obese, normal-weight” phenotype. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 19(6), 408–417. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000317>
- Direk, N., Williams, S., Smith, J. A., Ripke, S., Air, T., Amare, A. T., Amin, N., Baune, B. T., Bennett, D. A., Blackwood, D. H. R., Boomsma, D., Breen, G., Buttenschøn, H. N., Byrne, E. M., Børglum, A. D., Castelao, E., Cichon, S., Clarke, T.-K., Cornelis, M. C., ... Sullivan, P. F. (2017). An Analysis of Two Genome-wide Association Meta-analyses Identifies a New Locus for Broad Depression Phenotype. *Biological Psychiatry*, 82(5), 322–329. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.11.013>
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry*, 67(5), 446–457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>
- Dunham, J. S., Deakin, J. F. W., Miyajima, F., Payton, A., & Toro, C. T. (2009). Expression of hippocampal brain-derived neurotrophic factor and its receptors in Stanley consortium brains. *Journal of Psychiatric Research*, 43(14), 1175–1184. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.03.008>
- Dunlop, N. N., Mihai Simionescu, Boadie W. (2010). Depression: Phenomenology, Epidemiology, and Pathophysiology. In *Depression* (2nd ed.). CRC Press.
- Durbin, R. M., Altshuler, D., Durbin, R. M., Abecasis, G. R., Bentley, D. R., Chakravarti, A., Clark, A. G., Collins, F. S., De La Vega, F. M., Donnelly, P., Egholm, M., Flicek, P., Gabriel, S. B., Gibbs, R. A., Knoppers, B. M., Lander, E. S., Lehrach, H., Mardis, E. R., McVean, G. A., ... The Translational Genomics Research Institute. (2010). A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*, 467(7319), Article 7319. <https://doi.org/10.1038/nature09534>
- Dwivedi, Y. (2013). Involvement of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Late-Life Depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(5), 433–449. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2012.10.026>

- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B., & Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met Polymorphism Affects Activity-Dependent Secretion of BDNF and Human Memory and Hippocampal Function. *Cell*, 112(2), 257–269. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00035-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00035-7)
- Enache, D., Pariante, C. M., & Mondelli, V. (2019). Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain, Behavior, and Immunity*, 81, 24–40. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.06.015>
- Erion, J. R., Wosiski-Kuhn, M., Dey, A., Hao, S., Davis, C. L., Pollock, N. K., & Stranahan, A. M. (2014). Obesity elicits interleukin 1-mediated deficits in hippocampal synaptic plasticity. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(7), 2618–2631. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4200-13.2014>
- Fabregat, A., Jupe, S., Matthews, L., Sidiropoulos, K., Gillespie, M., Garapati, P., Haw, R., Jassal, B., Korninger, F., May, B., Milacic, M., Roca, C. D., Rothfels, K., Sevilla, C., Shamovsky, V., Shorser, S., Varusai, T., Viteri, G., Weiser, J., ... D'Eustachio, P. (2018). The Reactome Pathway Knowledgebase. *Nucleic Acids Research*, 46(D1), D649–D655. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1132>
- Facal, F., Flórez, G., Blanco, V., Rodríguez, J., Pereiro, C., Fernández, J. M., Fariñas, E., Estévez, V., Gómez-Trigo, J., Gurriarán, X., Sáiz, P., Vázquez, F. L., Arrojo, M., Costas, J., & GenPol Study Group. (2021). Genetic predisposition to alcohol dependence: The combined role of polygenic risk to general psychopathology and to high alcohol consumption. *Drug and Alcohol Dependence*, 221, 108556. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108556>
- Fahed, A. C., Wang, M., Homburger, J. R., Patel, A. P., Bick, A. G., Neben, C. L., Lai, C., Brockman, D., Philippakis, A., Ellinor, P. T., Cassa, C. A., Lebo, M., Ng, K., Lander, E. S., Zhou, A. Y., Kathiresan, S., & Khera, A. V. (2020). Polygenic background modifies penetrance of monogenic variants for tier 1 genomic conditions. *Nature Communications*, 11(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17374-3>
- Fardet, L., & Fève, B. (2014). Systemic Glucocorticoid Therapy: A Review of its Metabolic and Cardiovascular Adverse Events. *Drugs*, 74(15), 1731–1745. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0282-9>

- Farmer, A., Breen, G., Brewster, S., Craddock, N., Gill, M., Korszun, A., Maier, W., Middleton, L., Mors, O., Owen, M., Perry, J., Preisig, M., Rietschel, M., Reich, T., Jones, L., Jones, I., & McGuffin, P. (2004). The Depression Network (DeNT) Study: Methodology and sociodemographic characteristics of the first 470 affected sibling pairs from a large multi-site linkage genetic study. *BMC Psychiatry*, 4, 42. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-4-42>
- Farmer, A., Korszun, A., Owen, M. J., Craddock, N., Jones, L., Jones, I., Gray, J., Williamson, R. J., & McGuffin, P. (2008). Medical disorders in people with recurrent depression. *British Journal of Psychiatry*, 192, 351–355. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.038380>
- Farr, O. M., Tsoukas, M. A., & Mantzoros, C. S. (2015). Leptin and the brain: Influences on brain development, cognitive functioning and psychiatric disorders. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 64(1), 114–130. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.07.004>
- Faulconbridge, L. F., Wadden, T. A., Berkowitz, R. I., Pulcini, M. E., & Treadwell, T. (2011). Treatment of Comorbid Obesity and Major Depressive Disorder: A Prospective Pilot Study for their Combined Treatment. *Journal of Obesity*, 2011, 870385. <https://doi.org/10.1155/2011/870385>
- Feleke, R., Reynolds, R. H., Smith, A. M., Tilley, B., Taliun, S. A. G., Hardy, J., Matthews, P. M., Gentleman, S., Owen, D. R., Johnson, M. R., Srivastava, P. K., & Ryten, M. (2021). Cross-platform transcriptional profiling identifies common and distinct molecular pathologies in Lewy body diseases. *Acta Neuropathologica*, 142(3), 449–474. <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02343-x>
- Ferrat, L. A., Vehik, K., Sharp, S. A., Lernmark, Å., Rewers, M. J., She, J.-X., Ziegler, A.-G., Toppari, J., Akolkar, B., Krischer, J. P., Weedon, M. N., Oram, R. A., & Hagopian, W. A. (2020). A combined risk score enhances prediction of type 1 diabetes among susceptible children. *Nature Medicine*, 26(8), Article 8. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0930-4>
- Finucane, H. K., Bulik-Sullivan, B., Gusev, A., Trynka, G., Reshef, Y., Loh, P.-R., Anttila, V., Xu, H., Zang, C., Farh, K., Ripke, S., Day, F. R., ReproGen Consortium, Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, RACI Consortium, Purcell, S., Stahl, E., Lindstrom, S., Perry, J. R. B., ... Price, A. L. (2015). Partitioning heritability by functional annotation using genome-wide association summary statistics. *Nature Genetics*, 47(11), 1228–1235. <https://doi.org/10.1038/ng.3404>
- Flint, J., & Ideker, T. (2019). The great hairball gambit. *PLOS Genetics*, 15(11), e1008519. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008519>
- Flint, J., & Kendler, K. S. (2014). The genetics of major depression. *Neuron*, 81(3), 484–503. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.027>

- Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., Perry, J. R. B., Elliott, K. S., Lango, H., Rayner, N. W., Shields, B., Harries, L. W., Barrett, J. C., Ellard, S., Groves, C. J., Knight, B., Patch, A.-M., Ness, A. R., Ebrahim, S., ... McCarthy, M. I. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science (New York, N.Y.)*, 316(5826), 889–894. <https://doi.org/10.1126/science.1141634>
- Frei, O., Holland, D., Smeland, O. B., Shadrin, A. A., Fan, C. C., Maeland, S., O'Connell, K. S., Wang, Y., Djurovic, S., Thompson, W. K., Andreassen, O. A., & Dale, A. M. (2019). Bivariate causal mixture model quantifies polygenic overlap between complex traits beyond genetic correlation. *Nature Communications*, 10(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10310-0>
- Fried, E. I., Coomans, F., & Lorenzo-Luaces, L. (2020). The 341 737 ways of qualifying for the melancholic specifier. *The Lancet. Psychiatry*, 7(6), 479–480. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30169-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30169-3)
- Fried, E. I., von Stockert, S., Haslbeck, J. M. B., Lamers, F., Schoevers, R. A., & Penninx, B. W. J. H. (2020). Using network analysis to examine links between individual depressive symptoms, inflammatory markers, and covariates. *Psychological Medicine*, 50(16), 2682–2690. <https://doi.org/10.1017/S0033291719002770>
- Friedrich, M. J. (2017). Depression Is the Leading Cause of Disability Around the World. *JAMA*, 317(15), 1517. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.3826>
- Funayama, M., Nishioka, K., Li, Y., & Hattori, N. (2023). Molecular genetics of Parkinson's disease: Contributions and global trends. *Journal of Human Genetics*, 68(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/s10038-022-01058-5>
- Funke, B., Malhotra, A. K., Finn, C. T., Plocik, A. M., Lake, S. L., Lencz, T., DeRosse, P., Kane, J. M., & Kucherlapati, R. (2005). COMT genetic variation confers risk for psychotic and affective disorders: A case control study. *Behavioral and Brain Functions*, 1(1), 19. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-1-19>
- Garza, J. C., Guo, M., Zhang, W., & Lu, X.-Y. (2012). Leptin restores adult hippocampal neurogenesis in a chronic unpredictable stress model of depression and reverses glucocorticoid-induced inhibition of GSK-3 β / β -catenin signaling. *Molecular Psychiatry*, 17(8), 790–808. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.161>
- Gatt, J. M., Burton, K. L. O., Williams, L. M., & Schofield, P. R. (2015). Specific and common genes implicated across major mental disorders: A review of meta-analysis studies. *Journal of Psychiatric Research*, 60, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.09.014>

- Gene Ontology Consortium. (2004). The Gene Ontology (GO) database and informatics resource. *Nucleic Acids Research*, 32(suppl_1), D258–D261. <https://doi.org/10.1093/nar/gkh036>
- Gerhard, G. S., Chu, X., Wood, G. C., Gerhard, G. M., Benotti, P., Petrick, A. T., Gabrielsen, J., Strodel, W. E., Still, C. D., & Argyropoulos, G. (2013). Next-generation sequence analysis of genes associated with obesity and nonalcoholic fatty liver disease-related cirrhosis in extreme obesity. *Human Heredity*, 75(2–4), 144–151. <https://doi.org/10.1159/000351719>
- Gibson-Smith, D., Bot, M., Milaneschi, Y., Twisk, J. W., Visser, M., Brouwer, I. A., & Penninx, B. W. J. H. (2016). Major depressive disorder, antidepressant use, and subsequent 2-year weight change patterns in the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 77(2), e144–151. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09658>
- Goldfield, G. S., Walsh, J., Sigal, R. J., Kenny, G. P., Hadjiyannakis, S., De Lisio, M., Ngu, M., Prud'homme, D., Alberga, A. S., Doucette, S., Goldfield, D. B., & Cameron, J. D. (2021). Associations of the BDNF Val66Met Polymorphism With Body Composition, Cardiometabolic Risk Factors, and Energy Intake in Youth With Obesity: Findings From the HEARTY Study. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 715330. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.715330>
- Grassi, M. A., Tikhomirov, A., Ramalingam, S., Below, J. E., Cox, N. J., & Nicolae, D. L. (2011). Genome-wide meta-analysis for severe diabetic retinopathy. *Human Molecular Genetics*, 20(12), 2472–2481. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr121>
- Guilloux, J.-P., Douillard-Guilloux, G., Kota, R., Wang, X., Gardier, A. M., Martinowich, K., Tseng, G. C., Lewis, D. A., & Sibille, E. (2012). Molecular evidence for BDNF- and GABA-related dysfunctions in the amygdala of female subjects with major depression. *Molecular Psychiatry*, 17(11), 1130–1142. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.113>
- Gujral, U. P., Vittinghoff, E., Mongraw-Chaffin, M., Vaidya, D., Kandula, N. R., Allison, M., Carr, J., Liu, K., Narayan, K. M. V., & Kanaya, A. M. (2017). Cardiometabolic Abnormalities Among Normal-Weight Persons From Five Racial/Ethnic Groups in the United States. *Annals of Internal Medicine*, 166(9), 628–636. <https://doi.org/10.7326/M16-1895>
- Guo, P., Gong, W., Li, Y., Liu, L., Yan, R., Wang, Y., Zhang, Y., & Yuan, Z. (2022). Pinpointing novel risk loci for Lewy body dementia and the shared genetic etiology with Alzheimer's disease and Parkinson's disease: A large-scale multi-trait association analysis. *BMC Medicine*, 20(1), 214. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02404-2>

