UNIVERSIDAD ANDRÉS BELLO
Facultad de Medicina

Escuela de Química y Farmacia

“EFECTO DE LA DEPRESIÓN MAYOR Y EL TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO SOBRE LA EXPRESIÓN GÉNICA DEL HIPOCAMPO”

Seminario para optar al título de Químico Farmacéutico

VALERIA PAZ LÓPEZ DÍAZ

Universidad Andrés Bello

Paulina Rojas Domínguez
DIRECTOR

Felipe Aguayo Abarca
CODIRECTOR

Santiago, julio 2022

UNIVERSIDAD ANDRÉS BELLO
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA

"EFECTO DE LA DEPRESIÓN MAYOR Y EL TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO SOBRE LA EXPRESIÓN GÉNICA DEL HIPOCAMPO"

VALERIA PAZ LÓPEZ DÍAZ

COMISIÓN CORRECTORA:

Profesor (a) Corrector: Liliana Peredo

Profesor(a) Corrector: Daniela Guzmán

Santiago, julio 2022

DIRECTORA
Paulina Rojas Domínguez
Bioquímico, Universidad de Chile
Doctor en Farmacología, Universidad de Chile
Diplomado en Quality Management y Desarrollo organizacional, Universidad de Chile
Docente Unidad de Farmacología, Escuela de Química y Farmacia, Universidad Andrés Bello.
Secretaria del Comité Ético Científico, Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello.

CODIRECTOR
Felipe Aguayo Abarca
Bioquímico, Licenciado en Bioquímica - Universidad de Chile
PhD(c) Programa de Farmacología - Universidad de Chile

COMISION CORRECTORA
Liliana Peredo Silva
Química Farmacéutica, Universidad de Chile
Doctora en Farmacología, Universidad de Chile
Secretaria Académica Unidad de Farmacología, Universidad Andrés Bello
Docente de Farmacología Humana II, Universidad Andrés Bello
Diplomada en Educación en Ciencias de la Salud, Universidad Andrés Bello.

Daniela Guzmán Rivera
Químico Farmacéutico, Universidad de Chile
Doctora en Farmacología, Universidad de Chile
Diplomado en Educación Superior, especialista en primer año, Universidad Andrés Bello.
Diplomado en Educación en Ciencias de la Salud, Universidad Andrés Bello.
Docente Unidad de Farmacología, Escuela de Química y Farmacia, Universidad Andrés Bello.

INDICE DE CONTENIDOS

		Pág
Resumen	…….	1
1. Introducción	…….	2
1.1.	Generalidades de la depresión mayor …….	2
1.2.	Diagnóstico de la depresión mayor …….....	2
1.3.	Neurobiología de la depresión mayor ……..	5
1.3.1	Hipótesis de las monoaminas…….	5
1.3.2	Hipótesis estrés crónico……..	6
1.3.3	Hipótesis neurotrófica …….....	7
1.3.4	Hipótesis proinflamatoria …….....	7
1.3.5	Factores genéticos ……..	8
1.4.	Tratamiento antidepresivo …….	9
1.5.	El hipocampo como estructura central en la fisiopatología de la depresión y el tratamiento antidepresivo …….	11
1.5.1	Relación entre depresión mayor y el hipocampo ……...	11
1.5.2	Estudio de la expresión génica para análisis de transcriptomas……..	12
1.5.3	Relación entre depresión mayor, tratamiento antidepresivo y la expresión génica hipocampal…….	13
2. Objetivos	…….	15
2.1	Objetivo general……	15
2.2	Objetivos específicos……...	15
3. Metodología	…….	16
3.1.	Base de datos biomédicas …….	16
3.2.	Organizaciones internacionales y revistas ……..	16
3.3.	Criterios de búsqueda……..	16
3.4.	Criterios de inclusión y exclusión……...	17
4. Resultados	…….	18

4.1.	Efectos del estrés sobre la expresión génica hipocampal en modelos animales ……	18
4.2	Efectos del tratamiento antidepresivo sobre la expresión génica hipocampal en modelos animales ……	20
4.3	Efectos de la depresión sobre la expresión génica hipocampal en pacientes que padecen esta patología…….....	23
4.4	Comparaciones entre modelos animales y pacientes con depresión mayor……...	25
5. Discusión	…….	28
5.1	Alteración en la expresión de genes relacionados al crecimiento y diferenciación neuronal…….....	29
5.2	Alteración en la expresión de genes relacionados a la inflamación……	33
6. Conclusión	…….	37
7. Referencias Bibliográficas	…….	40

ÍNDICE DE TABLAS

		Pág
Tabla N°1	Tratamiento farmacológico para la depresión mayor, su clase, ejemplos y mecanismo de acción	10
Tabla N°2	Estudios con animales para demostrar los cambios generados en los procesos biológicos a partir de análisis de transcriptomas debido a estrés	19
Tabla N°3	Estudios con animales para demostrar los cambios generados en los procesos biológicos a partir de análisis de transcriptomas debido al tratamiento antidepresivo	21-22
Tabla N°4	Estudios en pacientes post-mortem para demostrar los cambios generados en los procesos biológicos a partir de análisis de transcriptomas debido a depresión mayor	24
Tabla N°5	Procesos biológicos disminuidos en estudios en animales sometidos a estrés en comparación de estudios en humanos con depresión mayor y cometieron suicidio.	25
Tabla N°6	Descripción de los procesos biológicos mayormente involucrados en los resultados obtenidos de los estudios en animales y humanos	27

ÍNDICE DE CUADROS

		Pág
Cuadro N°1	Adaptación del Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales para los criterios de diagnóstico de depresión mayor 5ª edición	3
Cuadro N°2	Adaptación de la Clasificación internacional de enfermedades para los criterios de diagnóstico para depresión 10 ª edición	4

ÍNDICE DE FIGURAS

		Pág
Figura N°1	Procesos biológicos en estudios en animales sometidos a estrés en comparación de estudios en humanos con depresión mayor y que cometieron suicidio	26

RESUMEN

El trastorno depresivo mayor (TDM) es considerado un problema para la salud pública a nivel mundial. Éste se caracteriza por síntomas como anhedonia, sentimientos de culpa e inutilidad, retraimiento social, entre otros. Este trastorno suele ser recurrente y se asocia con la presencia de acontecimientos estresantes. La hipótesis más conocida para explicar la causa de esta patología es la teoría monoaminérgica, la que postula que hay una deficiencia de los neurotransmisores monoaminérgicos en la hendidura sináptica, en particular de serotonina. Actualmente las terapias farmacológicas antidepresivas están enfocadas en esta teoría, modulando los sistemas serotoninérgicos o catecolaminérgicos. A pesar de ello, el efecto clínico de mejoría de síntomas de estos fármacos puede tardar de 2 a 4 semanas tras el inicio de la terapia. Además, aproximadamente el 30% de los pacientes con Depresión Mayor no responden al tratamiento farmacológico y un 60 a 70% no logra la remisión completa en las primeras 6 semanas.

Una de las áreas cerebrales más afectadas por la depresión mayor es el hipocampo, donde factores genéticos y ambientales, como el estrés, se conjugan para generar una alteración en la expresión de diferentes genes que podrían favorecer la aparición de este trastorno y modular las respuestas al tratamiento antidepresivo.

En el siguiente trabajo se realizará una revisión bibliográfica de evidencias científicas de investigaciones relacionadas sobre la depresión mayor, terapias antidepresivas y los efectos génicos generados en el hipocampo. Esto se ejecutó utilizando herramientas como base de datos publicaciones biomédicas (PUBMED, Scielo, etc.), organizaciones/sociedades internacionales y revistas.

Mediante estudios transcriptomales se logró observar alteraciones en la expresión génica hipocampal en pacientes post-mortem con depresión mayor y modelos animales de estrés. Destacan alteraciones en transcritos relacionados a procesos biológicos neuroplásticos y neuroinflamatorios. Por otro lado, estas alteraciones fueron prevenidas/revertidas por la terapia antidepresiva en modelos animales.

1.- INTRODUCCIÓN

1.1- Generalidades de la depresión mayor

La depresión mayor o Trastorno depresivo mayor (TDM) se considera un problema para la salud pública a nivel mundial. Éste corresponde a una de las mayores causas de discapacidad y es la enfermedad psiquiátrica más común (1). Se caracteriza por síntomas como tristeza profunda y una pérdida del interés; además de una amplia gama de problemas emocionales, cognitivos, físicos y del comportamiento (2), como por ejemplo el llanto, la irritabilidad, el retraimiento social, la falta de libido, la fatiga y la disminución de la actividad física, la pérdida del interés y el disfrute de las actividades en la vida cotidiana, además, de los sentimientos de culpa e inutilidad (2). La presencia de los síntomas mencionados anteriormente puede generar en los pacientes con esta condición una disfunción importante a nivel social, ocupacional y de otros aspectos de la vida diaria (3). Además, los pacientes que se encuentran cursando esta patología poseen una mayor probabilidad de padecer otro tipo de enfermedad como lo es la diabetes o enfermedades coronarias (4). A nivel mundial una de cada diez personas adultas padece depresión, y aproximadamente el 60% de estos individuos no reciben la ayuda que necesitan, incluso considerando que el mayor riesgo de esta enfermedad es el suicidio (2,5).

1.2- Diagnostico de la depresión mayor

El manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) y la CIE-10 (Clasificación internacional de enfermedades) incluyen criterios similares para hacer el diagnóstico de un trastorno depresivo, aunque los dos sistemas no son idénticos. Para diferenciarlos podemos observar que el DSM-5 requiere un mínimo de 5 de 9 síntomas (que deben incluir animo depresivo y/o anhedonia) y la CIE-10 requiere 4 de 10 síntomas (que deben incluir al menos dos de los siguientes: animo depresivo, anhedonia y pérdida de energía) (6,7). En los siguientes cuadros (1 y 2) se pueden observar los criterios de diagnóstico para la depresión mayor según DSM-5 y CIE-10. Para el diagnóstico, estos síntomas no pueden ser atribuibles a otra condición médica o a el efecto del uso de alguna sustancia (8).

Criterios de diagnóstico de la depresión mayor según DSM-5
A. Cinco (o más) de los siguientes síntomas, estos deben presentarse durante 2 semanas y que además representen un cambio sobre el funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas debe ser (1) estado de ánimo depresivo o (2) anhedonia. 1. Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día (por ejemplo, se siente triste, vacío, sin esperanza). 2. Interés o placer notablemente disminuido en casi todas las actividades casi todos los días 3. Cambios significativos en el apetito o pérdida o aumento de peso significativo. 4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días. 5. Agitación o retraso psicomotor. 6. Fatiga o perdida de energía. 7. Sentimientos de inutilidad o culpa excesiva. 8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse o indecisión. B. Los síntomas causan angustia o deterioro clínicamente significativo en áreas sociales, ocupacionales u otras áreas importantes del funcionamiento. C. El episodio no es atribuible a los efectos fisiológicos de una sustancia u otra afección médica.

Cuadro 1: Fuente Traducción de la adaptación del Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales. 5ª edición (8).

Criterios de diagnóstico de la depresión según CIE-10
A. El episodio depresivo debe durar al menos dos semanas y no es atribuible a abuso de sustancias psicoactivas o a un trastorno mental orgánico
B. Se deben presentar al menos 2 de los siguientes síntomas — Animo depresivo — Perdida de interés/placer — Disminución de energía o fatiga
C. Síntomas adicionales de la lista — Perdida de la confianza o de la autoestima — Sentimiento de irracional y excesivo de culpa — Pensamientos o comportamientos autolesivos o suicidas — Falta de concentración o indecisión — Agitación o lentitud psicomotora — Alteración del sueño de cualquier tipo — Cambios en el apetito (y/o peso)
Episodio depresivo leve: Al menos dos de la lista A y uno o más de la lista B (total de al menos cuatro síntomas) **Episodio depresivo moderado:** Al menos dos de A y adicionales de la lista B (total de al menos seis) **Episodio depresivo grave:** los tres de la lista A y los síntomas adicionales de la lista B (un número total de al menos ocho síntomas).

