

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**“IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES GENÉTICOS DE DIAGNÓSTICO  
Y RESPUESTA A TRATAMIENTO EN DEPRESIÓN MAYOR: EXPRESIÓN  
GENÉTICA DE FACTORES INFLAMATORIOS”**

**Por**

**DR. JORGE ANDRÉS SÁNCHEZ RUIZ**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA**

**FEBRERO, 2021**

**“IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES GENÉTICOS DE DIAGNÓSTICO  
Y RESPUESTA A TRATAMIENTO EN DEPRESIÓN MAYOR: EXPRESIÓN  
GENÉTICA DE FACTORES INFLAMATORIOS”**

**Aprobación de la tesis:**



---

**Dr. Alfredo Bernardo Cuéllar Barboza**  
**Director de la Tesis**



---

**Dr. Alfredo Bernardo Cuéllar Barboza**  
**Coordinador de Enseñanza**



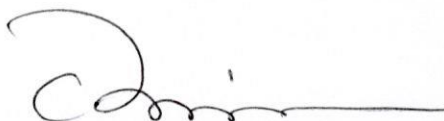
---

**Dr. Erasmo Saucedo Uribe**  
**Coordinador de Investigación**



---

**Dr. Stefan Mauricio Fernández Zambrano**  
**Profesor Titular del Programa**



---

**Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez**  
**Subdirector de Estudios de Posgrado**

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mis agradecimientos genuinos a todo el Departamento de Psiquiatría, en especial al Dr. Alfredo B. Cuéllar Barboza, por acogerme desde pregrado en mi búsqueda de experiencia en investigación y por siempre ser una fuente de enseñanza profesional y personal.

A mis colegas de la residencia por el apoyo y la confianza en mi trabajo.

A mi familia por el apoyo moral y nunca dejar de creer en mí y a todas aquellas personas que aportaron de alguna u otra manera en la elaboración de este trabajo.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>CAPÍTULO I</b>	
RESUMEN .....	9
<b>CAPÍTULO II</b>	
INTRODUCCIÓN .....	12
<b>CAPÍTULO III</b>	
HIPÓTESIS .....	24
<b>CAPÍTULO IV</b>	
OBJETIVOS .....	26
<b>CAPÍTULO V</b>	
MATERIAL Y MÉTODOS .....	29
<b>CAPÍTULO VI</b>	
RESULTADOS .....	36
<b>CAPÍTULO VII</b>	
CONCLUSIÓN .....	41
<b>CAPÍTULO VIII</b>	
BIBLIOGRAFÍA .....	45
<b>CAPÍTULO IX</b>	
RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO .....	66

## LISTA DE TABLAS

TABLA 1. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	31
TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA MUESTRA.....	38
TABLA 3. EXPRESIÓN GÉNICA DE DIECISÉIS GENES DE INTERÉS.....	39
TABLA 4. CORRELACIONES ENTRE EXPRESIÓN GÉNICA Y VARIABLES CLÍNICAS.....	40

## LISTA DE ILUSTRACIONES

ILUSTRACIÓN 1. FLUJOGRAMA DE PARTICIPACIÓN.....	35
ILUSTRACIÓN 2. CUANTIFICACIÓN RELATIVA DE MRNA.....	38

## LISTA DE ABREVIATURAS

APC	Adenomatous poliposis coli
BC-CCI	British Columbia Cognitive Complaints Inventory
BDNF	Factor neurotrófico derivado de cerebro
cDNA	DNA complementario
CSQ-SF	Cognitive Styles Questionnaire Short Form
DE	Desviación estándar
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DSM	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales
GAD7	Generalized Anxiety Disorder 7
GSK3B	Glucógeno sintasa cinasa 3 $\beta$
IC	Intervalo de Confianza
IL10	Interleucina 10
IL1A	Interleucina 1 $\alpha$
IL1B	Interleucina 1 $\beta$
IL4	Interleucina 4
IL6	Interleucina 6
IL7	Interleucina 7
IL8	Interleucina 8
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MIF	Factor de inhibición de macrófagos
mRNA	RNA mensajero
MTOR	Diana de rapamicina en células de mamífero

P11	Proteína A10 ligada a calcio
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PHQ-9	Patient Health Questionnaire
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
RNA	Ácido ribonucleico
RSES	Rosenberg Self-Esteem Scale
SCID	Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders
TCF7L2	Factor de transcripción 7-like-2
TDM	Trastorno Depresivo Mayor
TNFA	Factor de necrosis tumoral $\alpha$



# **CAPÍTULO I**

## **RESUMEN**

## I. RESUMEN

### **Introducción.**

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es una enfermedad altamente prevalente y con un impacto significativo sobre la calidad de vida de las personas. La búsqueda de un tratamiento adecuado puede tardar tiempo o incluso no alcanzarse. Debido a esto, es necesario encontrar biomarcadores que nos permitan acelerar el diagnóstico o facilitar la selección de un tratamiento adecuado.

### **Material y métodos.**

Estudiamos 50 casos con TDM y 50 controles sanos, y evaluamos la expresión génica de dieciséis genes de interés de tres sistemas biológicos distintos (neuroplasticidad, *BDNF*, *p11*, *VGF*; inflamación, *IL1A*, *IL1B*, *IL4*, *IL6*, *IL7*, *IL8*, *IL10*, *MIF*, *TNFA*; la vía de señalización Wnt, *TCF7L2*, *APC*, *GSK3B*; y *MTOR*), además de sus características clínicas y antropométricas.

### **Resultados.**

La mayoría de los sujetos cursaban su primer episodio depresivo (62%) y todos ellos se encontraban libres de tratamiento al momento de ser reclutados. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la expresión génica de *GSK3B* entre casos y controles ( $p = 0.048$ ). *TCF7L2* mostró correlaciones moderadas positivas con el autoestima y negativas con los estilos cognitivos vulnerables y las quejas cognitivas.

### **Conclusiones.**

Aunque los resultados de este estudio se deben tomar como generadores de hipótesis, tanto *GSK3B* como *TCF7L2* tienen un rol en la neuroplasticidad, neuroprotección y depresión. Es vital continuar estudiando los biomarcadores putativos para poder desarrollar herramientas diagnósticas o de predicción de tratamiento que tengan suficiente poder estadístico.

# **CAPÍTULO II**

## **INTRODUCCIÓN**

## II. INTRODUCCIÓN

### **Trastorno Depresivo Mayor**

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es una enfermedad altamente prevalente en todo el mundo, con una prevalencia a lo largo de la vida de 16.2% (95% IC, 15.1 - 17.3) en los Estados Unidos de América (Kessler et al., 2003). Esto es distinto de acuerdo con el grado de desarrollo del país estudiado. En los países en vías de desarrollo, clasificados así por el Banco Mundial—específicamente Brasil, Colombia, India, Lebanon, México, China y Rumania—la prevalencia vitalicia del TDM y el trastorno depresivo persistente es 9.4%, menor que lo reportado para los países desarrollados (Kessler et al., 2011).

La presencia del TDM contribuye a la discapacidad global atribuible a enfermedades. En el último reporte del estudio “Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors”, los trastornos depresivos ocuparon el tercer lugar en el ranking mundial de entidades clínicas que producen años vividos con discapacidad, además que, desde el inicio del estudio, el cambio porcentual de los años vividos con discapacidad atribuible a los trastornos depresivos se ha mantenido a la alza (GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018).

Las personas que padecen TDM sufren un impacto negativo grande en su calidad de vida durante el tiempo que presentan la enfermedad y este impacto incluso persiste tras el tratamiento (IsHak et al., 2015). El funcionamiento psicosocial representa una de las áreas de funcionamiento de un individuo que

más sufren debido al TDM y es inversamente proporcional a la severidad de síntomas (Judd et al., 2000). Incluso, padecer TDM es un factor de riesgo significativo para culminar un intento suicida, con un riesgo relativo de 19.9 (95% IC, 9.5-41.7) (Ferrari et al., 2013).

### **Etiopatogenia del Trastorno Depresivo Mayor**

A pesar de los avances médicos y tecnológicos que han sido de utilidad en el entendimiento de las enfermedades que afectan al ser humano, todavía no tenemos una idea precisa de la manera en la que los factores de riesgo genéticos o ambientales producen TDM. Sabemos que el TDM se agrupa en familias y que la heredabilidad del trastorno—esto es, la porción de variación fenotípica para una enfermedad en una población específica que se le puede atribuir a una serie de factores genéticos aditivos—es aproximadamente de 35% (Geschwind & Flint, 2015; Manolio et al., 2009). Este riesgo no parece ser atribuible a un solo gen o a una serie de genes específicos, sino que parece ser poligénico—un efecto agregado de muchos genes con efectos pequeños (Hyman, 2014). Por otra parte, estresores ambientales significativos durante la vida—como pérdida de estabilidad en finanzas, relaciones personales significativas o salud—se han visto asociados al desarrollo de TDM (Kessler, 1997), aunque también sabemos que experiencias adversas durante la infancia, como ser víctima o testigo de abuso de cualquier tipo, entre otras experiencias traumáticas, se han correlacionado en número e intensidad con el riesgo de padecer TDM, así como su severidad y recurrencia (M. Li, D'Arcy, & Meng, 2016).