- Gyekis, J. P., Yu, W., Dong, S., Wang, H., Qian, J., Kota, P., & Yang, J. (2013). No Association of Genetic Variants in BDNF With Major Depression: A Meta- and Gene-Based Analysis. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 162(1), 61–70. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32122>
- Haas, J., Beer, A. G., Widschwendter, P., Oberdanner, J., Salzmann, K., Sarg, B., Lindner, H., Herz, J., Patsch, J. R., & Marschang, P. (2011). LRP1b shows restricted expression in human tissues and binds to several extracellular ligands, including fibrinogen and apoE – carrying lipoproteins. *Atherosclerosis*, 216(2), 342–347. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.030>
- Hamon, M., & Blier, P. (2013). Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 45, 54–63. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.04.009>
- Hara, T., Owada, Y., & Takata, A. (2023). Genetics of bipolar disorder: Insights into its complex architecture and biology from common and rare variants. *Journal of Human Genetics*, 68(3), 183–191. <https://doi.org/10.1038/s10038-022-01046-9>
- Harald, B., & Gordon, P. (2012). Meta-review of depressive subtyping models. *Journal of Affective Disorders*, 139(2), 126–140. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.07.015>
- Hardingham, G. E., Fukunaga, Y., & Bading, H. (2002). Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. *Nature Neuroscience*, 5(5), 405–414. <https://doi.org/10.1038/nn835>
- Harrison, J. E., Weber, S., Jakob, R., & Chute, C. G. (2021). ICD-11: An international classification of diseases for the twenty-first century. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 21(6), 206. <https://doi.org/10.1186/s12911-021-01534-6>
- Hersi, M., Irvine, B., Gupta, P., Gomes, J., Birkett, N., & Krewski, D. (2017). Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review of the evidence. *Neurotoxicology*, 61, 143–187. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.03.006>
- Higgins, J. P. T., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 327(7414), 557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
- Hiles, S. A., Baker, A. L., de Malmanche, T., & Attia, J. (2012). Interleukin-6, C-reactive protein and interleukin-10 after antidepressant treatment in people with depression: A meta-analysis. *Psychological Medicine*, 42(10), 2015–2026. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000128>

- Hirschfeld, R. M. A. (2012). The epidemiology of depression and the evolution of treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73 Suppl 1, 5–9. <https://doi.org/10.4088/JCP.11096su1c.01>
- Honarmand, H., Bonyadi, M., Rafat, A., Mahdavi, R., & Aliasghari, F. (2021). Association study of the BDNF gene polymorphism (G196A) with overweight/obesity among women from Northwest of Iran. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 22(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s43042-020-00130-z>
- Hosang, G. M., Shiles, C., Tansey, K. E., McGuffin, P., & Uher, R. (2014). Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: A systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, 12, 7. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-7>
- Hoseth, E. Z., Krull, F., Dieset, I., Mørch, R. H., Hope, S., Gardsjord, E. S., Steen, N. E., Melle, I., Brattbakk, H.-R., Steen, V. M., Aukrust, P., Djurovic, S., Andreassen, O. A., & Ueland, T. (2018). Exploring the Wnt signaling pathway in schizophrenia and bipolar disorder. *Translational Psychiatry*, 8(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0102-1>
- Howard, D. M., Adams, M. J., Clarke, T. K., Hafferty, J. D., Gibson, J., Shirali, M., Coleman, J. R. I., Hagenaars, S. P., Ward, J., Wigmore, E. M., Alloza, C., Shen, X., Barbu, M. C., Xu, E. Y., Whalley, H. C., Marioni, R. E., Porteous, D. J., Davies, G., Deary, I. J., ... McIntosh, A. M. (2019). Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nature Neuroscience*, 22(3), 343–352. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0326-7>
- Howard, D. M., Adams, M. J., Shirali, M., Clarke, T. K., Marioni, R. E., Davies, G., Coleman, J. R. I., Alloza, C., Shen, X., Barbu, M. C., Wigmore, E. M., Gibson, J., Hagenaars, S. P., Lewis, C. M., Ward, J., Smith, D. J., Sullivan, P. F., Haley, C. S., Breen, G., ... McIntosh, A. M. (2018). Addendum: Genome-wide association study of depression phenotypes in UK Biobank identifies variants in excitatory synaptic pathways. *Nature Communications*, 9(1), 3578. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05310-5>
- Howren, M. B., Lamkin, D. M., & Suls, J. (2009). Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: A meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 71(2), 171–186. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181907c1b>
- Huang, L., Rosen, J. D., Sun, Q., Chen, J., Wheeler, M. M., Zhou, Y., Min, Y.-I., Kooperberg, C., Conomos, M. P., Stilp, A. M., Rich, S. S., Rotter, J. I., Manichaikul, A., Loos, R. J. F., Kenny, E. E., Blackwell, T. W., Smith, A. V., Jun, G., Sedlazeck, F. J., ... Li, Y. (2022). TOP-LD: A tool to explore linkage disequilibrium with TOPMed whole-genome sequence data. *American Journal of Human Genetics*, 109(6), 1175–1181. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.04.006>

- Huang, X., Liu, X., & Yu, Y. (2017). Depression and Chronic Liver Diseases: Are There Shared Underlying Mechanisms? *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10, 134. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00134>
- Hyde, C. L., Nagle, M. W., Tian, C., Chen, X., Paciga, S. A., Wendland, J. R., Tung, J. Y., Hinds, D. A., Perlis, R. H., & Winslow, A. R. (2016). Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nature Genetics*, 48(9), 1031–1036. <https://doi.org/10.1038/ng.3623>
- Ieraci, A., Barbieri, S. S., Macchi, C., Amadio, P., Sandrini, L., Magni, P., Popoli, M., & Ruscica, M. (2020). BDNF Val66Met polymorphism alters food intake and hypothalamic BDNF expression in mice. *Journal of Cellular Physiology*, 235(12), 9667–9675. <https://doi.org/10.1002/jcp.29778>
- International HapMap 3 Consortium, Altshuler, D. M., Gibbs, R. A., Peltonen, L., Altshuler, D. M., Gibbs, R. A., Peltonen, L., Dermitzakis, E., Schaffner, S. F., Yu, F., Peltonen, L., Dermitzakis, E., Bonnen, P. E., Altshuler, D. M., Gibbs, R. A., de Bakker, P. I. W., Deloukas, P., Gabriel, S. B., Gwilliam, R., ... McEwen, J. E. (2010). Integrating common and rare genetic variation in diverse human populations. *Nature*, 467(7311), 52–58. <https://doi.org/10.1038/nature09298>
- Iwata, M., Ota, K. T., & Duman, R. S. (2013). The inflammasome: Pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain, Behavior, and Immunity*, 31, 105–114. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.12.008>
- Jackson, R. S., Creemers, J. W., Ohagi, S., Raffin-Sanson, M. L., Sanders, L., Montague, C. T., Hutton, J. C., & O'Rahilly, S. (1997). Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nature Genetics*, 16(3), 303–306. <https://doi.org/10.1038/ng0797-303>
- Jaeger, S., & Pietrzik, C. U. (2008). Functional role of lipoprotein receptors in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 5(1), 15–25. <https://doi.org/10.2174/156720508783884675>
- Jansen, R., Penninx, B. W. J. H., Madar, V., Xia, K., Milaneschi, Y., Hottenga, J. J., Hammerslag, A. R., Beekman, A., van der Wee, N., Smit, J. H., Brooks, A. I., Tischfield, J., Posthuma, D., Schoevers, R., van Grootheest, G., Willemsen, G., de Geus, E. J., Boomsma, D. I., Wright, F. A., ... Sullivan, P. F. (2016). Gene expression in major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 21(3), 339–347. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.57>
- Javed, A., Jumean, M., Murad, M. H., Okorodudu, D., Kumar, S., Somers, V. K., Sochor, O., & Lopez-Jimenez, F. (2015). Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Obesity*, 10(3), 234–244. <https://doi.org/10.1111/ijpo.242>

- Jiang, H., Ling, Z., Zhang, Y., Mao, H., Ma, Z., Yin, Y., Wang, W., Tang, W., Tan, Z., Shi, J., Li, L., & Ruan, B. (2015). Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 48, 186–194. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.03.016>
- Jokela, M., Hamer, M., Singh-Manoux, A., Batty, G. D., & Kivimäki, M. (2014). Association of metabolically healthy obesity with depressive symptoms: Pooled analysis of eight studies. *Molecular Psychiatry*, 19(8), 910–914. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.162>
- Jung, S. J., Woo, H. T., Cho, S., Park, K., Jeong, S., Lee, Y. J., Kang, D., & Shin, A. (2017). Association between body size, weight change and depression: Systematic review and meta-analysis. In *British Journal of Psychiatry* (Vol. 211). Royal College of Psychiatrists. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.186726>
- Jurgens, S. J., Choi, S. H., Morrill, V. N., Chaffin, M., Pirruccello, J. P., Halford, J. L., Weng, L.-C., Nauffal, V., Roselli, C., Hall, A. W., Oetjens, M. T., Lagerman, B., vanMaanen, D. P., Aragam, K. G., Lunetta, K. L., Haggerty, C. M., Lubitz, S. A., & Ellinor, P. T. (2022). Analysis of rare genetic variation underlying cardiometabolic diseases and traits among 200,000 individuals in the UK Biobank. *Nature Genetics*, 54(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-01011-w>
- Kan, C., Silva, N., Golden, S. H., Rajala, U., Timonen, M., Stahl, D., & Ismail, K. (2013). A systematic review and meta-analysis of the association between depression and insulin resistance. *Diabetes Care*, 36(2), 480–489. <https://doi.org/10.2337/dc12-1442>
- Kappelmann, N., Arloth, J., Georgakis, M. K., Czamara, D., Rost, N., Ligthart, S., Khandaker, G. M., & Binder, E. B. (2021). Dissecting the Association Between Inflammation, Metabolic Dysregulation, and Specific Depressive Symptoms: A Genetic Correlation and 2-Sample Mendelian Randomization Study. *JAMA Psychiatry*, 78(2), 161–170. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3436>
- Kawazoe, Y., Naka, T., Fujimoto, M., Kohzaki, H., Morita, Y., Narazaki, M., Okumura, K., Saitoh, H., Nakagawa, R., Uchiyama, Y., Akira, S., & Kishimoto, T. (2001). Signal transducer and activator of transcription (STAT)-induced STAT inhibitor 1 (SSI-1)/suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) inhibits insulin signal transduction pathway through modulating insulin receptor substrate 1 (IRS-1) phosphorylation. *The Journal of Experimental Medicine*, 193(2), 263–269. <https://doi.org/10.1084/jem.193.2.263>
- Keller, M. B., Lavori, P. W., Mueller, T. I., Endicott, J., Coryell, W., Hirschfeld, R. M., & Shea, T. (1992). Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Archives of General Psychiatry*, 49(10), 809–816. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820100053010>

- Kelly, J. R., Borre, Y., O' Brien, C., Patterson, E., El Aidy, S., Deane, J., Kennedy, P. J., Beers, S., Scott, K., Moloney, G., Hoban, A. E., Scott, L., Fitzgerald, P., Ross, P., Stanton, C., Clarke, G., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2016). Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *Journal of Psychiatric Research*, 82, 109–118. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.019>
- Kendler, K. S., Gatz, M., Gardner, C. O., & Pedersen, N. L. (2006). A Swedish national twin study of lifetime major depression. *The American Journal of Psychiatry*, 163(1), 109–114. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.109>
- Kendler, K. S., Ohlsson, H., Lichtenstein, P., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2018). The Genetic Epidemiology of Treated Major Depression in Sweden. *The American Journal of Psychiatry*, 175(11), 1137–1144. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17111251>
- Kenna, H., Hoefft, F., Kelley, R., Wroolie, T., DeMuth, B., Reiss, A., & Rasgon, N. (2013). Fasting plasma insulin and the default mode network in women at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 34(3), 641–649. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.06.006>
- Khan, F. F., Melton, P. E., McCarthy, N. S., Morar, B., Blangero, J., Moses, E. K., & Jablensky, A. (2018). Whole genome sequencing of 91 multiplex schizophrenia families reveals increased burden of rare, exonic copy number variation in schizophrenia probands and genetic heterogeneity. *Schizophrenia Research*, 197, 337–345. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.034>
- Khera, A. V., Chaffin, M., Aragam, K. G., Haas, M. E., Roselli, C., Choi, S. H., Natarajan, P., Lander, E. S., Lubitz, S. A., Ellinor, P. T., & Kathiresan, S. (2018). Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nature Genetics*, 50(9), 1219–1224. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0183-z>
- Kilpinen, H., & Barrett, J. C. (2013). How next-generation sequencing is transforming complex disease genetics. *Trends in Genetics*, 29(1), 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2012.10.001>
- Knol, M. J., Twisk, J. W. R., Beekman, A. T. F., Heine, R. J., Snoek, F. J., & Pouwer, F. (2006). Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia*, 49(5), 837–845. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0159-x>
- Köhler, C. A., Freitas, T. H., Maes, M., de Andrade, N. Q., Liu, C. S., Fernandes, B. S., Stubbs, B., Solmi, M., Veronese, N., Herrmann, N., Raison, C. L., Miller, B. J., Lanctôt, K. L., & Carvalho, A. F. (2017). Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: A meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(5), 373–387. <https://doi.org/10.1111/acps.12698>