Cuadro 2: Fuente: Traducción a la adaptación de la Clasificación internacional de enfermedades 10 ª edición (9)

1.3- Neurobiología de la depresión mayor

Diversas investigaciones en animales y humanos han identificado ciertas anormalidades que juntas parecen relacionarse y de esta manera poder explicar el fenómeno de la depresión mayor. Dentro de los descubrimientos podemos mencionar la hipótesis de las monoaminas, el estrés crónico, las bajas concentraciones de neurotrofinas como el BDNF (Factor neurotrófico derivado del cerebro), neuroinflamación, desregulación del eje HPA (Hipotalámico-Pituitario-Adrenal), variaciones genéticas y cambios estructurales/funcionales a nivel cerebral (4).

1.3.1- Hipótesis de las monoaminas

La hipótesis de las monoaminas ha sido el marco conceptual predominante que ha explicado la fisiopatología de la depresión mayor por más de cinco décadas. Esta hipótesis se basa en que hay una disminución y/o déficit funcional de algunos neurotransmisores, principalmente, serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA) en las regiones límbicas cerebrales (10,11). Por un lado, si existe un déficit de 5-HT y sus receptores se verán alteradas vías involucradas en el sueño, el apetito, comportamiento sexual, la regulación de la temperatura, la nocicepción y la secreción de hormonas. Por otro lado, una disminución en los niveles de NA se ha relacionado con una alteración de la motivación, el estado de alerta-vigilia, el nivel de conciencia, la percepción de los impulsos sensitivos, la neuromodulación de mecanismos de recompensa, el aprendizaje y la memoria (2).

Esta hipótesis fue propuesta gracias a las observaciones hechas en pacientes administrados con reserpina, un medicamento antihipertensivo utilizado en los años cincuenta. Se determinó que este fármaco provocaba depresión en algunos pacientes, y al retirar esta terapia este efecto adverso era revertido (12).Esto ocurría debido a que la reserpina inhibe el transportador vesicular de monoaminas, lo que generaría un agotamiento de las reservas de éstas, principalmente serotonina y noradrenalina (13,14). La segunda línea de evidencia que sustenta esta hipótesis es el descubrimiento del primer antidepresivo inhibidor de la monoamino oxidasa

(MAO) conocido como iproniazida (12). La MAO degrada diferentes tipos de neurotransmisores del cerebro, como lo son la norepinefrina, serotonina, dopamina y tiramina, por lo que, al ser inhibida, las concentraciones de estos neurotransmisores aumentarían (15). La iproniazida inicialmente consistía en un fármaco para el tratamiento de la tuberculosis. Los estudios clínicos de este medicamento indicaban "efectos secundarios" tales como aumento de apetito, euforia, psicoestimulación y mejora del sueño (12). En el año 1958, se realizó un estudio clínico en pacientes depresivos a los cuales se les administraría iproniazida por varias semanas, donde se pudo observar una mejora de los síntomas en un 70% (12).

A pesar de que esta sea la principal hipótesis que explique la fisiopatología de la depresión, existe una cantidad de investigaciones, que van en aumento y que sugieren que las anomalías de la transmisión serotoninérgica y adrenérgica no son suficientes por sí mismas para explicar la causa de los trastornos depresivos (16–19) .

1.3.2- Hipótesis estrés crónico

Numerosos estudios han tratado de dilucidar la relación entre los eventos estresantes de la vida y la depresión mayor. A finales de los años setenta, estudios psicosociales destacaron la importancia de los eventos estresantes de la vida como desencadenante de la depresión en presencia de vulnerabilidad genética (20). Alrededor del mismo tiempo, en el estudio de Carroll(21) se observaron anormalidades en eje HPA y las concentraciones de cortisol en pacientes que padecían depresión, los cuales no presentaban una disminución en las concentraciones de cortisol en la prueba de supresión con dexametasona (4,22). En esta hipótesis destacan el malfuncionamiento del feed-back negativo sobre la liberación de cortisol, valores elevados de cortisol en condiciones basales y aumento de la excreción de cortisol ante los estresores psicológicos (23). En este contexto, el cortisol es una hormona tipo glucocorticoide, secretada por la glándula adrenal en respuesta a estrés (24). Algunas investigaciones han demostrado que

esta disfunción en la liberación de esta hormona en respuesta al estrés genera una variedad de efectos adversos a nivel cerebral, principalmente en el hipocampo que posee una gran cantidad de receptores para glucocorticoides (24–26).

1.3.3 Hipótesis neurotrófica

En la hipótesis neurotrófica de la depresión se establece una reducción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), y que éste aumentaría en presencia de un tratamiento farmacológico antidepresivo efectivo (27). Este factor es una neurotrofina que actúa al unirse a receptores específicos, como el receptor TrkB (receptor de tropomiosina quinasa B) perteneciente a la familia de receptores con actividad tirosina quinasa. De esta manera señaliza y promueve los procesos de neurogénesis y de plasticidad neuronal en el sistema nervioso central y periférico (28,29). La neurogénesis es un proceso en el cual se generan nuevas neuronas en el cerebro de los mamíferos, y esto ocurre solo en dos regiones cerebrales; la pared de los ventrículos laterales y el giro dentado del hipocampo. Consiste en proliferación, migración, supervivencia y diferenciación de nuevas células (30). Por otro lado, la plasticidad cerebral consiste en la capacidad de adaptarse a los cambios del medio para sobrevivir, el aprendizaje y la memoria, por lo que mientras más plástico sea el sistema nervioso mayor será la capacidad de aprendizaje y de adaptación (30). Un área cerebral rica en BDNF es el hipocampo, región cerebral donde ocurren fenómenos como crecimiento, supervivencia y maduración neuronal como también la plasticidad en el cerebro adulto (4).

1.3.4 Hipótesis proinflamatoria

Existe una gran cantidad de evidencia que el sistema inmunológico está implicado en la fisiopatología de la depresión mayor. Diversos estudios han determinado que las inmunoterapias para cáncer, hepatitis B o C y VIH/Sida, pueden desencadenar síntomas depresivos (10,31). Los tratamientos para estas enfermedades pueden incluir citoquinas proinflamatorias, las que han demostrado que generan síntomas depresivos, los cuales desaparecerían al momento de retirar o terminar la terapia (32). Estas citoquinas proinflamatorias provocan una hiperactividad del eje HPA y

de esta manera una supresión de la retroalimentación negativa llevando de esta forma a un aumento de la secreción de cortisol (32,33). También se ha podido evidenciar que en el TDM se genera una activación del sistema inmune, lo que a su vez genera un aumento de las concentraciones de citoquinas, dentro de las cuales podemos encontrar la interleucina-1, interleucina-6, factor de necrosis tumoral alfa y algunos receptores solubles de interleucina (4,23). Entonces, la respuesta de la inflamación y la depresión es complementaria, y, por ende, podemos afirmar que existe una relación bidireccional en ambos casos, es decir, los pacientes deprimidos tienen una mayor tasa de trastornos autoinmunes y hay mayores tasas de depresión entre los pacientes con enfermedades inflamatorias (34).

1.3.5 Factores genéticos

Varios autores han demostrado una conexión entre los factores genéticos y los factores ambientales, donde una o más variantes genéticas y una o más variantes ambientales contribuyen como la causa de la depresión mayor en un individuo (35–38). Es así como, los familiares de primer grado de pacientes diagnosticados con TDM tienen de dos a tres veces más probabilidades de desarrollar este trastorno que aquellos sin antecedentes familiares (39). Por ejemplo, al comparar la concordancia de pares de gemelos monocigóticos (idénticos) y dicigóticos (no idénticos), se sugiere que tanto factores genéticos como ambientales contribuyen al desarrollo del trastorno (39). En este contexto, la carga genética o heredabilidad es variada y no todos los estudios proponen el mismo porcentaje, sin embargo, estos estudios estiman que la heredabilidad es de aproximadamente un 37% (40). Se han reportado algunos genes relacionados a la depresión mayor, donde destacan los genes de la proteína transportadora de serotonina SL64A/ 5-HTTLPR, la apolipoproteína E (APOE), la proteína citomatriz presináptica Piccolo (PCLO), la translocasa de la membrana mitocondrial externa 40 (TOMM40), metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y la proteína G de unión a nucleótidos de guanina polipéptido beta 3 (GNB3) (20). Además, se han reportado otros genes que pueden afectar el volumen de ciertas regiones cerebrales, como es el caso del hipocampo, donde podemos encontrar el gen de la Catecol O-metiltransferasa

(COMT), el gen del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el gen del receptor de glucocorticoides y también la 5-HTTLPR (10,41).

1.4- Tratamiento antidepresivo

Los agentes antidepresivos actuales se basan en la hipótesis de las monoaminas y presentan efecto serotoninérgico o catecolaminérgico, actuando a nivel presináptico a través del bloqueo de los transportadores de catecolaminas o bien actuando como inhibidores de enzimas que degradan neurotransmisores como la monoamino oxidasa (MAO) (42). En la tabla número 1 se describen los mecanismos de acción de los diferentes tipos de medicamentos antidepresivos. Estos mecanismos finalmente concluyen en la misma vía común, la cual es favorecer la transmisión monoaminérgica (42). Los efectos secundarios suelen presentarse dentro de los primeros días de iniciar el tratamiento farmacológico, debido al aumento de los neurotransmisores implicados, mientras que el efecto clínico de mejoría en los síntomas depresivos puede tardar de 2 a 4 semanas tras el inicio debido a que el tejido cerebral requiere de cambios fisiológicos adaptativos (3).

El objetivo principal del tratamiento AD, cualquiera sea su mecanismo de acción, es la remisión total de los síntomas de la depresión. A pesar de ello, aproximadamente un 30% de los pacientes con Depresión Mayor no responden adecuadamente al tratamiento con agentes serotoninérgicos y un 60 a 70% no logra la remisión completa en las primeras 6 semanas. Estos casos se denominan Depresión Resistente, lo que define cuando dentro del episodio actual hay una nula o pobre respuesta a uno o varios intentos terapéuticos en dosis, métodos y tiempos adecuados (42). A pesar de que existen nuevos fármacos más eficaces y con menos efectos adversos, sigue siendo elevado el porcentaje de pacientes que no mejoran lo suficiente (42). Esto brinda más apoyo a la teoría que establece que una disminución en las concentraciones o funciones de los neurotransmisores monoaminérgicos no es suficiente para explicar de manera adecuada la fisiopatología del TDM (43). Por lo tanto, las investigaciones más recientes se han centrado en encontrar nuevos receptores dianas no monoaminérgicos (44)

Tratamientos antidepresivos y su mecanismo de acción				
Clase	Tipo de antidepresivo	Mecanismo de acción	Ejemplos	Referencias
Primera generación	*ATC*	Inhibición de la recaptura de 5-HT y el transportador de noradrenalina (NAT)	Amitriptilina Desipramina	(3,45,46)
Segunda generación	ISRS	Inhibidor selectivo de la recaptura de 5-HT	Sertralina Fluoxetina	
	ISRN	Inhibidor selectivo de la recaptura de Noradrenalina	Reboxetina Atomoxetina	
	IRSN	Inhibidor de la recaptura de 5-HT y Noradrenalina	Venlaflaxina Duloxetina	
Atípicos	Aa_2	Antagonista de alfa-2	Mirtazapina	
	AIRS	Inhibidores del transportador de serotonina y antagonismo $5HT_{2A/2C}$	Trazodona	
	IRND	Inhibición del transportador de Noradrenalina y el transportador de Dopamina	Bupropión	
IMAO	IMAO	Inhibidores de la Monoaminooxidasa	Fenelzina Tranilcipromina	

***Tabla 1**: Tratamiento farmacológico para la depresión mayor, su clase, ejemplos y mecanismo de acción.*

1.5 El hipocampo como estructura central en la fisiopatología de la depresión y el tratamiento antidepresivo

En los humanos, el hipocampo es una estructura alargada inserta profundamente dentro del lóbulo temporal medial (47). Aunque el hipocampo se ha considerado durante mucho tiempo como una estructura especializada para la memoria, cada vez está más claro que tiene una gran variedad de roles como el control de habilidades cognitivas y comportamientos, incluida la percepción, el lenguaje, la regulación hormonal, e incluso el metabolismo (48). Esta estructura además posee la función de generar nuevas neuronas durante la etapa adulta (30). Esta región cerebral también está relacionada con la regulación del eje HPA, y por lo tanto regula la secreción de cortisol (49). Cuando se activa el eje, se liberará cortisol para maximizar el potencial de supervivencia para la adaptabilidad del organismo al evento estresor, lo cual es beneficioso a corto plazo. Por el contrario, si estas hormonas se mantienen elevadas por un tiempo prolongado podrían provocar una disfunción metabólica, inmunitaria y psicológica grave (49). Además, los glucocorticoides poseen la función de regular la supervivencia neuronal, la neurogénesis y el volumen del hipocampo, la adquisición de nuevos recuerdos y la valoración emocional de estos (50). Es aquí donde el hipocampo cumple su función de regulador, ya que en esta estructura cerebral hay una gran cantidad de receptores mineralocorticoides y glucocorticoides, los cuales participan en la inhibición del eje por retroalimentación negativa (49). Esta cualidad hace al hipocampo un área cerebral altamente sensible al estrés, y a patologías como la depresión mayor (51).