La definición operativa propuesta por la versión más reciente del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM, por sus siglas en inglés) permite la subclasificación del diagnóstico de TDM en distintos tipos, resaltando la heterogeneidad fenotípica del diagnóstico (American Psychiatric Association, 2013). Se ha confirmado la validez y la estabilidad en el tiempo de dividir a las personas con depresión en dos subtipos: melancólico y atípico, haciendo la diferenciación principalmente al evaluar síntomas de apetito, peso y sueño, pero no tanto así para los síntomas de minusvalía, culpa o suicidalidad (Femke Lamers et al., 2012, 2010). Biológicamente, se ha encontrado que las personas que cursan con depresión atípica suelen tener más alteraciones metabólicas e inflamatorias que las personas con depresión melancólica (Karlović, Serretti, Vrkić, Martinac, & Marčinko, 2012; F Lamers et al., 2013), aunque esta subclasificación y su asociación a correlatos biológicos todavía requiere de más investigación (Penninx, Milaneschi, Lamers, & Vogelzangs, 2013). Penninx (2013) hipotetiza que el no haber considerado la heterogeneidad de la depresión sino hasta tiempos recientes, podría ser responsable de los pequeños tamaños de efecto encontrados para los correlatos biológicos de la depresión.

La heterogeneidad de la depresión ha sido una de las razones propuestas para la falta de un entendimiento preciso de la etiopatogenia del TDM (Penninx et al., 2013). En el interés de dilucidar esta falta de entendimiento, varios sistemas biológicos han sido foco de amplia investigación y se han producido hipótesis

importantes sobre la etiología putativa de la depresión que los: sobre-activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (Chopra, Kumar, & Kuhad, 2011), estados proinflamatorios (Miller, Maletic, & Raison, 2009), desregulación de la plasticidad sináptica y el neurotrofismo (Duman & Aghajanian, 2012), y alteraciones en la vía de señalización Wnt (Duman & Voleti, 2012; Sani et al., 2012).

### **Respuesta a tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor**

Desafortunadamente, a pesar del mayor interés científico en la etiología y mecanismo del TDM, la selección y optimización del tratamiento aun representan un gran reto para la psiquiatría, pues encontrar un tratamiento efectivo—o lograr la remisión completa de síntomas depresivos—puede requerir múltiples ensayos terapéuticos de varias semanas cada uno (Rush et al., 2006). De acuerdo con un ensayo pivote de población norteamericana, un primer ensayo terapéutico con citalopram—un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina—solamente logró la remisión en aproximadamente 37% de los pacientes y, tras cuatro etapas de tratamiento escalonado, únicamente 67% obtuvo la remisión completa de síntomas (Rush et al., 2006).

El retraso en la obtención de mejoría clínica de las personas con TDM es tiempo pasado con menor calidad de vida (Judd et al., 2000). Y a pesar de que la evidencia sugiere que el tratamiento antidepresivo a dosis iniciales mayores a las habituales suele traducirse en una mejor respuesta a tratamiento, esto no está libre de consecuencias, pues un meta-análisis encontró que aumentar la



dosis inicial de tratamiento antidepresivo también aumentaba la probabilidad de abandono de tratamiento por intolerancia a éste (Papakostas, Charles, & Fava, 2010).

### **Biomarcadores**

Debido a la dificultad que presenta la selección adecuada del tratamiento antidepresivo, es imprescindible encontrar marcadores de predicción de respuesta a tratamientos en la depresión mayor. Existen algunos estudios prometedores que representan avances en este campo, con medidas potenciales de neuroimagen, genéticas, inflamatorias, electroencefalográficas, y de metabolitos (Dunlop, 2015). Esta es la rama de estudio de los biomarcadores—o marcadores biológicos—que son definidos como “una característica que es medida y evaluada objetivamente como un indicador de procesos biológicos, procesos patogénicos, o respuesta farmacológica a una intervención terapéutica” (Biomarkers Definitions Working Group, 2001).

### **Antecedentes de biomarcadores en distintos sistemas biológicos**

#### **Inflamación**

Una de las hipótesis más representativas del campo es la hipótesis de disfunción neuro-inmunológica (Miller et al., 2009), en donde el TDM es el resultado final de estresores crónicos que modifican sistemas de respuesta a estrés y derivan en un aumento de citocinas proinflamatorias (Slavich & Irwin, 2014).

Los estudios inmunológicos que han evaluado alteraciones en el sistema inflamatorio en pacientes con depresión han sido complejos y evalúan múltiples puntos finales dentro del mismo sistema, haciendo que la evidencia actual provenga desde la medición de distintas partes del mismo sistema: receptores de factores inflamatorios (Maes et al., 1995; Sluzewska et al., 1996; Sowa-Kućma et al., 2018), conteo de células inflamatorias (Zorrilla et al., 2001), niveles de factores de inflamación (Eller, Vasar, Shlik, & Maron, 2008; Manoharan et al., 2016; Penninx et al., 2003; Simon et al., 2008; Thomas et al., 2005; Tuglu, Kara, Caliyurt, Vardar, & Abay, 2003; Yoshimura et al., 2009), y niveles de expresión génica de factores inflamatorios (Belzeaux et al., 2010; Jansen et al., 2016; Tsao, Lin, Chen, Bai, & Wu, 2006). Así mismo, varios grupos han realizado meta-análisis los estudios de niveles de factores de inflamación (Haapakoski, Mathieu, Ebmeier, Alenius, & Kivimäki, 2015; Hiles, Baker, de Malmanche, & Attia, 2012; Howren, Lamkin, & Suls, 2009; Liu, Ho, & Mak, 2012; Valkanova, Ebmeier, & Allan, 2013). La tendencia de la investigación realizada ha sido la asociación de la depresión mayor a mayor inflamación en casos que en sujetos controles.

Además, se ha investigado la diferencia del sistema inflamatorio en pacientes con depresión al ser tratados con antidepresivos tricíclicos (Lanquillon, Krieg, Bening-Abu-Shach, & Vedder, 2000; Maes et al., 1995), inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (Basterzi et al., 2005; Manoharan et al., 2016; O'Brien, Scully, Fitzgerald, Scott, & Dinan, n.d.; Yoshimura et al., 2009), e inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (Ninan, Shelton, Bao,

& Guico-Pabia, 2014). Algunos de estos datos han sido meta-analizados para mayor rigor estadístico (Hannestad, DellaGioia, & Bloch, 2011) y la dirección de la mayoría de la evidencia ha sido a demostrar una diferencia en inflamación sistémica entre aquellos pacientes que sí responden a tratamiento y los que no responden. Los niveles de actividad del sistema inflamatorio, medidos tanto en factores directamente como en expresión génica también se han correlacionado con respuesta al tratamiento antidepresivo (Brunoni et al., 2018; Cattaneo et al., 2013).

### **Neurotrofismo**

Otra de las grandes hipótesis de la depresión es la interrupción de la plasticidad sináptica. Las alteraciones en los mecanismos que mantienen y controlan la plasticidad sináptica resultan en desestabilización de conexiones en vías cerebrales relacionadas al ánimo y las emociones (Duman & Aghajanian, 2012). Las neurotrofinas (miembros de la familia del factor de crecimiento nervioso) desempeñan un rol mayor en el desarrollo cerebral y en la plasticidad del sistema nervioso central maduro (Thoenen, 1995). Existe evidencia de alteraciones en la neuroplasticidad regular en la depresión mayor (Noda et al., 2018; Pittenger & Duman, 2008; Player et al., 2013).

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) se ha asociado a la patofisiología de múltiples trastornos neuropsiquiátricos—trastorno depresivo mayor, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastornos de ansiedad, adicción, síndrome de Rett y trastornos de alimentación (Autry & Monteggia, 2012). Su

papel en los trastornos del ánimo y potencial uso como biomarcador ha sido estudiado ampliamente (Polyakova et al., 2015).

La literatura señala que este factor—BDNF—se encuentra disminuido en pacientes con depresión y se normaliza tras tratamiento con antidepresivos. Este hallazgo ha sido replicado en estudios individuales (C. Aydemir et al., 2006; O. Aydemir, Deveci, & Taneli, 2005; Bocchio-Chiavetto et al., 2010; Cattaneo et al., 2010; Gervasoni et al., 2005; Hu et al., 2010; Huang, Lee, & Liu, 2008; Karege et al., 2005, 2002; Lee, Kim, Park, & Kim, 2007; Matrisciano et al., 2009; Molendijk et al., 2011; Piccinni et al., 2008; Satomura et al., 2011; Shimizu et al., 2003; Yoshimura et al., 2007) y meta-análisis (Bocchio-Chiavetto et al., 2010; Brunoni, Lopes, & Fregni, 2008; Molendijk et al., 2014; Sen, Duman, & Sanacora, 2008). Incluso se ha establecido una correlación negativa entre niveles de BDNF y severidad de la depresión; a mayor severidad, menor BDNF (Gervasoni et al., 2005; Karege et al., 2005, 2002; Satomura et al., 2011; Shimizu et al., 2003; Yoshimura et al., 2007). Aunque, algunos estudios han producido resultados negativos, respecto a la diferencia basal de BDNF entre casos y controles (Brunoni et al., 2014; Deuschle et al., 2013).

Además de las diferencias entre casos y controles, los pacientes que responden a tratamiento con antidepresivos presentan un aumento de BDNF que en algunos casos llega hasta la normalidad (C. Aydemir et al., 2006; O. Aydemir et al., 2005; Cattaneo et al., 2010; Gervasoni et al., 2005; Hellweg, Ziegenhorn, Heuser, & Deuschle, 2008; Huang et al., 2008; Matrisciano et al., 2009;

Molendijk et al., 2011; Piccinni et al., 2008; Shimizu et al., 2003; Yoshimura et al., 2014, 2007) y esto también se observó en un estudio de terapia electroconvulsiva (TEC), en el cual se determinó una correlación positiva entre cambios de BDNF y eficacia de la intervención (Hu et al., 2010). Respecto a otros genes de interés, la expresión elevada de p11 tras estrés crónico se asocia significativamente a conductas depresivas en modelos animales (Seo, Zhong, Liu, Yan, & Greengard, 2018).