- Köhler, O., Benros, M. E., Nordentoft, M., Farkouh, M. E., Iyengar, R. L., Mors, O., & Krogh, J. (2014). Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry*, 71(12), 1381–1391. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1611>
- Kolczynska, K., Loza-Valdes, A., Hawro, I., & Sumara, G. (2020). Diacylglycerol-evoked activation of PKC and PKD isoforms in regulation of glucose and lipid metabolism: A review. *Lipids in Health and Disease*, 19(1), 113. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01286-8>
- Koskeridis, F., Evangelou, E., Said, S., Boyle, J. J., Elliott, P., Dehghan, A., & Tzoulaki, I. (2022). Pleiotropic genetic architecture and novel loci for C-reactive protein levels. *Nature Communications*, 13(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34688-6>
- Krude, H., Biebermann, H., Luck, W., Horn, R., Brabant, G., & Grüters, A. (1998). Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nature Genetics*, 19(2), 155–157. <https://doi.org/10.1038/509>
- Kuehner, C. (2017). Why is depression more common among women than among men? *The Lancet. Psychiatry*, 4(2), 146–158. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30263-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30263-2)
- Kullo, I. J., Lewis, C. M., Inouye, M., Martin, A. R., Ripatti, S., & Chatterjee, N. (2022). Polygenic scores in biomedical research. *Nature Reviews. Genetics*, 23(9), 524–532. <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00470-z>
- Kyu, H. H., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abdollahpour, I., Abdulkader, R. S., Abebe, M., Abebe, Z., Abil, O. Z., Aboyans, V., Abrham, A. R., Abu-Raddad, L. J., Abu-Rmeileh, N. M. E., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1859–1922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32335-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32335-3)
- Lamers, F., Beekman, A. T. F., van Hemert, A. M., Schoevers, R. A., & Penninx, B. W. J. H. (2016). Six-year longitudinal course and outcomes of subtypes of depression. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 208(1), 62–68. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.153098>

- Lamers, F., Vogelzangs, N., Merikangas, K. R., de Jonge, P., Beekman, A. T. F., & Penninx, B. W. J. H. (2013). Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Molecular Psychiatry*, 18(6), 692–699. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.144>
- Lander, E. S., Linton, L. M., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, M. C., Baldwin, J., Devon, K., Dewar, K., Doyle, M., FitzHugh, W., Funke, R., Gage, D., Harris, K., Heaford, A., Howland, J., Kann, L., Lehoczky, J., LeVine, R., McEwan, P., ... International Human Genome Sequencing Consortium. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409(6822), 860–921. <https://doi.org/10.1038/35057062>
- Landrum, M. J., Lee, J. M., Benson, M., Brown, G. R., Chao, C., Chitipiralla, S., Gu, B., Hart, J., Hoffman, D., Jang, W., Karapetyan, K., Katz, K., Liu, C., Maddipatla, Z., Malheiro, A., McDaniel, K., Ovetsky, M., Riley, G., Zhou, G., ... Maglott, D. R. (2018). ClinVar: Improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Research*, 46(D1), D1062–D1067. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1153>
- Landsman, A., Aidelman, R., Smith, Y., Boyko, M., & Greenberger, C. (2017). Distinctive gene expression profile in women with history of postpartum depression. *Genomics*, 109(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2016.10.005>
- Lasserre, A. M., Glaus, J., Vandeleur, C. L., Marques-Vidal, P., Vaucher, J., Bastardot, F., Waeber, G., Vollenweider, P., & Preisig, M. (2014). Depression with atypical features and increase in obesity, body mass index, waist circumference, and fat mass: A prospective, population-based study. *JAMA Psychiatry*, 71(8), 880–888. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.411>
- Lasserre, A. M., Strippoli, M.-P. F., Glaus, J., Gholam-Rezaee, M., Vandeleur, C. L., Castelao, E., Marques-Vidal, P., Waeber, G., Vollenweider, P., & Preisig, M. (2017). Prospective associations of depression subtypes with cardio-metabolic risk factors in the general population. *Molecular Psychiatry*, 22(7), 1026–1034. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.178>
- Lathigara, D., Kaushal, D., & Wilson, R. B. (2023). Molecular Mechanisms of Western Diet-Induced Obesity and Obesity-Related Carcinogenesis—A Narrative Review. *Metabolites*, 13(5), 675. <https://doi.org/10.3390/metabo13050675>
- Lazarevich, I., Irigoyen Camacho, M. E., Velázquez-Alva, M. D. C., & Zepeda Zepeda, M. (2016). Relationship among obesity, depression, and emotional eating in young adults. *Appetite*, 107, 639–644. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.09.011>

- Leday, G. G. R., Vértes, P. E., Richardson, S., Greene, J. R., Regan, T., Khan, S., Henderson, R., Freeman, T. C., Pariante, C. M., Harrison, N. A., MRC Immunopsychiatry Consortium, Perry, V. H., Drevets, W. C., Wittenberg, G. M., & Bullmore, E. T. (2018). Replicable and Coupled Changes in Innate and Adaptive Immune Gene Expression in Two Case-Control Studies of Blood Microarrays in Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*, 83(1), 70–80. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.01.021>
- Levey, D. F., Stein, M. B., Wendt, F. R., Pathak, G. A., Zhou, H., Aslan, M., Quaden, R., Harrington, K. M., Nuñez, Y. Z., Overstreet, C., Radhakrishnan, K., Sanacora, G., McIntosh, A. M., Shi, J., Shringarpure, S. S., Concato, J., Polimanti, R., & Gelernter, J. (2021). Bi-ancestral depression GWAS in the Million Veteran Program and meta-analysis in >1.2 million individuals highlight new therapeutic directions. *Nature Neuroscience*, 24(7), Article 7. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00860-2>
- Levitán, R. D., Davis, C., Kaplan, A. S., Arenovich, T., Phillips, D. I. W., & Ravindran, A. V. (2012). Obesity comorbidity in unipolar major depressive disorder: Refining the core phenotype. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(8), 1119–1124. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07394>
- Lewis, C. M., Ng, M. Y., Butler, A. W., Cohen-Woods, S., Uher, R., Pirlo, K., Weale, M. E., Schosser, A., Paredes, U. M., Rivera, M., Craddock, N., Owen, M. J., Jones, L., Jones, I., Korszun, A., Aitchison, K. J., Shi, J., Quinn, J. P., Mackenzie, A., ... McGuffin, P. (2010). Genome-wide association study of major recurrent depression in the U.K. population. *The American Journal of Psychiatry*, 167(8), 949–957. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091380>
- Lewis, C. M., & Vassos, E. (2020). Polygenic risk scores: From research tools to clinical instruments. *Genome Medicine*, 12(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s13073-020-00742-5>
- Liao, S.-F., Su, C.-Y., Su, M.-H., Chen, C.-Y., Chen, C.-Y., Lin, Y.-F., Pan, Y.-J., Hsiao, P.-C., Chen, P.-C., Huang, Y.-T., Wu, C.-S., & Wang, S.-H. (2023). Associations of polygenic risks, depression, and obesity-related traits in Taiwan Biobank. *Journal of Affective Disorders*, 320, 397–403. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.09.149>
- Licinio, J., Mantzoros, C., Negrão, A. B., Cizza, G., Wong, M. L., Bongiorno, P. B., Chrousos, G. P., Karp, B., Allen, C., Flier, J. S., & Gold, P. W. (1997). Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nature Medicine*, 3(5), 575–579. <https://doi.org/10.1038/nm0597-575>
- Lim, C. S., & Alkon, D. L. (2012). Protein kinase C stimulates HuD-mediated mRNA stability and protein expression of neurotrophic factors and enhances dendritic maturation of hippocampal neurons in culture. *Hippocampus*, 22(12), 2303–2319. <https://doi.org/10.1002/hipo.22048>

- Lin, P., Ding, B., Feng, C., Yin, S., Zhang, T., Qi, X., Lv, H., Guo, X., Dong, K., Zhu, Y., & Li, Q. (2017). Prevotella and Klebsiella proportions in fecal microbial communities are potential characteristic parameters for patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 207, 300–304. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.051>
- Liu, J., Cheng, Y., Li, M., Zhang, Z., Li, T., & Luo, X.-J. (2023). Genome-wide Mendelian randomization identifies actionable novel drug targets for psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 48(2), 270–280. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01456-5>
- Liu, Y., Ho, R. C.-M., & Mak, A. (2012). Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: A meta-analysis and meta-regression. *Journal of Affective Disorders*, 139(3), 230–239. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.08.003>
- Locke, A. E., Kahali, B., Berndt, S. I., Justice, A. E., Pers, T. H., Day, F. R., Powell, C., Vedantam, S., Buchkovich, M. L., Yang, J., Croteau-Chonka, D. C., Esko, T., Fall, T., Ferreira, T., Gustafsson, S., Kutalik, Z., Luan, J., Mägi, R., Randall, J. C., ... Econs, M. J. (2015). Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*, 518(7538), 197–206. <https://doi.org/10.1038/nature14177>
- Lommatzsch, M., Zingler, D., Schuhbaeck, K., Schloetcke, K., Zingler, C., Schuff-Werner, P., & Virchow, J. C. (2005). The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of Aging*, 26(1), 115–123. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.002>
- López León, S., Croes, E. A., Sayed-Tabatabaei, F. A., Claes, S., Van Broeckhoven, C., & van Duijn, C. M. (2005). The dopamine D4 receptor gene 48-base-pair-repeat polymorphism and mood disorders: A meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 57(9), 999–1003. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.030>
- López-León, S., Janssens, A. C. J. W., González-Zuloeta Ladd, A. M., Del-Favero, J., Claes, S. J., Oostra, B. A., & van Duijn, C. M. (2008). Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 13(8), 772–785. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002088>
- Lozupone, C. A., Stombaugh, J. I., Gordon, J. I., Jansson, J. K., & Knight, R. (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 489(7415), Article 7415. <https://doi.org/10.1038/nature11550>

- Luo, B., Liu, Z., Lin, D., Chen, W., Ren, D., Yu, Z., Xiong, M., Zhao, C., Fei, E., & Li, B. (2021). ErbB4 promotes inhibitory synapse formation by cell adhesion, independent of its kinase activity. *Translational Psychiatry*, 11(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01485-6>
- Luppino, F. S., de Wit, L. M., Bouvy, P. F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B. W. J. H., & Zitman, F. G. (2010). Overweight, obesity, and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of General Psychiatry*, 67(3), 220–229. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.2>
- Maina, J. G., Balkhiyarova, Z., Nouwen, A., Pupko, I., Ulrich, A., Boissel, M., Bonnefond, A., Froguel, P., Khamis, A., Prokopenko, I., & Kaakinen, M. (2023). Bidirectional Mendelian Randomization and Multiphenotype GWAS Show Causality and Shared Pathophysiology Between Depression and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 46(9), 1707–1714. <https://doi.org/10.2337/dc22-2373>
- Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium, Ripke, S., Wray, N. R., Lewis, C. M., Hamilton, S. P., Weissman, M. M., Breen, G., Byrne, E. M., Blackwood, D. H. R., Boomsma, D. I., Cichon, S., Heath, A. C., Holsboer, F., Lucae, S., Madden, P. A. F., Martin, N. G., McGuffin, P., Muglia, P., Noethen, M. M., ... Sullivan, P. F. (2013). A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 18(4), 497–511. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.21>
- Mannan, M., Mamun, A., Doi, S., & Clavarino, A. (2016a). Is there a bi-directional relationship between depression and obesity among adult men and women? Systematic review and bias-adjusted meta analysis. *Asian Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2015.12.008>
- Mannan, M., Mamun, A., Doi, S., & Clavarino, A. (2016b). Prospective associations between depression and obesity for adolescent males and females—A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS ONE*, 11(6), e0157240. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157240>
- Marijnissen, R. M., Vogelzangs, N., Mulder, M. E., van den Brink, R. H. S., Comijs, H. C., & Oude Voshaar, R. C. (2017). Metabolic dysregulation and late-life depression: A prospective study. *Psychological Medicine*, 47(6), 1041–1052. <https://doi.org/10.1017/S0033291716003196>
- Mars, N., Koskela, J. T., Ripatti, P., Kiiskinen, T. T. J., Havulinna, A. S., Lindbohm, J. V., Ahola-Olli, A., Kurki, M., Karjalainen, J., Palta, P., FinnGen, Neale, B. M., Daly, M., Salomaa, V., Palotie, A., Widén, E., & Ripatti, S. (2020). Polygenic and clinical risk scores and their impact on age at onset and prediction of cardiometabolic diseases and common cancers. *Nature Medicine*, 26(4), 549–557. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0800-0>