1.5.1- Relación entre depresión mayor y el hipocampo

Aunque la depresión mayor no es considerada como una patología hipocampal, es una de las áreas mayormente afectadas, donde se puede observar una disminución de volumen, lo que se conoce como atrofia del hipocampo (HA), (52). Estructuralmente, la HA puede surgir debido a la pérdida neuronal, la pérdida de células gliales, la inhibición de la neurogénesis, la atrofia dendrítica o la reducción de factores neurotróficos (52).

Se ha demostrado que el BDNF y la 5-HT modulan positivamente la neurogénesis del hipocampo (49). En este contexto, el estrés genera una disminución en la expresión del BDNF y, por ende, disminuirá la neurogénesis en esta región (11). También se ha podido observar mediante diferentes estudios que el estrés agudo y crónico puede generar alteraciones en la expresión génica de diferentes elementos esenciales para el buen funcionamiento del hipocampo, como el BDNF o la serotonina.

1.5.2- Estudio de la expresión génica para análisis de transcriptomas

Todas las células de nuestro cuerpo poseen la misma información genética en el núcleo, pero para diferenciarlas, éstas expresan diferentes genes. Al decir ‘’expresados’’ nos referimos a genes que han sido transcritos y los podemos encontrar como ARN mensajero (mARN) (53). Es probable que los patrones de expresión génica experimenten cambios reconocibles en regiones específicas del cerebro para iniciar, mantener y/o modificar los estados biológicos alterados que acompañan a los fenotipos conductuales, brindando así la oportunidad de caracterizar la base de los trastornos mentales (54). Para poder investigar la expresión génica se puede recurrir al análisis de transcriptomas. Éstos se definen como el conjunto de moléculas de ARN mensajero (mARN) y de ARN no codificante presente en una célula o tejido concreto (55), y tienen el potencial de revelar información sobre el estado general del tejido que se analizó (56).

El objetivo del análisis de la expresión génica a nivel transcripcional es determinar que secuencias específicas de ARNm transcritas desde ciertos genes están presentes en células o tejidos de interés, y en qué nivel éstas se expresan (57). Es así como el estudio de transcriptomas puede proporcionar una estrategia para la caracterización molecular completa y de alto rendimiento de los sistemas neuronales afectados para caracterizar el estado reactivo actual de una muestra biológica, proporcionando una gran fuente de información sobre los mecanismos celulares y moleculares que subyacen al riesgo genético de los trastornos

psiquiátricos (58). Los métodos para el estudio de la expresión génica han ido mejorando a medida que pasa el tiempo y los avances tecnológicos han proporcionado nuevas técnicas para obtener resultados más rápidos y precisos. Antiguamente, estos métodos consistían en procedimientos como Hibridación *in situ*, Northern-blot, PCR cuantitativa (qPCR), entre otros (57). Una de las tecnologías más usadas fueron los Microarrays, que tienen la capacidad de medir una gran cantidad de genes en simultáneo, a diferencia de las técnicas anteriores que solo miden un solo gen por vez (59). Actualmente, se emplea la técnica de los RNAseq que, a diferencia de los microarrays, posee mayor rango de detección y revela la identidad de una secuencia de manera inmediata, lo que beneficia la búsqueda de secuencias de transcritos desconocidas (60).

1.5.3- Relación entre depresión mayor, tratamiento antidepresivo y la expresión génica hipocampal

Diferentes investigaciones han demostrado alteraciones en la expresión de distintos genes a nivel del hipocampo en el TDM. Dentro de estas alteraciones destacan la reducción de la expresión de ARNm de BDNF en esta zona cerebral (61). Además, se han observado variaciones en la expresión génica en el sistema serotoninérgico a nivel de los receptores y transportadores, como por ejemplo el transportador de serotonina SERT y receptores post sinápticos tales como 5-HT1A o 5-HT2A (62,63). Un estudio demostró que este sistema regula la disminución de ARNm de BDNF inducida por estrés, ya que la disminución de este factor es prevenida con el uso previo de un tratamiento antidepresivo consistente de un antagonista del receptor 5-HT2A (63). Este tipo de cambios en la expresión génica hipocampal pueden causar un funcionamiento inadecuado de esta estructura y, por lo tanto, pueden justificar la fisiopatología depresiva. Existen otros genes que presentan una modificación en su expresión a nivel del hipocampo en presencia de la depresión mayor, aunque se desconoce si la alteración de estos genes corresponde a la causa o a una respuesta compensatoria frente a esta patología. Estos genes serán discutidos en las siguientes secciones con mayor detalle.

Por lo tanto, los antidepresivos (AD), además de generar un aumento de neurotransmisores en la hendidura sináptica, pueden generar modificaciones en la expresión génica de los mecanismos que modulan la función hipocampal (28). Esto podría explicar, en parte, la demora en el efecto terapéutico de estos medicamentos, ya que podrían tomar 3 a 4 semanas en modular la expresión de los genes implicados en el TDM (64).

En resumen, a partir de todo lo mencionado anteriormente podemos decir que la depresión mayor es una enfermedad altamente prevalente, multifactorial, de la que aún no se ha dilucidado los factores fisiológicos involucrados en su totalidad. Aunque ya existen terapias farmacológicas establecidas, hay un gran porcentaje de pacientes que no logran revertir la sintomatología de la enfermedad, lo que puede deberse a que el tratamiento está enfocado solo a la hipótesis monoaminérgica. En este contexto, debemos considerar que existen otros factores que provocan esta enfermedad, como es el caso de la alteración de la expresión de genes a nivel del hipocampo. El hipocampo cumple un rol fundamental a nivel de aprendizaje, memoria y generación de nuevas neuronas, estas funciones pueden verse afectadas por la alteración de genes que puede causar la depresión mayor. Existen estudios de análisis de transcriptomas, en los cuales se han podido observar alteraciones en la expresión de diferentes genes de esta región cerebral, donde también han sido investigados el rol de los medicamentos antidepresivos. De esta forma se ha demostrado que estos fármacos revierten parcialmente los cambios en la expresión génica producidos por la depresión mayor sobre esta área cerebral (65).

Considerando todo lo anteriormente expuesto es que surge la necesidad de estudiar los cambios de la expresión génica en el contexto de la depresión mayor y la administración de una terapia antidepresiva en áreas cerebrales altamente afectadas, como el hipocampo, con el objetivo de demostrar que la hipótesis monoaminérgica no es la única que influye en esta patología, y considerar el estudio de la expresión de genes como una herramienta para la evaluación de posibles nuevas dianas terapéuticas.

2.OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Analizar, comparar y relacionar las alteraciones en la expresión génica observadas durante la depresión mayor y el tratamiento con fármacos antidepresivos en el hipocampo, mediante una revisión bibliográfica.

2.2 Objetivos específicos

Analizar las vías moleculares moduladas por la depresión mayor en hipocampo de modelos animales y humanos, mediante el análisis transcriptomal.

Analizar las vías moleculares moduladas por el tratamiento antidepresivo en hipocampo de modelos animales mediante el análisis transcriptomal.

3. METODOLOGÍA

El presente trabajo corresponde a una revisión bibliográfica, la cual posee un enfoque cualitativo y observacional sobre el rol que juega la depresión mayor y el tratamiento antidepresivo sobre la expresión génica del hipocampo. Se obtendrá información a partir de diversos documentos relacionados a la depresión mayor, terapias antidepresivas y los efectos generados en el hipocampo. Para la búsqueda y selección de estos documentos se utilizarán bases de datos de publicaciones biomédicas, organizaciones internacionales y revistas.

3.1 Base de datos biomédicos

Se indagará en base de datos biomédicos como: Elsevier, MEDLINE, Scielo, PUBMED, Latindex, donde se recopilará información relacionada a la depresión mayor, el hipocampo y terapias antidepresivas.

3.2 Organizaciones internacionales y revistas

Se obtendrá información de organizaciones y revistas relacionadas con el trastorno depresivo mayor, tales como, *Journal of the American Academy of Physician Assistants* (JAAPA), *The American Journal of Medicine (AMJMED), Anxiety & Depression Asociation of America* (ADAA), *American Psychologial Association* (APA), entre otros.

3.3 Criterios de búsqueda

Para la búsqueda y obtención de información serán utilizados los términos *MesH y* operadores Boléanos. Los términos *MesH* que se utilizaran son los siguientes: *Major Depression, Major Depressive Disorder, Hippocampus, Gene Expression, Transcriptome, Epigenetic, Pharmacist, Antidepressive, Antidepressive Therapy.* Los operadores boléanos como "*AND",* "*OR"* ayudaran a obtener resultados más específicos.

3.4 Criterios de inclusión y exclusión

Se contemplarán aquellos documentos que cumplan con los siguientes requisitos: textos publicados posterior al año 2010, que se encuentren en español e inglés y publicaciones que se pueda acceder al texto completo. Por otro lado, se excluirán aquellos documentos que hablen de otros tipos de depresión que no sea depresión mayor.

4. RESULTADOS

En las siguientes tablas se detallan diferentes estudios realizados en animales y muestras post-mortem de pacientes que padecían depresión mayor y que cometieron suicidio. En éstas se presentan distintos procesos biológicos, los cuales estarían aumentados o disminuidos debido a alteraciones en la expresión de los genes que los regulan. Estos resultados provienen de análisis de transcriptomas, los que se obtienen mediante las comparaciones entre grupos experimentales v/s grupo control. Para este seminario solo fue recopilada la información que indicaba cambios en la expresión génica hipocampal.

4.1 Efectos del estrés sobre la expresión génica hipocampal en modelos animales

En la tabla número 2 se observan los cambios en la expresión génica producidos en distintos modelos animales sometidos a estrés, los cuales generan sintomatología tipo-depresiva. Algunos de estos modelos consisten en pruebas tales como la de natación forzada, prueba de suspensión por la cola o estrés social.

Dentro de estos estudios se puede observar que, en general, la exposición crónica de animales a estrés provocaría un aumento de procesos biológicos neuroinflamatorios. Con respecto a los procesos biológicos disminuidos se pueden destacar aquellos que están relacionados a plasticidad neuronal.

Tabla N°2: **ESTUDIOS CON ANIMALES: Comparación con estrés**			
Comparación del estudio	Procesos biológicos en trascritos ↑	Procesos biológicos en transcritos ↓	Referencias
-Ratones sometidos a estrés social agudo y crónico vs Ratones control	-Síntesis de hemoglobina -Diferenciación y migración de neutrófilos -Neuroinflamación -Síntesis de colágeno -Remodelamiento vascular -Adhesión plaquetaria y cascada del complemento	-GTPasas sensibles al interferón gamma	(66)
-Ratones sometidos a estrés crónico v/s Ratones bajo estrés agudo	-Procesos neuroinflamatorios	-Neurogénesis -Crecimiento de neuritas -Potenciación a largo plazo -Regulación de la transmisión sináptica -Supervivencia y mantenimiento de neuronas simpáticas y sensoriales	(67,68)
-Ratones sometidos a diferentes tipos de pruebas estresoras (Estrés por novedad, estrés de restricción y estrés por nado en agua fría) v/s grupo control	-Regulación transcripcional -Activación de receptores para glucocorticoides y mineralocorticoides	-Unión celular	(69)

***Tabla número 2**: Estudios con animales para demostrar los cambios generados en los procesos biológicos debido a estrés a partir de análisis de transcriptomas.*

4.2 Efectos del tratamiento antidepresivo sobre la expresión génica hipocampal en modelos animales

En la tabla N°3 se muestra la comparación entre los efectos del estrés y del tratamiento antidepresivo sobre animales sometidos a estrés, en la expresión de génica hipocampal. De esta forma se puede analizar si el TAD previene o revierte los efectos del estrés sobre la expresión génica.