### **Vía de Señalización Wnt**

La vía de señalización Wnt es una vía de comunicación intercelular, esencial para el desarrollo neurológico de todos los mamíferos, cuyo entendimiento se ha desenvuelto a lo largo de las últimas cuatro décadas (Wiese, Nusse, & van Amerongen, 2018) y cuyas alteraciones han sido implicadas en múltiples padecimientos neurológicos y psiquiátricos (Garro-Martínez et al., 2020; Hoseth et al., 2018; Mulligan & Cheyette, 2017).

Durante mucho tiempo se ha sabido que medicamentos de uso importante en el área de los trastornos afectivos, como el litio o el valproato, son promotores de la vía, al antagonizar un inhibidor de ésta (Gould, Chen, & Manji, 2004; X Li, Bijur, & Jope, 2002). Además, existe evidencia importante, aunque preliminar, de que alteraciones en su regulación podrían estar asociadas al desarrollo de trastornos depresivos (Sani et al., 2012).

## **Justificación**

Aunque esta rama de investigación representa un área esperanzadora para la psiquiatría, es importante evitar los sesgos y sobreestimaciones mediante una mayor sistematización de ensayos. Conforme la validación de biomarcadores psiquiátricos incrementa en consistencia, calibración y discriminación, aumenta la confianza en las pruebas diagnósticas derivadas de éstos (Perlis, 2011) y así la facilidad para desarrollar tratamientos personalizados y, finalmente, prevención primaria y secundaria. Así mismo, existe una carencia importante de estudios de replicación de biomarcadores debido a la dificultad para encontrar muestras grandes (Frodl, 2017), por lo que debería ser prioridad abocar los esfuerzos actuales tanto a la investigación novel como a la replicación de resultados prometedores previamente publicados.

De acuerdo Jani (2015), en una revisión de biomarcadores como predictores de respuesta a tratamiento en el TDM, doce biomarcadores de cinco distintos sistemas biológicos (sistemas inflamatorio, neuroendocrino, de metabolismo de neurotransmisores, neurotrófico y metabólico) mostraron los resultados más prometedores, aunque notaron problemas metodológicos importantes en estos ensayos. Su grupo encontró que el tamaño de muestra era pequeño, así como la duración del seguimiento, además que la mayoría de los estudios utilizaba diagnóstico basado en escalas, en vez del más aceptado diagnóstico a través de entrevista clínica (Jani et al., 2015). Un estudio pivote de biomarcadores genéticos de la depresión encontró diferencia entre la expresión génica de genes que podrían actuar como predictores de la respuesta a tratamiento, y

aquellos que cambiaban en los pacientes que respondían, pero que no podían predecían esta respuesta (Cattaneo et al., 2013), haciendo notar la importancia de la discriminación adecuada entre biomarcadores.

En este estudio, investigamos la expresión génica de distintos biomarcadores del TDM al comparar la expresión de RNA mensajero en sangre periférica de sujetos deprimidos libres de tratamiento y controles mentalmente sanos.

Evaluamos la expresión de 16 genes de tres distintos sistemas biológicos: *IL1A*, *IL1B*, *IL4*, *IL6*, *IL7*, *IL8*, *IL10*, *MIF*, y *TNFA* (vía de la inflamación); *BDNF*, *p11*, y *VGF* (vía de plasticidad sináptica y neurotrofismo); *TCF7L2*, *APC* y *GSK3B* (vía de señalización Wnt), y *mTOR*.

## **CAPÍTULO III**

### **HIPÓTESIS**



### III. HIPÓTESIS

#### **Hipótesis de trabajo.**

Existirá una diferencia significativa en la expresión génica de los genes de interés entre los sujetos con trastorno depresivo mayor libres de tratamiento y los controles sanos pareados por edad y por género.

#### **Hipótesis nula.**

La expresión génica de los genes de interés no presentará diferencias entre ambos grupos de estudio.

# **CAPÍTULO IV**

## **OBJETIVOS**

#### IV. OBJETIVOS

##### **Objetivo general:**

Estudiar la expresión génica de dieciséis genes de interés de tres distintos sistemas biológicos (*IL1A*, *IL1B*, *IL4*, *IL6*, *IL7*, *IL8*, *IL10*, *MIF*, y *TNFA* [vía de la inflamación]; *BDNF*, *p11*, y *VGF* [vía de plasticidad sináptica y neurotrofismo]; *TCF7L2*, *APC* y *GSK3B* [vía de señalización Wnt], y *mTOR*), las medidas antropométricas, y variables clínicas de dos grupos de estudio: un grupo de casos compuesto por sujetos con trastorno depresivo mayor, libre de tratamiento, y un grupo de controles sanos pareados por edad y por género.

##### **Objetivos particulares:**

1. Comparar la expresión génica basal de los genes de interés del grupo de casos con la del grupo de controles.
2. Comparar la expresión génica basal de los genes de interés de dos subgrupos de los casos: aquellos que presentaron respuesta al tratamiento con la de aquellos que no presentaron respuesta al tratamiento.
3. Comparar la expresión génica basal de los genes de interés de dos subgrupos de los casos: aquellos que presentaron remisión clínica con la de aquellos que no presentaron remisión clínica.
4. Estudiar posibles correlaciones entre la expresión génica basal de los genes de interés y las variables clínicas de los sujetos del grupo de casos.

5. Describir y comparar las medidas antropométricas y sociodemográficas de sujetos del grupo de casos con los sujetos del grupo de controles.

# **CAPÍTULO V**

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

## V. MATERIAL Y MÉTODOS

### **Sitio de estudio.**

Este protocolo fue realizado en el Centro en Salud Afectiva del Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, en Monterrey, Nuevo León, México.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario el 14 de septiembre del 2016, con clave de autorización PS16-00028. Se obtuvo consentimiento informado escrito de todos los candidatos antes de su participación.

### **Financiamiento.**

Este protocolo recibió fondos como parte de una convocatoria del Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social SS/IMSS/ISSSTE del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

### **Cálculo del tamaño de la muestra.**

Utilizando los datos epidemiológicos reportados en la Encuesta Nacional de Comorbilidades del 2005, donde se estima una prevalencia de 7.2% en México para Trastorno Depresivo Mayor, se calculó el tamaño de muestra mínimamente significativo, buscando un margen de error de 0.05 y un intervalo de confianza de 95%, resultando en 100 pacientes para evaluar.

Conservando el balance entre lo factible y representativo, se decidió realizar un muestreo no probabilístico utilizando pacientes de la consulta externa del

Departamento de Psiquiatría y de la población general del estado de Nuevo León.

<b>Valor n</b>	100
<b>Valor Z</b>	1.96
<b>Valor p</b>	0.07
<b>Valor q</b>	0.93
<b>Valor <math>\delta</math></b>	0.05

Tabla 1. Cálculo del tamaño de la muestra.

### **Pacientes.**

De junio 2017 a marzo 2019 se reclutaron sujetos de 18 a 65 años, con diagnóstico de trastorno depresivo mayor (episodio único o recurrente), de severidad moderada o mayor, libres de tratamiento durante seis meses. Se excluyeron a todas las personas con diagnóstico de cualquier trastorno psicótico, trastorno bipolar tipo 1 o 2, trastorno obsesivo compulsivo, o trastornos severos de consumo de alcohol. Los posibles candidatos fueron buscados en la preconsulta del departamento de psiquiatría o por publicidad hecha por el departamento de Relaciones Públicas del Hospital Universitario.

El tamizaje de los candidatos para el grupo de casos se realizó utilizando la escala *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9) (Kroenke, Spitzer, & Williams, 2001). El diagnóstico fue realizado por un psiquiatra de acuerdo con los criterios del DSM-IV-TR utilizando la entrevista estructurada *Structured Clinical Interview*

for *DSM-IV Axis I Disorders* (SCID) (First, Williams, Spitzer, & Gibbon, 2007).

Como medidas antropométricas, a todos los participantes se les midió la circunferencia de cintura y cadera, el peso, y la talla, además de calcular el índice de masa corporal.

En el grupo de casos se utilizaron escalas para medir variables clínicas. Como medida de severidad de sintomatología depresiva, se utilizó la escala heteroaplicable *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) (Montgomery & Asberg, 1979). Se utilizaron las siguientes escalas autoaplicables para sus respectivas variables clínicas: para severidad de síntomas de ansiedad, la escala *Generalized Anxiety Disorder 7* (GAD-7) (Spitzer, Kroenke, Williams, & Löwe, 2006); para calidad de sueño, la escala *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) (Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989); para autoestima, la escala autoaplicable *Rosenberg Self-Esteem Scale* (RSES) (Rosenberg, 1965); para quejas cognitivas, la escala *British Columbia Cognitive Complaints Inventory* (BC-CCI) (Iverson & Lam, 2013); y para estilos cognitivos, la escala *Cognitive Styles Questionnaire Short Form* (CSQ-SF) (Meins et al., 2012). A los participantes del grupo de controles sanos se les evaluó con las escalas SCID-I, MADRS, y PHQ-9, y se incluyeron siempre que no tuvieran historia de trastornos afectivos o de ansiedad, y cumplieran con puntajes bajos en las escalas.

#### **Criterios de inclusión.**

1. Personas entre 18 y 65 años.



2. Personas con capacidad para leer, entender y aceptar firmar el consentimiento informado del protocolo.
3. Diagnóstico de Episodio Depresivo Mayor de acuerdo con la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico (DSM-V) que estén por iniciar tratamiento con SSRI o candidatos para el mismo.
4. Al menos dos semanas sin tratamiento antidepresivo.

#### **Criterios de exclusión**

1. Personas con otras comorbilidades psiquiátricas, definidas por DSM-V.
2. Personas con enfermedades crónico-degenerativas.