- Martin, A. (2007). The representation of object concepts in the brain. *Annual Review of Psychology*, 58, 25–45. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.57.102904.190143>
- Martínez-Ezquerro, J. D., Rendón-Macías, M. E., Zamora-Mendoza, G., Serrano-Meneses, J., Rosales-Rodríguez, B., Escalante-Bautista, D., Rodríguez-Cruz, M., Sánchez-González, R., Arellano-Pineda, Y., López-Alarcón, M., Zampedri, M. C., & Rosas-Vargas, H. (2017). Association Between the Brain-derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism and Overweight/Obesity in Pediatric Population. *Archives of Medical Research*, 48(7), 599–608. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2018.02.005>
- Martin-Soelch, C. (2009). Is depression associated with dysfunction of the central reward system? *Biochemical Society Transactions*, 37(Pt 1), 313–317. <https://doi.org/10.1042/BST0370313>
- Mason, S. M., Emery, R. L., Friedman, J., Hanson, S., Johnson, S., & Neumark-Sztainer, D. (2022). Associations of abuse and neglect with young adult health in a population-based longitudinal cohort: Findings from Project EAT. *Preventive Medicine*, 164, 107234. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2022.107234>
- Mata, I. F., Leverenz, J. B., Weintraub, D., Trojanowski, J. Q., Hurtig, H. I., Van Deerlin, V. M., Ritz, B., Rausch, R., Rhodes, S. L., Factor, S. A., Wood-Siverio, C., Quinn, J. F., Chung, K. A., Peterson, A. L., Espay, A. J., Revilla, F. J., Devoto, J., Hu, S.-C., Cholerton, B. A., ... Zabetian, C. P. (2014). APOE, MAPT, and SNCA genes and cognitive performance in Parkinson disease. *JAMA Neurology*, 71(11), 1405–1412. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1455>
- Mathers, C. D., & Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*, 3(11), 2011–2030. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>
- Mavaddat, N., Michailidou, K., Dennis, J., Lush, M., Fachal, L., Lee, A., Tyrer, J. P., Chen, T.-H., Wang, Q., Bolla, M. K., Yang, X., Adank, M. A., Ahearn, T., Aittomäki, K., Allen, J., Andrulis, I. L., Anton-Culver, H., Antonenkova, N. N., Arndt, V., ... Easton, D. F. (2019). Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *The American Journal of Human Genetics*, 104(1), 21–34. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.11.002>
- McCabe, C., Cowen, P. J., & Harmer, C. J. (2009). Neural representation of reward in recovered depressed patients. *Psychopharmacology*, 205(4), 667–677. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1573-9>
- McCabe, C., Woffindale, C., Harmer, C. J., & Cowen, P. J. (2012). Neural processing of reward and punishment in young people at increased familial risk of depression. *Biological Psychiatry*, 72(7), 588–594. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.034>

- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiological Reviews*, 87(3), 873–904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>
- McCarthy, M. I., Abecasis, G. R., Cardon, L. R., Goldstein, D. B., Little, J., Ioannidis, J. P. A., & Hirschhorn, J. N. (2008). Genome-wide association studies for complex traits: Consensus, uncertainty and challenges. *Nature Reviews. Genetics*, 9(5), 356–369. <http://doi.org/10.1038/nrg2344>
- McCarthy, S., Das, S., Kretzschmar, W., Delaneau, O., Wood, A. R., Teumer, A., Kang, H. M., Fuchsberger, C., Danecek, P., Sharp, K., Luo, Y., Sidore, C., Kwong, A., Timpson, N., Koskinen, S., Vrieze, S., Scott, L. J., Zhang, H., Mahajan, A., ... Haplotype Reference Consortium. (2016). A reference panel of 64,976 haplotypes for genotype imputation. *Nature Genetics*, 48(10), 1279–1283. <https://doi.org/10.1038/ng.3643>
- McGuffin, P., & Katz, R. (1989). The genetics of depression and manic-depressive disorder. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 155, 294–304. <https://doi.org/10.1192/bjp.155.3.294>
- McGuffin, P., Katz, R., & Aldrich, J. (1986). Past and present state examination: The assessment of “lifetime ever” psychopathology. *Psychological Medicine*, 16(2), 461–465. <https://doi.org/10.1017/s0033291700009302>
- Meyre, D., Proulx, K., Kawagoe-Takaki, H., Vatin, V., Gutiérrez-Aguilar, R., Lyon, D., Ma, M., Choquet, H., Horber, F., Van Hul, W., Van Gaal, L., Balkau, B., Visvikis-Siest, S., Pattou, F., Farooqi, I. S., Saudek, V., O’Rahilly, S., Froguel, P., Sedgwick, B., & Yeo, G. S. H. (2010). Prevalence of loss-of-function FTO mutations in lean and obese individuals. *Diabetes*, 59(1), 311–318. <https://doi.org/10.2337/db09-0703>
- Mezuk, B., Eaton, W. W., Albrecht, S., & Golden, S. H. (2008). Depression and type 2 diabetes over the lifespan: A meta-analysis. *Diabetes Care*, 31(12), 2383–2390. <https://doi.org/10.2337/dc08-0985>
- Milaneschi, Y., Lamers, F., Berk, M., & Penninx, B. W. J. H. (2020). Depression Heterogeneity and Its Biological Underpinnings: Toward Immunometabolic Depression. *Biological Psychiatry*, 88(5), 369–380. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.01.014>
- Milaneschi, Y., Lamers, F., Peyrot, W. J., Abdellaoui, A., Willemsen, G., Hottenga, J.-J., Jansen, R., Mbarek, H., Dehghan, A., Lu, C., CHARGE inflammation working group, Boomsma, D. I., & Penninx, B. W. J. H. (2016). Polygenic dissection of major depression clinical heterogeneity. *Molecular Psychiatry*, 21(4), 516–522. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.86>

- Milaneschi, Y., Lamers, F., Peyrot, W. J., Baune, B. T., Breen, G., Dehghan, A., Forstner, A. J., Grabe, H. J., Homuth, G., Kan, C., Lewis, C., Mullins, N., Nauck, M., Pistis, G., Preisig, M., Rivera, M., Rietschel, M., Streit, F., Strohmaier, J., ... Penninx, B. W. J. H. (2017). Genetic Association of Major Depression With Atypical Features and Obesity-Related Immunometabolic Dysregulations. *JAMA Psychiatry*, 74(12), 1214. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3016>
- Milaneschi, Y., Simmons, W. K., van Rossum, E. F. C., & Penninx, B. W. (2019). Depression and obesity: Evidence of shared biological mechanisms. *Molecular Psychiatry*, 24(1), 18–33. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0017-5>
- Moffat, J. J., Smith, A. L., Jung, E.-M., Ka, M., & Kim, W.-Y. (2022). Neurobiology of ARID1B haploinsufficiency related to neurodevelopmental and psychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*, 27(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01060-x>
- Moffitt, T. E., Caspi, A., Taylor, A., Kokaua, J., Milne, B. J., Polanczyk, G., & Poulton, R. (2010). How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychological Medicine*, 40(6), 899–909. <https://doi.org/10.1017/S0033291709991036>
- Monteleone, P., Zanardini, R., Tortorella, A., Gennarelli, M., Castaldo, E., Canestrelli, B., & Maj, M. (2006). The 196G/A (val66met) polymorphism of the BDNF gene is significantly associated with binge eating behavior in women with bulimia nervosa or binge eating disorder. *Neuroscience Letters*, 406(1–2), 133–137. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.07.040>
- Mulugeta, A., Zhou, A., Vimalaswaran, K. S., Dickson, C., & Hyppönen, E. (2019). Depression increases the genetic susceptibility to high body mass index: Evidence from UK Biobank. *Depression and Anxiety*, 36(12), 1154–1162. <https://doi.org/10.1002/da.22963>
- Murray, G. K., Lin, T., Austin, J., McGrath, J. J., Hickie, I. B., & Wray, N. R. (2021). Could Polygenic Risk Scores Be Useful in Psychiatry?: A Review. *JAMA Psychiatry*, 78(2), 210–219. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3042>
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet (London, England)*, 390(10113), 2627–2642. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)
- Neves-Pereira, M., Mundo, E., Muglia, P., King, N., Macciardi, F., & Kennedy, J. L. (2002). The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: Evidence from a family-based association study. *American Journal of Human Genetics*, 71(3), 651–655. <https://doi.org/10.1086/342288>

- Ng, P. C., & Henikoff, S. (2003). SIFT: Predicting amino acid changes that affect protein function. *Nucleic Acids Research*, 31(13), 3812–3814. <https://doi.org/10.1093/nar/gkg509>
- Nguyen, T.-D., Harder, A., Xiong, Y., Kowalec, K., Hägg, S., Cai, N., Kuja-Halkola, R., Dalman, C., Sullivan, P. F., & Lu, Y. (2022). Genetic heterogeneity and subtypes of major depression. *Molecular Psychiatry*, 27(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01413-6>
- Nik Akhtar, S., Bunner, W. P., Brennan, E., Lu, Q., & Szatmari, E. M. (2023). Crosstalk between the Rho and Rab family of small GTPases in neurodegenerative disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 17. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2023.1084769>
- Noble, E. E., Billington, C. J., Kotz, C. M., & Wang, C. (2011). The lighter side of BDNF. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 300(5), R1053-1069. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00776.2010>
- Noppe, G., van den Akker, E. L. T., de Rijke, Y. B., Koper, J. W., Jaddoe, V. W., & van Rossum, E. F. C. (2016). Long-term glucocorticoid concentrations as a risk factor for childhood obesity and adverse body-fat distribution. *International Journal of Obesity (2005)*, 40(10), 1503–1509. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.113>
- Obesity and overweight. (n.d.). Retrieved July 28, 2020, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- O'Donovan, M. C. (2015). What have we learned from the Psychiatric Genomics Consortium. *World Psychiatry*, 14(3), 291–293. <https://doi.org/10.1002/wps.20270>
- Ormel, J., Hartman, C. A., & Snieder, H. (2019). The genetics of depression: Successful genome-wide association studies introduce new challenges. *Translational Psychiatry*, 9(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0450-5>
- Osborn, O., & Olefsky, J. M. (2012). The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nature Medicine*, 18(3), 363–374. <https://doi.org/10.1038/nm.2627>
- Owen, M. J., & Williams, N. M. (2021). Explaining the missing heritability of psychiatric disorders. *World Psychiatry*, 20(2), 294–295. <https://doi.org/10.1002/wps.20870>
- Pace, T. W. W., & Miller, A. H. (2009). Cytokines and Glucocorticoid Receptor Signaling. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1179, 86–105. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04984.x>

- Pang, S., Li, J., Zhang, Y., & Chen, J. (2018). Meta-Analysis of the Relationship between the APOE Gene and the Onset of Parkinson's Disease Dementia. *Parkinson's Disease*, 2018, 9497147. <https://doi.org/10.1155/2018/9497147>
- Pariante, C. M., & Lightman, S. L. (2008). The HPA axis in major depression: Classical theories and new developments. *Trends in Neurosciences*, 31(9), 464–468. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.06.006>
- Park, H., & Poo, M. (2013). Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nature Reviews. Neuroscience*, 14(1), 7–23. <https://doi.org/10.1038/nrn3379>
- Parsey, R. V., Oquendo, M. A., Ogden, R. T., Olvet, D. M., Simpson, N., Huang, Y.-Y., Van Heertum, R. L., Arango, V., & Mann, J. J. (2006). Altered serotonin 1A binding in major depression: A [carbonyl-C-11]WAY100635 positron emission tomography study. *Biological Psychiatry*, 59(2), 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.06.016>
- Paugh, S. W., Bonten, E. J., Savic, D., Ramsey, L. B., Thierfelder, W. E., Gurung, P., Malireddi, R. K. S., Actis, M., Mayasundari, A., Min, J., Coss, D. R., Lauder milk, L. T., Panetta, J. C., McCorkle, J. R., Fan, Y., Crews, K. R., Stocco, G., Wilkinson, M. R., Ferreira, A. M., ... Evans, W. E. (2015). NALP3 inflammasome upregulation and CASP1 cleavage of the glucocorticoid receptor cause glucocorticoid resistance in leukemia cells. *Nature Genetics*, 47(6), 607–614. <https://doi.org/10.1038/ng.3283>
- Paul, E. R., Östman, L., Heilig, M., Mayberg, H. S., & Hamilton, J. P. (2023). Towards a multilevel model of major depression: Genes, immuno-metabolic function, and cortico-striatal signaling. *Translational Psychiatry*, 13(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02466-7>
- Pavlov, V. A., & Tracey, K. J. (2017). Neural regulation of immunity: Molecular mechanisms and clinical translation. *Nature Neuroscience*, 20(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/nn.4477>
- Pearce, L. R., Atanassova, N., Banton, M. C., Bottomley, B., van der Klaauw, A. A., Revelli, J.-P., Hendricks, A., Keogh, J. M., Henning, E., Doree, D., Jeter-Jones, S., Garg, S., Bochukova, E. G., Bounds, R., Ashford, S., Gayton, E., Hindmarsh, P. C., Shield, J. P. H., Crowne, E., ... Farooqi, I. S. (2013). KSR2 mutations are associated with obesity, insulin resistance, and impaired cellular fuel oxidation. *Cell*, 155(4), 765–777. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.058>
- Penninx, B. W. J. H., Milaneschi, Y., Lamers, F., & Vogelzangs, N. (2013). Understanding the somatic consequences of depression: Biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Medicine*, 11(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-129>