Al observar la tabla N°3 se puede destacar que, en respuesta al TAD, procesos biológicos que aumentan son aquellos relacionados a la plasticidad neural, mientras que los procesos biológicos inflamatorios disminuyen. En comparación a la tabla N°2 se puede deducir que el tratamiento antidepresivo revierte y/o previene el efecto del estrés sobre la modulación de la expresión de genes en el hipocampo.

Tabla N°*3:* **ESTUDIOS CON ANIMALES: Comparación con Tratamiento Antidepresivo**			
Comparación del estudio	Procesos biológicos en transcritos ↑	Procesos biológicos en transcritos ↓	Referencias
-Ratones con alta reactividad hacia el estrés inducido por prueba de natación forzada: Grupo tratado con desipramina vs Grupo tratado con solución salina	-Modulación de los niveles de calcio dendrítico -Neurogénesis -Brote de neuritas -Proliferación y diferenciación de células neuronales progenitoras -Regulación de la secreción de glutamato -Angiogénesis -Regulación de la transmisión sináptica	-Activación de leucocitos mieloides -Regulación de la respuesta de estímulos externos -Transporte mediados por vesículas	(70)
-Ratones con baja reactividad hacia el estrés inducido por prueba de natación forzada: Grupo tratado con desipramina vs Grupo tratado con solución salina	-Neuroprotección -Neurogénesis -Crecimiento de neuritas -Proliferación y diferenciación de células neuronales progenitoras -Regulación de la transmisión sináptica	-Señalización de calcio	(70)
-Ratas sometidas a estrés leve crónico impredecible vs Ratas sometidas a estrés expuestas a Fluoxetina	- Ruta de la pentosa fosfato - Receptores activados por proliferadores de peroxisoma (PPAR) -Fosforilación y desfosforilación de NAD -Reacción redox de glutatión	-Señalización de receptores de apoptosis -Señalización de diabetes mellitus tipo 1 - Señalización de IL-6 (Interleucina 6) -Diferenciación celular de T-Helper -Vías de señalización de OX40	(71)

Tabla número 3*: Estudios con animales para demostrar los cambios generados en los procesos biológicos debido al tratamiento antidepresivo a partir de análisis de transcriptomas.*

Tabla N°3: **ESTUDIOS CON ANIMALES: Comparación con Tratamiento Antidepresivo**			
Comparación del estudio	Procesos biológicos en transcritos ↑	Procesos biológicos en transcritos ↓	Referencias
-Ratas sometidas a estrés crónico leve impredecible vs Ratas sometidas a estrés expuestas a Imipramina	-Biosíntesis de espermina -Biosíntesis de espermidina - Vía de ubiquitinación de proteínas - Reparación de rotura de doble hebra de ADN -Biosíntesis de UDP-N-acetil-D-glucosamina Biosíntesis de UDP-N-acetil-D-galactosamina	- Señalización de hipertrofia cardíaca - Biosíntesis de GDP-manosa -Regulación de la motilidad basada en actina por Rho - Señalización de cáncer de pulmón de células pequeñas	(71)
- Ratas expuestas a estrés crónico impredecible vs Ratas expuestas a estrés crónico impredecible + Venlafaxina	-Neurogénesis -Brote de neuritas -Potenciación a largo plazo -Regulación de la transmisión sináptica -Supervivencia y mantenimiento de neuronas simpáticas y sensoriales		(68,72)
- Ratas expuestas a estrés crónico impredecible vs Ratas expuestas a estrés crónico impredecible + Mirtazapina	-Neurogénesis -Brote de neuritas -Potenciación a largo plazo -Regulación de la transmisión sináptica -Supervivencia y mantenimiento de neuronas simpáticas y sensoriales		(68,72)

Continuación Tabla número 3*: Estudios con animales para demostrar los cambios generados en los procesos biológicos debido al tratamiento antidepresivo a partir de análisis de transcriptomas.*

4.3 Efectos de la depresión sobre la expresión génica hipocampal en pacientes que padecen esta patología

La tabla número 4 muestra estudios realizados en muestras de hipocampo humanos post-mortem. En ellos se determinó las diferencias en la expresión de genes entre pacientes depresivos que realizaron suicidio vs pacientes sanos que fallecieron por otras causas no relacionadas al TDM. En el caso de los estudios en humanos, no existen comparaciones para el tratamiento antidepresivo. En la tabla N°4 se observa que, en general, procesos neuroplásticos disminuyen en pacientes con TDM, y que los procesos inflamatorios aumentan.

Tabla N°4: **ESTUDIOS EN HUMANOS**			
Comparación del estudio	Procesos biológicos en transcritos ↑	Procesos biológicos en transcritos ↓	Referencias
-Grupo de pacientes con TDM que se suicidaron v/s Grupo de pacientes que murieron por otra causa	-Procesos neuroinflamatorios	- Inmunidad innata - Factores transcripcionales	(73)
-Grupo de pacientes con TDM que se suicidaron v/s Grupo de pacientes que murieron por otra causa		-Neurogénesis -Brote de neuritas -Potenciación a largo plazo -Regulación de la transmisión sináptica	(68,74)
-Grupo de pacientes con TDM que se suicidaron v/s Grupo de pacientes que murieron por otra causa		-Neurogénesis -Crecimiento de neuritas -Potenciación a largo plazo -Regulación de la transmisión sináptica -Supervivencia y mantenimiento de neuronas simpáticas y sensoriales	(68,75)
-Grupo de pacientes que se suicidaron v/s Grupo de pacientes que murieron por otra causa		-Neurogénesis -Crecimiento de neuritas	(76)

Tabla número 4: *Estudios en pacientes post-mortem para demostrar los cambios generados en los procesos biológicos a partir de análisis de transcriptomas debido a depresión mayor.*

4.4 Comparaciones entre modelos animales y pacientes con depresión mayor

Como se puede apreciar en los análisis obtenidos, múltiples procesos biológicos son comunes entre los estudios en humanos con TDM y estudios en modelos animales expuestos a estrés. En la figura 1 se representan los procesos biológicos disminuidos entre los modelos animales sometidos a estrés y pacientes depresivos, donde se aprecian cinco en común: neurogénesis, el brote de neuritas, la potenciación a largo plazo, la regulación de la transmisión sináptica y la supervivencia y mantenimiento de neuronas simpáticas y sensoriales.

Para estos procesos biológicos los genes asociados más comunes corresponden a BDNF y su receptor TrkB, los cuales presentan una disminución en su expresión. También se puede observar que el estrés/TDM aumentan procesos relacionados a la inflamación, donde los genes del factor de necrosis tumoral (TNFα) e interleucina 6 (IL6) eran los más destacados, los cuales aumentan.

Procesos biológicos exclusivos		Procesos biológicos en común
Animales (Bajo estrés)	Humanos	
-GTPasas sensibles al interferón gamma -Unión celular -Síntesis de hemoglobina -Diferenciación y migración de neutrófilos -Síntesis de colágeno -Remodelamiento vascular -Adhesión plaquetaria y cascada del complemento -Regulación transcripcional -Activación de receptores para glucocorticoides y mineralocorticoides	- Inmunidad innata - Factores transcripcionales	-Neurogénesis -Crecimiento de neuritas -Potenciación a largo plazo -Regulación de la transmisión sináptica -Supervivencia y mantenimiento de neuronas simpáticas y sensoriales -Neuroinflamación

Tabla número 5: *Procesos biológicos disminuidos en estudios en animales sometidos a estrés en comparación de estudios humanos con depresión mayor y que cometieron suicidio. Los estudios de animales poseen en total 15 procesos biológicos, los cuales 9 son exclusivos y 6 son comunes, y los estudios en humanos presentan 8, donde 2 son exclusivos y 6 comunes.*

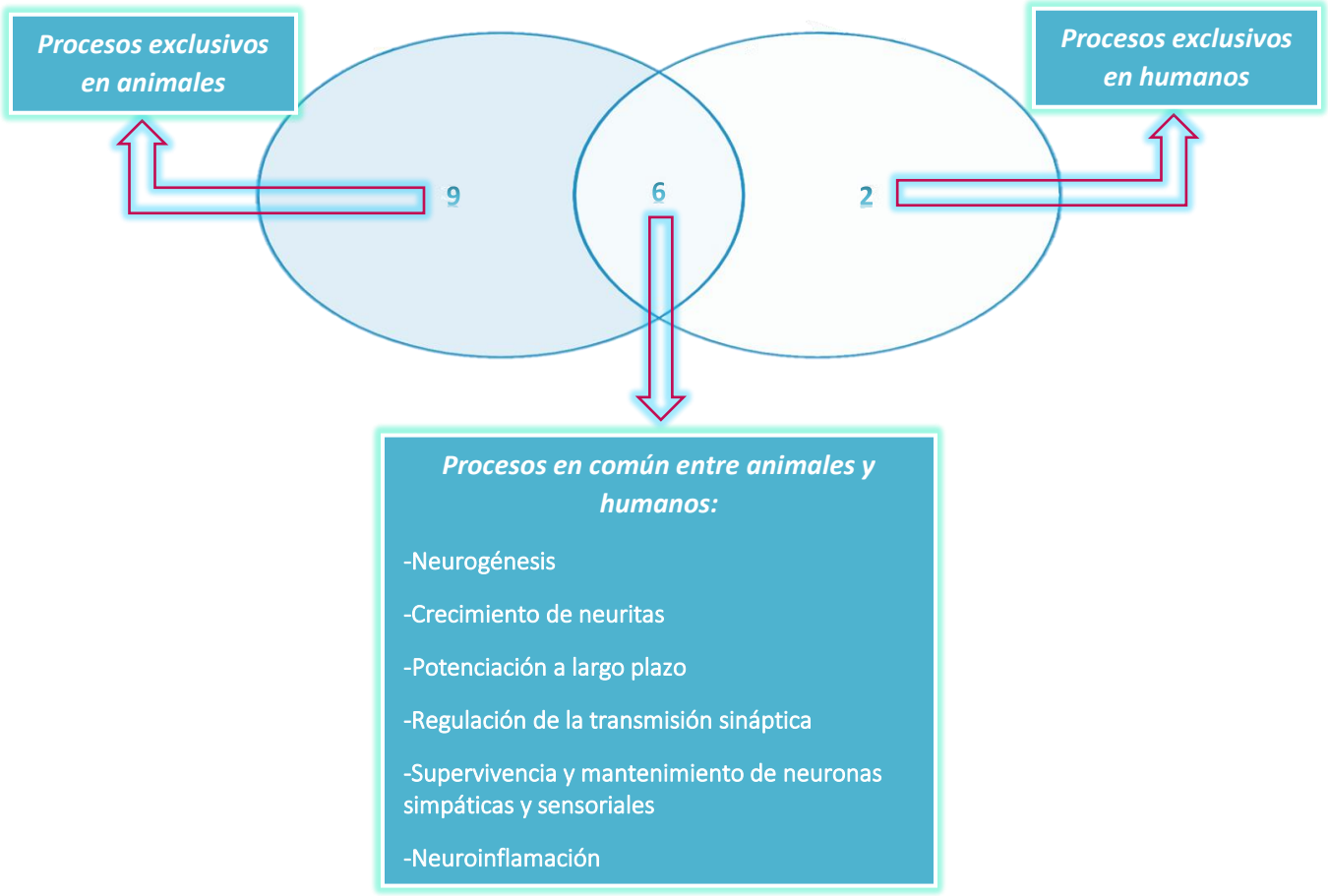


Figura número 1: *Número de procesos biológicos alterados en estudios de animales sometidos a estrés en comparación con estudios en humanos con depresión mayor y que cometieron suicidio. Los estudios de animales poseen en 15 total procesos biológicos alterados, donde 9 son exclusivos y los estudios en humanos presentan 8 procesos alterados, donde 2 son exclusivos. Ambos poseen 6 procesos en común.*

En la tabla N°6 se pueden observar los procesos biológicos comunes obtenidos en los estudios de animales y humanos, los cuales presentan una breve descripción.