#### **Análisis de expresión génica.**

De todos los participantes se obtuvo una muestra de sangre periférica mediante punción venosa. Posteriormente, se realizó la extracción de RNA utilizando NucleoSpin® RNA Blood kit (MACHEREY-NAGEL GmbH & Co. KG). La calidad del RNA fue determinada por Bioanalyzer (Agilent Technologies). Posteriormente, de 1 µg de RNA cada muestra se obtuvo el cDNA con SuperScript IV Vilo Master Mix kit (ThermoFisher).

La expresión génica se determinó mediante PCR cualitativa con el equipo Step One Plus detection system (Applied Biosystem). Se efectuó un análisis por triplicado de los 16 genes de interés y 3 genes endógenos (*B2M*, *GAPDH*, y *RPLPO*) que también fueron usados para la normalización de los datos. Las sondas TaqMan de cada gen de interés se obtuvieron de Applied Biosystems

(*IL1A, IL1B, IL4, IL6, IL7, IL8, IL10, MIF, TNFA, BDNF, p11, VGF, TCF7L2, APC, mTOR, GSK3B*).

Los valores del ciclo umbral (Ct) se normalizaron usando el software ArrayStudio (Qiagen). Posteriormente, se obtuvo la cuantificación relativa de los genes de interés usando el método de comparación  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ .

### **Análisis estadístico.**

Para decidir el uso de pruebas paramétricas o no-paramétricas con cada variable, se determinó la distribución de cada una de éstas utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se usó la prueba t de student para muestras independientes para evaluar la diferencia en el IMC de ambos grupos, y se usó la prueba U de Mann-Whitney para evaluar la diferencia en circunferencia de cadera entre grupos. ArrayStudio (Qiagen) se utilizó para analizar estadísticamente las diferencias en la expresión relativa de mRNA de ambos grupos con ANOVA unidireccional.

Se hicieron modelos de regresión lineal que incluyeron edad, género e IMC para cada gen. Además, se utilizó la prueba rho de Spearman para evaluar correlaciones entre expresión génica y variables clínicas de depresión, ansiedad, autoestima, estilos cognitivos, y vulnerabilidad cognitiva. La medida de varianza utilizada para mostrar los resultados es la desviación estándar (DE). Se consideró como estadísticamente significativa una  $p < 0.05$ . En la Ilustración I se muestra el flujograma de un participante en el estudio.

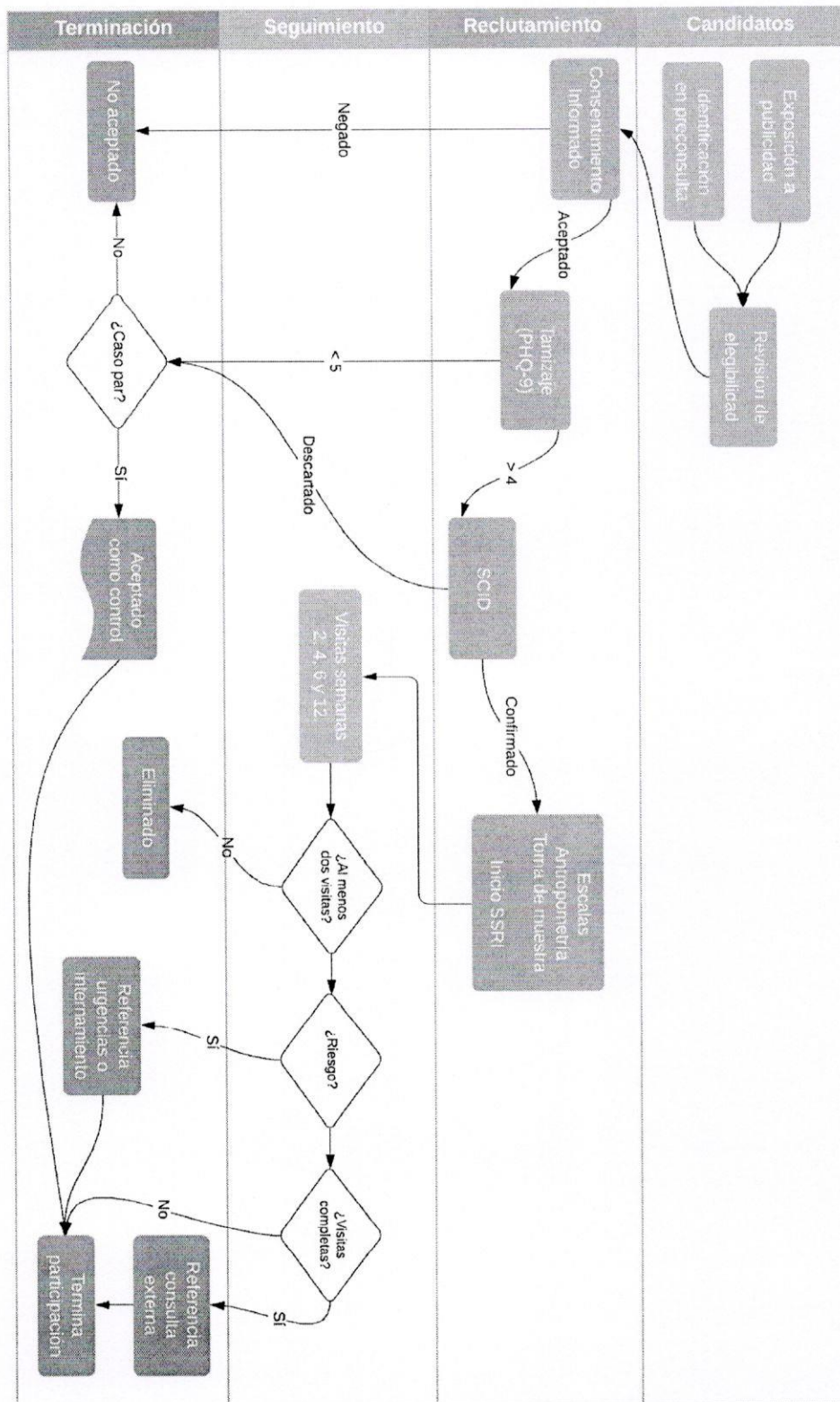


Ilustración 1. Flujograma de participación.

# **CAPÍTULO VI**

## **RESULTADOS**

## VI. RESULTADOS

### Características demográficas y clínicas

La Tabla 2 muestra las características demográficas de la muestra total del estudio. La mayoría de los sujetos eran femeninos (66%) y solteros (74% para casos y 82% para controles). El grado de escolaridad que más presentó la muestra total fue el de preparatoria completa (68% para casos y 62% para controles). No se encontraron diferencias significativas entre grupos para IMC ( $t = 1.81, p = 0.07$ ) o para circunferencia de cadera ( $U = 1145.50, p = 0.97$ ).

El grupo de casos mostró una severidad media de la depresión, determinada por MADRS de 31.9 puntos (DE 7.8) representando la categoría de depresión moderada, una severidad media de síntomas de ansiedad generalizada determinados por GAD-7 de 13.9 puntos (DE 5.2), un índice de calidad de sueño medio por PSQI de 11.0 puntos (DE 3.4), una autoestima media determinada por RSES de 23.1 puntos (DE 5.3), una tasa de quejas cognitivas media determinada por BC-CCI de 14.7 puntos (DE 4.9), y una puntuación total media en el cuestionario CSQ-SF de 224.6 puntos (DE 41.4). La mayoría de los sujetos del grupo de casos presentaba su primer episodio depresivo (62%) y la mayoría tenía TDM con severidad moderada (68%), mientras el resto presentaba un episodio severo (32%).

	<b>Casos (n = 50)</b>	<b>Controles (n = 50)</b>
Edad	26.74 (DE 8.1)	26.62 (DE 7.9)
<b>Sexo</b>		
Femenino	33 (66.0%)	33 (66.0%)
Masculino	17 (34.0%)	17 (34.0%)
<b>Antropometría</b>		
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.68 (DE 5.6)	23.98 (DE 3.5)
Cintura (cm)	82.11 (DE 15.2)	80.39 (DE 10.9)
<b>Escalas Clínicas</b>		
PHQ-9	17.5 (DE 4.5)	2.0 (DE 2.3)
MADRS	31.90 (DE 7.8)	1.38 (DE 1.8)

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de la muestra.

La tabla 3 muestra la cuantificación relativa de mRNA de casos y controles, con el valor  $p$  del ANOVA unidireccional. Solamente se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el gen de un miembro de la vía de señalización Wnt, *GSK3B* ( $p = 0.048$ ). La expresión génica del resto de los genes de interés no mostró diferencias significativas entre grupos. La representación gráfica de estos valores se muestra en la Ilustración 2.