- Pereira-Miranda, E., Costa, P. R. F., Queiroz, V. A. O., Pereira-Santos, M., & Santana, M. L. P. (2017). Overweight and Obesity Associated with Higher Depression Prevalence in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Journal of the American College of Nutrition* (Vol. 36). Routledge. <https://doi.org/10.1080/07315724.2016.1261053>
- Pérez-Stable, E. J., Miranda, J., Muñoz, R. F., & Ying, Y. W. (1990). Depression in medical outpatients. Underrecognition and misdiagnosis. *Archives of Internal Medicine*, 150(5), 1083–1088. <https://doi.org/10.1001/archinte.1990.00390170113024>
- Pigeyre, M., Yazdi, F. T., Kaur, Y., & Meyre, D. (2016). Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clinical Science*, 130(12), 943–986. <https://doi.org/10.1042/CS20160136>
- Pistell, P. J., Morrison, C. D., Gupta, S., Knight, A. G., Keller, J. N., Ingram, D. K., & Bruce-Keller, A. J. (2010). Cognitive impairment following high fat diet consumption is associated with brain inflammation. *Journal of Neuroimmunology*, 219(1–2), 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2009.11.010>
- Polderman, T. J. C., Benyamin, B., de Leeuw, C. A., Sullivan, P. F., van Bochoven, A., Visscher, P. M., & Posthuma, D. (2015). Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nature Genetics*, 47(7), Article 7. <https://doi.org/10.1038/ng.3285>
- Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance. (2021). Responsible use of polygenic risk scores in the clinic: Potential benefits, risks and gaps. *Nature Medicine*, 27(11), 1876–1884. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01549-6>
- Poór, V., Juricskay, S., Gáti, A., Osváth, P., & Tényi, T. (2004). Urinary steroid metabolites and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in patients with unipolar recurrent major depression. *Journal of Affective Disorders*, 81(1), 55–59. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(03\)00199-X](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(03)00199-X)
- Price, J. L., & Drevets, W. C. (2010). Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), 192–216. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.104>
- Quek, Y.-H., Tam, W. W. S., Zhang, M. W. B., & Ho, R. C. M. (2017). Exploring the association between childhood and adolescent obesity and depression: A meta-analysis. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 18(7), 742–754. <https://doi.org/10.1111/obr.12535>

- Raison, C. L., Dantzer, R., Kelley, K. W., Lawson, M. A., Woolwine, B. J., Vogt, G., Spivey, J. R., Saito, K., & Miller, A. H. (2010). CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN- α : Relationship to CNS immune responses and depression. *Molecular Psychiatry*, 15(4), 393–403. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.116>
- Raison, C. L., Rutherford, R. E., Woolwine, B. J., Shuo, C., Schettler, P., Drake, D. F., Haroon, E., & Miller, A. H. (2013). A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: The role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry*, 70(1), 31–41. <https://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.4>
- Rankinen, T., Zuberi, A., Chagnon, Y. C., Weisnagel, S. J., Argyropoulos, G., Walts, B., Pérusse, L., & Bouchard, C. (2006). The Human Obesity Gene Map: The 2005 Update. *Obesity*, 14(4), 529–644. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.71>
- Rasgon, N. L., Kenna, H. A., Wroolie, T. E., Kelley, R., Silverman, D., Brooks, J., Williams, K. E., Powers, B. N., Hallmayer, J., & Reiss, A. (2011). Insulin resistance and hippocampal volume in women at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 32(11), 1942–1948. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.12.005>
- Rasgon, N. L., Kenna, H. A., Wroolie, T. E., Williams, K. E., DeMuth, B. N., & Silverman, D. H. S. (2014). Insulin resistance and medial prefrontal gyrus metabolism in women receiving hormone therapy. *Psychiatry Research*, 223(1), 28–36. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.04.004>
- Rasgon, N. L., & McEwen, B. S. (2016). Insulin resistance—A missing link no more. *Molecular Psychiatry*, 21(12), Article 12. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.162>
- Ray, M. T., Shannon Weickert, C., & Webster, M. J. (2014). Decreased BDNF and TrkB mRNA expression in multiple cortical areas of patients with schizophrenia and mood disorders. *Translational Psychiatry*, 4(5), Article 5. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.26>
- Real, R., Martínez-Carrasco, A., Reynolds, R. H., Lawton, M. A., Tan, M. M. X., Shoai, M., Corvol, J.-C., Ryten, M., Bresner, C., Hubbard, L., Brice, A., Lesage, S., Fauzi, J., Elbaz, A., Artaud, F., Williams, N., Hu, M. T. M., Ben-Shlomo, Y., Grosset, D. G., ... Morris, H. R. (2023). Association between the LRP1B and APOE loci and the development of Parkinson's disease dementia. *Brain: A Journal of Neurology*, 146(5), 1873–1887. <https://doi.org/10.1093/brain/awac414>
- Ren, Q., Chen, J., & Liu, Y. (2021). LRP5 and LRP6 in Wnt Signaling: Similarity and Divergence. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 670960. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.670960>

- Renton, M. C., McGee, S. L., & Howlett, K. F. (2021). The role of protein kinase D (PKD) in intracellular nutrient sensing and regulation of adaptive responses to the obese environment. *Obesity Reviews*, 22(3), e13145. <https://doi.org/10.1111/obr.13145>
- Rentzsch, P., Witten, D., Cooper, G. M., Shendure, J., & Kircher, M. (2019). CADD: Predicting the deleteriousness of variants throughout the human genome. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D886–D894. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1016>
- Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T., Farh, K.-H., Holmans, P. A., Lee, P., Bulik-Sullivan, B., Collier, D. A., Huang, H., Pers, T. H., Agartz, I., Agerbo, E., Albus, M., Alexander, M., Amin, F., Bacanu, S. A., Begemann, M., Belliveau, R. A., ... O'Donovan, M. C. (2014). Biological Insights From 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci. *Nature*, 511(7510), 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Rivera, M., Cohen-Woods, S., Kapur, K., Breen, G., Ng, M. Y., Butler, A. W., Craddock, N., Gill, M., Korszun, A., Maier, W., Mors, O., Owen, M. J., Preisig, M., Bergmann, S., Tozzi, F., Rice, J., Rietschel, M., Rucker, J., Schosser, A., ... McGuffin, P. (2012). Depressive disorder moderates the effect of the FTO gene on body mass index. *Molecular Psychiatry*, 17(6), 604–611. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.45>
- Rivera, M., Gutiérrez, B., Molina, E., Torres-González, F., Bellón, J. A., Moreno-Küstner, B., King, M., Nazareth, I., Martínez-González, L. J., Martínez-Espín, E., Muñoz-García, M. M., Motrico, E., Martínez-Cañavate, T., Lorente, J. A., Luna, J. D., & Cervilla, J. A. (2009). High-activity variants of the uMAOA polymorphism increase the risk for depression in a large primary care sample. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 150B(3), 395–402. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30829>
- Rivera, M., Locke, A. E., Corre, T., Czamara, D., Wolf, C., Ching-Lopez, A., Milaneschi, Y., Kloiber, S., Cohen-Woods, S., Rucker, J., Aitchison, K. J., Bergmann, S., Boomsma, D. I., Craddock, N., Gill, M., Holsboer, F., Hottenga, J. J., Korszun, A., Kutalik, Z., ... McGuffin, P. (2017). Interaction between the FTO gene, body mass index and depression: Meta-analysis of 13701 individuals. In *British Journal of Psychiatry* (Vol. 211). Royal College of Psychiatrists. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.183475>
- Rivera, M., Porras-Segovia, A., Rovira, P., Molina, E., Gutiérrez, B., & Cervilla, J. (2019). Associations of major depressive disorder with chronic physical conditions, obesity and medication use: Results from the PISMA-ep study. *European Psychiatry*, 60, 20–27. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.04.008>

- Roadmap Epigenomics Consortium, Kundaje, A., Meuleman, W., Ernst, J., Bilenky, M., Yen, A., Heravi-Moussavi, A., Kheradpour, P., Zhang, Z., Wang, J., Ziller, M. J., Amin, V., Whitaker, J. W., Schultz, M. D., Ward, L. D., Sarkar, A., Quon, G., Sandstrom, R. S., Eaton, M. L., ... Kellis, M. (2015). Integrative analysis of 111 reference human epigenomes. *Nature*, 518(7539), 317–329. <https://doi.org/10.1038/nature14248>
- Robinson, M. R., English, G., Moser, G., Lloyd-Jones, L. R., Triplett, M. A., Zhu, Z., Nolte, I. M., Van Vliet-Ostaptchouk, J. V., Snieder, H., Esko, T., Milani, L., Mägi, R., Metspalu, A., Magnusson, P. K. E., Pedersen, N. L., Ingelsson, E., Johannesson, M., Yang, J., Cesarini, D., & Visscher, P. M. (2017). Genotype-covariate interaction effects and the heritability of adult body mass index. *Nature Genetics*, 49(8), 1174–1181. <https://doi.org/10.1038/ng.3912>
- Rodin, R. E., Dou, Y., Kwon, M., Sherman, M. A., D’Gama, A. M., Doan, R. N., Rento, L. M., Girsakis, K. M., Bohrsen, C. L., Kim, S. N., Nadig, A., Luquette, L. J., Gulhan, D. C., Brain Somatic Mosaicism Network, Park, P. J., & Walsh, C. A. (2023). Author Correction: The landscape of somatic mutation in cerebral cortex of autistic and neurotypical individuals revealed by ultra-deep whole-genome sequencing. *Nature Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01437-x>
- Rohde, K., Keller, M., la Cour Poulsen, L., Blüher, M., Kovacs, P., & Böttcher, Y. (2019). Genetics and epigenetics in obesity. In *Metabolism: Clinical and Experimental* (Vol. 92). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.007>
- Roosendaal, B., McEwen, B. S., & Chattarji, S. (2009). Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), Article 6. <https://doi.org/10.1038/nrn2651>
- Rotella, F., & Mannucci, E. (2013). Diabetes mellitus as a risk factor for depression. A meta-analysis of longitudinal studies. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 99(2), 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.11.022>
- Roth, C. L., Elfers, C., Gebhardt, U., Müller, H. L., & Reinehr, T. (2013). Brain-derived neurotrophic factor and its relation to leptin in obese children before and after weight loss. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 62(2), 226–234. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.08.001>
- Rudebeck, P. H., Putnam, P. T., Daniels, T. E., Yang, T., Mitz, A. R., Rhodes, S. E. V., & Murray, E. A. (2014). A role for primate subgenual cingulate cortex in sustaining autonomic arousal. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(14), 5391–5396. <https://doi.org/10.1073/pnas.1317695111>
- Ruderfer, D. M., Ripke, S., McQuillin, A., Boocock, J., Stahl, E. A., Pavlides, J. M. W., Mullins, N., Charney, A. W., Ori, A. P. S., Loohuis, L. M. O., Domenici, E., Florio, A. D., Papiol, S., Kalman, J. L., Trubetskoy, V., Adolfsson, R., Agartz, I.,

- Agerbo, E., Akil, H., ... Kendler, K. S. (2018). Genomic Dissection of Bipolar Disorder and Schizophrenia, Including 28 Subphenotypes. *Cell*, 173(7), 1705-1715.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.046>
- Sandrini, L., Di Minno, A., Amadio, P., Ieraci, A., Tremoli, E., & Barbieri, S. S. (2018). Association between Obesity and Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels: Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), 2281. <https://doi.org/10.3390/ijms19082281>
- Sarris, J., O'Neil, A., Coulson, C. E., Schweitzer, I., & Berk, M. (2014). Lifestyle medicine for depression. *BMC Psychiatry*, 14(1), 107. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-107>
- Scaini, G., Mason, B. L., Diaz, A. P., Jha, M. K., Soares, J. C., Trivedi, M. H., & Quevedo, J. (2022). Dysregulation of mitochondrial dynamics, mitophagy and apoptosis in major depressive disorder: Does inflammation play a role? *Molecular Psychiatry*, 27(2), 1095–1102. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01312-w>
- Schmaal, L., Hibar, D. P., Sämann, P. G., Hall, G. B., Baune, B. T., Jahanshad, N., Cheung, J. W., van Erp, T. G. M., Bos, D., Ikram, M. A., Vernooij, M. W., Niessen, W. J., Tiemeier, H., Hofman, A., Wittfeld, K., Grabe, H. J., Janowitz, D., Bülow, R., Selonke, M., ... Veltman, D. J. (2017). Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Molecular Psychiatry*, 22(6), 900–909. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.60>
- Schork, A. J., Thompson, W. K., Pham, P., Torkamani, A., Roddey, J. C., Sullivan, P. F., Kelsoe, J. R., O'Donovan, M. C., Furberg, H., Consortium, T. T. and G., Consortium, T. B. D. P. G., Consortium, T. S. P. G., Schork, N. J., Andreassen, O. A., & Dale, A. M. (2013). All SNPs Are Not Created Equal: Genome-Wide Association Studies Reveal a Consistent Pattern of Enrichment among Functionally Annotated SNPs. *PLOS Genetics*, 9(4), e1003449. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003449>
- Schweinfurth, N., Walter, M., Borgwardt, S., & Lang, U. E. (2016). Depression and Obesity. In *Obesity* (pp. 235–244). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-19821-7_18
- Serretti, A., Macciardi, F., Verga, M., Cusin, C., Pedrini, S., & Smeraldi, E. (1998). Tyrosine hydroxylase gene associated with depressive symptomatology in mood disorder. *American Journal of Medical Genetics*, 81(2), 127–130. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19980328\)81:2<127::AID-AJMG1>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19980328)81:2<127::AID-AJMG1>3.0.CO;2-T)
- Serretti, A., & Mandelli, L. (2010). Antidepressants and body weight: A comprehensive review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(10), 1259–1272. <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05346blu>

- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 59 Suppl 2, 22-33;quiz 34-57.
- Shelton, R. C., Hal Manier, D., & Lewis, D. A. (2009). Protein kinases A and C in post-mortem prefrontal cortex from persons with major depression and normal controls. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 12(9), 1223–1232. <https://doi.org/10.1017/S1461145709000285>
- Shenhav, A., Cohen, J. D., & Botvinick, M. M. (2016). Dorsal anterior cingulate cortex and the value of control. *Nature Neuroscience*, 19(10), Article 10. <https://doi.org/10.1038/nn.4384>
- Shih, R. A., Belmonte, P. L., & Zandi, P. P. (2004). A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, 16(4), 260–283. <https://doi.org/10.1080/09540260400014401>
- Simmons, W. K., Burrows, K., Avery, J. A., Kerr, K. L., Bodurka, J., Savage, C. R., & Drevets, W. C. (2016). Depression-Related Increases and Decreases in Appetite: Dissociable Patterns of Aberrant Activity in Reward and Interoceptive Neurocircuitry. *The American Journal of Psychiatry*, 173(4), 418–428. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15020162>
- Smith, K. J., Au, B., Ollis, L., & Schmitz, N. (2018). The association between C-reactive protein, Interleukin-6 and depression among older adults in the community: A systematic review and meta-analysis. *Experimental Gerontology*, 102, 109–132. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.12.005>
- Smoller, J. W. (2017). A Quarter Century of Progress in Psychiatric Genetics. *Harvard Review of Psychiatry*, 25(6), 256–258. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000180>
- Song, J., Shen, B., Yang, Y.-J., Liu, F.-T., Zhao, J., Tang, Y.-L., Chen, C., Ding, Z.-T., An, Y., Wu, J.-J., Sun, Y.-M., & Wang, J. (2020). Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease Patients with Parkin Mutations: More Depression and Less Executive Dysfunction. *Journal of Molecular Neuroscience: MN*, 70(2), 246–253. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01444-3>
- Sonino, N., & Fava, G. A. (2001). Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome. *Epidemiology, pathophysiology and treatment. CNS Drugs*, 15(5), 361–373. <https://doi.org/10.2165/00023210-200115050-00003>
- Speed, M. S., Jepsen, O. H., Børghlum, A. D., Speed, D., & Østergaard, S. D. (2019). Investigating the association between body fat and depression via Mendelian

- randomization. *Translational Psychiatry*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0516-4>
- Speliotes, E. K., Willer, C. J., Berndt, S. I., Monda, K. L., Thorleifsson, G., Jackson, A. U., Allen, H. L., Lindgren, C. M., Luan, J., Mägi, R., Randall, J. C., Vedantam, S., Winkler, T. W., Qi, L., Workalemahu, T., Heid, I. M., Steinthorsdottir, V., Stringham, H. M., Weedon, M. N., ... Loos, R. J. F. (2010). Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature Genetics*, 42(11), Article 11. <https://doi.org/10.1038/ng.686>
- Stahl, E. A., Breen, G., Forstner, A. J., McQuillin, A., Ripke, S., Trubetskoy, V., Mattheisen, M., Wang, Y., Coleman, J. R. I., Gaspar, H. A., de Leeuw, C. A., Steinberg, S., Pavlides, J. M. W., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Pers, T. H., Holmans, P. A., Richards, A. L., Abbott, L., ... Sklar, P. (2019). Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nature Genetics*, 51(5), Article 5. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0397-8>
- Stein, D. J., Lund, C., & Nesse, R. M. (2013). Classification Systems in Psychiatry: Diagnosis and Global Mental Health in the Era of DSM-5 and ICD-11. *Current Opinion in Psychiatry*, 26(5), 493–497. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283642dfd>
- Steinert, C., Hofmann, M., Kruse, J., & Leichsenring, F. (2014). The prospective long-term course of adult depression in general practice and the community. A systematic literature review. *Journal of Affective Disorders*, 152–154, 65–75. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.017>
- Stienstra, R., Joosten, L. A. B., Koenen, T., van Tits, B., van Diepen, J. A., van den Berg, S. A. A., Rensen, P. C. N., Voshol, P. J., Fantuzzi, G., Hijmans, A., Kersten, S., Müller, M., van den Berg, W. B., van Rooijen, N., Wabitsch, M., Kullberg, B.-J., van der Meer, J. W. M., Kanneganti, T., Tack, C. J., & Netea, M. G. (2010). The inflammasome-mediated caspase-1 activation controls adipocyte differentiation and insulin sensitivity. *Cell Metabolism*, 12(6), 593–605. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.11.011>
- Stimson, R. H., & Walker, B. R. (2013). The role and regulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and the metabolic syndrome. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 15(2), 37–48. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2013-0015>
- Strawbridge, R., Arnone, D., Danese, A., Papadopoulos, A., Herane Vives, A., & Cleare, A. J. (2015). Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 25(10), 1532–1543. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.06.007>

- Strowig, T., Henao-Mejia, J., Elinav, E., & Flavell, R. (2012). Inflammasomes in health and disease. *Nature*, 481(7381), Article 7381. <https://doi.org/10.1038/nature10759>
- Stuart, E. A., Lee, B. K., & Leacy, F. P. (2013). Prognostic score-based balance measures can be a useful diagnostic for propensity score methods in comparative effectiveness research. *Journal of Clinical Epidemiology*, 66(8), S84-S90.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.01.013>
- Stunkard, A. J., Sørensen, T. I., Hanis, C., Teasdale, T. W., Chakraborty, R., Schull, W. J., & Schulsinger, F. (1986). An adoption study of human obesity. *The New England Journal of Medicine*, 314(4), 193–198. <https://doi.org/10.1056/NEJM198601233140401>
- Sullivan, P. F., Agrawal, A., Bulik, C. M., Andreassen, O. A., Børghlum, A. D., Breen, G., Cichon, S., Edenberg, H. J., Faraone, S. V., Gelernter, J., Mathews, C. A., Nievergelt, C. M., Smoller, J. W., O'Donovan, M. C., & Psychiatric Genomics Consortium. (2018). Psychiatric Genomics: An Update and an Agenda. *The American Journal of Psychiatry*, 175(1), 15–27. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030283>
- Sullivan, P. F., & Geschwind, D. H. (2019). Defining the Genetic, Genomic, Cellular, and Diagnostic Architectures of Psychiatric Disorders. *Cell*, 177(1), 162–183. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.015>
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 157(10), 1552–1562. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>
- Sullivan, P. F., Prescott, C. A., & Kendler, K. S. (2002). The subtypes of major depression in a twin registry. *Journal of Affective Disorders*, 68(2–3), 273–284. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00364-5](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00364-5)
- Taliun, D., Harris, D. N., Kessler, M. D., Carlson, J., Szpiech, Z. A., Torres, R., Taliun, S. A. G., Corvelo, A., Gogarten, S. M., Kang, H. M., Pitsillides, A. N., LeFaive, J., Lee, S., Tian, X., Browning, B. L., Das, S., Emde, A.-K., Clarke, W. E., Loesch, D. P., ... Abecasis, G. R. (2021). Sequencing of 53,831 diverse genomes from the NHLBI TOPMed Program. *Nature*, 590(7845), Article 7845. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03205-y>
- Talukdar, S., Owen, B. M., Song, P., Hernandez, G., Zhang, Y., Zhou, Y., Scott, W. T., Paratala, B., Turner, T., Smith, A., Bernardo, B., Müller, C. P., Tang, H., Mangelsdorf, D. J., Goodwin, B., & Kliewer, S. A. (2016). FGF21 Regulates Sweet and Alcohol Preference. *Cell Metabolism*, 23(2), 344–349. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.008>

- Taraszka, K., Zaitlen, N., & Eskin, E. (2022). Leveraging pleiotropy for joint analysis of genome-wide association studies with per trait interpretations. *PLOS Genetics*, 18(11), e1010447. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010447>
- Thompson Ray, M., Weickert, C. S., Wyatt, E., & Webster, M. J. (2011). Decreased BDNF, trkB-TK+ and GAD67 mRNA expression in the hippocampus of individuals with schizophrenia and mood disorders. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 36(3), 195–203. <https://doi.org/10.1503/jpn.100048>
- Thorleifsson, G., Walters, G. B., Gudbjartsson, D. F., Steinthorsdottir, V., Sulem, P., Helgadóttir, A., Styrkarsdóttir, U., Gretarsdóttir, S., Thorlacius, S., Jonsdóttir, I., Jonsdóttir, T., Olafsdóttir, E. J., Olafsdóttir, G. H., Jonsson, T., Jonsson, F., Borch-Johnsen, K., Hansen, T., Andersen, G., Jorgensen, T., ... Stefansson, K. (2009). Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nature Genetics*, 41(1), 18–24. <https://doi.org/10.1038/ng.274>
- Thurman, R. E., Rynes, E., Humbert, R., Vierstra, J., Maurano, M. T., Haugen, E., Sheffield, N. C., Stergachis, A. B., Wang, H., Vernot, B., Garg, K., John, S., Sandstrom, R., Bates, D., Boatman, L., Canfield, T. K., Diegel, M., Dunn, D., Ebersol, A. K., ... Stamatoyannopoulos, J. A. (2012). The accessible chromatin landscape of the human genome. *Nature*, 489(7414), 75–82. <https://doi.org/10.1038/nature11232>
- Tian, R., Ge, T., Liu, J. Z., Lam, M., Biogen Biobank team, Levey, D. F., Gelernter, J., Stein, M. B., Tsai, E. A., Huang, H., Lencz, T., Runz, H., & Chen, C.-Y. (2021). Whole exome sequencing in the UK Biobank reveals risk gene SLC2A1 and biological insights for major depressive disorder. <https://doi.org/10.1101/2021.05.04.21256398>
- Torkamani, A., Wineinger, N. E., & Topol, E. J. (2018). The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nature Reviews Genetics*, 19(9), Article 9. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0018-x>
- Treadway, M. T., & Zald, D. H. (2011). Reconsidering anhedonia in depression: Lessons from translational neuroscience. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 537–555. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.06.006>
- Tsai, S.-J., Cheng, C.-Y., Yu, Y. W.-Y., Chen, T.-J., & Hong, C.-J. (2003). Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and major depressive disorders, symptomatology, and antidepressant response. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 123B(1), 19–22. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20026>

- Turecki, G., & Brent, D. A. (2016). Suicide and suicidal behaviour. *Lancet* (London, England), 387(10024), 1227–1239. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00234-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00234-2)
- Turley, P., Walters, R. K., Maghziyan, O., Okbay, A., Lee, J. J., Fontana, M. A., Nguyen-Viet, T. A., Wedow, R., Zacher, M., Furlotte, N. A., Magnusson, P., Oskarsson, S., Johannesson, M., Visscher, P. M., Laibson, D., Cesarini, D., Neale, B. M., & Benjamin, D. J. (2018). Multi-trait analysis of genome-wide association summary statistics using MTAG. *Nature Genetics*, 50(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/s41588-017-0009-4>
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444(7122), 1027–1031. <https://doi.org/10.1038/nature05414>
- Tyrrell, J., Mulugeta, A., Wood, A. R., Zhou, A., Beaumont, R. N., Tuke, M. A., Jones, S. E., Ruth, K. S., Yaghootkar, H., Sharp, S., Thompson, W. D., Ji, Y., Harrison, J., Freathy, R. M., Murray, A., Weedon, M. N., Lewis, C., Frayling, T. M., & Hyppönen, E. (2019). Using genetics to understand the causal influence of higher BMI on depression. *International Journal of Epidemiology*, 48(3), 834–848. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy223>
- Ueki, K., Kondo, T., & Kahn, C. R. (2004). Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS-1) and SOCS-3 cause insulin resistance through inhibition of tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins by discrete mechanisms. *Molecular and Cellular Biology*, 24(12), 5434–5446. <https://doi.org/10.1128/MCB.24.12.5434-5446.2004>
- Uher, R., Huezio-Diaz, P., Perroud, N., Smith, R., Rietschel, M., Mors, O., Hauser, J., Maier, W., Kozel, D., Henigsberg, N., Barreto, M., Placentino, A., Dernovsek, M. Z., Schulze, T. G., Kalember, P., Zobel, A., Czerski, P. M., Larsen, E. R., Souery, D., ... Craig, I. (2009). Genetic predictors of response to antidepressants in the GENDEP project. *The Pharmacogenomics Journal*, 9(4), 225–233. <https://doi.org/10.1038/tpj.2009.12>
- Van der Auwera, G. A., Carneiro, M. O., Hartl, C., Poplin, R., del Angel, G., Levy-Moonshine, A., Jordan, T., Shakir, K., Roazen, D., Thibault, J., Banks, E., Garimella, K. V., Altshuler, D., Gabriel, S., & DePristo, M. A. (2013). From FastQ Data to High-Confidence Variant Calls: The Genome Analysis Toolkit Best Practices Pipeline. *Current Protocols in Bioinformatics*, 43(1), 11.10.1-11.10.33. <https://doi.org/10.1002/0471250953.bi1110s43>
- van der Klaauw, A. A., & Farooqi, I. S. (2015). The hunger genes: Pathways to obesity. *Cell*, 161(1), 119–132. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.008>