Procesos biológicos mayormente involucrados		Genes más representativos en pacientes post-mortem con TDM y modelos animales	Referencias
Neurogénesis	La generación de nuevas neuronas en el cerebro de los mamíferos	BDNF *NGF **CREB	(30,77,78)
Crecimiento de neuritas	Generación de nuevas ramificaciones adicionales para establecer nuevos enlaces entre neuronas existentes	BDNF NGF CREB	(30,79,80)
Potenciación a largo plazo	Consiste en el fortalecimiento persistente de la eficacia sináptica lo que lleva a un aumento duradero en la transmisión de señales entre las neuronas	BDNF	(81)
Regulación de la trasmisión sináptica	Mantenimiento de una buena comunicación sináptica entre neuronas presinápticas y post sinápticas para un buen funcionamiento cerebral	BDNF NGF	(82,83)
Mantenimiento de neuronas sinápticas y sensoriales	Consiste en conservar el buen funcionamiento neuronal el mayor tiempo posible, por lo que a través de ciertas proteínas protectoras como la Nicotinamida mononucleótido adeniltransferasa (NMAT) se podrá soportar las demandas de cargas de trabajo y mitigar el daño causado por el estrés oxidativo, las lesiones, los compuestos tóxicos y el estrés genético	BDNF NGF	(84–86)
Neuroinflamación	Respuesta inflamatoria dentro del sistema nervioso central, debido a la activación del sistema inmune innato	TNFα IL6	(87)

***Tabla número 6**: Descripción de los procesos biológicos mayormente involucrados en los resultados obtenidos de los estudios, el tipo de estudio y los genes más representativos. *NGF (Factor de crecimiento nervioso) **CREB (factor transcripcional de unión al elemento de respuesta de C-AMP)*

5. DISCUSIÓN

Si bien la hipótesis de las monoaminas sigue vigente y es el marco conceptual que predomina para entender la neurobiología de la depresión mayor, existen nuevos estudios que establecen la participación de otros mecanismos moleculares en la fisiopatología de este trastorno psiquiátrico. Es así que, con la ayuda del análisis de la expresión génica se ha logrado obtener aún más información sobre la génesis de esta enfermedad. Por otra parte, gracias a estas investigaciones es posible analizar los cambios en la expresión de genes en respuesta al tratamiento antidepresivo y relacionarlos con los efectos terapéuticos esperados de estos fármacos. En este contexto, el hipocampo es una de las áreas cerebrales mayormente afectadas por el estrés y la depresión mayor, por lo que resulta fundamenta analizar la expresión génica de esta estructura (88).

Los principales hallazgos relacionados a los cambios en la expresión génica hipocampal inducidos por estrés/TDM, corresponden la disminución de procesos biológicos neuronales, tales como, la neurogénesis, el crecimiento de neuritas, la potenciación a largo plazo, la regulación de la transmisión sináptica y el mantenimiento de neuronas sinápticas y sensoriales. También se observó que el estrés/TDM genera un aumento en la expresión de genes relacionados a la neuroinflamación. Por otra parte, el TAD en los estudios de modelos animales demostró prevenir/revertir estos efectos en la expresión de genes, lo que lleva un aumento de los procesos biológicos neuronales mencionados anteriormente, además de una disminución de la expresión de aquellos genes relacionados a inflamación. De esta manera se comprueba el hecho que tanto la génesis de la DM y el efecto terapéutico del TAD estarían mediados por variaciones en la expresión génica a nivel del hipocampo, relacionados a mecanismos diferentes a los planteados por la teoría monoaminérgica. Cabe destacar que los genes involucrados en dichas variaciones son transversales a las distintas teorías que intentan explicar la fisiopatología del TDM.

5.1 Alteración en la expresión de genes relacionados al crecimiento y diferenciación neuronal

Es ampliamente conocido que en el hipocampo adulto ocurren procesos neuroplásticos como la neurogénesis y remodelación dendrítica, los cuales son necesarios para el correcto funcionamiento de esta estructura (89). Entonces, gracias a estudios transcriptómicos se ha determinado que estos procesos son afectados negativamente por patologías como la depresión mayor o, incluso en modelos animales de depresión como la exposición crónica a estrés (Tablas 2 y 4).

Dentro de los estudios con modelos animales sometidos a estrés y pacientes con depresión mayor destaca la disminución de la expresión génica de factores neurotróficos como el factor de crecimiento nervioso (NGF) y el BDNF. Dichos factores (también conocidos como neurotrofinas) no solo cumplen con funciones de supervivencia neuronal, sino que también desempeñan una labor importante en el mantenimiento en la citoarquitectura del cerebro adulto, por lo que una desregulación en la expresión de estos genes estaría relacionado a un estado de atrofia hipocampal (52,90). También tienen un rol importante en la plasticidad neuronal y procesos relacionados a la memoria y aprendizaje espacial, en particular en las etapas de adquisición, almacenamiento y utilización de los recuerdos para la toma de decisiones (90)

El NGF fue el primer factor neurotrófico descubierto, y se le han atribuido funciones tales como promover el crecimiento y la supervivencia de las neuronas colinérgicas del cerebro anterior en el sistema nervioso central y a nivel periférico de las células nerviosas simpáticas y sensoriales (91).

Por otra parte, destaca la disminución de la expresión génica de BDNF en ambos tipos de estudios en presencia de estrés/TDM. Esta neurotrofina ha demostrado estar presente en diversos procesos requeridos para el buen funcionamiento de un cerebro maduro (92). Mediante el uso de una cepa de ratones knockout (KO) para BDNF, se demostró que el déficit de éste produce un deterioro en la potenciación a largo plazo hipocampal (93). Un año después Patterson et al. (94) realizó un estudio *in vitro* en rebanadas de hipocampo de ratas KO para BDNF, donde se logró

demostrar que al estimular estas muestras con el péptido recombinante producía una reversión en la disminución de la potenciación a largo plazo y mejoraba la transmisión sináptica (94). Por otra parte, estudios en ratas KO para BDNF han demostrado que la deprivación de esta neurotrofina genera problemas de memoria y aprendizaje espacial, asimismo el aumento de este factor a través de ejercicio mejoraba estas habilidades (95,96). También se ha demostrado que, mediante el estudio en ratas KO para BDNF en el hipocampo, se desarrollan otras conductas tipo depresivas como la anhedonia en la prueba de preferencia a la sucralosa (97).

Además, se ha demostrado que el BDNF promueve la supervivencia neuronal a través de la activación del factor transcripcional de unión al elemento de respuesta del AMP cíclico (CREB), el cual también presentó una disminución en su expresión dentro de los estudios en modelos animales y de pacientes post-mortem con TDM (98). Este factor transcripcional también promueve la sobrevida celular y la neurogénesis del hipocampo adulto, y se ve involucrado en procesos como la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria (88,99). Es así que, dentro de los estudios de animales sometidos a estrés presentados en este seminario, se observó que la expresión de los genes NGF, CREB y principalmente BDNF disminuye en comparación a los grupos control, mientras que el tratamiento antidepresivo produce un aumento de la expresión de éstos. En este contexto, un estudio en ratas sometidas a la prueba de natación forzada demostró que el tratamiento antidepresivo combinado con actividad física aumenta aún más los niveles de BDNF a nivel hipocampal (100). Además, estas ratas aumentaban el tiempo de natación, por lo que el aumento de BDNF podría correlacionarse con estos efectos de tipo antidepresivo (100). Por otra parte, un estudio *in vitro* demostró una disminución de BDNF en neuronas hipocampales de ratas al remover el suplemento B27 del medio de cultivo, el cual contiene una gran cantidad de antioxidantes que son necesarias para promover la supervivencia neuronal a largo plazo (101,102). Usando este modelo, se demostró que inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como paroxetina, fluoxetina y escitalopram, inhibidores de la MAO, como tranilcipromina y un antidepresivo tricíclico como imipramina, revirtieron los efectos

producidos por la remoción de dicho suplemento (102). Este efecto es acompañado por un aumento significativo en el crecimiento de neuritas (102). Aunque estos medicamentos tengan como mecanismo de acción principal intervenir en la liberación de monoaminas, también poseen efectos sobre la señalización rio abajo de BDNF lo que da soporte a la teoría de factores neurotróficos.

Se ha logrado evidenciar que a bajas dosis de un anestésico como la ketamina se pueden observar efectos antidepresivos en poco tiempo (103). Este medicamento posee un mecanismo de acción único el cual consiste en el antagonismo de los receptores N-methyl-D-aspartato (NMDA) de las interneuronas de ácido γ-aminobutírico (GABA), las cuales presentan una función inhibitoria de las neuronas glutaminérgicas (104). De esta manera se permite una mayor liberación de glutamato que actúa sobre los receptores α-amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA) (104,105). Este mecanismo además potencia la exocitosis de BDNF, el cual activara a su receptor TrkB y sus vías de señalización rio abajo (105). Es así como se demostró que en ratas sometidas a estrés y administradas con ketamina, se previene la disminución de la potenciación a largo plazo (LTP) y la disminución de las subunidades del receptor de NMDA a nivel sináptico, inducidas por el estrés (106). Este hallazgo nos indica la posibilidad de que el sistema GABA/Glutamato estaría fuertemente relacionado a la teoría de los factores neurotróficos.

Otros estudios han demostrado que la alteración de la expresión génica y los niveles de proteínas de factores neurotróficos no solo ocurre a nivel central, si no que se ha podido observar cambios de éstos a nivel periférico en un contexto patológico. Se ha demostrado que, pacientes que padecían depresión a los cuales nunca se les había administrado una terapia antidepresiva o la habían abandonado por varios días, poseían niveles menores de BNDF en muestras de suero y plasma sanguíneo (107). Otro estudio demostró que pacientes que padecían depresión mayor y conductas suicidas tenían una menor concentración de BDNF a nivel plasmático, incluso si eran comparados con pacientes que también cursaban con este trastorno (108). Por otro lado, en un estudio realizado por Rojas en el año 2011, donde se

comparaba los niveles de BNDF en suero sanguíneo en pacientes antes y después de la administración de Venlafaxina (IRSN), se demostró que el tratamiento farmacológico aumentó los niveles de BNDF en suero de estos pacientes tras la primera semana de la administración de este antidepresivo (109).

También la disminución de BDNF se asocia a otras enfermedades neurodegenerativas (110). En este contexto, estudios demuestran que en pacientes post-mortem que padecían Alzheimer tenían niveles menores de BDNF a nivel hipocampal (111,112). Es posible que la disminución de este factor neurotrófico explique el deterioro cognitivo que se genere en el TDM como también en patologías neurodegenerativas (113).

De esta forma, estos hallazgos contribuyen a la hipótesis neurotrófica de la depresión, la cual indica un déficit de BDNF asociado al TDM, y un aumento de este en respuesta al tratamiento con antidepresivos (114).

5.2 Alteración en la expresión de genes relacionados a la inflamación

Se ha reportado que el hipocampo posee una gran cantidad de microglías y astrocitos, los cuales corresponden a células que participan de la respuesta inmune primaria del sistema nervioso central. Éstos se comunican a través de moléculas como citocinas y quimiocinas y son esenciales para los procesos de reparación inmunitaria y el mantenimiento de la homeostasis neuronal durante enfermedades infecciosas, traumatismos, isquemia, tumores cerebrales y trastornos autoinmunes (115,116). Sin embargo, una activación prolongada, como en ocurre en enfermedades neurodegenerativas, puede causar un aumento significativo en la producción y expresión de citocinas proinflamatorias y, por ende, volverse cada vez más disfuncionales y perder sus propiedades neuroprotectoras (115). Entonces, un aumento de citocinas proinflamatorias puede llevar a la alteración de la barrera hematoencefálica, lo que lleva a que los linfocitos y citocinas que están activadas transmigren desde la circulación periférica hacia el cerebro (117).

Es así que, en los resultados obtenidos en las tablas de los estudios en modelos animales bajo estrés y pacientes que padecen depresión mayor, se puede observar que hay un aumento de los procesos neuroinflamatorios. Dentro de estos destacaban genes como TNFα y la interleucina 6, los cuales pertenecen a la familia de citocinas proinflamatorias (118).

Para estudiar el efecto de la inflamación en el sistema nervioso central, se utiliza la administración de lipopolisacáridos (LPS) obtenidos de la pared bacteriana Gram negativa, con el objetivo de inducir un estado inflamatorio generalizado (119). Es así que, en el año 1994 se realizó un estudio en ratas que demostró que al inyectarles LPS intraperitoneal, aumentaba la expresión génica TNFα e IL6 en el hipocampo (120). Otro estudio realizado en ratas demostró que administrar LPS a nivel sistémico, se generó un aumento de TNFα y de IL6 sérico (121). Este aumento llevo a ‘’comportamientos de enfermedad’’ los que consistían en una disminución en el ejercicio voluntario y en la ingesta de alimentos, los cuales son conductas similares a los criterios diagnósticos de la depresión mayor en humanos (121).