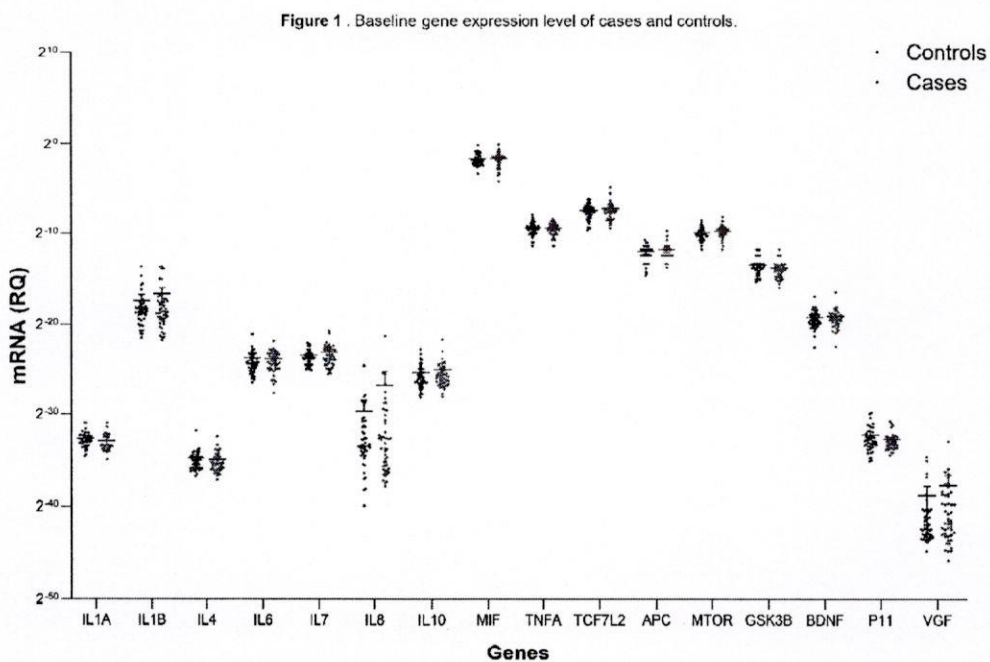


Ilustración 2. Cuantificación relativa de mRNA

Sistema	Gen	Controles	Casos	<i>p</i>
Inflamación	IL-1a	1.49E-10	1.24E-10	0.3866
	IL-1b	5.64E-06	9.4E-06	0.0761
	IL-4	3.33E-11	3.04E-11	0.3392
	IL-6	6.73E-08	6.29E-08	0.5214
	IL-7	8.17E-08	1.05E-07	0.1723
	IL-8	1.16E-09	9.07E-09	0.3045
	IL-10	2.24E-08	2.81E-08	0.6258
	MIF	0.323709	0.331547	0.7424
	TNF- $\alpha$	0.001571	0.001494	0.5808
Neuroplasticidad	BDNF	1.65E-06	1.79E-06	0.8418
	p11	2.00E-10	1.43E-10	0.1958
	VGF	2.08E-12	4.30E-12	0.4286
Wnt	TCF7L2	0.006144	0.007122	0.3627
	APC	0.000258	0.000295	0.2907
	mTOR	0.001052	0.001204	0.1944
	GSK3B	7.14E-05	9.08E-05	0.0483

Tabla 3. Expresión génica de dieciséis genes de interés.

Los modelos de regresión lineal únicamente mostraron una influencia pequeña de la edad en la expresión génica de *IL1A* ( $R^2 = 0.081$ ,  $p = 0.017$ ) e *IL6* ( $R^2 = 0.107$ ,  $p = 0.001$ ). Ni el género ni el IMC mostraron influencia sobre los niveles de expresión génica en el modelaje por regresión lineal.

El análisis de correlaciones entre la expresión génica y distintas variables clínicas utilizando la prueba de rho de Spearman reveló varias asociaciones.

*TCF7L2* ( $r = 0.297$ ,  $p = 0.036$ ) e *IL6* mostraron una correlación positiva con la autoestima medido por RSES. *TCF7L2* ( $r = -0.297$ ,  $p = 0.037$ ) mostró una correlación negativa con la puntuación de vulnerabilidad total de la CSQ-SF. *IL8* ( $r = 0.355$ ,  $p = 0.011$ ) tuvo una correlación positiva con las quejas cognitivas medidas por BC-CCI mientras MIF ( $r = -0.295$ ,  $p = 0.04$ ) y *TCF7L2* ( $r = -0.284$ ,  $p = 0.045$ ) mostraron una correlación negativa con la misma escala. La tabla 4 muestra la serie completa de pruebas de correlación.

		BDNF	p11	VEGF	IL1-a	IL-1b	IL-4	IL-6	IL-7	IL-8	IL-10	MIF	TNF-a	TCF7L2	APC	MTOR	GSK3B
MDD-R	Rho	0.276	-0.081	-0.112	-0.121	-0.167	-0.046	-0.086	0.028	-0.147	-0.026	0.141	-0.202	-0.006	-0.185	-0.189	0.087
	Sig. (Bilat)	0.067	0.6	0.448	0.518	0.246	0.762	0.581	0.85	0.308	0.873	0.335	0.164	0.969	0.2	0.189	0.548
	N	45	44	48	31	50	46	44	48	50	41	49	49	50	50	50	50
CO.PHQ9	Rho	-0.038	-0.263	-0.198	0.026	0.107	-0.196	-0.017	0.11	0.014	-0.119	-0.244	-0.273	-0.005	0.003	-0.011	0.211
	Sig. (Bilat)	0.805	0.085	0.177	0.888	0.459	0.192	0.915	0.457	0.925	0.457	0.091	0.057	0.972	0.981	0.939	0.142
	N	45	44	48	31	50	46	44	48	50	41	49	49	50	50	50	50
CO.GAD	Rho	-0.074	-0.185	-0.284	0.121	0.094	-0.021	0.097	0.004	0.007	0.06	-0.125	-0.125	0.026	0.111	0.104	0.151
	Sig. (Bilat)	0.631	0.23	0.05	0.515	0.517	0.89	0.532	0.979	0.959	0.708	0.391	0.393	0.857	0.442	0.474	0.297
	N	45	44	48	31	50	46	44	48	50	41	49	49	50	50	50	50
CO.PSQI	Rho	0.2	0.027	0	-0.024	0.169	-0.096	-0.113	-0.006	0.081	-0.115	-0.007	-0.204	0.015	0.021	-0.012	-0.057
	Sig. (Bilat)	0.189	0.864	0.999	0.899	0.241	0.524	0.467	0.969	0.576	0.474	0.961	0.16	0.918	0.882	0.932	0.696
	N	45	44	48	31	50	46	44	48	50	41	49	49	50	50	50	50
CO.RSES	Rho	0.196	0.054	0.24	0.037	0.004	0.183	.421**	0.103	-0.052	0.096	0.206	0.202	.297*	0.22	0.117	-0.196
	Sig. (Bilat)	0.196	0.73	0.101	0.845	0.977	0.224	0.004	0.486	0.72	0.55	0.155	0.165	0.036	0.124	0.418	0.173
	N	45	44	48	31	50	46	44	48	50	41	49	49	50	50	50	50
CO.BCCI	Rho	-0.053	0.075	-0.106	0.111	0.219	0.106	-0.136	0.063	.355*	-0.075	-.295*	-0.015	-.284*	0.174	-0.032	0.181
	Sig. (Bilat)	0.728	0.627	0.472	0.552	0.126	0.485	0.38	0.673	0.011	0.641	0.04	0.918	0.045	0.228	0.824	0.207
	N	45	44	48	31	50	46	44	48	50	41	49	49	50	50	50	50
CO.CSQT	Rho	0.08	0.057	0.016	-0.177	-0.005	-0.259	-0.147	0.112	0.03	-0.095	-0.062	-0.147	-.296*	-0.151	-0.055	0.061
	Sig. (Bilat)	0.603	0.714	0.914	0.341	0.973	0.082	0.099	0.45	0.835	0.553	0.673	0.313	0.037	0.297	0.707	0.672
	N	45	44	48	31	50	46	44	48	50	41	49	49	50	50	50	50
CO.CSQG	Rho	0.042	0.061	0.045	0.004	-0.002	-0.203	-0.284	0.006	0.031	-0.106	-0.003	-0.158	-.354*	-.290*	-0.129	-0.024
	Sig. (Bilat)	0.783	0.692	0.76	0.985	0.99	0.176	0.061	0.969	0.83	0.509	0.982	0.279	0.012	0.041	0.372	0.87
	N	45	44	48	31	50	46	44	48	50	41	49	49	50	50	50	50
CO.CSQI	Rho	0.189	0.116	0.095	-0.351	-0.001	-0.256	-0.227	0.094	0.043	-0.088	-0.094	-0.209	-0.176	-0.07	-0.09	-0.04
	Sig. (Bilat)	0.214	0.454	0.52	0.053	0.992	0.087	0.139	0.525	0.768	0.584	0.521	0.15	0.222	0.63	0.534	0.782
	N	45	44	48	31	50	46	44	48	50	41	49	49	50	50	50	50
CO.CSQE	Rho	0.03	0.035	-0.094	-0.042	-0.003	-0.17	-0.251	0.117	-0.038	-0.082	-0.003	-0.131	-0.218	-0.177	-0.152	0.037
	Sig. (Bilat)	0.843	0.819	0.524	0.823	0.984	0.259	0.101	0.427	0.795	0.61	0.982	0.37	0.129	0.219	0.292	0.798
	N	45	44	48	31	50	46	44	48	50	41	49	49	50	50	50	50
CO.CSQCN	Rho	0.123	0.009	-0.147	0.001	-0.081	-0.104	-0.217	0.191	-0.043	0.034	0.14	0.008	-.307*	-0.189	-0.002	0.036
	Sig. (Bilat)	0.422	0.956	0.32	0.996	0.578	0.491	0.157	0.194	0.767	0.833	0.338	0.959	0.03	0.188	0.987	0.805
	N	45	44	48	31	50	46	44	48	50	41	49	49	50	50	50	50
CO.CSQA	Rho	0.01	0.065	0.06	-0.109	0.086	-0.147	-0.16	0.089	0.136	-0.133	-0.182	-0.051	-.298*	-0.067	0.02	0.109
	Sig. (Bilat)	0.949	0.676	0.686	0.561	0.552	0.331	0.299	0.546	0.345	0.408	0.211	0.73	0.036	0.642	0.891	0.451
	N	45	44	48	31	50	46	44	48	50	41	49	49	50	50	50	50

Tabla 4. Correlaciones entre expresión génica y variables clínicas



# **CAPÍTULO VII**

## **CONCLUSIÓN**

## VII. CONCLUSIÓN

En este estudio se estudió la expresión génica de dieciséis genes de interés de tres distintos sistemas biológicos (*IL1A*, *IL1B*, *IL4*, *IL6*, *IL7*, *IL8*, *IL10*, *MIF*, y *TNFA* [vía de la inflamación]; *BDNF*, *p11*, y *VGF* [vía de plasticidad sináptica y neurotrofismo]; *TCF7L2*, *APC* y *GSK3B* [vía de señalización Wnt], y *mTOR*), las medidas antropométricas, y variables clínicas de un grupo de casos compuesto por 50 sujetos con trastorno depresivo mayor, libre de tratamiento, y un grupo de 50 controles sanos pareados por edad y por género. Al comparar la expresión génica basal de los genes de interés entre ambos grupos, encontramos una diferencia significativa para *GSK3B*, con mayores niveles de éste en el grupo de casos. Además, al probar por correlaciones entre variables clínicas y expresión génica, la expresión de *TCF7L2* mostró el mayor número de correlaciones clínicamente significativas: demostró una correlación positiva con autoestima y correlaciones negativas con vulnerabilidad y quejas cognitivas.