- van Gool, C. H., Kempen, G. I. J. M., Bosma, H., van Boxtel, M. P. J., Jolles, J., & van Eijk, J. T. M. (2007). Associations between lifestyle and depressed mood: Longitudinal results from the Maastricht Aging Study. *American Journal of Public Health, 97*(5), 887–894. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2004.053199>
- van Gool, C. H., Kempen, G. I. J. M., Penninx, B. W. J. H., Deeg, D. J. H., Beekman, A. T. F., & van Eijk, J. T. M. (2003). Relationship between changes in depressive symptoms and unhealthy lifestyles in late middle aged and older persons: Results from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Age and Ageing, 32*(1), 81–87. <https://doi.org/10.1093/ageing/32.1.81>
- van Rossum, E. F. C. (2017). Obesity and cortisol: New perspectives on an old theme. *Obesity (Silver Spring, Md.), 25*(3), 500–501. <https://doi.org/10.1002/oby.21774>
- van Strien, T., Winkens, L., Toft, M. B., Pedersen, S., Brouwer, I., Visser, M., & Lähteenmäki, L. (2016). The mediation effect of emotional eating between depression and body mass index in the two European countries Denmark and Spain. *Appetite, 105*, 500–508. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.06.025>
- Verhagen, M., van der Meij, A., van Deurzen, P. a. M., Janzing, J. G. E., Arias-Vásquez, A., Buitelaar, J. K., & Franke, B. (2010). Meta-analysis of the BDNF Val66Met polymorphism in major depressive disorder: Effects of gender and ethnicity. *Molecular Psychiatry, 15*(3), 260–271. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.109>
- Visel, A., Blow, M. J., Li, Z., Zhang, T., Akiyama, J. A., Holt, A., Plajzer-Frick, I., Shoukry, M., Wright, C., Chen, F., Afzal, V., Ren, B., Rubin, E. M., & Pennacchio, L. A. (2009). ChIP-seq accurately predicts tissue-specific activity of enhancers. *Nature, 457*(7231), 854–858. <https://doi.org/10.1038/nature07730>
- Visscher, P. M., Wray, N. R., Zhang, Q., Sklar, P., McCarthy, M. I., Brown, M. A., & Yang, J. (2017). 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *American Journal of Human Genetics, 101*(1), 5–22. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.005>
- Vogelzangs, N., Beekman, A. T. F., Boelhouwer, I. G., Bandinelli, S., Milaneschi, Y., Ferrucci, L., & Penninx, B. W. J. H. (2011). Metabolic depression: A chronic depressive subtype? Findings from the InCHIANTI study of older persons. *The Journal of Clinical Psychiatry, 72*(5), 598–604. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06559>
- Vogelzangs, N., Kritchevsky, S. B., Beekman, A. T. F., Newman, A. B., Satterfield, S., Simonsick, E. M., Yaffe, K., Harris, T. B., & Penninx, B. W. J. H. (2008). Depressive symptoms and change in abdominal obesity in older persons. *Archives of General Psychiatry, 65*(12), 1386–1393. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.12.1386>

- Wand, H., Lambert, S. A., Tamburro, C., Iacocca, M. A., O'Sullivan, J. W., Sillari, C., Kullo, I. J., Rowley, R., Dron, J. S., Brockman, D., Venner, E., McCarthy, M. L., Antoniou, A. C., Easton, D. F., Hegele, R. A., Khera, A. V., Chatterjee, N., Kooperberg, C., Edwards, K., ... Wojcik, G. L. (2021). Improving reporting standards for polygenic scores in risk prediction studies. *Nature*, 591(7849), Article 7849. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03243-6>
- Wester, V. L., Staufenbiel, S. M., Veldhorst, M. A. B., Visser, J. A., Manenschiijn, L., Koper, J. W., Klessens-Godfroy, F. J. M., van den Akker, E. L. T., & van Rossum, E. F. C. (2014). Long-term cortisol levels measured in scalp hair of obese patients. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 22(9), 1956–1958. <https://doi.org/10.1002/oby.20795>
- Wheeler, E., Huang, N., Bochukova, E., Keogh, J. M., Lindsay, S., Garg, S., Henning, E., Blackburn, H., Loos, R. J. F., Wareham, N. J., O'Rahilly, S., Hurles, M. E., Barroso, I., & Farooqi, I. S. (2013). Genome-wide SNP and CNV analysis identifies common and low-frequency variants associated with severe early-onset obesity. *Nature Genetics*, 45(5), 513–517. <https://doi.org/10.1038/ng.2607>
- Whitton, A. E., Treadway, M. T., & Pizzagalli, D. A. (2015). Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 28(1), 7–12. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000122>
- Wing, J. K., Babor, T., Brugha, T., Burke, J., Cooper, J. E., Giel, R., Jablenski, A., Regier, D., & Sartorius, N. (1990). SCAN. Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. *Archives of General Psychiatry*, 47(6), 589–593. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810180089012>
- Winkler, T. W., Justice, A. E., Graff, M., Barata, L., Feitosa, M. F., Chu, S., Czajkowski, J., Esko, T., Fall, T., Kilpeläinen, T. O., Lu, Y., Mägi, R., Mihailov, E., Pers, T. H., Rieger, S., Teumer, A., Ehret, G. B., Ferreira, T., Heard-Costa, N. L., ... Loos, R. J. F. (2015). The Influence of Age and Sex on Genetic Associations with Adult Body Size and Shape: A Large-Scale Genome-Wide Interaction Study. *PLoS Genetics*, 11(10), e1005378. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005378>
- Witten, A., Bolbrinker, J., Barysenka, A., Huber, M., Rühle, F., Nowak-Göttl, U., Garbe, E., Kreutz, R., & Stoll, M. (2018). Targeted resequencing of a locus for heparin-induced thrombocytopenia on chromosome 5 identified in a genome-wide association study. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*, 96(8), 765–775. <https://doi.org/10.1007/s00109-018-1661-6>
- Witztum, E., Margolin, J., Bar-On, R., & Levy, A. (1995). Stigma, labelling and psychiatric misdiagnosis: Origins and outcomes. *Medicine and Law*, 14(7–8), 659–669.
- Wong, M.-L., Inserra, A., Lewis, M. D., Mastronardi, C. A., Leong, L., Choo, J., Kentish, S., Xie, P., Morrison, M., Wesselingh, S. L., Rogers, G. B., & Licinio, J. (2016). Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut

- microbiome composition. *Molecular Psychiatry*, 21(6), 797–805. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.46>
- Wood, B. M., & Bossuyt, J. (2017). Emergency Spatiotemporal Shift: The Response of Protein Kinase D to Stress Signals in the Cardiovascular System. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00009>
- World Health Organization. (2008). The global burden of disease: 2004 update. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43942>
- World Health Organization. (2017). Depression and other common mental disorders: Global health estimates (WHO/MSD/MER/2017.2). World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>
- World Obesity Atlas 2023. (n.d.). Día Mundial de la Obesidad. Retrieved September 28, 2023, from <https://es.worldobesityday.org/resources/entry/world-obesity-atlas-2023>
- Wray, N. R., & Gratten, J. (2018). Sizing up whole-genome sequencing studies of common diseases. *Nature Genetics*, 50(5), 635–637. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0113-0>
- Wray, N. R., Ripke, S., Mattheisen, M., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Abdellaoui, A., Adams, M. J., Agerbo, E., Air, T. M., Andlauer, T. M. F., Bacanu, S.-A., Bækvad-Hansen, M., Beekman, A. F. T., Bigdeli, T. B., Binder, E. B., Blackwood, D. R. H., Bryois, J., Buttenschøn, H. N., Bybjerg-Grauholm, J., ... Sullivan, P. F. (2018). Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nature Genetics*, 50(5), Article 5. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0090-3>
- Xu, B., & Xie, X. (2016). Neurotrophic Factor Control of Satiety and Body Weight. *Nature Reviews. Neuroscience*, 17(5), 282–292. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.24>
- Xu, Q., Anderson, D., & Lurie-Beck, J. (2011). The relationship between abdominal obesity and depression in the general population: A systematic review and meta-analysis. In *Obesity Research and Clinical Practice* (Vol. 5). *Obes Res Clin Pract.* <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2011.04.007>
- Yamada, N., Katsuura, G., Ochi, Y., Ebihara, K., Kusakabe, T., Hosoda, K., & Nakao, K. (2011). Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity. *Endocrinology*, 152(7), 2634–2643. <https://doi.org/10.1210/en.2011-0004>
- Yamaguchi, T., Goto, A., Nakahara, I., Yawata, S., Hikida, T., Matsuda, M., Funabiki, K., & Nakanishi, S. (2015). Role of PKA signaling in D2 receptor-expressing neurons in the core of the nucleus accumbens in aversive learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(36), 11383–11388. <https://doi.org/10.1073/pnas.1514731112>

- Yang, J., Bakshi, A., Zhu, Z., Hemani, G., Vinkhuyzen, A. A. E., Lee, S. H., Robinson, M. R., Perry, J. R. B., Nolte, I. M., Van Vliet-Ostaptchouk, J. V., Snieder, H., Esko, T., Milani, L., Mägi, R., Metspalu, A., Hamsten, A., Magnusson, P. K. E., Pedersen, N. L., Ingelsson, E., ... Visscher, P. M. (2015). Genetic variance estimation with imputed variants finds negligible missing heritability for human height and body mass index. *Nature Genetics*, 47(10), 1114–1120. <https://doi.org/10.1038/ng.3390>
- Yengo, L., Sidorenko, J., Kemper, K. E., Zheng, Z., Wood, A. R., Weedon, M. N., Frayling, T. M., Hirschhorn, J., Yang, J., & Visscher, P. M. (2018). Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700 000 individuals of European ancestry. *Human Molecular Genetics*, 27(20), 3641–3649. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy271>
- Yeo, G. S., Farooqi, I. S., Aminian, S., Halsall, D. J., Stanhope, R. G., & O’Rahilly, S. (1998). A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nature Genetics*, 20(2), 111–112. <https://doi.org/10.1038/2404>
- Yin, Z., Deng, T., Peterson, L. E., Yu, R., Lin, J., Hamilton, D. J., Reardon, P. R., Sherman, V., Winnier, G. E., Zhan, M., Lyon, C. J., Wong, S. T. C., & Hsueh, W. A. (2014). Transcriptome analysis of human adipocytes implicates the NOD-like receptor pathway in obesity-induced adipose inflammation. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 394(1–2), 80–87. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.06.018>
- Youssef, M. M., Underwood, M. D., Huang, Y.-Y., Hsiung, S.-C., Liu, Y., Simpson, N. R., Bakalian, M. J., Rosoklija, G. B., Dwork, A. J., Arango, V., & Mann, J. J. (2018). Association of BDNF Val66Met Polymorphism and Brain BDNF Levels with Major Depression and Suicide. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 21(6), 528–538. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy008>
- Zagrebelsky, M., & Korte, M. (2014). Form follows function: BDNF and its involvement in sculpting the function and structure of synapses. *Neuropharmacology*, 76, 628–638. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.029>
- Zeng, J., de Vlaming, R., Wu, Y., Robinson, M. R., Lloyd-Jones, L. R., Yengo, L., Yap, C. X., Xue, A., Sidorenko, J., McRae, A. F., Powell, J. E., Montgomery, G. W., Metspalu, A., Esko, T., Gibson, G., Wray, N. R., Visscher, P. M., & Yang, J. (2018). Signatures of negative selection in the genetic architecture of human complex traits. *Nature Genetics*, 50(5), Article 5. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0101-4>
- Zhao, M., Chen, L., Yang, J., Han, D., Fang, D., Qiu, X., Yang, X., Qiao, Z., Ma, J., Wang, L., Jiang, S., Song, X., Zhou, J., Zhang, J., Chen, M., Qi, D., Yang, Y., & Pan, H. (2018). BDNF Val66Met polymorphism, life stress and depression: A meta-analysis of gene-environment interaction. *Journal of Affective Disorders*, 227, 226–235. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.10.024>

- Zheng, P., Zeng, B., Zhou, C., Liu, M., Fang, Z., Xu, X., Zeng, L., Chen, J., Fan, S., Du, X., Zhang, X., Yang, D., Yang, Y., Meng, H., Li, W., Melgiri, N. D., Licinio, J., Wei, H., & Xie, P. (2016). Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Molecular Psychiatry*, 21(6), Article 6. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.44>
- Zheng, P.-F., Yin, R.-X., Wei, B.-L., Liu, C.-X., Deng, G.-X., & Guan, Y.-Z. (2020). Associations of PRKN-PACRG SNPs and $G \times G$ and $G \times E$ interactions with the risk of hyperlipidaemia. *Scientific Reports*, 10(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68826-1>
- Zhernakova, A., Kurilshikov, A., Bonder, M. J., Tigchelaar, E. F., Schirmer, M., Vatanen, T., Mujagic, Z., Vila, A. V., Falony, G., Vieira-Silva, S., Wang, J., Imhann, F., Brandsma, E., Jankipersadsing, S. A., Joossens, M., Cenit, M. C., Deelen, P., Swertz, M. A., LifeLines cohort study, ... Fu, J. (2016). Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science (New York, N.Y.)*, 352(6285), 565–569. <https://doi.org/10.1126/science.aad3369>
- Zhou, W., Chen, L., Jiang, B., Sun, Y., Li, M., Wu, H., Zhang, N., Sun, X., & Qin, S. (2021). Large-scale whole-exome sequencing association study identifies FOXH1 gene and sphingolipid metabolism pathway influencing major depressive disorder. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 27(11), 1425–1428. <https://doi.org/10.1111/cns.13733>
- Zhou, W., Nielsen, J. B., Fritsche, L. G., Dey, R., Gabrielsen, M. E., Wolford, B. N., LeFaive, J., VandeHaar, P., Gagliano, S. A., Gifford, A., Bastarache, L. A., Wei, W.-Q., Denny, J. C., Lin, M., Hveem, K., Kang, H. M., Abecasis, G. R., Willer, C. J., & Lee, S. (2018). Efficiently controlling for case-control imbalance and sample relatedness in large-scale genetic association studies. *Nature Genetics*, 50(9), Article 9. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0184-y>