Por otra parte, se demostró un aumento del transcrito de TNFα a nivel hipocampal, sin cambios en el transcrito de IL6, tanto en ratas expuestas a estrés crónico, como también a la administración central de LPS (122). Adicionalmente se observó un aumento de conductas depresivas en ambos grupos, las cuales consistían en una disminución en la preferencia de sacarosa, una disminución en el peso corporal y un mayor tiempo de inmovilidad en la prueba de la suspensión de cola (122). En contraste, otro estudio demostró que ratas expuestas a estrés por restricción de movimiento, presentan un aumento en la expresión de IL6 a nivel hipocampal, pero no había cambios significativos en los niveles de TNFα, acompañado de un aumento de tiempo de inmovilidad en la prueba de natación forzada y una disminución en la preferencia por el consumo de sucralosa (123). Entonces, estos resultados sugieren que no todos los tipos de estrés generan el mismo cambio en la expresión de genes relacionados a procesos proinflamatorios.

Interesantemente, un estudio realizado en humanos midió la cantidad de citocinas séricas en un grupo control comparado con pacientes que padecen depresión mayor sin tratamiento antidepresivo, donde se observó que los pacientes depresivos presentaban niveles mayores de TNFα (124).

Por otra parte, mediante el uso del trazador exógeno llamado 5'-bromo-2' desoxiuridina (BrdU) en combinación de marcadores neuronales endógenos, se ha logrado medir neurogénesis en el SNC adulto (125). Entonces, usando esta estrategia, un estudio demostró que la administración de LPS produce una diminución de la neurogénesis hipocampal en ratas, la cual se asocia a un aumento de IL-6 en el hipocampo (126). Además, otro estudio demostró una disminución de un 63% de la neurogénesis hipocampal en ratones transgénicos que expresan de manera crónica IL-6 (127). En este contexto, existen medicamentos que pueden inhibir citocinas como es el caso de Infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico murino que neutraliza al TNFα y de esta manera evitar que se una a sus receptores naturales (128). Se ha demostrado que la administración de Infliximab a ratas, las cuales fueron sometidas a estrés crónico impredecible, logró revertir la disminución

de BDNF y el deterioro en la memoria espacial inducidas por el estrés, lo que se asocia a un aumento de la neurogénesis (129).

Es así como, un estudio efectuado en ratas a las cuales se les administro desipramina crónica (21 días), para luego ser inyectadas con LPS, logró demostrar que este antidepresivo tricíclico disminuía los niveles plasmáticos de TNFα, y disminuía conductas como anorexia en relación con el grupo inyectado solo con LPS (130). Otro estudio en ratas demostró que el uso de antidepresivos tricíclicos como Imipramina y clomipramina inhibían la activación de los astrocitos y la microglía, y por ende fue posible observar una disminución en la producción de TNFα a nivel hipocampal (131). Por otra parte, una investigación realizada en humanos demostró que, pacientes diagnosticados de depresión mayor, tras 6 semanas de administración de inhibidores de la recaptación de la serotonina (no indica medicamento especifico) se observó una disminución significativa de IL-6 sérico (132). Estos estudios fueron comparados con la tabla n°3 de esta revisión, lo que ayuda a evidenciar que los antidepresivos tricíclicos poseen una posible función antiinflamatoria a nivel central.

Entonces, es posible afirmar que estos hallazgos contribuyen a la hipótesis proinflamatoria, donde se ha observado una desregulación en la actividad del sistema inmune y los niveles de citocinas a nivel central en pacientes que padecen depresión mayor y patologías neurodegenerativas (133). Por otra parte, los estudios en modelos animales con antidepresivos mostraron una reversión de estos efectos proinflamatorios provocados por el estrés, lo que indica que su acción en el sistema inmune podría ser una parte importante de sus efectos clínicos (134). A pesar de que estos hallazgos sean concordantes con los resultados de estudios anteriores, aún falta más información para esclarecer esta hipótesis.

Es importante señalar que, aunque los estudios expuestos en este seminario hayan sido en presencia de TDM/estrés, aun no se ha logrado demostrar si la alteración de genes a nivel hipocampal corresponde a la causa o una consecuencia de esta patología. A pesar de esto, fue posible evidenciar que estos cambios en la expresión

génica en esta área cerebral se relacionan con la fisiopatología de la depresión mayor, y que es posible prevenir/revertir estas alteraciones a través de la terapia antidepresiva.

6. CONCLUSIÓN

Si bien el objetivo principal de la terapia antidepresiva es la remisión completa de los síntomas y retorno del funcionamiento normal del diario vivir, el porcentaje de pacientes con depresión mayor que no responde adecuadamente a su tratamiento es alto. Esto podría explicarse debido a que la depresión mayor es una patología multicausal, la cual aún no se conoce por completo. Cabe destacar que su tratamiento solo se basa en la hipótesis de las monoaminas, lo que también podría explicar que exista un gran porcentaje de resistencia a la terapia. Es por esto que es fundamental conocer las bases moleculares de acción de estos fármacos frente a este trastorno. Por lo tanto, para mejorar los porcentajes de respuesta al tratamiento antidepresivo es importante seguir investigando sobre la fisiopatología de esta enfermedad.

En este contexto, los estudios de transcriptómica han demostrado ser una nueva herramienta que permiten conocer qué otras vías transduccionales son alteradas en la depresión mayor, y/o moduladas en respuesta al tratamiento antidepresivo, y de esta forma obtener nuevos blancos terapéuticos para tratar este trastorno.

La reciente investigación demuestra que los estudios transcriptómicos en el hipocampo en modelos de estrés en animales y en pacientes post-mortem con TDM presentan alteraciones comunes en la expresión de genes, las cuales son prevenidas y/o revertidas en aquellos estudios en modelos animales a los que se les administro terapia antidepresiva. Es así como se observa una alteración de la expresión génica de vías asociadas a procesos biológicos relacionados al crecimiento y diferenciación neuronal. Dentro de los genes más representativos se encuentra BDNF, NGF y CREB, los cuales se presentaban disminuidos frente a TDM/Estrés y aumentados en los estudios con modelos animales con tratamiento antidepresivo. También, se observó alteraciones en la expresión de genes relacionados a la neuroinflamación, donde los genes más destacados fueron TNFα e IL-6. Estos a diferencia de los genes anteriores presentaban un aumento frente al TDM/Estrés y una disminución ante la terapia antidepresiva en modelos animales.

Además, se logró demostrar que el tratamiento antidepresivo en modelos animales, también mediante cambios en la expresión génica hipocampal, está asociado a la remisión de la sintomatología depresiva. Aunque esta terapia se basa en la teoría monoaminérgica también posee otros mecanismos no descritos como canónicos. Los modelos animales han demostrado una relación entre cambios de expresión de génica en el hipocampo con mejora de sintomatología depresiva. Es posible que estas vías alternativas puedan representar nuevas dianas terapéuticas para el trastorno depresivo mayor. Dentro estas nuevas vías observadas los estudios de transcriptomas con terapia antidepresiva destacan el aumento a la expresión de factores neurotróficos, principalmente BDNF y la disminución de citocinas proinflamatorias como el TNFα y la IL-6.

La detección de estas vías y genes particulares resulta clave para mejorar los efectos de la terapia antidepresiva, ya que podrían corresponder a una potencial nueva diana terapéutica para tratar la depresión mayor, y de esta manera revertir los altos porcentajes de pacientes que no responden adecuadamente a los antidepresivos actuales.

Además, queda demostrado en este seminario que, a pesar de que la teoría monoaminérgica ha dominado el campo de estudio de la DM y ha servido de base para el tratamiento farmacológico actual, existen vías alternativas las cuales presentan un rol importante en la fisiopatología de la depresión mayor, lo que explicaría su multicausalidad y también porque no todos los pacientes obtienen buenos resultados frente a la terapia antidepresiva. Así mismo, los resultados de este seminario indican un rol preponderante de la estructura hipocampal en el contexto de la depresión mayor. En apoyo a esta idea, múltiples estudios indican que el hipocampo, al ser una de las áreas cerebrales mayormente afectadas por la depresión mayor, correspondería a una estructura de interés para investigar otras causas que expliquen esta patología. Esta zona en el cerebro cumple un papel fundamental en los distintos tipos de memoria y aprendizaje, además de la producción de nuevas neuronas en el cerebro adulto, por lo que la atrofia generada por la depresión mayor podría explicar el daño cognitivo que se genera en estos

pacientes. Además, posee una gran cantidad de receptores para glucocorticoides y mineralocorticoides, lo que modula la respuesta del eje HPA mediante una retroalimentación negativa, y que al mismo tiempo lo hace una zona altamente vulnerable al estrés.

Finalmente, a pesar de que el hipocampo presenta estas cualidades que lo hacen un posible nuevo objetivo de terapia antidepresiva, es importante no restringirse exclusivamente en esta zona, y considerar el resto del cerebro como una unidad de sistemas complejos, y de esta forma explicar la fisiopatología de la depresión mayor.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Kraus C, Kadriu B, Lanzenberger R, Zarate CA, Kasper S. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. Transl Psychiatry [Internet]. 2019;9(1). Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41398-019-0460-3

2. Pérez-padilla EA, Cervantes-ramírez VM, Hijuelos-garcía NA, Pineda-cortés JC, Salgado-burgos H. Prevalencia , causas y tratamiento de la depresión Mayor. 2017;28(2):73–98.

3. Pérez R. Tratamiento farmacológico de la depresión: actualidades y futuras direcciones. Revista de la Facultad de Medicina (México) [Internet]. 2017;60(5):7–16. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422017000500007

4. Palazidou E. The neurobiology of depression. Br Med Bull. 2012;101(1):127–45.

5. Salvo L, Saldivia S, Parra C, Rodríguez R, Cifuentes M, Acevedo P, et al. Clinical features of major depressive disorders treated in secondary health care facilities in chile | Características clínicas del trastorno depresivo mayor en tratamiento en el nivel secundario de atención. Rev Med Chil [Internet]. 2017;145(3):335–43. Available from: https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v145n3/art07.pdf

6. Manuel J, Eduardo L. Detección del trastorno depresivo mayor en atención primaria. Una revisión. Revista de la facultad de medicina. 2015;63:1–13.

7. Malgaroli M, Calderon A, Bonanno GA. Networks of major depressive disorder: A systematic review. Vol. 85, Clinical Psychology Review. Elsevier Inc.; 2021.

8. Bentley SM, Pagalilauan GL, Simpson SA. Major Depression. Medical Clinics of North America. 2014;98(5):981–1005.

9. Habibi Mehrdad Curran Stephen. Neuroimaging and depression. GM. 2012;42:33–8.

10. Pérez-Padilla EA, Cervantes-Ramírez VM, Hijuelos-García NA, Pineda-Cortes JC, Salgado-Burgos H. Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión mayor. REVISTA BIOMÉDICA [Internet]. 2017 Jun 14 [cited 2021 Apr 16];28(2):73–98. Available from: http://revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/557

11. Hernández HC, Coronel PL, Aguilar JC, Rodríguez EC. Neurobiology of major depression and its pharmacological treatment. Salud Mental. 2016;39(1):47–58.

12. Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. Exp Clin Psychopharmacol. 2015;23(1):1–21.

13. Mulinari S. Monoamine theories of depression: Historical impact on biomedical research. J Hist Neurosci. 2012;21(4):366–92.

14. Sheppard H, ZIMMERMAN J H. Reserpine and the levels of serotonin and norepinephrine in the brain. Nature. 1960 Jan 2;185:40–1.

15. Krishnan KR. MAOIs Revisited: Their Role in Depressive Disorders. Vol. 68, J Clin Psychiatry. 2007.

16. Bus BAA, Molendijk ML, Tendolkar I, Penninx BWJH, Prickaerts J, Elzinga BM, et al. Chronic depression is associated with a pronounced decrease in serum brain-derived neurotrophic factor over time. Mol Psychiatry. 2015 May 30;20(5):602–8.

17. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. The link between childhood trauma and depression: Insights from HPA axis studies in humans. Psychoneuroendocrinology. 2008 Jul;33(6):693–710.

18. Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Toward a Comprehensive Developmental Model for Major Depression in Women. Vol. 159, Am J Psychiatry. 2002.

19. Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Toward a Comprehensive Developmental Model for Major Depression in Men [Internet]. Vol. 163, Am J Psychiatry. 2006. Available from: http://ajp.psychiatryonline.org

20. Lopizzo N, Chiavetto LB, Cattane N, Plazzotta G, Tarazi FI, Pariante CM, et al. Gene-environment interaction in major depression: Focus on experience-dependent biological systems. Front Psychiatry. 2015;6(MAY):1–12.

21. Carroll BJ. The dexamethasone suppression test for melancholia. British Journal of Psychiatry. 1982;140(3):292–304.

22. Tajima-Pozo K, Montes-Montero A, Güemes I, González-Vives S, Díaz-Marsá M, Carrasco JL. Aportaciones de los tests de supresión de cortisol al conocimiento de los trastornos psiquiátricos: Revisión narrativa de la literatura. Vol. 60, Endocrinologia y Nutricion. 2013. p. 396–403.

23. Villanueva R. Neurobiology of major depressive disorder. Neural Plast. 2013;2013.

24. Simon GE, Savarino J, Operskalski B, Wang PS. Suicide risk during antidepressent treatment. American Journal of Psychiatry. 2006;163(1):41–7.

25. Zhou QG, Zhu LJ, Chen C, Wu HY, Luo CX, Chang L, et al. Hippocampal neuronal nitric oxide synthase mediates the stress-related depressive behaviors of glucocorticoids by downregulating glucocorticoid receptor. Journal of Neuroscience. 2011 May 25;31(21):7579–90.

26. Huang CW, Lui CC, Chang WN, Lu CH, Wang YL, Chang CC. Elevated basal cortisol level predicts lower hippocampal volume and cognitive decline in Alzheimer's disease. Journal of Clinical Neuroscience. 2009 Oct;16(10):1283–6.

27. Masi G, Brovedani P. The Hippocampus, Neurotrophic Factors and Depression. CNS Drugs. 2011;25(11):913–31.

28. Lee BH, Kim YK. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. Psychiatry Investig. 2010;7(4):231–5.

29. Wei Z, Liao J, Qi F, Meng Z, Pan S. Evidence for the contribution of BDNF-TrkB signal strength in neurogenesis: An organotypic study. Neurosci Lett [Internet]. 2015;606:48–52. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2015.08.032

30. Olivares JD, Juárez E, García F. El hipocampo: neurogénesis y aprendizaje. Rev Med UV. 2015;(September):20–8.

31. Kovacs D, Kovacs P, Eszlari N, Gonda X, Juhasz G. Psychological side effects of immune therapies: symptoms and pathomechanism. Vol. 29, Current Opinion in Pharmacology. Elsevier Ltd; 2016. p. 97–103.

32. Pollak Y, Yirmiya R. Cytokine-induced changes in mood and behaviour: Implications for "depression due to a general medical condition", immunotherapy and antidepressive treatment. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2002;5(4):389–99.

33. Schiepers OJG, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. Vol. 29, Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. Elsevier Inc.; 2005. p. 201–17.

34. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. Asian J Psychiatr [Internet]. 2017;27:101–11. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025

35. Sullivan PF, Michael Neale FC, Kendler KS. Reviews and Overviews Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis [Internet]. Vol. 157, Am J Psychiatry. 2000. Available from: http://views.vcu.edu/pub/mx/examples/mdreview.

36. Duncan AE, Munn-Chernoff MA, Hudson DL, Eschenbacher MA, Agrawal A, Grant JD, et al. Genetic and environmental risk for major depression in African-American and European-American women. Twin Research and Human Genetics. 2014;17(4):244–53.

37. Foley DL, Neale MC, Gardner CO, Pickles A, Kendler KS. Article Major Depression and Associated Impairment: Same or Different Genetic and Environmental Risk Factors? [Internet]. Vol. 160, Am J Psychiatry. 2003. Available from: http://ajp.psychiatryonline.org

38. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. Major depression and phobias: the genetic and environmental sources of comorbidity. Vol. 23, Psychological Medicine. 1993.

39. Keers R, Uher R. Gene-environment interaction in major depression and antidepressant treatment response. Curr Psychiatry Rep. 2012;14(2):129–37.

40. Fernandez-Pujals AM, Adams MJ, Thomson P, McKechanie AG, Blackwood DHR, Smith BH, et al. Epidemiology and heritability of major depressive disorder, stratified by age of onset, sex, and illness course in generation Scotland: Scottish family health study (GS: SFHS). PLoS One. 2015;10(11):1–18.

41. Diaz Villa BA, González González C. Actualidades en neurobiología de la depresión. Rev Lationam Psiquitría. 2012;11(3):106–15.

42. Heerlein A. Tratamientos farmacológicos antidepresivos [Internet]. Vol. 40, Revista Chilena de Neuro-Psiquiatria. Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía; 2002 [cited 2021

Apr 18]. p. 21–45. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272002000500003&lng=en&nrm=iso&tlng=en

43. Brigitta B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. Dialogues Clin Neurosci. 2002 Mar 31;4(1):7–20.

44. Vasiliu O. Investigational Drugs for the Treatment of Depression (Part 1): Monoaminergic, Orexinergic, GABA-Ergic, and Anti-Inflammatory Agents. Front Pharmacol. 2022 Jun 14;13.

45. Quintana Rodriguez I, Velazco Fajardo Y. Reacciones adversas de los antidepresivos: consideraciones actuales. Rev medica electron. 2018;40(2):420–32.

46. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Drug use, impaired driving and traffic accidents [Internet]. Vol. 8, Insight Series. 2008. 1–196 p. Available from: https://biblio.ugent.be/publication/600598/file/602651

47. Knierim JJ. The hippocampus. Current Biology. 2015;25(23):R1116–21.

48. Hannula DE, Duff MC. The Hippocampus from Cells to Systems: Structure, Connectivity, and Functional Contributions to Memory and Flexible Cognition. The Hippocampus from Cells to Systems: Structure, Connectivity, and Functional Contributions to Memory and Flexible Cognition. 2017. 1–589 p.

49. Jankord R, Herman JP. Author Manuscript ADRENOCORTICAL FUNCTION DURING ACUTE AND CHRONIC. 2009;64–73.

50. Carmichael O, Lockhart S. Neurotrophins and. Brain Imaging in Behavioral Neuroscience [Internet]. 2012;(November 2011):289–320. Available from: http://link.springer.com/chapter/10.1007/7854_2011_176

51. Campbell S, Macqueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. Vol. 29, J Psychiatry Neurosci. 2004.

52. Gradin VB, Pomi A. The role of hippocampal atrophy in depression: A neurocomputational approach. J Biol Phys. 2008;34(1-2 SPEC. ISS.):107–20.

53. Catalunya R de, Statistician TA. Anova Microarrays. 2005;(1998):10–5.

54. Mehta D, Menke A, Binder EB. Gene expression studies in major depression. Vol. 12, Current Psychiatry Reports. 2010. p. 135–44.

55. Cos MG. Nuevos métodos de diagnóstico molecular Transcriptómica (mARN y miR). Gh Continuada [Internet]. 2010;9(4):155–65. Available from: https://colombia.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/infografia-2-semana_andina.pdf

56. Gormanns P, Mueller NS, Ditzen C, Wolf S, Holsboer F, Turck CW. Phenome-transcriptome correlation unravels anxiety and depression related pathways. J Psychiatr Res. 2011;45(7):973–9.

57. Mehta D, Menke A, Binder EB. Gene expression studies in major depression. Vol. 12, Current Psychiatry Reports. 2010. p. 135–44.

58. Hernandez LM, Kim M, Hoftman GD, Haney JR, de la Torre-Ubieta L, Pasaniuc B, et al. Transcriptomic Insight Into the Polygenic Mechanisms Underlying Psychiatric Disorders. Biol Psychiatry [Internet]. 2021;89(1):54–64. Available from: https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.06.005

59. Parisi C, Italiano H, Aires DB. Microarray. ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA. 2014;36(1)(January 2005):15–9.

60. Hrdlickova R, Toloue M, Tian B. RNA-Seq methods for transcriptome analysis. Wiley Interdiscip Rev RNA. 2017;8(1).

61. Cieślik K, Sowa-Kućma M, Ossowska G, Legutko B, Wolak M, Opoka W, et al. Chronic unpredictable stress-induced reduction in the hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene expression is antagonized by zinc treatment. Pharmacological Reports. 2011;63(2):537–43.

62. Arango V, Underwood MD, Boldrini M, Tamir H, Kassir SA, Hsiung SC, et al. Serotonin 1A receptors, serotonin transporter binding and serotonin transporter mRNA expression in the brainstem of depressed suicide victims. Neuropsychopharmacology. 2001;25(6):892–903.

63. Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: Role in mood disorders. Neuropsychopharmacology. 2008;33(1):73–83.

64. G. Peñalva R. Neurotransmisión serotoninérgica en el hipocampo : Interacciones con el sistema de la hormona liberadora de corticotrofina y el ciclo de vigilia-sueño en roedores. 2001;1–180. Available from: https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/download/tesis/tesis_n3321_Penalva.pdf

65. Alfonso J, Frasch AC, Flügge G. Chronic Stress, Depression and Antidepressants: Effects on Gene Transcription in the Hippocampus starting to emerge. We summarize here recent findings on the alterations of gene expression in the hippocampus of chronically stressed and antidepressant treated animals. Vol. 16, Reviews in the Neurosciences. 2005.

66. Stankiewicz AM, Goscik J, Majewska A, Swiergiel AH, Juszczak GR. The effect of acute and chronic social stress on the hippocampal transcriptome in Mice. PLoS One. 2015;10(11):1–25.

67. Gray JD, Rubin TG, Hunter RG, McEwen BS. Hippocampal gene expression changes underlying stress sensitization and recovery. Mol Psychiatry. 2014;19(11):1171–8.

68. Murray PS, Holmes P v. An overview of brain-derived neurotrophic factor and implications for excitotoxic vulnerability in the hippocampus. Int J Pept. 2011;2011.

69. Floriou-Servou A, von Ziegler L, Stalder L, Sturman O, Privitera M, Rassi A, et al. Distinct Proteomic, Transcriptomic, and Epigenetic Stress Responses in Dorsal and Ventral

Hippocampus. Biol Psychiatry [Internet]. 2018;84(7):531–41. Available from: https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.02.003

70. Lisowski P, Juszczak GR, Goscik J, Stankiewicz AM, Wieczorek M, Zwierzchowski L, et al. Stress susceptibility-specific phenotype associated with different hippocampal transcriptomic responses to chronic tricyclic antidepressant treatment in mice. BMC Neurosci. 2013;14.

71. Patrício P, Mateus-Pinheiro A, Irmler M, Alves ND, Machado-Santos AR, Morais M, et al. Differential and Converging Molecular Mechanisms of Antidepressants' Action in the Hippocampal Dentate Gyrus. Neuropsychopharmacology. 2015;40(2):338–49.

72. Zhang Y, Gu F, Chen J, Dong W. Chronic antidepressant administration alleviates frontal and hippocampal BDNF deficits in CUMS rat. Brain Res. 2010;1366:141–8.

73. Mahajan GJ, Vallender EJ, Garrett MR, Challagundla L, Overholser JC, Jurjus G, et al. Altered neuro-inflammatory gene expression in hippocampus in major depressive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2018;82(September 2017):177–86.

74. Yogesh Dwivedi PHSRMS. Altered Gene Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Receptor Tyrosine Kinase Bin Postmortem Brain of Suicide Subjects. Biotechnology. 2003 Aug;60.

75. Banerjee R, Ghosh AK, Ghosh B, Bhattacharyya S, Mondal AC. Decreased mRNA and protein expression of BDNF, NGF, and their receptors in the hippocampus from suicide: An analysis in human postmortem brain. Clin Med Insights Pathol. 2013;(6):1–11.

76. Dwivedi Y, Jagadeesh ;, Rao S, Rizavi HS, Kotowski J, Conley RR, et al. Abnormal Expression and Functional Characteristics of Cyclic Adenosine Monophosphate Response Element Binding Protein in Postmortem Brain of Suicide Subjects. 2003.