La vía de señalización Wnt ha demostrado ser esencial para el neurodesarrollo en el mamífero y su mayor efector cuesta-abajo es la  $\beta$ -catenina, codificada por el gen *CTNNB1* (Komiya & Habas, 2008; Wiese et al., 2018). Un miembro antagonista de la vía, *GSK3B* (codificado por el gen del mismo nombre, *GSK3B*) es esencial para múltiples procesos celulares (Wu & Pan, 2010) y es regulado por una serie de moléculas, el más notable de los cuales es la proteína cinasa B (*AKT1*) (Voleti & Duman, 2012).

La proteína GSK3B es inactivada a través de la fosforilación por el BDNF, por la actividad serotoninérgica (mediado a través de AKT1) (Xiaohua Li & Jope, 2010; Xiaohua Li et al., 2004; Sarbassov et al., 2004). También se ha encontrado que actúa como mediador de la sintomatología depresiva en modelos animales de estrés crónico (Peng et al., 2018), además que su inhibición ha demostrado efectos de tipo antidepresivo en algunos modelos preclínicos (Kaidanovich-Beilin, Milman, Weizman, Pick, & Eldar-Finkelman, 2004). En humanos también se encontraron diferencias postmortem entre los niveles de GSK3B entre sujetos con depresión y controles sanos (Karege et al., 2012). Nuestros resultados fueron consistentes con estas observaciones previas.

A pesar de la evidencia que sugiere la utilidad de los genes de interés estudiados como posibles biomarcadores (Jani et al., 2015), nuestro estudio no encontró diferencias entre los grupos de sujetos con depresión y los controles sanos. Esto podría ser debido a varios factores, como la ascendencia de la población que estudiamos (Duncan, Ostacher, & Ballon, 2019) o el tamaño de muestra limitado. De manera importante, también hay que considerar nuestros resultados como generadores de hipótesis, ya que el análisis hecho sobre la comparación de expresión génica fue exploratorio.

Este protocolo cuenta con varias limitaciones. Primeramente, tiene un diseño transversal que impide conocer la direccionalidad de sus resultados. Segundo, utilizamos sangre periférica y algunos de los genes de interés del estudio (e.g. *GSK3B*) se encuentran expresados diferencialmente entre tejidos. El análisis

sobre la comparación de expresión génica fue exploratorio y no incluyó ajustes para comparaciones múltiples, lo que podría presentar un valor de significancia artificialmente elevado.

Finalmente, nuestros resultados exploratorios aportan al creciente número de estudios de biomarcadores de la depresión. Conforme continuemos trabajando en la validación de biomarcadores y su replicación, aumentará la posibilidad de derivar herramientas diagnósticas, pronósticas o de selección de tratamiento de éstos (Perlis, 2011), y entonces podremos acercarnos a la meta de una medicina verdaderamente personalizada donde no haya demora en la obtención de diagnóstico oportuno o tratamiento adecuado.

**CAPÍTULO VIII**  
**BIBLIOGRAFÍA**

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.).  
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Autry, A. E., & Monteggia, L. M. (2012). Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacological Reviews*, 64(2), 238–258.  
<https://doi.org/10.1124/pr.111.005108>
- Aydemir, C., Yalcin, E. S., Aksaray, S., Kisa, C., Yildirim, S. G., Uzbay, T., & Goka, E. (2006). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) changes in the serum of depressed women. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30(7), 1256–1260.  
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.03.025>
- Aydemir, O., Deveci, A., & Taneli, F. (2005). The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29(2), 261–265.  
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.11.009>
- Basterzi, A. D., Aydemir, C., Kisa, C., Aksaray, S., Tuzer, V., Yazici, K., & Göka, E. (2005). IL-6 levels decrease with SSRI treatment in patients with major depression. *Human Psychopharmacology*, 20(7), 473–476.  
<https://doi.org/10.1002/hup.717>
- Belzeaux, R., Formisano-Tréziny, C., Loundou, A., Boyer, L., Gabert, J., Samuelian, J.-C., ... Ibrahim, E. C. (2010). Clinical variations modulate patterns of gene expression and define blood biomarkers in major

depression. *Journal of Psychiatric Research*, 44(16), 1205–1213.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.04.011>

Biomarkers Definitions Working Group. (2001). Biomarkers and surrogate

endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical*

*Pharmacology & Therapeutics*, 69(3), 89–95.

<https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>

Bocchio-Chiavetto, L., Bagnardi, V., Zanardini, R., Molteni, R., Nielsen, M. G.,

Placentino, A., ... Gennarelli, M. (2010). Serum and plasma BDNF levels in

major depression: a replication study and meta-analyses. *The World*

*Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World*

*Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 11(6), 763–773.

<https://doi.org/10.3109/15622971003611319>

Brunoni, A. R., Lopes, M., & Fregni, F. (2008). A systematic review and meta-

analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels:

implications for the role of neuroplasticity in depression. *The International*

*Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(8), 1169–1180.

<https://doi.org/10.1017/S1461145708009309>

Brunoni, A. R., Machado-Vieira, R., Zarate, C. A., Vieira, E. L. M.,

Vanderhasselt, M.-A., Nitsche, M. A., ... Teixeira, A. L. (2014). BDNF

plasma levels after antidepressant treatment with sertraline and transcranial

direct current stimulation: results from a factorial, randomized, sham-

controlled trial. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the*

*European College of Neuropsychopharmacology*, 24(7), 1144–1151.

<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.03.006>

- Brunoni, A. R., Padberg, F., Vieira, E. L. M., Teixeira, A. L., Carvalho, A. F., Lotufo, P. A., ... Benseñor, I. M. (2018). Plasma biomarkers in a placebo-controlled trial comparing tDCS and escitalopram efficacy in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *86*, 211–217. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.06.003>
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, *28*(2), 193–213. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2748771>
- Cattaneo, A., Bocchio-Chiavetto, L., Zanardini, R., Milanese, E., Placentino, A., & Gennarelli, M. (2010). Reduced peripheral brain-derived neurotrophic factor mRNA levels are normalized by antidepressant treatment. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *13*(1), 103–108. <https://doi.org/10.1017/S1461145709990812>
- Cattaneo, A., Gennarelli, M., Uher, R., Breen, G., Farmer, A., Aitchison, K. J., ... Pariante, C. M. (2013). Candidate genes expression profile associated with antidepressants response in the GENDEP study: Differentiating between baseline “predictors” and longitudinal “targets.” *Neuropsychopharmacology*, *38*(3), 377–385. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.191>
- Chopra, K., Kumar, B., & Kuhad, A. (2011). Pathobiological targets of depression. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, *15*(4), 379–400. <https://doi.org/10.1517/14728222.2011.553603>
- Deuschle, M., Gilles, M., Scharnholtz, B., Lederbogen, F., Lang, U. E., & Hellweg, R. (2013). Changes of serum concentrations of brain-derived



neurotrophic factor (BDNF) during treatment with venlafaxine and mirtazapine: role of medication and response to treatment.

*Pharmacopsychiatry*, 46(2), 54–58. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1321908>

Duman, R. S., & Aghajanian, G. K. (2012). Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science*, 338(6103), 68–72.

<https://doi.org/10.1126/science.1222939>

Duman, R. S., & Voleti, B. (2012). Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. *Trends in Neurosciences*, 35(1), 47–56.

<https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.11.004>

Duncan, L. E., Ostacher, M., & Ballon, J. (2019). How genome-wide association studies (GWAS) made traditional candidate gene studies obsolete.

*Neuropsychopharmacology*, 44(9), 1518–1523.

<https://doi.org/10.1038/s41386-019-0389-5>

Dunlop, B. W. (2015). Prediction of treatment outcomes in major depressive disorder. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 8(6), 669–672.

<https://doi.org/10.1586/17512433.2015.1075390>

Eller, T., Vasar, V., Shlik, J., & Maron, E. (2008). Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder.

*Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32(2), 445–450. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.09.015>

Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. E., Patten, S. B., Freedman, G., Murray, C. J. L., ... Whiteford, H. A. (2013). Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of

- Disease Study 2010. *PLoS Medicine*, 10(11), e1001547.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001547>
- First, M. B., Williams, J. B. W., Spitzer, R. L., & Gibbon, M. (2007). Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Clinical Trials Version (SCID-CT). In *New York State Psychiatric Institute*. New York.
- Frodl, T. (2017). Recent advances in predicting responses to antidepressant treatment. *F1000Research*, 6, 619.  
<https://doi.org/10.12688/f1000research.10300.1>
- Garro-Martínez, E., Vidal, R., Adell, A., Díaz, Á., Castro, E., Amigó, J., ... Pilar-Cuéllar, F. (2020).  $\beta$ -Catenin Role in the Vulnerability/Resilience to Stress-Related Disorders Is Associated to Changes in the Serotonergic System. *Molecular Neurobiology*, 57(3), 1704–1715. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01841-0>
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
- Gervasoni, N., Aubry, J.-M., Bondolfi, G., Osiek, C., Schwald, M., Bertschy, G., & Karege, F. (2005). Partial normalization of serum brain-derived neurotrophic factor in remitted patients after a major depressive episode. *Neuropsychobiology*, 51(4), 234–238. <https://doi.org/10.1159/000085725>
- Geschwind, D. H., & Flint, J. (2015). Genetics and genomics of psychiatric

disease. *Science*, 349(6255), 1489–1494.

<https://doi.org/10.1126/science.aaa8954>

Gould, T. D., Chen, G., & Manji, H. K. (2004). In Vivo Evidence in the Brain for Lithium Inhibition of Glycogen Synthase Kinase-3.

*Neuropsychopharmacology*, 29(1), 32–38.

<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300283>

Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K. P., Alenius, H., & Kivimäki, M. (2015).

Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 $\beta$ , tumour necrosis factor  $\alpha$  and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 49, 206–215.

<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.001>

Hannestad, J., DellaGioia, N., & Bloch, M. (2011). The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(12), 2452–2459.

<https://doi.org/10.1038/npp.2011.132>

Hellweg, R., Ziegenhorn, A., Heuser, I., & Deuschle, M. (2008). Serum concentrations of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in depressed patients before and after antidepressant treatment.

*Pharmacopsychiatry*, 41(2), 66–71. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1004594>

Hiles, S. A., Baker, A. L., de Malmanche, T., & Attia, J. (2012). A meta-analysis of differences in IL-6 and IL-10 between people with and without

depression: exploring the causes of heterogeneity. *Brain, Behavior, and*

*Immunity*, 26(7), 1180–1188. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.06.001>

- Hoseth, E. Z., Krull, F., Dieset, I., Mørch, R. H., Hope, S., Gardsjord, E. S., ... Ueland, T. (2018). Exploring the Wnt signaling pathway in schizophrenia and bipolar disorder. *Translational Psychiatry*, 8(1), 55.  
<https://doi.org/10.1038/s41398-018-0102-1>
- 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>
- Hu, Y., Yu, X., Yang, F., Si, T., Wang, W., Tan, Y., ... Chen, D. (2010). The level of serum brain-derived neurotrophic factor is associated with the therapeutic efficacy of modified electroconvulsive therapy in Chinese patients with depression. *The Journal of ECT*, 26(2), 121–125.  
<https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181c18bbf>
- Huang, T.-L., Lee, C.-T., & Liu, Y.-L. (2008). Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: effects of antidepressants. *Journal of Psychiatric Research*, 42(7), 521–525.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.05.007>
- Hyman, S. (2014). Mental health: Depression needs large human-genetics studies. *Nature*, 515(7526), 189–191. <https://doi.org/10.1038/515189a>
- IsHak, W. W., Mirocha, J., James, D., Tobia, G., Vilhauer, J., Fakhry, H., ... Cohen, R. M. (2015). Quality of life in major depressive disorder before/after multiple steps of treatment and one-year follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 131(1), 51–60. <https://doi.org/10.1111/acps.12301>
- Iverson, G. L., & Lam, R. W. (2013). Rapid screening for perceived cognitive impairment in major depressive disorder. *Annals of Clinical Psychiatry* :

- Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 25(2), 135–140. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23638444>
- Jani, B. D., McLean, G., Nicholl, B. I., Barry, S. J. E., Sattar, N., Mair, F. S., & Cavanagh, J. (2015). Risk assessment and predicting outcomes in patients with depressive symptoms: a review of potential role of peripheral blood based biomarkers. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 18. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00018>
- Jansen, R., Penninx, B. W. J. H., Madar, V., Xia, K., Milaneschi, Y., Hottenga, J. J., ... Sullivan, P. F. (2016). Gene expression in major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 21(3), 339–347. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.57>
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Zeller, P. J., Paulus, M., Leon, A. C., Maser, J. D., ... Keller, M. B. (2000). Psychosocial disability during the long-term course of unipolar major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 57(4), 375–380. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10768699>
- Kaidanovich-Beilin, O., Milman, A., Weizman, A., Pick, C. G., & Eldar-Finkelman, H. (2004). Rapid antidepressive-like activity of specific glycogen synthase kinase-3 inhibitor and its effect on beta-catenin in mouse hippocampus. *Biological Psychiatry*, 55(8), 781–784. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.01.008>
- Karege, F., Bondolfi, G., Gervasoni, N., Schwald, M., Aubry, J.-M., & Bertschy, G. (2005). Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biological Psychiatry*, 57(9), 1068–1072. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.008>

- Karege, F., Perret, G., Bondolfi, G., Schwald, M., Bertschy, G., & Aubry, J.-M. (2002). Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Research*, *109*(2), 143–148. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11927139>
- Karege, F., Perroud, N., Burkhardt, S., Fernandez, R., Ballmann, E., La Harpe, R., & Malafosse, A. (2012). Protein levels of  $\beta$ -catenin and activation state of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  in major depression. A study with postmortem prefrontal cortex. *Journal of Affective Disorders*, *136*(1–2), 185–188. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.09.024>
- Karlović, D., Serretti, A., Vrkić, N., Martinac, M., & Marčinko, D. (2012). Serum concentrations of CRP, IL-6, TNF- $\alpha$  and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features. *Psychiatry Research*, *198*(1), 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.12.007>
- Kessler, R. C. (1997). THE EFFECTS OF STRESSFUL LIFE EVENTS ON DEPRESSION. *Annual Review of Psychology*, *48*(1), 191–214. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.48.1.191>
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., ... National Comorbidity Survey Replication. (2003). The Epidemiology of Major Depressive Disorder. *JAMA*, *289*(23), 3095. <https://doi.org/10.1001/jama.289.23.3095>
- Kessler, R. C., Ormel, J., Petukhova, M., McLaughlin, K. A., Green, J. G., Russo, L. J., ... Ustün, T. B. (2011). Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. *Archives of General Psychiatry*, *68*(1), 90–100.

<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.180>

Komiya, Y., & Habas, R. (2008). Wnt signal transduction pathways.

*Organogenesis*, 4(2), 68–75. <https://doi.org/10.4161/org.4.2.5851>

Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2001). The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine*, 16(9), 606–613. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11556941>

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>

Lamers, Femke, Burstein, M., He, J., Avenevoli, S., Angst, J., & Merikangas, K. R. (2012). Structure of major depressive disorder in adolescents and adults in the US general population. *British Journal of Psychiatry*, 201(2), 143–150. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.098079>

Lamers, Femke, de Jonge, P., Nolen, W. A., Smit, J. H., Zitman, F. G., Beekman, A. T. F., & Penninx, B. W. J. H. (2010). Identifying Depressive Subtypes in a Large Cohort Study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(12), 1582–1589. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05398blu>

Lanquillon, S., Krieg, J. C., Bening-Abu-Shach, U., & Vedder, H. (2000). Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 22(4), 370–379. <https://doi.org/10.1016/S0893->

- Lee, B.-H., Kim, H., Park, S.-H., & Kim, Y.-K. (2007). Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *Journal of Affective Disorders*, *101*(1–3), 239–244. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.11.005>
- Li, M., D'Arcy, C., & Meng, X. (2016). Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychological Medicine*, *46*(4), 717–730. <https://doi.org/10.1017/S0033291715002743>
- Li, X, Bijur, G. N., & Jope, R. S. (2002). Glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , mood stabilizers, and neuroprotection. *Bipolar Disorders*, *4*(2), 137–144. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2002.40201.x>
- Li, Xiaohua, & Jope, R. S. (2010). Is glycogen synthase kinase-3 a central modulator in mood regulation? *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *35*(11), 2143–2154. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.105>
- Li, Xiaohua, Zhu, W., Roh, M.-S., Friedman, A. B., Rosborough, K., & Jope, R. S. (2004). In vivo regulation of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) by serotonergic activity in mouse brain. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *29*(8), 1426–1431. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300439>
- Liu, Y., Ho, R. C.-M., & Mak, A. (2012). Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) 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>

- Maes, M., Meltzer, H. Y., Bosmans, E., Bergmans, R., Vandoolaeghe, E., Ranjan, R., & Desnyder, R. (1995). Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 34(4), 301–309. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8550956>
- Manoharan, A., Rajkumar, R. P., Shewade, D. G., Sundaram, R., Muthuramalingam, A., & Paul, A. (2016). Evaluation of interleukin-6 and serotonin as biomarkers to predict response to fluoxetine. *Human Psychopharmacology*, 31(3), 178–184. <https://doi.org/10.1002/hup.2525>
- Manolio, T. A., Collins, F. S., Cox, N. J., Goldstein, D. B., Hindorf, L. A., Hunter, D. J., ... Visscher, P. M. (2009). Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*, 461(7265), 747–753. <https://doi.org/10.1038/nature08494>
- Matriciano, F., Bonaccorso, S., Ricciardi, A., Scaccianoce, S., Panaccione, I., Wang, L., ... Shelton, R. C. (2009). Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *Journal of Psychiatric Research*, 43(3), 247–254. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.03.014>
- Meins, E., McCarthy-Jones, S., Fernyhough, C., Lewis, G., Bentall, R. P., & Alloy, L. B. (2012). Assessing negative cognitive style: Development and validation of a Short-Form version of the Cognitive Style Questionnaire. *Personality and Individual Differences*, 52(5), 581–585. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2011.11.026>

- Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological Psychiatry*, *65*(9), 732–741. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.029>
- Molendijk, M. L., Bus, B. A. A., Spinhoven, P., Penninx, B. W. J. H., Kenis, G., Prickaerts, J., ... Elzinga, B. M. (2011). Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Molecular Psychiatry*, *16*(11), 1088–1095. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.98>
- Molendijk, M. L., Spinhoven, P., Polak, M., Bus, B. A. A., Penninx, B. W. J. H., & Elzinga, B. M. (2014). Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Molecular Psychiatry*, *19*(7), 791–800. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.105>
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *134*, 382–389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
- Mulligan, K. A., & Cheyette, B. N. R. (2017). Neurodevelopmental Perspectives on Wnt Signaling in Psychiatry. *Molecular Neuropsychiatry*, *2*(4), 219–246. <https://doi.org/10.1159/000453266>
- Ninan, P. T., Shelton, R. C., Bao, W., & Guico-Pabia, C. J. (2014). BDNF, interleukin-6, and salivary cortisol levels in depressed patients treated with desvenlafaxine. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *48*, 86–91. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.016>

- Noda, Y., Zomorodi, R., Vila-Rodriguez, F., Downar, J., Farzan, F., Cash, R. F. H., ... Blumberger, D. M. (2018). Impaired neuroplasticity in the prefrontal cortex in depression indexed through paired associative stimulation. *Depression and Anxiety, 35*(5), 448–456. <https://doi.org/10.1002/da.22738>
- O'Brien, S. M., Scully, P., Fitzgerald, P., Scott, L. V, & Dinan, T. G. (n.d.). Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *Journal of Psychiatric Research, 41*(3–4), 326–331. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.05.013>
- Papakostas, G. I., Charles, D., & Fava, M. (2010). Are typical starting doses of the selective serotonin reuptake inhibitors sub-optimal? A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies in major depressive disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry, 11*(2–2), 300–307. <https://doi.org/10.3109/15622970701432528>
- Peng, H., Wang, H.-B. H.-B., Wang, L., Zhou, B., Li, X.-Y. X.-Y., & Tan, J. (2018). Gsk3 $\beta$  aggravates the depression symptoms in chronic stress mouse model. *Journal of Integrative Neuroscience, 17*(2), 217–226. <https://doi.org/10.3233/JIN-170050>
- Penninx, B. W. J. H., Kritchovsky, S. B., Yaffe, K., Newman, A. B., Simonsick, E. M., Rubin, S., ... Pahor, M. (2003). Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition study. *Biological Psychiatry, 54*(5), 566–572. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12946885>
- 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), 129. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-129>
- Perlis, R. H. (2011). Translating biomarkers to clinical practice. *Molecular Psychiatry*, 16(11), 1076–1087. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.63>
- Piccinni, A., Marazziti, D., Catena, M., Domenici, L., Del Debbio, A., Bianchi, C., ... Dell'Osso, L. (2008). Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments. *Journal of Affective Disorders*, 105(1–3), 279–283. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.05.005>
- Pittenger, C., & Duman, R. S. (2008). Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(1), 88–109. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301574>
- Player, M. J., Taylor, J. L., Weickert, C. S., Alonzo, A., Sachdev, P., Martin, D., ... Loo, C. K. (2013). Neuroplasticity in depressed individuals compared with healthy controls. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 38(11), 2101–2108. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.126>
- Polyakova, M., Stuke, K., Schuemberg, K., Mueller, K., Schoenknecht, P., & Schroeter, M. L. (2015). BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 174, 432–440. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.044>
- Rosenberg, M. (1965). *Society and the Adolescent Self-Image* (Quinn & Boden

- Company, ed.). Princeton, New Jersey: Princeton University Press.
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., ... Fava, M. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *The American Journal of Psychiatry*, *163*(11), 1905–1917.  
<https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
- Sani, G., Napoletano, F., Forte, A. M., Kotzalidis, G. D., Panaccione, I., Porfiri, G. M., ... Girardi, P. (2012). The wnt pathway in mood disorders. *Current Neuropharmacology*, *10*(3), 239–253.  
<https://doi.org/10.2174/157015912803217279>
- Sarbassov, D. D., Ali, S. M., Kim, D.-H., Guertin, D. A., Latek, R. R., Erdjument-Bromage, H., ... Sabatini, D. M. (2004). Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton. *Current Biology: CB*, *14*(14), 1296–1302.  
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.06.054>
- Satomura, E., Baba, H., Nakano, Y., Maeshima, H., Suzuki, T., & Arai, H. (2011). Correlations between brain-derived neurotrophic factor and clinical symptoms in medicated patients with major depression. *Journal of Affective Disorders*, *135*(1–3), 332–335. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.06.041>
- Sen, S., Duman, R., & Sanacora, G. (2008). Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biological Psychiatry*, *64*(6), 527–532.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.005>
- Seo, J.-S., Zhong, P., Liu, A., Yan, Z., & Greengard, P. (2018). Elevation of p11

- in lateral habenula mediates depression-like behavior. *Molecular Psychiatry*, 23(5), 1113–1119. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.96>
- Shimizu, E., Hashimoto, K., Okamura, N., Koike, K., Komatsu, N., Kumakiri, C., ... Iyo, M. (2003). Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biological Psychiatry*, 54(1), 70–75. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12842310>
- Simon, N. M., McNamara, K., Chow, C. W., Maser, R. S., Papakostas, G. I., Pollack, M. H., ... Wong, K. K. (2008). A detailed examination of cytokine abnormalities in Major Depressive Disorder. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 18(3), 230–233. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2007.06.004>
- Slavich, G. M., & Irwin, M. R. (2014). From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychological Bulletin*, 140(3), 774–815. <https://doi.org/10.1037/a0035302>
- Sluzewska, A., Rybakowski, J., Bosmans, E., Sobieska, M., Berghmans, R., Maes, M., & Wiktorowicz, K. (1996). Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Research*, 64(3), 161–167. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8944394>
- Sowa-Kućma, M., Styczeń, K., Siwek, M., Misztak, P., Nowak, R. J., Dudek, D., ... Maes, M. (2018). Lipid Peroxidation and Immune Biomarkers Are Associated with Major Depression and Its Phenotypes, Including Treatment-Resistant Depression and Melancholia. *Neurotoxicity Research*, 33(2), 448–

460. <https://doi.org/10.1007/s12640-017-9835-5>

Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B. W., & Löwe, B. (2006). A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Archives of Internal Medicine*, *166*(10), 1092–1097.

<https://doi.org/10.1001/archinte.166.10.1092>

Thoenen, H. (1995). Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science*, *270*(5236), 593–598. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7570017>

Thomas, A. J., Davis, S., Morris, C., Jackson, E., Harrison, R., & O'Brien, J. T. (2005). Increase in interleukin-1beta in late-life depression. *The American Journal of Psychiatry*, *162*(1), 175–177.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.1.175>

Tsao, C.-W., Lin, Y.-S., Chen, C.-C., Bai, C.-H., & Wu, S.-R. (2006). Cytokines and serotonin transporter in patients with major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *30*(5), 899–905.

<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.01.029>

Tuglu, C., Kara, S. H., Caliyurt, O., Vardar, E., & Abay, E. (2003). Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology*, *170*(4), 429–433.

<https://doi.org/10.1007/s00213-003-1566-z>

Valkanova, V., Ebmeier, K. P., & Allan, C. L. (2013). CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of Affective Disorders*, *150*(3), 736–744.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.004>

Voleti, B., & Duman, R. S. (2012). The roles of neurotrophic factor and Wnt

- signaling in depression. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 91(2), 333–338. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.296>
- Wiese, K. E., Nusse, R., & van Amerongen, R. (2018). Wnt signalling: conquering complexity. *Development*, 145(12), dev165902. <https://doi.org/10.1242/dev.165902>
- Wu, D., & Pan, W. (2010). GSK3: a multifaceted kinase in Wnt signaling. *Trends in Biochemical Sciences*, 35(3), 161–168. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2009.10.002>
- Yoshimura, R., Hori, H., Ikenouchi-Sugita, A., Umene-Nakano, W., Ueda, N., & Nakamura, J. (2009). Higher plasma interleukin-6 (IL-6) level is associated with SSRI- or SNRI-refractory depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 33(4), 722–726. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.03.020>
- Yoshimura, R., Kishi, T., Hori, H., Katsuki, A., Sugita-Ikenouchi, A., Umene-Nakano, W., ... Nakamura, J. (2014). Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor at 4 Weeks and Response to Treatment with SSRIs. *Psychiatry Investigation*, 11(1), 84–88. <https://doi.org/10.4306/pi.2014.11.1.84>
- Yoshimura, R., Mitoma, M., Sugita, A., Hori, H., Okamoto, T., Umene, W., ... Nakamura, J. (2007). Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31(5), 1034–1037. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.03.001>
- Zorrilla, E. P., Luborsky, L., McKay, J. R., Rosenthal, R., Houldin, A., Tax, A., ...



Schmidt, K. (2001). The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain, Behavior, and Immunity*, 15(3), 199–226. <https://doi.org/10.1006/brbi.2000.0597>

**CAPÍTULO IX**

**RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO**

## IX. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

El Dr. Jorge A. Sánchez Ruiz es originario y residente de Monterrey, Nuevo León, y cursó sus estudios de pregrado en la Universidad Autónoma de Nuevo León. Misma institución que cursa actualmente para sus estudios de posgrado.

Sus temas de interés son los trastornos afectivos, la biología molecular, la medicina de sueño y la psicoeducación. Estos intereses lo llevaron a participar activamente en investigación psiquiátrica desde pregrado y es por ese trabajo que tuvo la oportunidad de realizar la presente investigación a manera de tesis.