ANEXOS



ANEXOS

TABLAS SUPLEMENTARIAS

Escanea el siguiente código QR para acceder a las [Tablas Suplementarias](#):



Listado de Tablas Suplementarias:

Tabla Suplementaria 1	TS1_M&M_bed_reg
Tabla Suplementaria 2	TS2_E1_cohort_desc_A
Tabla Suplementaria 3	TS3_E1_cohort_desc_B
Tabla Suplementaria 4	TS4_E1_all_var_sig_mdd_obes
Tabla Suplementaria 5	TS5_E1_all_var_sig_mdd
Tabla Suplementaria 6	TS6_E1_all_var_sig_obes
Tabla Suplementaria 7	TS7_nVar_SKAT-O_genes
Tabla Suplementaria 8	TS8_SKAT-O_res_mdd
Tabla Suplementaria 9	TS9_SKAT-O_res_obes
Tabla Suplementaria 10.....	TS10_mdd_obes_eQTLs
Tabla Suplementaria 11.....	TS11_GSEA_res_mdd_obes
Tabla Suplementaria 12.....	TS12_mdd_eQTLs

Tabla Suplementaria 13.....	TS13_obes_eQTLs
Tabla Suplementaria 14.....	TS14_GSEA_res_mdd
Tabla Suplementaria 15.....	TS15_GSEA_res_obes
Tabla Suplementaria 16.....	TS16_E3_76_gs_sig_mdd_obes
Tabla Suplementaria 17.....	TS17_E3_prio_genes
Tabla Suplementaria 18.....	TS18_E3_482_gs_sig_NO_mdd_obes

ARTÍCULOS DERIVADOS DE ESTA TESIS DOCTORAL

Artículo publicado

Pérez-Gutiérrez AM, Rovira P, Gutiérrez B, Cervilla JA, Zarza-Rebollo JA, Molina E, Rivera M. ***Influence of BDNF Val66Met genetic polymorphism in Major Depressive Disorder and Body Mass Index: Evidence from a meta-analysis of 6481 individuals.*** J Affect Disord. 2024 Jan 1;344:458-465. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.10.024>. Epub 2023 Oct 10. PubMed PMID: 37820958

IF: 6.69 (Q1, Clinical Neurology; Q1, Psychiatry)

Artículo en revisión

Pérez-Gutiérrez AM, Carmona R, Loucera C., Cervilla JA, Gutiérrez B, Molina E, Lopez-Lopez D, Pérez-Florido J, Zarza-Rebollo JA, López-Isac E, Dopazo J‡, Martínez-González LJ‡, Rivera M‡. ***Mutational landscape of risk variants in comorbid depression and obesity: A Next Generation Sequencing approach.*** (Under review in Molecular Psychiatry).

IF: 11 (Q1, Biochemistry & Molecular Biology; Q1, Neurosciences; Q1, Psychiatry)

Artículo pendiente de redactar

Biological processes associated with comorbid depression and obesity through gene-set specific polygenic risk.



AGRADECIMIENTOS



AGRADECIMIENTOS

Esta última sección podría ser, sin duda, la más extensa. A modo de diario fui plasmando cada uno de los momentos y de los encuentros que me han inspirado, emocionado y motivado durante estos años. La versión original me la guardo, así como las experiencias y acontecimientos menos favorables (contribuyen en gran medida a la extensión del documento y no irían bien en un apartado llamado “Agradecimientos”).

No ha sido un camino fácil desde el principio. Estoy segura de que por eso mismo el aprendizaje adquirido alcanza un valor inmensurable. Durante estos años he desarrollado un agudísimo sentido de la percepción por todo aquello que me reconforta. Así que, mi primer agradecimiento es hacia las complicaciones encontradas en el trayecto.

Complicaciones que revelaron ciertas cuestiones que tenía muy desatendidas y que me empujaron a buscar ayuda. Gracias, Cristina, por haberme acompañado estos años (y por seguir acompañándome ya siempre). No creo que esto hubiese sido posible sin ti. Te pienso (y me emociono) a diario.

El periodo predoctoral comenzó oficialmente en enero de 2020, pero en realidad todo empezó unos pocos años antes en la Unidad de Genómica de Genyo (Granada), conducida por Luis Javier Martínez, codirector de esta tesis. Gracias, Luisja, por la responsabilidad cedida, por haber apostado por mí para el proyecto germen de la tesis y por los 10 años de aprendizaje en el terreno profesional y, sobre todo, en el personal.

Fue estando en la Unidad cuando descubrí la línea de investigación que me motivó a plantearme hacer el doctorado: la genética de la depresión, uno de los trastornos psiquiátricos más prevalentes. Margarita Rivera, tutora y

codirectora de esta tesis, ha sido la principal responsable del desarrollo de la línea en Granada. Gracias, Marga, por la iniciativa de los proyectos, por confiar en mí para adaptarlos y trabajar en ellos y por haberme dado la libertad que he necesitado para colaborar y aprender con otros equipos.

Si bien la genética psiquiátrica ha sido el fin que le ha dado sentido a estos años, el medio que lo ha hecho posible ha sido la Bioinformática. Área en la que me formé en la ahora denominada Plataforma de Medicina Computacional, localizada en Sevilla y dirigida por Joaquín Dopazo, codirector de esta tesis. Gracias, Ximo, por abrirme las puertas de la bioinfo, por todos los recursos facilitados para el desarrollo de la tesis y, principalmente, por ponerme en contacto con uno de los mejores equipos profesionales y humanos que he conocido.

Esta triple dirección me ha permitido integrar el conocimiento adquirido a lo largo de todas las etapas experimentadas durante estos 10 años de carrera. Carrera que comenzó en el área de la Genómica, en la que suerte de trabajar con personas que ahora son parte fundamental de mi vida. Gracias, Antonio, porque fuiste mi *persona salvavidas*. Gracias por los ratos de charlas durante esos desayunos a primerísima hora de la mañana. Gracias porque supiste verme desde el principio. Gracias, Alba, por haber sido una fiel compañera de este camino paralelo que estamos consiguiendo, al fin, finalizar. No será así con los otros caminos, que espero que duren siempre. Gracias por todos los ratos compartidos y por esas sesiones terapéuticas. Nos queda mucho que celebrar y que compartir. Gracias también al resto del equipo genómico, mi primer equipo de trabajo. Gracias, Belén, por esas primeras lecciones. Gracias, Espe, por tu actitud y tu contagiosa motivación. Gracias, Clara, por tu espontaneidad y tus peculiares momentos de reflexión existencial.

Gracias a los co-Genómicos: Jose, Ana Tamayo, Alex, Blanca, Peris, Víctor, Carmen y Luz. Gracias por haber sido una parte fundamental de este camino. Gracias por esas reparadoras cervezas de los viernes. ¡Ana!, qué suerte tuvimos Antonio y yo de que aparecieras en nuestras vidas. ¡Jose!, gracias por estar siempre ahí, dispuesto a una charla cuando ha sido necesario.

A los que hicistéis posible la transición Genómica-Bioinformática, gracias. Especialmente a Barturen y a Edu, gracias por el apoyo y por animarme a tomar la decisión. Sin duda, haberme adentrado en el terreno del análisis de datos ha sido una de las mejores decisiones que he tomado en la vida. Una decisión que me ha permitido conocer a personas realmente importantes durante estos años.

Personas como las del *labo* de Sevilla. Gracias, especialmente, a Ros y a Lou. Habéis sido esenciales en esta tesis. Gracias también a María, a Dani, a Carlos Sánchez y a todos. Gracias por vuestra calidad profesional, pero sobre todo, gracias por vuestra calidad personal, por la pasión y por la humildad con la que trabajáis (y con la que vivís). ¡Inma!, sin duda uno de los tesoros que me queda de Sevilla. Me siento muy afortunada de que te cruzaras por mi vida en aquellas “JBI2018”. ¡Macarena! Bastaron unos días para reconocer que me apetecía coincidir contigo en planes diversos (y tan diversos). Gracias por los ratos y por esos viajes improvisados que han generado anécdotas para no contar. Gracias también a Miguel, a Carmen, a Gerrit, a Kinza, a Pelin. Gracias por esos necesarios ratos de desconexión.

Finalmente llegué al 103 del CIBM, en Granada, sede oficial del desarrollo de mi tesis. Gracias, Jorge y Blanca, por establecer los cimientos del grupo, por ser los responsables últimos de los datos clínicos y de las muestras de las personas con las que he estado trabajando, por la confianza depositada y por las oportunidades. Gracias también a Esther. Gracias a mis compis Juan Antonio, Elena y Paula. Juan Antonio, mi compañero de penas y, ocasionalmente, de pádel. Gracias por tu resiliencia, tu capacidad de superación y tu competitividad (con la connotación más positiva posible). Gracias, Elena, porque este proyecto cogió forma a partir de tu aparición. Gracias por tu meticulosidad, tu disciplina y profesionalidad. Gracias por haber estado ahí hasta el final. Has sido mi Postdoc. Gracias, Paula, “tu llegada fue un arcoíris en la tormenta de 2022” (Zarza, 2023). Tengo mucho que agradecerte (y lo sabes). Me voy a contener y te agradeceré poder ser plenamente cuando estoy contigo.

Many thanks to those who were my team during the research internship at the Karoliska. Thank you, Patrick, Anne-May, Shuyang, Joëlle, Thuy, Ying and Arvid. I'm immensely grateful for having the experience of working for a few months with your team. The most fruitful and inspiring training of these years accumulates in these months. Thanks, Pat, for opening the doors of Karolinska to me. Thank you for your contagious passion for science and for being my first reference in Psychiatric Genomics. Thanks, Shuyang, for your immense support and collaborative attitude. You have been very important in my thesis project.

Gracias también, por supuesto, a los profesionales de la ciencia que con sus trabajos me han inspirado y han dirigido buena parte de esta tesis doctoral. Gracias especialmente a los estudios de Milaneschi, de Sullivan y de Bandres-Ciga (entre otros).

Como todo no iba a ser ciencia; gracias a la música, a los libros, a mis referentes culturales, al dibujo y a la escritura. Gracias porque siempre me hacéis volver al centro. Gracias también a todas esas personas que habéis hecho de estos años un camino más liviano haciéndome desconectar a través del deporte. Gracias, especialmente, a Francis (¡I did it!) y a mis padelianas Ana Tamayo, Ana Ching y Esme.

Gracias a los “manjoneros”, incondicionales desde 2007. Cada vez que compartimos algún rato tengo claro que haber hecho el bachiller en el Manjón fue una de las mejores decisiones que he tomado en la vida. Gracias, Maje, Gloria, Laurita, Esther, Luque, Aranda, Pablo y Migue. Gracias también a los “co-manjoneros” Jose, Raúl y María.

A mis “biotec-los wenos”, gracias. Conoceros marcó el inicio de llegar a conocerme a mí misma también. Gracias, Clau, Gabi, Jose, David y Cris. Gracias por permanecer a pesar del paso de los años. Porque, aunque estemos repartidos por el mundo, siempre nos quedará la “calita de Portugal”.

Gracias, como no, a toda mi familia: a los que están y a los que, desafortunadamente, ya no están. Carlos, te marchaste demasiado pronto. Te

echamos mucho de menos. Lolo, Ina, Pepe: los abuelos deberíais ser eternos. Todo lo logrado, en parte, es gracias a la mirada que siempre he recibido de vosotros.

Gracias, Alejandra y Alma, por devolverme al *aquí y ahora* tantas veces estos últimos años.

A mis hermanas, mis compañeras de vida, gracias. Me emociona profundamente que nos tengamos. Gracias, Marta, por ser la persona más maravillosa, auténtica y honesta que conozco. Gracias por tu alegría, tu espontaneidad y tu generosidad. Gracias, Laura, mi hermana pequeña-mayor. Gracias por tu madurez y tu rol adquirido, muchas veces, de hermana mayor (siendo la peque). Ha sido emocionante haber vivido nuestras tesis en paralelo.

Gracias a mis padres. Gracias por haberme transmitido una combinación de valores y aptitudes sin la que esto hubiese sido imposible. A ti, papá, por enseñarme a vivir de la manera más plena: siendo lo más coherente con el interior, pese a las miradas de fuera. A ti, mamá, por mostrarme que la perseverancia es el único camino.

A mi persona favorita, a mi abuela Carmela, gracias. Gracias por haberme escuchado y (casi siempre) comprendido. Inmensa fortuna la de tenerte en mi vida.

A todos, os quiero.

A Fer, el gallego, gracias por inspirarme tantísimo a todos los niveles posibles. Gracias porque, además de la inspiración profesional, he tenido tu colaboración profesional (gracias por esas valiosas revisiones de tesis). Gracias por haber aparecido y haberme acompañado, desde entonces, en todos los momentos. Hubiera escogido este mismo camino mil veces más sólo porque tú te cruzaste por él. Te admiro profundamente. Gracias por vivir contagiando tu pasión por la psiquiatría, por la ciencia y (sobre todo) por la vida. Haces del mundo un lugar mucho más amable. Te quiero.