77. Regulation of adult hippocampal neurogenesis-implications for novel theories of major depression 1.

78. Shohayeb B, Diab M, Ahmed M, Ng DCH. Factors that influence adult neurogenesis as potential therapy. Vol. 7, Translational Neurodegeneration. BioMed Central Ltd.; 2018.

79. Ib T, Benner M, Sanhueza O, Roza I, Sist EL, Nervioso Humano E. Plasticidad neuronal Related papers ESQUIZOFRENIA.

80. CREB: A Major Mediator of Neuronal Neurotrophin Responses.

81. Shors TJ, Matzel LD. Long-term potentiation: What's learning got to do with it? Vol. 20, Behavioral and Brain Sciences. 1997. p. 597–655.

82. Casillas-Espinosa PM, Powell KL, O'Brien TJ. Regulators of synaptic transmission: roles in the pathogenesis and treatment of epilepsy. Vol. 53 Suppl 9, Epilepsia. 2012. p. 41–58.

83. Schuman E. Neurotrophin regulation of synaptic transmission. 1999;

84. Ali YO, Li-Kroeger D, Bellen HJ, Zhai RG, Lu HC. NMNATs, evolutionarily conserved neuronal maintenance factors. Vol. 36, Trends in Neurosciences. 2013. p. 632–40.

85. Razavi S, Nazem G, Mardani M, Esfandiari E, Esfahani S, Salehi H. Neurotrophic factors and their effects in the treatment of multiple sclerosis. Adv Biomed Res. 2015;4(1):53.

86. Sakamoto K, Karelina K, Obrietan K. CREB: A multifaceted regulator of neuronal plasticity and protection. Vol. 116, Journal of Neurochemistry. 2011. p. 1–9.

87. Ransohoff RM, Schafer D, Vincent A, Blachère NE, Bar-Or A. Neuroinflammation: Ways in Which the Immune System Affects the Brain. Neurotherapeutics. 2015 Oct 1;12(4):896–909.

88. Regulation of adult hippocampal neurogenesis-implications for novel theories of major depression 1.

89. Alfonso J, Frasch AC, Flugge G. Chronic stress, depression and antidepressants: Effects on gene transcription in the hippocampus. Rev Neurosci. 2005;16(1):43–56.

90. von Bohlen und Halbach O, von Bohlen und Halbach V. BDNF effects on dendritic spine morphology and hippocampal function. Vol. 373, Cell and Tissue Research. Springer Verlag; 2018. p. 729–41.

91. Aloe L, Rocco ML, Balzamino BO, Micera A. Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.ae Nerve Growth Factor: A Focus on Neuroscience and Therapy. Vol. 13, Current Neuropharmacology. 2015.

92. Yang T, Nie Z, Shu H, Kuang Y, Chen X, Cheng J, et al. The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. Vol. 14, Frontiers in Cellular Neuroscience. Frontiers Media S.A.; 2020.

93. Korte M, CARROLLtt P, Wolf E, Brem G, THOENENt Han, Bonhoeffer Tob, et al. Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor (neurotrophins/synaptic plasticity/gene targeting) and §Lehrstuhl fur. Vol. 92, Neurobiology. 1995.

94. Patterson SL, Abel T, Deuel TAS. Recombinant BDNF Rescues Deficits in Basal Synaptic Transmission and Hippocampal LTP in BDNF Knockout Mice. Vol. 16, Neuron. 1996.

95. Mu JS, Li WP, Yao ZB, Zhou XF. Deprivation of endogenous brain-derived neurotrophic factor results in impairment of spatial learning and memory in adult rats [Internet]. Vol. 835, Brain Research. 1999. Available from: www.elsevier.comrlocaterbres

96. Alomari MA, Khabour OF, Alzoubi KH, Alzubi MA. Forced and voluntary exercises equally improve spatial learning and memory and hippocampal BDNF levels. Behavioural Brain Research. 2013 Jun 5;247:34–9.

97. Taliaz D, Stall N, Dar DE, Zangen A. Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis. Mol Psychiatry. 2010 Jan;15(1):80–92.

98. Hu Y, Russek SJ. BDNF and the diseased nervous system: A delicate balance between adaptive and pathological processes of gene regulation. Vol. 105, Journal of Neurochemistry. 2008. p. 1–17.

99. Gui S, Liu Y, Pu J, Song X, Chen X, Chen W, et al. Comparative analysis of hippocampal transcriptional features between major depressive disorder patients and animal models. J Affect Disord. 2021 Oct 1;293:19–28.

100. Russo-Neustadt A, Ha T, Ramirez R, Kesslak JP. Physical activity-antidepressant treatment combination: impact on brain-derived neurotrophic factor and behavior in an animal model [Internet]. Vol. 120, Behavioural Brain Research. 2001. Available from: www.elsevier.com

101. Roth S, Zhang SJ, Chiu J, Wirth EK, Schweizer U. Development of a serum-free supplement for primary neuron culture reveals the interplay of selenium and vitamin E in neuronal survival. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 2010 Apr;24(2):130–7.

102. Seo MK, Lee CH, Cho HY, Lee JG, Lee BJ, Kim JE, et al. Effects of antidepressant drugs on synaptic protein levels and dendritic outgrowth in hippocampal neuronal cultures. Neuropharmacology. 2014 Apr 1;79:222–33.

103. McMillan R, Muthukumaraswamy SD. The neurophysiology of ketamine: An integrative review. Vol. 31, Reviews in the Neurosciences. De Gruyter; 2020. p. 457–503.

104. Matveychuk D, Thomas RK, Swainson J, Khullar A, MacKay MA, Baker GB, et al. Ketamine as an antidepressant: overview of its mechanisms of action and potential predictive biomarkers. Ther Adv Psychopharmacol. 2020 Jan;10:204512532091665.

105. Pérez-Esparza R, Kobayashi-Romero LF, García Mendoza AM, Lamas-Aguilar RM, Vargas Sosa M, Encarnación-Martínez M, et al. Ketamina, un nuevo agente terapéutico para la depresión. Revista de la Facultad de Medicina. 2020 Jan 25;63(1):6–13.

106. Yang Y, Ju W, Zhang H, Sun L. Effect of ketamine on LTP and NMDAR EPSC in hippocampus of the chronic social defeat stress mice model of depression. Front Behav Neurosci. 2018 Oct 9;12.

107. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. Biol Psychiatry. 2005 May 1;57(9):1068–72.

108. Kim YK, Lee HP, Won SD, Park EY, Lee HY, Lee BH, et al. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007 Jan 30;31(1):78–85.

109. Rojas PS, Fritsch R, Rojas RA, Jara P, Fiedler JL. Serum brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoid receptor levels in lymphocytes as markers of antidepressant response in major depressive patients: A pilot study. Psychiatry Res. 2011 Sep 30;189(2):239–45.

110. Connor B, Dragunow M. The role of neuronal growth factors in neurodegenerative disorders of the human brain. Vol. 27, Brain Research Reviews.

111. Connor B, Young D, Yan Q, Faull RLM, Synek B, Dragunow M. Brain-derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease. Vol. 49, Molecular Brain Research. 1997.

112. Phillips HS, Hains JM, Armanini M, Laramee GR, Johnson SA, Winslow JW. BDNF mRNA Is Decreased in the Hippocampus of Individuals with Alzheimer's Disease. Vol. 7, Neuron. 1991.

113. Tsai SJ. Brain-derived neurotrophic factor: A bridge between major depression and Alzheimer's disease? Vol. 61, Medical Hypotheses. Churchill Livingstone; 2003. p. 110–3.

114. Jaggar M, Fanibunda SE, Ghosh S, Duman RS, Vaidya VA. The neurotrophic hypothesis of depression revisited: New insights and therapeutic implications. In: Neurobiology of Depression: Road to Novel Therapeutics. Elsevier; 2019. p. 43–62.

115. Singhal G, Baune BT. Microglia: An interface between the loss of neuroplasticity and depression. Vol. 11, Frontiers in Cellular Neuroscience. Frontiers Media S.A.; 2017.

116. Williamson LLCLW, Yin H. Neuroimmune Signaling in the Hippocampus: Mechanisms of Risk and Resilience.

117. Chesnokova V, Pechnick RN, Wawrowsky K. Chronic peripheral inflammation, hippocampal neurogenesis, and behavior. Vol. 58, Brain, Behavior, and Immunity. Academic Press Inc.; 2016. p. 1–8.

118. Kronfol Z, Remick DG, Brain Ziad Kronfol T. 683 Reviews and Overviews Cytokines and the Brain: Implications for Clinical Psychiatry. Vol. 157, Am J Psychiatry. 2000.

119. Rossol M, Heine H, Meusch U, Quandt D, Klein C, Sweet MJ, et al. LPS-Induced Cytokine Production in Human Monocytes and Macrophages. Vol. 31, Critical Reviews ™ in Immunology. 2011.

120. Layd S, Parnet P, Goujon E, Dantzer R. Peripheral administration of lipopolysaccharide induces the expression of cytokine transcripts in the brain and pituitary of mice. Vol. 27, Molecular Brain Research. 1994.

121. Harden LM, du Plessis I, Poole S, Laburn HP. Interleukin-6 and leptin mediate lipopolysaccharide-induced fever and sickness behavior. Physiol Behav. 2006 Sep 30;89(2):146–55.

122. Guan XT, Lin WJ, Tang MM. Comparison of stress-induced and LPS-induced depressive-like behaviors and the alterations of central proinflammatory cytokines mRNA in rats. Psych J. 2015 Sep 1;4(3):113–22.

123. Mograbi KDM, Suchecki D, da Silva SG, Covolan L, Hamani C. Chronic unpredictable restraint stress increases hippocampal pro-inflammatory cytokines and decreases motivated behavior in rats. Stress. 2020 Jul 3;23(4):427–36.

124. Zou W, Feng R, Yang Y. Changes in the serum levels of inflammatory cytokines in antidepressant drug-naïve patients with major depression. PLoS One. 2019 Jul 1;13(6).

125. Wojtowicz JM, Kee N. BrdU assay for neurogenesis in rodents. Nat Protoc. 2006 Aug;1(3):1399–405.

126. Perez-Dominguez M, Ávila-Muñoz E, Domínguez-Rivas E, Zepeda A. The detrimental effects of lipopolysaccharide-induced neuroinflammation on adult hippocampal neurogenesis depend on the duration of the pro-inflammatory response. Neural Regen Res. 2019 May 1;14(5):817–25.

127. Valliè L, Campbell IL, Gage FH, Sawchenko PE. Reduced Hippocampal Neurogenesis in Adult Transgenic Mice with Chronic Astrocytic Production of Interleukin-6. 2002.

128. Interfield SW, Enter LM. DERMATOLOGIC THERAPY Infliximab L AURA. Dermatol Ther. 2004;17:409–26.

129. Şahin TD, Karson A, Balci F, Yazir Y, Bayramgürler D, Utkan T. TNF-alpha inhibition prevents cognitive decline and maintains hippocampal BDNF levels in the unpredictable chronic mild stress rat model of depression. Behavioural Brain Research. 2015 Oct 1;292:233–40.

130. Shen Y, Connor TJ, Nolan Y, Kelly JP, Leonard BE. DIFFERENTIAL EFFECT OF CHRONIC ANTIDEPRESSANT TREATMENTS ON LIPOPOLYSACCHARIDE-INDUCED DEPRESSIVE-LIKE BEHAVIOURAL SYMPTOMS IN THE RAT. Vol. 65, Life Sciences. 1999.

131. Hwang J, Zheng LT, Ock J, Lee MG, Kim SH, Lee HW, et al. Inhibition of glial inflammatory activation and neurotoxicity by tricyclic antidepressants. Neuropharmacology. 2008 Oct;55(5):826–34.

132. Basterzi AD, Aydemir Ç, Kisa C, Aksaray S, Tuzer V, Yazici K, et al. IL-6 levels decrease with SSRI treatment in patients with major depression. Hum Psychopharmacol. 2005 Oct;20(7):473–6.

133. Young JJ, Bruno D, Pomara N. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. Vol. 169, Journal of Affective Disorders. Elsevier B.V.; 2014. p. 15–20.

134. Castanon N, Leonard BE, Neveu PJ, Yirmiya R. Effects of antidepressants on cytokine production and actions [Internet]. 2002. Available from: www.academicpress.com